

Одобен
Объединенной комиссией
по качеству медицинских услуг
Министерства здравоохранения
Республики Казахстан
от «15» сентября 2017 года
Протокол №27

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРОТОКОЛ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ

ДИАБЕТИЧЕСКАЯ ФЕТОПАТИЯ

1. ВВОДНАЯ ЧАСТЬ

1.1 Код(ы) МКБ-10:

МКБ-10	
Код	Название
P70.0	Синдром новорожденного от матери с гестационным диабетом
P70.1	Синдром новорожденного от матери, страдающей диабетом

1.2 Дата разработки/пересмотра протокола: 2017 год.

1.3 Сокращения, используемые в протоколе:

Ht	–	гематокрит
Mg	–	магний
ГД	–	гестационный диабет
ДФ	–	диабетическая фетопатия
ЗВУР	–	задержка внутриутробного развития
КОС	–	кислотно-основное состояние
МКБ	–	международная классификация болезней
ОПН	–	отделение патологии новорожденных
ОРИТН	–	отделение реанимации и интенсивной терапии
РДСН	–	респираторный дистресс новорожденных
Са	–	кальций
СД	–	сахарный диабет
УГК	–	уровень глюкозы в крови
УЗИ	–	ультразвуковое исследование
ЦНС	–	центральная нервная система
ЭКГ	–	электрокардиограмма
Эхо-КГ	–	ультразвуковое исследование сердца

1.4 Пользователи протокола: неонатологи, педиатры, акушеры-гинекологи.

1.5 Категория пациентов: новорожденные дети.

1.6 Шкала уровня доказательности:

А	Высококачественный мета-анализ, систематический обзор РКИ или крупное РКИ с очень низкой вероятностью (++) систематической ошибки, результаты которых могут быть распространены на соответствующую популяцию.
В	Высококачественный (++) систематический обзор когортных или исследований случай-контроль или высококачественное (++) когортное или исследование случай-контроль с очень низким риском систематической ошибки или РКИ с невысоким (+) риском систематической ошибки, результаты которых могут быть распространены на соответствующую популяцию.
С	Когортное, или исследование случай-контроль, или контролируемое исследование без рандомизации с невысоким риском систематической ошибки (+), результаты которых могут быть распространены на соответствующую популяцию или РКИ с очень низким или невысоким риском систематической ошибки (++) или (+), результаты которых не могут быть непосредственно распространены на соответствующую популяцию.
D	Описание серии случаев или неконтролируемое исследование или мнение экспертов.
GPP	Наилучшая клиническая практика.

1.7 Определение: Диабетическая фетопатия – заболевание неонатального периода, развивающееся у новорожденных, матери которых страдают сахарным диабетом или гестационным диабетом, и характеризующееся полисистемным поражением, метаболическими и эндокринными дисфункциями [2].

1.8 Классификация: не разработана.

Выделяют два симптомокомплекса:

- **диабетическая эмбриофетопатия** – клинико-лабораторный симптомокомплекс, развивающийся у новорожденных от матерей, страдающих сахарным или гестационным диабетом и включающий, кроме характерного внешнего вида, пороки развития;
- **диабетическая фетопатия** – клинико-лабораторный симптомокомплекс, развивающийся у новорожденных от матерей, страдающих сахарным или гестационным диабетом и не сопровождающийся пороками развития.

2. МЕТОДЫ, ПОДХОДЫ И ПРОЦЕДУРЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ

Диагностические критерии:

2.1 Жалобы и анамнез:

- **инсулинозависимый диабет (СД I типа)** у матери во время беременности, как правило, протекает с осложнениями – периоды гипергликемии и кетоацидоза сменяются периодами гипогликемии, прогрессируют сосудистые поражения;

- у 1/3-1/2 женщин с СД беременность протекает с гестозом и другими осложнениями;
- у беременных с сосудистыми осложнениями, как правило, развивается маточно-плацентарная недостаточность, и плод соответственно развивается в условиях хронической гипоксии.

