

Гормональные, электролитные нарушения и особенности гемостаза у доношенных новорожденных детей от матерей с гестационным сахарным диабетом

Михалев Е.В., Шанина О.М., Саприна Т.В.

ГБОУ ВПО Сибирский государственный медицинский университет, Томск
(и.о. ректора — д.м.н., проф. О.С. Кобякова)

В статье представлены имеющиеся в мировой литературе данные о результатах исследований в области электролитных (кальций, магний), гормональных (инсулин, лептин) нарушений и особенностей гемостаза у доношенных новорожденных детей от матерей с гестационным сахарным диабетом (ГСД), а также гипотез и механизмов их развития. В данном обзоре описаны изменения в содержании глюкозы в крови у доношенных новорожденных детей от матерей с ГСД и их влияние на состояние ребенка. Кроме известных факторов, ведущих к развитию макросомии и другим метаболическим нарушениям у доношенных новорожденных, рассматривается вопрос о роли лептина — пептидного гормона, регулирующего энергетический обмен. Снижение концентрации лептина ведет к развитию ожирения. Лептин влияет на развитие мозга новорожденного, что может привести к позднему дефициту познавательной функции у детей от матерей с ГСД.

Данный обзор обобщает и систематизирует имеющиеся в мировой литературе данные о результатах исследований в области электролитных и гормональных нарушений и особенностей гемостаза у доношенных детей от матерей с ГСД, а также гипотез и механизмов их развития. Обсуждаются протоколы обследования новорожденных, родившихся у матерей с ГСД, а также своевременной и патогенетически обоснованной комплексной терапии для снижения риска развития заболеваний у ребенка в будущем.

Ключевые слова: доношенный новорожденный; магний; кальций; глюкоза; лептин; инсулин; гемостаз; гестационный сахарный диабет

Hemostasis regulation and metabolic (hormonal, electrolyte) disturbances in term newborns from women with gestational diabetes

Shanina O.M., Mikhalev E.V., Saprina T.V.

Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation

The article reviews the available data on investigations in the field of electrolyte (calcium, magnesium), hormonal (insulin, leptin) and hemostasis disturbances in term newborns from women with gestational diabetes; possible mechanisms of their development are also highlighted. The review describes changes in blood glucose concentration in term newborns from women with gestational diabetes, and their impact on the child's condition. In addition to already known factors causing macrosomia and other metabolic disorders in term neonates, the role of leptin (peptide hormone that regulates energy metabolism) is quite discussable. Low leptin levels lead to the development of obesity. It is also confirmed, that leptin influences brain development of the newborn, leading to later cognitive deficits in children from women with GDM.

The aim of the review is to summarize the available data on investigations in the field of electrolyte (calcium, magnesium), hormonal (insulin, leptin) and hemostasis disturbances in term newborns from women with gestational diabetes.

Keywords: term newborn; magnesium; calcium; glucose; leptin; insulin; hemostasis; gestational diabetes

DOI: 10.14341/DM2015178-86

Гестационный сахарный диабет (ГСД) — гипергликемия, возникшая или впервые выявленная во время беременности, причем не исключается возможность того, что нарушение углеводного обмена могло предшествовать беременности, но оно не было установлено. Распространенность ГСД может варьировать от 1 до 14% (в среднем 7%), что зависит от анализируемой популяции женщин и частоты применения перораль-

ного глюкозотолерантного теста (ПГТТ), применяемого для диагностики заболевания [1]. Данное определение ГСД в Российской Федерации существовало до 2012 г., после анализа результатов крупного наблюдательного исследования НАРО подходы к диагностике и определению ГСД во многих странах, в том числе и в России, изменились.

Исследование «Гипергликемия и Неблагоприятный Исход Беременности» (НАРО, Hyperglycemia and Adverse

Таблица 1

Характеристика новорожденных детей от матерей с ГСД и частота исходов по данным исследования НАРО

Показатель	Концентрация глюкозы в плазме крови, ОР (95% ДИ)		
	Первичные конечные точки		
	Глюкоза натощак	Через 1 ч	Через 2 ч
Вес при рождении >90 центиля	1,38 (1,32–1,44)	1,46 (1,39–1,53)	1,38 (1,32–1,44)
Кесарево сечение	1,11 (1,06–1,15)	1,10 (1,06–1,15)	1,08 (1,03–1,12)
Гипогликемия	1,08 (0,98–1,19)	1,13 (1,03–1,26)	1,10 (1,00–1,12)
С-пептид пуповинной крови >90 центиля	1,55 (1,47–1,64)	1,46 (1,38–1,54)	1,37 (1,30–1,44)
Вторичные конечные точки			
Недоношенная беременность (до 37 недель гестации)	1,05 (0,99–1,11)	1,18 (1,12–1,25)	1,16 (1,10–1,23)
Дистоция плечиков или родовая травма	1,18 (1,04–1,33)	1,23 (1,09–1,38)	1,22 (1,09–1,37)
Интенсивный неонатальный уход	0,99 (0,94–1,05)	1,07 (1,02–1,13)	1,09 (1,03–1,14)
Гипербилирубинемия	1,00 (0,95–1,05)	1,11 (1,05–1,17)	1,08 (1,02–1,13)
Преэклампсия	1,21 (1,13–1,29)	1,28 (1,20–1,37)	1,28 (1,20–1,37)

Примечание: относительный риск рассчитывался в зависимости от коэффициента увеличения уровня глюкозы на 1 SD (0,4 ммоль/л) для плазмы натощак, на 1,7 ммоль/л для точки 1 час, на 1,3 ммоль/л – для 2-часовой точки глюкозотолерантного теста.

Pregnancy Outcomes) – это шестилетнее (2000–2006 гг.) международное исследование, в котором приняли участие примерно 25 000 беременных женщин из 15 центров в девяти странах. Оно проводилось для того, чтобы ответить на вопрос, какова взаимосвязь выраженности гипергликемии во время третьего триместра беременности с риском неблагоприятных исходов у ребенка. Основное внимание в исследовании было уделено развитию четырех первичных точек: массе тела при рождении (особенно макросомии), гиперинсулинемии у плода (оценивалась по уровню С-пептида >90 центиля), рождению при помощи кесарева сечения и развитию гипогликемии у новорожденного. Выраженность гипергликемии разделялась на 7 категорий как в отношении базальной гликемии, так в отношении гликемии через 1 и 2 ч ПГТТ. Гликемия натощак (менее 4,2 ммоль/л), через 1 ч (менее 5,8 ммоль/л) и через 2 ч (менее 4,0 ммоль/л) отнесена к 1-й категории, и риск неблагоприятных исходов при гликемии, соответствующей 1-й категории, был принят за базисный (ОР 1,0).

В данном исследовании показатель общей смертности плодов и новорожденных был низким (5,6 на 1000 новорожденных) и не был связан с уровнем гликемии матери. Тем не менее, была выявлена тесная линейная связь между повышенным уровнем глюкозы плазмы у матери и большими размерами ребенка (макросомия), связь, которая в значительной мере сохранилась после учета индекса массы тела матери, роста и возраста. Риск рождения ребенка с макросомией, а также с гиперинсулинемией, повышался двукратно уже при гипергликемии натощак, соответствующей 5-й категории (от 5,0 до 5,2 ммоль/л). Относительно других первичных и вторичных точек была отмечена также линейная связь со степенью гипергликемии у матери, и не было установлено порогового уровня для развития осложнений, так как риск повышался, уже начиная с гликемии 4,2 ммоль/л натощак [2].

Вес при рождении >90 центиля (ОР от 1,38 до 1,46) и уровень С-пептида пуповинной крови >90 центиля (ОР от 1,37 до 1,55) – это основные показатели, при которых вероятность повышения уровня глюкозы матери была самой высокой. Тем не менее, два первичных ре-

зультата (кесарево сечение и клиническая неонатальная гипогликемия) и пять вторичных (преждевременные роды, дистоция плечиков или родовая травма, интенсивный уход за новорожденными, гипербилирубинемия и преэклампсия) показали линейные связи с уровнем глюкозы матери натощак, через 1 ч и через 2 ч. В настоящее время доказано, что перечисленные выше осложнения встречаются у беременных женщин с существовавшим ранее или ГСД.

Все три показателя глюкозы материнской крови (натощак, через 1 ч и через 2 ч) имели влияние на степень повышения уровня С-пептида пуповинной крови новорожденного, однако уровень глюкозы, определенный натощак, являлся самым сильным ее предиктором [3]. Вследствие чего во многих системах здравоохранения были пересмотрены существующие подходы к скринингу и диагностике ГСД, в том числе и в России. Результатом нового консенсуса по диагностике и лечению ГСД стало внедрение нового подхода к диагностике ГСД в первом триместре по уровню глюкозы плазмы натощак (диагностический уровень >5,1 ммоль/л).

С учетом приказа Министерства здравоохранения РФ от 17.01.14 года №25н частота выявления ГСД возрастает. Какие же последствия будут регистрироваться у новорожденных при уровне глюкозы плазмы у матери >5,1 ммоль/л, пока изучено недостаточно.

Во время беременности, по мере созревания плаценты, постепенно нарастает состояние инсулинорезистентности (ИР). Основную роль в этом процессе играют фетоплацентарные гормоны (плацентарный лактоген и прогестерон) и гормоны матери (кортизол, эстрогены, пролактин), концентрация которых в крови также возрастает с увеличением сроков беременности. Частично этот процесс компенсируется повышением продукции и снижением клиренса эндогенного инсулина матери. ИР усугубляется увеличением калорийности принимаемой матерью пищи, снижением физической активности и прибавкой веса. При наличии эндогенных факторов, таких как наследственная предрасположенность к сахарному диабету 2 типа (СД2), ожирение и т.д., секреция ин-

сулина становится недостаточной для преодоления ИР, что и приводит к появлению гипергликемии.

Гипергликемия у матери способствует развитию диабетической фетопатии. Риск развития врожденных пороков развития и самопроизвольных абортов при ГСД такой же, как в общей популяции и не связан с декомпенсацией СД, так как часто ГСД развивается после завершения органогенеза у плода [4]. Декомпенсация ГСД может явиться причиной наступления перинатальной смерти. В группе беременных женщин с ГСД перинатальная смертность составляет 8,9/1000 [4].

Диабетическая фетопатия

Диабетическая фетопатия (ДФ) является одной из основных причин перинатальных потерь у женщин с ГСД. Она нередко обуславливает преждевременные роды, асфиксию при рождении, метаболические и другие нарушения адаптации новорожденных к внеутробной жизни и является наиболее частой причиной неонатальных болезней и смертности.

Основным субстратом для развития плода является глюкоза, которую плод получает от матери, так как синтезировать ее самостоятельно он не может. Глюкоза проникает к плоду посредством облегченной диффузии. Трансплацентарным переносчиком глюкозы у человека является GLUT-1. Так же беспрепятственно проникают через плаценту и кетоновые тела. Гипергликемия и кетонемия являются основными триггерными веществами в запуске механизма развития ДФ.

Сама по себе гипергликемия приводит к морфологическим изменениям формирующейся плаценты. Плацента увеличивается в размерах, за счет пролиферации цитотрофобласта, отека и фиброза стромы ворсин, разветвления и увеличения их общей поверхности. Снижение объема межворсинчатого пространства приводит к снижению кровотока в фетоплацентарном комплексе и к хронической гипоксии плода, которая и так развивается при высоком содержании HbA_{1c} (имеющего высокое сродство к кислороду) у матери.