2.2 Физикальное обследование:

- макросомия – рождение ребенка с массой тела более 4000 г при доношенной беременности или > 90 перцентиля по таблицам внутриматочного роста плода;
- по внешнему виду новорожденные с ДФ напоминают больных с синдромом Кушинга: при длинном ожиревшем туловище, конечности кажутся короткими и тонкими, а на фоне широкой грудной клетки голова – маленькой; лицо лунообразное, с выступающими полными щеками, кожные покровы ярко-красного цвета или багрового оттенка, периферический (кистей и стоп) и периоральный цианоз, обильный волосной покров на голове, а также темный пушок на плечах, ушных раковинах, иногда на спине, нередко имеются отеки на спине, реже на конечностях;
- синдром каудальной дискинезии (отсутствие или гипоплазия крестца и копчика, а иногда и поясничных позвонков, недоразвитие бедренных костей), пороки развития мозга, обратное расположение органов, удвоение мочеточников, аплазия почек, ВПС (транспозиция магистральных сосудов), аненцефалия.

2.3 Основные проблемы у новорожденных, родившихся у матерей с сахарным диабетом:

- асфиксия, родовая травма, респираторный дистресс синдром, кардиомегалия, кардиопатия, полицитемия стойкая гипогликемия, гипокалиеимия, гипوماгниеимия, гипербилирубинемия;
- тромбгеморрагический синдром из-за: полицитемии, способствующей развитию гипервязкости крови и сладж-синдрома, особенно в условиях гипоксии; это обуславливает нарушение микроциркуляции, повышающей риск гипоксически-ишемических поражений ЦНС, способствует развитию язвенно-некротического энтероколита и дыхательных нарушений, тромбоза сосудов почек, тромбоза печёночных вен.

2.4 Лабораторные исследования:

В клиническом анализе крови – полицитемия;

Биохимический анализ крови:

- уровень глюкозы снижается менее 2,2 ммоль/л;
- NB!** Определение уровень глюкозы в крови через 30-60 минут после рождения и в течение первых 3-х суток – через каждые 3-4 часа, далее до 6 дня 1 раз в день перед кормлением.
- при затянувшейся желтухе – непрямая гипербилирубинемия;
 - возможны гипокальциемия (снижение уровня кальция в сыворотке крови менее 2,0 ммоль/л у доношенных и 1,75 ммоль/л – у недоношенных новорожденных или снижение уровня ионизированного кальция в сыворотке крови менее 0,75-0,87 ммоль/л у доношенных и менее 0,62-0,75 ммоль/л – у недоношенных новорожденных);

- гипوماгнемия (снижение уровня магния в сыворотке крови менее 0,66 ммоль/л);
- КОС крови: декомпенсированный метаболический ацидоз.

2.5 Инструментальные исследования:

- ЭХО-КГ и ЭКГ – при подозрении на кардиопатию и ВПС;
- рентгенограмма легких при развитии дыхательных нарушений, сердца (других частей тела по необходимости).

Показания для консультации специалистов: при диагностике пороков развития сердца, почек, патологии ЦНС и др., новорожденного обследуют кардиолог, невролог, нефролог для обсуждения тактики ведения. При необходимости привлекают эндокринолога.

2.6 Дифференциальный диагноз и обоснование дополнительных исследований:

Диагноз	Обоснование для дифференциальной диагностики	Обследования	Критерии исключения диагноза ДФ
Транзиторная гипогликемия. К этому состоянию могут привести гестозы и резус-сенсibilизация вследствие глубокого нарушения фетоплацентарного метаболизма и преимущественного использования плодом эндогенной глюкозы. Транзиторную гипогликемию можно ожидать при недоношенности, при ЗВУР, у двоен, при асфиксии и переохлаждении в родах, внутричерепной родовой травме, СДР, ГБН, ядерной	Гипогликемия, нарушения дыхания, судороги	Анамнез беременности и родов Уровень гликемии	Отсутствие указаний на диабет у матери до беременности или развитие гестационного диабета при данной беременности При диабетической фетопатии гипогликемия определяется уже в первые 2-6 часов после рождения (ранняя неонатальная гипогликемия), тогда как в остальных ситуациях несколько позже — в интервале 12-36 часов после рождения, чаще к концу первых суток (транзиторная гипогликемия). Решающим диагностическим признаком, помимо определения уровня глюкозы в крови, является исчезновение симптомов после введения глюкозы при транзиторной гипогликемии.