Избыточное поступление глюкозы к плоду после 13-й недели беременности приводит к гипертрофии и гиперплазии его β -клеток. По данным экспериментальных и клинических наблюдений, это, в свою очередь, приводит к фетальной гиперинсулинемии, чем в основном и обусловлены дальнейшие патологические изменения, развивающиеся у плода. Так, в плазме пуповины и амниотической жидкости плодов с макросомией были обнаружены высокие уровни общего и связанного инсулина, С-пептида, инсулиноподобных факторов роста 1 и 2 [1].

По мнению Е.В. Андреевой [5], И.И. Евсюковой [6], С. Duncan [7], особенности фетоплацентарного комплекса и плацентарная недостаточность при ГСД ведут к дезорганизации гормонального статуса плода. В сочетании с хронической внутриутробной гипоксией дисорганогенез является причиной нарушения формирования и дифференцировки органов и тканей плода, а также становления их функций у новорожденного. Известно

также, что нарушения здоровья детей, родившихся у матерей с ГСД, персистируют и в последующие годы жизни [8]. Несмотря на то, что отдаленные последствия ГСД для потомства менее изучены, сообщения о возросшем числе случаев ожирения у подростков и об увеличении частоты манифестации СД в молодом возрасте являются впечатляющими [9].

Декомпенсация углеводного обмена у матери во время первых 2 триметров беременности может, наоборот, привести к истощению β -клеток плода, к гипoinsулинемии и впоследствии к развитию синдрома задержки внутриутробного роста плода (ВЗРП).

После 28-й недели беременности, когда у плода появляется возможность самостоятельно синтезировать триглицериды и формировать подкожную жировую клетчатку, фетальная гиперинсулинемия является основной причиной развития синдрома опережения внутриутробного развития плода вследствие стимулированной активации липогенеза у плода. При динамическом ультразвуковом исследовании (УЗИ) выявляется увеличение основных размеров плода в сравнении с реальным сроком гестации более чем на 2 недели, или >90 перцентиль по оценке таблиц динамики внутриутробного роста плода. Другими УЗ-признаками начинающейся ДФ являются: многоводие, диспропорция размеров плода, отечность тканей и подкожной жировой клетчатки, что также обусловлено гиперинсулинемией у плода вследствие декомпенсации СД матери.

На фоне хронической гипоксии повышается синтез фетального гемоглобина (HbF), имеющего большее сродство к кислороду и глюкозе в сравнении с HbA, что способствует усугублению гипоксии. Последняя является причиной увеличения эритропоэза у плода из-за значительной активации синтеза фетального эритропоэтина.

Развивается органомегалия, в основном за счет печени и селезенки. Имеет место значительная задержка формирования и развития легочной ткани у плода на фоне декомпенсации СД у матери.

Сама по себе декомпенсация СД во время 3-го триместра может явиться причиной перинатальных потерь. Транзиторные подъемы уровня гликемии у матери на 36–38 неделе беременности в течение дня перед приемами пищи более 7,8 ммоль/л (цельная капиллярная кровь) могут привести к антенатальной гибели плода [1].

Даже с введением скрининга и интенсивного лечения больных с ГСД число случаев осложнений у новорожденных, родившихся от матерей с ГСД, варьируется от 12 до 28% [10, 11, 12, 13]. Результаты исследований свидетельствуют о высокой частоте макросомии, поражений ЦНС, дыхательных и метаболических нарушений новорожденных, родившихся у матерей с ГСД [14, 15, 8, 16].

Диабетическая фетопатия является также основной причиной неонатальных заболеваний детей, рожденных от матерей с ГСД [12, 15, 17, 18]. Даже при доношенной беременности врачам-неонатологам приходится иметь дело с функционально и морфологически незрелыми новорожденными, часто требующими этапного лечения [9, 19].

К фенотипическим признакам ДФ при рождении ребенка относятся: макросомия, диспластическое ожи-

рение, лунообразное лицо, короткая шея, пастозность лица и уменьшение глазных щелей, гипертрихоз, общая пастозность тканей, отеки на ногах, пояснице, выраженный плечевой пояс, длинное туловище, короткие конечности, кардиомиопатия, гепатомегалия, спленомегалия. Такой ребенок внешне очень похож на больного с синдромом гиперкортицизма. Кроме характерных фенотипических признаков, у детей с ДФ наиболее распространенными осложнениями периода ранней адаптации являются: респираторный дистресс-синдром (РДС, 10–20%), гипогликемия (38–51%). Остальные осложнения включают: гипокальциемию (6%), иногда в сочетании с гипомagneмией, тромбоцитопению и другие адаптационные нарушения [20, 21].

Макросомия

Под макросомией принято понимать рождение ребенка весом более 4000 г при доношенной беременности или >90 перцентиле по таблицам внутриматочного роста плода при недоношенной беременности. Макросомия на фоне ГСД у матери встречается в 25–42% случаев по сравнению с 8–14% в общей популяции. Макросомия является причиной более частого родоразрешения путем кесарева сечения, а также родового травматизма. К родовым травмам, которые часто связаны с рождением крупного ребенка через естественные родовые пути, относятся перелом ключицы, паралич диафрагмального нерва, вывих плеча, паралич Эрба, пневмоторакс, повреждение головы, шеи и внутренних органов, асфиксия плода в родах. Асфиксия может привести к острым фатальным изменениям новорожденного: недостаточности функции легких, почек и центральной нервной системы [6, 22, 23].

Дыхательные расстройства

Респираторный дистресс-синдром (РДС) связан с незрелостью легких и является основной причиной наступления постнатальной смерти новорожденных от матери с ГСД. Риск развития РДС у таких детей в 5,6 раза выше, чем в общей популяции. Развитие синдрома прямо коррелирует со степенью компенсации СД у матери. Гипергликемия у матери и развивающаяся вследствие этого гиперинсулинемия плода приводят к дефициту сурфактанта и повышают риск РДС у новорожденных. Риск РДС увеличивается в 5 раз при родоразрешении беременной раньше 38 недели внутриутробного развития плода. Другими причинами дыхательных расстройств у новорожденных от матери с ГСД являются заболевания сердца, диафрагмальная грыжа, аспирация меконием, пневмомедиастинум, пневмоторакс и транзиторное тахипноэ.

Гипогликемия новорожденного

Гипергликемия матери является основной причиной фетальной гипергликемии, фетальной гиперинсулинемии и неонатальной гипогликемии. У таких новорожден-

ных снижены гликогенсинтетическая функция печени, глюконеогенез, а также секреция глюкагона. Гипогликемией новорожденных считается уровень глюкозы в цельной капиллярной крови <1,7 ммоль/л у недоношенных и <2,2 ммоль/л у доношенных детей [17].

Клиническими проявления гипогликемии новорожденных являются: необычный плач, апатия, апноэ, судороги, цианоз, гипотермия, гипотония, возбуждение, летаргия, тремор, тахипноэ, остановка сердца.

Уровень гликемии у матери во время родов >6,9 ммоль/л часто осложняется гипогликемией новорожденного, которая может развиваться уже через 30 минут после перевязки пуповины, персистировать в течение 48 ч после рождения или развиваться через 24 ч после рождения. Частота гипогликемии новорожденных варьирует от 21 до 60%, в то время как клинические симптомы гипогликемии присутствуют лишь у 25–30% новорожденных.

Некоторые осложнения беременности, будучи характерными не только для ГСД, тем не менее, чаще наблюдаются у женщин именно с данным заболеванием. Преэклампсия отмечается в 4 раза чаще даже при отсутствии предшествующих сосудистых осложнений. Чаще развиваются инфекции мочевых путей, преждевременный разрыв плодных оболочек и преждевременные роды. Последние осложнения, возможно, связаны с наличием многоводия и инфекцией. Макросомия плода, преэклампсия и нарушение функционального состояния плода являются показаниями к родоразрешению беременных с ГСД путем операции кесарева сечения. Чаще отмечается и послеродовое кровотечение, что может быть связано с перерастяжением матки при многоводии и крупными размерами плода [1, 18, 24].

Своевременное выявление ГСД и правильное лечение беременных резко уменьшают частоту развития осложнений беременности и родов, частоту проявлений ДФ и увеличивают вероятность рождения здорового ребенка. Поэтому беременные с ГСД и их новорожденные в настоящее время находятся в центре внимания акушеров, эндокринологов и неонатологов [20].

ГСД и нарушения содержания кальция, магния у новорожденных

Неонатальную гипокальциемию диагностируют при уровне кальция в сыворотке крови менее 2,0 ммоль/л (8,0 мг%) у доношенных и 1,75 ммоль/л (7,0 мг%) – у недоношенных новорожденных.

Гипокальциемию в течение первых двух дней жизни можно выявить примерно у 30% недоношенных или детей, родившихся в асфиксии (как правило, смешанной, т.е. асфиксии, развившейся на фоне внутриутробной гипоксии), и у 50% детей от матерей с СД, находящихся на инсулинотерапии.

Ранняя неонатальная гипокальциемия (развившаяся в первые 72 ч жизни) встречается у четырех групп детей: недоношенных; родившихся в асфиксии; от матерей с СД; от матерей, получающих противосудорожные препараты.

Прямого соответствия между уровнем кальция в сыворотке крови и клинической симптоматикой нет. Более того, ранняя неонатальная гипокальциемия протекает чаще малосимптомно или бессимптомно [17].

Так, в период с 2005 по 2006 гг. в Медицинском Центре Нью-Йорка было обследовано 90 новорожденных от матерей с ГСД. Средний уровень кальция в сыворотке крови составил $8,6 \pm 1,0$ мг/дл. Шесть новорожденных из этих 90 (6,6%) имели гипокальциемию первые 24 ч гестационного возраста. Средний уровень кальция у этих новорожденных был $7,26 \pm 0,4$ мг/дл. Только 1 новорожденному (1,1%) потребовалось лечение. Анализ уровня глюкозы крови матерей у 5 из 6 новорожденных с гипокальциемией (83%) показал отсутствие адекватного пренатального контроля за HbA_{1c} [25].

Гипомагниемия диагностируется при уровне магния в сыворотке или плазме крови менее чем 0,66 ммоль/л (1,6 мг%). Нормальный уровень магния в крови составляет 0,74–1,15 ммоль/л (1,8–2,8 мг%). Клинические проявления гипомагниемии возникают при концентрации магния в плазме или сыворотке крови меньшей, чем 0,5 ммоль/л (1,2 мг%). Частота обнаружения неонатальных гипомагниемий, по данным разных авторов, очень варьирует. Транзиторную неонатальную гипомагниемия (без или с клиническими проявлениями) выявляют примерно у 1/3–1/2 детей, родившихся в тяжелой асфиксии смешанного генеза (т.е. развившейся на фоне хронической внутриутробной гипоксии), от матерей с СД или гипо- и гиперпаратиреозом, у детей с задержкой внутриутробного развития. Гипомагниемия и гипокальциемия нередко развиваются одновременно.

Симптомокомплекс гипомагниемии напоминает клинику гипокальциемий: гипервозбудимость, тремор, мышечные подергивания или мышечные дрожания, ригидность мышц или гипотония, остановки дыхания, отеки, крик с высокочастотными компонентами, локальные или генерализованные тонические либо тонико-клонические судороги [17].

Практически у всех пациентов с СД отмечается гипомагниемия; потери усиливаются из-за нарушения процесса реабсорбции в почечных канальцах и снижения уровня магния в крови пропорционально повышению уровня глюкозы в моче.

Повышение уровня внутриклеточного кальция и снижение магния являются маркерами ИР, в то время как восстановление уровня магния в клетках сопровождается восстановлением чувствительности периферических тканей к инсулину и снижением гликемии [24].