желтухе.			
Сепсис	Гипогликемия, обусловленная сепсисом	<ul style="list-style-type: none"> • Анамнез беременности и родов • Бакпосев крови • ОАК • СРБ <p>Рентгенография органов грудной клетки;</p>	<p>В анамнезе наличие хориоамнионита, длительного безводного периода (более 18 часов), бессимптомная бактериурия, выявление стрептококка группы В из родовых путей, температура во время родов.</p> <p>В ОАК признаки воспаления: лейкоцитоз/лейкопения, лейкоцитарный индекс более 0,2, СОЭ более 10 мм/час на первой неделе или более 15 мм/час на второй неделе; Стойкая гипоксемия; СРБ более 1 мг/дл или более 10 мг/л.</p>
Гликогенозы —синдромы, обусловленные наследственным и дефектами ферментов, участвующих в синтезе или расщеплении гликогена и, как следствие — развитие гипогликемии. В первые дни после рождения гипогликемия может развиваться при гликогенозе I типа (болезнь Гирке), которая обусловлена дефицитом фруктозо-1,6-дифосфатазы и при гликогенозе II типа (болезнь Помпе)	Гипогликемия, возможно развитие гипогликемической комы с судорогами, проблемы с дыханием из-за обменных нарушений.	Наследственный анамнез родителей. Уровень глюкозы, лактата, мочевой кислоты и активность трансаминаз натошак	Гликемическая, лактатемическая кривые -«золотым стандартом» диагностики гликогеноза служит определение активности фермента в ткани печени, кишечника, почки или в лейкоцитах крови, биопсия печени без возможности осуществить энзимную диагностику показана только в сомнительных случаях;

3. ТАКТИКА ЛЕЧЕНИЯ НА АМБУЛАТОРНОМ УРОВНЕ: нет.

4. ПОКАЗАНИЯ ДЛЯ ГОСПИТАЛИЗАЦИИ С УКАЗАНИЕМ ТИПА ГОСПИТАЛИЗАЦИИ:

4.1 Показания для плановой госпитализации: беременные с сахарным или гестационным диабетом госпитализируются на роды в родовспомогательный стационар 3-го уровня.

4.2 Показания для экстренной госпитализации: смотрите протокол по ведению беременности у женщин с сахарным или гестационным диабетом.

5. ТАКТИКА ЛЕЧЕНИЯ НА СТАЦИОНАРНОМ УРОВНЕ:

5.1 Карта наблюдения пациента, маршрутизация пациента

– В случае обращения беременной женщины, страдающей сахарным диабетом или гестационным диабетом в родовспомогательную организацию 1-го или 2-го уровней, вызвать транспортную бригаду и перевести ее с плодом *in utero* в родовспомогательную организацию 3-го уровня.

– Ребенок, родившийся у беременной с указанной патологией, в случае реализации проблем (см. п.2.3) из родильного зала переводится ОРИТН, либо в ОПН (палата интенсивной терапии) в зависимости от тяжести состояния.

5.2 Немедикаментозное лечение:

- обеспечить теплый родильный зал (температура воздуха $\geq 25^{\circ}\text{C}$);
- принять ребенка в теплые сухие пеленки, положить на живот матери, обсушить, оценить его состояние;
- в случае рождения ребенка в асфиксии – отделить от матери, поместить под источник лучистого тепла, провести реанимационные мероприятия (см. клинический протокол «Асфиксия при рождении»);
- при наличии затрудненного дыхания – обеспечить постоянное положительное давление в дыхательных путях СРАР и перевести в ОРИТН.
- если при рождении ребенок не нуждается в реанимационных мероприятиях, его следует положить на живот матери, обеспечить контакт кожа к коже и раннее начало грудного вскармливания;
- если уровень глюкозы через 30-60 минут после рождения более 2,2 ммоль/л, ребенку обеспечивают грудное вскармливание через каждые 2 часа без ночного перерыва;
- если ребенок не берет грудь, или по каким-либо причинам не может быть приложен к груди, его кормят сцеженным материнским грудным молоком любым альтернативным методом (с помощью чашки, ложки, шприца, зонда) через каждые 2 часа без ночного перерыва;
- при тяжелом состоянии ребенка – проводится парентеральное питание.

5.3 Медикаментозное лечение:

- Соблюдайте температурный режим и контакт кожа к коже
- Начните кормить в первый час жизни, рекомендуется грудное вскармливание, кормите долго и часто, как хочет ребенок.
- Измерьте уровень глюкозы в крови (УГК) через 30-60 минут после рождения.