С учетом всех перечисленных последствий гипокальциемии и гипомагниемии для новорожденного, требуется исследование этих показателей у новорожденных от матерей с ГСД.

ГСД и гипогликемия

Гиперинсулинемия плода, обусловленная развитием гипергликемии у матери, приводит к развитию гипогликемического состояния у новорожденного.

Это усугубляет неврологические расстройства и может в дальнейшем повлиять на развитие интеллекта ребенка.

В базе данных PubMed был выполнен научный поиск по заказу Национального института здравоохранения (НИН, США) и были проведены консультации французскими специалистами по проблеме необходимости мониторинга уровня гликемии у новорожденных детей от матерей с ГСД.

Систематический мониторинг уровня глюкозы в крови рекомендуется для новорожденных от матерей с инсулинзависимым ГСД или если младенцы считаются большими или маленькими для гестационного возраста. Систематический контроль глюкозы в крови не рекомендуется для детей от матерей с ГСД, корригируемым диетой, или при отсутствии отклонений в физическом развитии. Показания для перевода новорожденных детей от матерей с ГСД в отделение интенсивной терапии такие же, как для всех других новорожденных [26].

Целью исследования в Германии было определить, какие факторы у младенцев от матерей с СД способствуют развитию неонатальной гипогликемии. Анализ включал одновременную фиксацию уровня глюкозы крови, симптомы гипогликемии и осуществляемые мероприятия. Из 66 детей, которым проводился мониторинг гликемии, ни у одного не развилась симптоматическая гипогликемия и не было необходимости во внутривенном введении глюкозы. В первые 90 минут жизни регистрировались самые низкие показатели глюкозы крови (в среднем 3,01 ммоль/л). Риск снижения гликемии у новорожденного $< 1,7$ ммоль/л зависел от выраженности гиперинсулинемии, вызванной гипергликемией матери [27]. По-видимому, более жесткий контроль ГСД уменьшает риск симптоматической гипогликемии. Авторы делают вывод, что если мониторинг уровня глюкозы бессимптомных новорожденных и должен выполняться, то это необходимо только в течение первых 2 ч жизни [28].

В публикации неонатологов Барселоны приведен анализ уровня гликемии в первые сутки жизни новорожденных детей от матерей с ГСД. У новорожденных измерялась глюкоза капиллярной крови при рождении и через 1, 2, 4, 8, 12, 18, 24 ч после рождения. Глюкоза капиллярной крови была определена как нормальная (2,5 ммоль/л), гипогликемия легкой степени (2,2–2,4 ммоль/л), умеренная гипогликемия (1,6–2,1 ммоль/л) и тяжелая гипогликемия ($< 1,6$ ммоль/л). В данное исследование включено 190 новорожденных, результаты показали: у 23 (12,1%) развилась гипогликемия легкой степени, у 20 (10,5%) – умеренная и только у 5 (2,6%) – тяжелая. Часть новорожденных с гипогликемией были крупными к сроку гестации (29,3%) [29].

ГСД и инсулин

Беременность представляет собой физиологический стрессовый тест для β -клеток поджелудочной железы, являясь для организма «диабетогенным фактором». Синтез плацентой стероидных гормонов (плацентарного лак-

тогена, эстрогенов, прогестерона), а также повышение образования кортизола корой надпочечников при одновременном изменении метаболизма и тканевого эффекта инсулина, ускоренное разрушение инсулина почками и активизация инсулиназы плаценты приводят во время беременности к состоянию физиологической ИР с компенсаторной гиперинсулинемией. Последствием ИР и недостаточной секреции инсулина для ее преодоления является повышение концентрации в плазме крови глюкозы, свободных жирных кислот, некоторых аминокислот и кетонов. Каждый из этих показателей, в свою очередь, сопоставим с массой тела новорожденного и в некоторых случаях – с неблагоприятным исходом беременности [18].

По данным исследования Ижевской государственной медицинской академии, были выявлены следующие показатели содержания инсулина в крови у новорожденных от матерей с нормальной массой тела: в 1-е сутки жизни – $2,99 \pm 0,49$ мкЕД/мл, на 5–7-е сутки жизни – $3,81 \pm 1,21$ мкЕД/мл [30].

Еще одно исследование проводилось в г. Леон, Мексика (Department of Neonatology of the Hospital of Gynecology-Pediatrics) под руководством доктора Ma. Martha Vela-Huerta. Было исследовано 182 новорожденных (86 от матерей с СД и 96 от матерей без диабета) с гестационным возрастом 38,1 (0,81) и 39,1 (1,1) недель соответственно, $p=0,0001$. Вес при рождении составил 3372 г (± 375) у новорожденных от матерей с диабетом, 3268 г (± 315) у новорожденных контрольной группы, $p=0,06$. Все женщины с СД во время беременности получали инсулинотерапию. У 13 (15,1%) беременных был СД2, у остальных пациенток – ГСД. Инсулин в сыворотке пуповинной крови у новорожденных измеряли радиоиммунологическим методом [31].

Ma. Martha Vela-Huerta с соавт. получили более высокие уровни инсулина у детей от матерей с СД – 10,9 (7,2–17,5) мкЕД/мл, по сравнению с контрольной группой – 3,7 (2,1–6,9) мкЕД/мл, $p=0,0001$ [31].

ГСД и лептин

Лептин (от др.-греч. λεπτός – тонкий) – пептидный гормон, регулирующий энергетический обмен. Относится к адипокинам (гормонам жировой ткани). Снижение концентрации лептина ведет к развитию ожирения. Лептин рассматривается в качестве одного из факторов патогенеза СД2. Полагают, что лептин выполняет свою основную функцию в центральной нервной системе путем воздействия на аппетит и расход энергии. Данный гормон также может влиять на периферический метаболизм через взаимодействие с эффектами инсулина. Лептин, в первую очередь, производится адипоцитами, но во время беременности значительную долю этого гормона производит плацента. В 1994 г. Чжан с соавт. были первыми, кто идентифицировал ген ожирения мыши и его человеческий гомолог [32]. Полагали, что у взрослых лептин контролирует аппетит и последующее ожирение. Была обнаружена положительная

корреляция между концентрацией лептина и индексом массы тела (ИМТ) у грызунов, а также у худых и тучных взрослых людей. Несмотря на эти результаты у взрослых, влияние лептина на рост и развитие плода остается неясным. Лептин играет существенную роль в регуляции энергетического гомеостаза. Поэтому представляет интерес для изучения физиологии лептина в начале жизни, а также нарушения баланса гормона во время диабетической беременности с последствиями для потомства на протяжении всей жизни.

Во время беременности лептин производится материнской, фетальной жировой тканью и плацентой. Хотя плацента и способна синтезировать лептин, в настоящее время доступны данные, подтверждающие гипотезу, что лептин пуповинной крови образуется в жировой ткани плода. Доля лептина пуповинной крови по сравнению с лептином, произведенным плацентой, неизвестна. Okereke и др. использовали селективный плацентарный метод диффузии и сообщили, что около 95% лептина производится плацентой и выделяется в материнскую циркуляцию, в то время как только 5% идут в кровь плода. Также они обнаружили, что из фетальных жировых клеток выделяется матричная РНК лептина [33].

Лептин был найден в крови плода от матерей с нормальной и осложненной беременностью. Средний гестационный возраст у новорожденных детей из контрольной группы при родах был $39,1 \pm 1,1$ недель в сравнении с $38,6 \pm 1,3$ неделями для новорожденных от матерей с ГСД ($p=0,01$). Новорожденные мальчики имели значительно больший вес при рождении, чем девочки. Существенных различий в концентрации лептина пуповинной крови между мужским и женским полом новорожденных не было выявлено – $16,0 \pm 13,8$ нг/дл против $12,7 \pm 12,8$ нг/дл ($p=0,24$). Однако концентрация лептина в пуповинной крови была значительно выше у новорожденных от матерей с ГСД, чем в контрольной группе после коррекции показателей на массу тела детей – $18,1 \pm 16,2$ нг/дл против $10,9 \pm 9,5$ нг/дл ($p=0,02$) [33].

Ранняя (внутриутробная и постнатальная) среда обитания играет важную роль в программировании восприимчивости к хроническим заболеваниям в дальнейшей жизни. Новорожденные от матерей с ГСД входят в группу повышенного риска метаболических расстройств, ожирения и дефицита познавательной функции [34], что может быть связано с плохой внутриутробной средой. Лептин выступает в качестве важного гормона регулирования внутриутробного и раннего внематочного роста и развития ребенка, сильно изменяющегося во время диабетической беременности. Также лептин играет существенную роль в регуляции энергетического гомеостаза, потребления пищи и состава тела. В центральной нервной системе лептин оказывает нейротрофическое действие в критический период развития гиппокампа и действует как усилитель когнитивных функций. Поэтому представляет интерес исследование физиологии лептина в начале жизни. Текущие результаты показывают, что лептин в гиппокампе участвует в обработке информации и формировании памяти [35]. Низкие уровни

лептина могут быть причиной развития дефицита познавательной функции у детей [36].

Chen с соавт. предположили гипотезу, что плод у матери с ГСД развивается в условиях с аномально высоким уровнем лептина во внутриматочной среде. Развивающийся мозг плода (в том числе гиппокамп) испытывает адаптационные изменения при пониженной регуляции, в результате чего уменьшается количество рецепторов лептина и снижается скорость проведения сигнала. После изъятия плаценты неонатальный уровень лептина резко снижается. Сниженный уровень лептина не может нормально работать с пониженным количеством лептиновых рецепторов без экзогенного дополнения и, таким образом, влияет на развитие мозга новорожденного и, в частности, на формирование гиппокампа, что приводит к более позднему дефициту когнитивных функций новорожденных от матерей с ГСД [37].

Ma. Martha Vela-Huerta и др. измеряли уровень лептина в пуповинной крови новорожденных с помощью иммунорадиометрического анализа. Результаты получились следующие: 26,9 (25,2–30,5) нг/мл – уровень лептина у детей от матерей с СД, 18,9 (10,9–23,8) нг/мл – уровень лептина у детей от матерей без диабета, $p < 0,0001$.

С учетом полученных результатов авторы сделали вывод, что лептин может рассматриваться как маркер ожирения плода, даже если ребенок имел нормальную массу тела при рождении [31].

Взаимосвязь между лептином и инсулином в организме человека изучена недостаточно. Гиперинсулинемия может быть причиной лептинорезистентности. В литературе описано, что инсулин и лептин используют много одинаковых нейронов, одни и те же мессенджеры и одинаковые дистальные эфферентные волокна. В частности, инсулиновые и лептиновые рецепторы используют мессенджер инсулинового рецептора – субстрат 2 (СИР2). Его отсутствие вызывает ИР и ожирение [38]. Однако роль СИР 2 в проявлении ИР остается спорной [39, 40].

ГСД и нарушения гемостаза

Гемостаз представляет собой динамический процесс, начинающийся внутриутробно [41], где отмечены измеряемые уровни факторов свертывания, постепенно увеличивающиеся с возрастом. Причины развития этих дефектов гемостаза в неонатальном периоде все еще не выяснены [42].

Объем и количество тромбоцитов у новорожденных схожи со значениями у взрослых [43, 44, 45], но тромбоциты новорожденных демонстрируют неполноценность функций и гипореактивность.