УГК

- Доношенный ≥ 2 ммоль/л
- Недоношенный $\geq 2,6$ ммоль/л

- Продолжать кормить каждые 2- часа
- Мониторинг за УГК перед кормлением

УГК $\geq 2,6$ ммоль/л

- Продолжать кормление каждые 2-3 часа
- Мониторинг за УГК перед кормлением

- УГК > 2 ммоль/л, но $< 2,6$ ммоль/л – продолжить в/в капельную инфузию.
- Повторить ГК ч-з 3 часа
- 4 последующих УГК более 2,6 ммоль/л

Прекратить контроль УГК

УГК

- Доношенный $\geq 1,5-1,9$ ммоль/л
- Недоношенный $\geq 1,5-2,5$ ммоль/л

- Немедленно внутривенно болюсно ввести 2 мл 10% раствора глюкозы и далее в/в капельная инфузия 10% глюкозы в объеме суточной потребности согласно возрасту ребенка.

Через 30 мин. УГК $\geq 1,5 - 2,0$ ммоль/л

Повторить болюсное введение глюкозы и далее продолжить в/в капельную инфузию 10% глюкозы.

При отсутствии эффекта от введения глюкозы в течение 6 часов – использовать гормональные антагонисты инсулина – глюкагон в дозе 0,1 мг/кг или 0,25-0,5 мл внутримышечно.

При отсутствии эффекта, особенно при сочетании с надпочечниковой недостаточностью, применяют гидрокортизон 5-10 мг/кг/сут. или преднизолон 2-3 мг/кг/сут. до стабилизации состояния.

- Если глюкометр показывает $< X.X$, предполагается что уровень ГК $< 1,5$ ммоль/л и проверить ГК в анализе КОС и в лаборатории
- Новорожденного с симптомом гипогликемии или с уровнем $< 1,5$ ммоль/л необходимо перевести в отделение патологии новорожденных/ПИТ для инфузии 10% глюкозы

Перечень основных лекарственных средств (имеющих 100% вероятность применения):

Лекарственная группа	Лекарственные средства	Показания	Уровень доказательности
	10% раствор декстрозы	Уровень гликемии у доношенного $\geq 1,5-1,9$ ммоль/л и у недоношенного $\geq 1,5-2,5$ ммоль/л	А

Перечень дополнительных лекарственных средств (менее 100% вероятности применения)

Лекарственная группа	Лекарственные средства	Показания	Уровень доказательности
Гормональные антагонисты инсулина	Глюкагон в дозе 0,1 мг/кг или 0,25-0,5 мл внутримышечно	Отсутствие эффекта от введения глюкозы в течение 6 часов.	
	Гидрокортизон 5-10 мг/кг/сут или преднизолон 2-3 мг/кг/сут до стабилизации состояния.	при отсутствии эффекта после введения глюкагона	

5.4 Хирургическое вмешательство:

- при наличии тяжелого врожденного порока сердца или другой врожденной патологии, требующих хирургического вмешательства.

5.5 Дальнейшее ведение:

- при интеркуррентных заболеваниях необходимо определять сахар в крови и моче, 1 раз в год проводить стандартный тест на толерантность к глюкозе.
- NB! У детей с диабетической фетопатией, не имеющих врожденных пороков, к 2-3 месяцам происходит полное обратное развитие признаков фетопатии. Вероятность заболевания сахарным диабетом в дальнейшем невысокая, отмечается склонность детей к ожирению. Существует риск органического повреждения нервной системы в связи с гипогликемией. Минимальная мозговая дисфункция диагностируется в

последующем у 1/3-1/4 детей, функциональные изменения со стороны сердечно-сосудистой системы — у 1/2.

6. Индикаторы эффективности лечения:

- нормализация уровня глюкозы в крови на 6-7 сутки;
- отсутствие симптомов дыхательных нарушений, сердечной недостаточности, полицитемии, гипербилирубинемии.

7. ОРГАНИЗАЦИОННЫЕ АСПЕКТЫ ПРОТОКОЛА:

7.1 Список разработчиков протокола с указанием квалификационных данных:

- 1) Чувакова Тамара Курмангалиевна – доктор медицинских наук, профессор, ведущий научный сотрудник, консультант отделения неонатологии РГКП «Научный центр педиатрии и детской хирургии».
- 2) Карин Бектурган Тынымбаевич – руководитель отделения неонатологии АО «Национальный научный центр материнства и детства».
- 3) Табаров Адлет Берикболович – клинический фармаколог, начальник отдела инновационного менеджмента РГП на ПХВ «Больница медицинского центра Управление делами Президента Республики Казахстан».

7.2 Указание на отсутствие конфликта интересов: конфликт отсутствует.