Кроме того, недоношенные новорожденные показывают более низкий ответ тромбоцитов по сравнению с доношенными новорожденными [46]. Гипореактивность тромбоцитов может быть связана с временным нарушением процесса высвобождения плотных гранул тромбоцитов в неонатальном периоде [47, 48], с уменьшением числа рецепторов гликопротеина Пб/Ша, с дефектами гликопротеина Ib [49, 50].

Исследования функций тромбоцитов новорожденных были затруднены из-за потребности в относительно больших объемах крови для выполнения стандартизованного исследования. Strauss с соавт. провел оценку функций тромбоцитов на анализаторе СРА (диффузор и анализатор тромбоцитов). СРА определяет функцию свертывания цельной крови измерительными тестами на агрегацию и адгезию. Для осуществления этого режима требуется образец крови в объеме 0,2 мл. СРА используется в неонатологии для исследования пуповинной и венозной крови новорожденных [51–54]. Настоящее исследование было проведено с целью оценки функции тромбоцитов крови новорожденных на СРА, родившихся от матерей с заболеваниями, которые могут оказать влияние на неонатальный гемостаз. Это были новорожденные от матерей с гипертензией, вызванной беременностью, и с диабетом, в сравнении с детьми, рожденными от здоровых матерей, которые служили в качестве контроля [55].

В исследование был включен 231 новорожденный, родившийся в Sheba Medical Center в Израиле. Образцы крови были взяты из пуповины сразу после рождения ребенка.

Функцию тромбоцитов оценивали с помощью адгезии тромбоцитов и определяли, какой процент от общей площади покрыт тромбоцитами (поверхность адгезии – SC). SC считалась аномальной, когда результат был ниже 70% от ожидаемого результата контроля. Большинство новорожденных (88,3%, $n=204$) соответствовало гестационному возрасту, трое (1,03%) были большими для гестационного возраста и 24 (10,4%) были маленькими для гестационного возраста. Средний вес при рождении составил 3133,8 ($\pm 672,5$) г, 55% новорожденных были мужского пола, четыре младенца (1,3%) имели длительный разрыв плодных оболочек и 93 (40,3%) родились в условиях самопроизвольных родов. Функции тромбоцитов новорожденных были значительно ниже нормальных значений здоровых взрослых добровольцев (поверхность покрытия (SC): $8,53 \pm 3,81\%$ для новорожденных по сравнению с $11,72 \pm 3,1\%$ во взрослой группе).

Из 231 новорожденного 35 родились от матерей с гипертензией и ГСД. 12 новорожденных рождены от матерей с гипертензионными осложнениями, трое из которых использовали антигипертензивные препараты. Кроме того, 23 матери страдали ГСД, пять из которых получали инсулин. Как и ожидалось, новорожденные от матерей с ГСД весили больше, чем в других группах, в то время как младенцы, рожденные от матерей с гипертензией, были меньше и родились раньше. Ученые обнаружили, что адгезия тромбоцитов (SC) была ниже у детей, рожденных от матерей с ГСД по сравнению с младенцами, родившимися у здоровых матерей (SC: $6,64 \pm 3,6$, $8,53 \pm 3,8$ ($p=0,005$) соответственно). Отдельный анализ подгруппы детей, родившихся у матерей, получающих инсулинотерапию, выявил следующую SC: $7,06 \pm 3,64\%$, которая была схожа с SC новорожденных от матерей с ГСД без инсулинотерапии.

Результаты исследования показывают, что дети, рожденные от матерей с ГСД, имели показатели адгезии тромбоцитов значительно ниже, по сравнению с SC младенцев от здоровых матерей.

Уже известно, что тромбоциты больных СД гиперактивные [56], и антиагрегантная терапия часто снижает риск сердечно-сосудистых осложнений у таких больных [57]. При ГСД материнская гипергликемия связана с компенсаторной гиперинсулинемией плода, которая приводит к фетальным и неонатальным осложнениям.

Исследования на животных предполагают, что гиперинсулинемия приводит к нарушению функции тромбоцитов [57]. В этих исследованиях гиперинсулинемия проецировалась на модели крысы; было показано, что это состояние ингибировало фактор активации биосинтеза тромбоцитов, а также снижало уровень фактора активации тромбоцитов и ухудшало синтез тромбоксана. Этим механизмом может быть объяснена гипореактивность тромбоцитов у новорожденных.

Интересно, что хотя снижение функции тромбоцитов, низкая концентрация витамин К-зависимых прокоагулянтных факторов свертывания (II, VII, IX, X) и общее снижение потенциала тромбина может привести к высокому риску развития кровотечений у новорожденных,

но также нарушение процесса фибринолиза и низкий уровень ингибиторов коагуляции в неонатальный период могут способствовать риску тромбоза [41, 42]. Этот delicate баланс между склонностью к кровотечениям и тромбозу у новорожденных до сих пор не выяснен. Необходимы дальнейшие исследования, чтобы лучше понять патогенез функции тромбоцитов при различных клинических условиях и их влияние на перинатальные и постнатальные осложнения.

В заключение следует отметить, что полное обследование новорожденных от матерей с ГСД, своевременная и патогенетически обоснованная комплексная терапия способствуют снижению риска развития заболеваний у ребенка в будущем.

Информация о финансировании и конфликте интересов

Авторы декларируют отсутствие двойственности (конфликта) интересов при написании данной рукописи.