7.3 Рецензенты: Джаксалыкова Куляш Каликановна – доктор медицинских наук, профессор кафедры семейной медицины АО «Медицинский университет Астана».

7.4 Указание условий пересмотра протокола: Пересмотр протокола через 5 лет после его опубликования и с даты его вступления в действие или при наличии новых методов с уровнем доказательности.

7.1 Список использованной литературы:

- 1) UNICEF, UK Baby Friendly Initiative. Guidance on the development of policies and guidelines for the prevention and management of hypoglycaemia of the newborn. 2011 [cited 2013 April 02]. Available from: <http://www.unicef.org.uk/BabyFriendly/Resources/Guidance-for-HealthProfessionals/Writingpolicies-and-guidelines/Best-practice-standards-for-neonatal-units/>.
- 2) American Academy of Pediatrics, Adamkin DH, Committee on fetus and newborn. Clinical report –postnatal glucose homeostasis in late-preterm and term infants. Pediatrics. 2011 [cited 2013 April 02]; 127(3):575-9. Available from: www.pediatrics.org/cgi/doi/10.1542/peds.2010-3851.
- 3) Hay WW, Raju TN, Higgins RD, Kalhan SC, Devaskar SU. Knowledge gaps and research needs for understanding and treating neonatal hypoglycemia: workshop report from Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development. The Journal of Pediatrics. 2009; 155(5):612-7.

- 4) Cornblath M, Hawdon JM, Williams AF, Aynsley-Green A, Ward-Platt MP, Schwartz R, et al. Controversies regarding definition of neonatal hypoglycemia: suggested operational thresholds. *Pediatrics*. 2000; 105(5):1141-5.
- 5) Koh TH, Eyre JA, Aynsley-Green A. Neonatal hypoglycaemia – the controversy regarding definition. *Archives of Disease in Childhood*. 1988; 63:1386-98.
- 6) Davies MW, Cartwright D. Hypoglycaemia. In: Davies MW, Cartwright D, Ingliss GDT, editors. *Pocket Notes on Neonatology*. 2nd ed. Marrickville: Churchill Livingstone; 2008.
- 7) Nuntnarumit P, Chittamma A, Pongmee P, Tangnoo A, Goonthon S. Clinical performance of the new glucometer in the nursery and neonatal intensive care unit. *Pediatrics International*. 2011; 53:218-23.
- 8) Makaya T, Memmott A, Bustani P. Point of care glucose monitoring on the neonatal unit. *Journal of Paediatrics and Child Health*. 2012; 48(4):342-6.
- 9) Thomas A, Sall S, Roberts C, Drayton M, DuBois J, Clampitt R. An evaluation of the analytical performance of a new-generation hospital-based glucose meter and an assessment of its clinical reliability in a neonatal care unit. *Point of care*. 2009; 8(2):186-91.
- 10) Australian Commission on Safety and Quality in Health Care. National consensus statement: essential elements for recognising and responding to clinical deterioration. Sydney: ACSQHC; 2010.
- 11) Deshpande S, Platt MW. The investigation and management of neonatal hypoglycaemia. *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine*. 2005; 10(4):351-61.
- 12) Williams AF. Neonatal hypoglycaemia: clinical and legal aspects. *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine*. 2005; 10(4):363-8.
- 13) World Health Organization, Williams AF. Hypoglycaemia of the newborn: review of the literature. Geneva: World Health Organization; 1997.
- 14) Aynsley-Green A, Hussain K, Hall J, Saudubray JM, Nihoul-Fékété C, De Lonlay-Debeney P, et al. Practical management of hyperinsulinism in infancy. *Archives of Disease in Childhood. Fetal and Neonatal Edition*. 2000; 82(2):F98-107.
- 15) Wight N, Marinelli KA, The Academy of Breastfeeding Medicine Protocol Committee. ABM Clinical Protocol # 1: Guidelines for glucose monitoring and treatment of hypoglycaemia in breastfed neonates. *Breastfeeding Medicine*. 2006; 1(3):178-84.
- 16) Canadian Paediatric Society. Position statement (FN 2004-01). Screening guidelines for newborns at risk for low blood glucose. *Paediatrics and Child Health*. 2004; 9(10):723-9.
- 17) Hey E. Neonatal formulary: drug use in pregnancy and the first year of life. 5th ed. Carlton: Blackwell Publishing Ltd; 2007.