В основу статьи легла аналитическая работа, проведенная при финансовой поддержке ГБОУ ВПО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Список литературы

1. Рагозин А.К., Арбатская Н.Ю., Демидова И.Ю., Колегаева О.И. Гестационный сахарный диабет: патогенез, диагностика, протокол ведения. Доступно по: www.med-m.su/publikatsii-v-presse/blog [Ragozin AK, Arbatskaya NY, Demidova IY, Kolegaeva OI. Gestational diabetes: pathogenesis, diagnosis, management protocols. Available from: www.med-m.su/publikatsii-v-presse/blog]
2. Metzger B, Oats J, Coustan D, Hod M. Results of the HAPO study: progress towards a new paradigm for detection & diagnosis of GDM. Proceedings of the 5th International symposium on Diabetes and pregnancy; 2009. Italy, Sorrento.
3. Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcomes. New England Journal of Medicine. 2008;358(19):1991–2002. doi: 10.1056/NEJMoa0707943
4. Cundy T, Gamble G, Townend K, et al. Perinatal mortality in Type 2 diabetes mellitus. Diabetic Medicine. 2000;17(1):33–39. doi: 10.1046/j.1464-5491.2000.00215.x
5. Андреева Е.В. и др. Состояние фето-плацентарной системы при гестационном сахарном диабете. / Материалы IV съезда акушеров-гинекологов России; 2008. С. 11. [Andreeva EV, Dobrokhotova YE, Yushina MV, et al. Sostoyanie feto-platsentarnoy sistemy pri gestatsionnom sakharanom diabete. Proceedings of IV Russian Conference of obstetrics and gynecologists. Moscow; 2008. 11 p.]
6. Евсюкова И.И., Кошелева Н.Г. Сахарный диабет: беременные и новорожденные. – М.: Специальная литература; 2009. С. 272. [Evsyukova II, Kosheleva NG. Diabetes mellitus: pregnant women and newborns. Moscow: Special literature; 2009. 272 p.]
7. Campbell IW, Duncan C, Urquhart R, Evans M. Placental dysfunction and stillbirth in gestational diabetes mellitus. The British Journal of Diabetes & Vascular Disease. 2009;9(1):38–40. doi: 10.1177/1474651408101348
8. Bjørstad AR, Irgens-Hansen K, Dalveit AK, Irgens LM. Macrosomia: mode of delivery and pregnancy outcome. Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica. 2010;89(5):664–669. doi: 10.3109/00016341003686099
9. Дементьева Г.М. Оценка физического развития новорожденных: пособие для врачей. – М.: НИИ-ПидХ МЗ РФ; 2000. – С. 25. [Dementieva GM. Evaluation of physical development of infants: a manual for physicians. Moscow: NII-PiDH Ministry of Health; 2000. 25p.]
10. Дедов И.И., Петеркова В.А. Руководство по детской эндокринологии. – М.: Универсум Паблишинг; 2006. 595 с. [Dedov II, Peterkova VA. Pediatric Endocrinology Manual. Moscow: Universum Publishing; 2006. 595 p.]
11. Краснополский В.И., Петрухин В.А., Бурмукулова Ф.Ф. Гестационный сахарный диабет: новый взгляд на старую проблему. // Акушерство и гинекология. – 2010. – №2 – С. 3–6. [Krasnopolsky VI, Petrukhin VA, Burumkulova FF. Gestational diabetes: a new view of an old problem. Akusherstvo i ginekologiya. 2010;(2):3–6.]
12. Петрухин В.А., Куликов И.А., Бурмукулова Ф.Ф., Котов Ю.Б. Гестационный сахарный диабет: факторы риска, контроль гликемии и профилактика диабетической фетопатии. // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2007. – Т. 7. – №3 – С. 47–51. [Petrukhin VA, Kulikov IA, Burumkulova FF, Kotov Y.B. Gestational diabetes mellitus: risk factors, glycemia monitoring, prevention of diabetic fetopathy. Rossiiskii vestnik akushera-ginekologa. 2007;7(3):47–51.]
13. Skitek M. Scoring for gestational diabetes mellitus. Clinical Chemical Laboratory Medicine. 2005;43(6):664–666. doi: 10.1515/CCLM.2005.114
14. Колесникова М.Б., Килина А.В. Антенатальное развитие и течение адаптационного периода новорожденных, родившихся у матерей с гестационным сахарным диабетом. // Вопросы современной педиатрии. – 2008. – Т. 7. – №2. – С. 111–114. [Kilina AV, Kolesnikova MB. Antenatal development and adaptation period of infants born by mothers with gestational diabetes. Voprosy sovremennoy pediatrii. 2008;7(2):111–114.]
15. Троицкая М.В. Особенности ранней постнатальной адаптации новорожденных от матерей с разными типами сахарного диабета: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М.; 2001. 23 с. [Troitskaya MV. Especially early postnatal adaptation of newborns from mothers with different types of diabetes. [dissertation abstract] Moscow; 2001. 23 p.]
16. Schneider S, Hoefft B, Freerksen N, et al. Neonatal complications and risk factors among women with gestational diabetes mellitus. Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica. 2011;90(3):231–237. doi: 10.1111/j.1600-0412.2010.01040.x
17. Шабалов Н.П. Неонатология: Учебное пособие. – М.: МЕДпресс информ. – 2009. [Shabalov NP. Neonatology. Handbook. Moscow: MEDpress Inform; 2009.]
18. Бурмукулова Ф.Ф., Петрухин В.А. Гестационный сахарный диабет: эндокринологические и акушерские аспекты. // Врач. – 2012. – №9 – С. 2–5. [Burumkulova FF, Petrukhin VA. Gestational diabetes mellitus: endocrinological and obstetric aspects. Vrach. 2012;(9):2–5.]
19. Володин Н.Н. Неонатология: национальное руководство. – М.: ГЭОТАР-Медиа; 2009. С. 848. [Volodin NN. Neonatology: national guidelines. Moscow: GEOTAR-Media; 2009. 848 p.]
20. Логутова Л.С., Петрухин В.А., Бочарова И.И. Мониторинг новорожденных, родившихся у матерей с гестационным сахарным диабетом. // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2013. – Т. 13. –

- №2 – С. 89–94. [Logutova LS, Petrukhin VA, Bocharova II. Monitoring of newborn infants born to mothers with gestational diabetes mellitus. Rossiiskii vestnik akushera-ginekologa. 2013;13(2):89–94.]
21. Mountain KR. The infant of the diabetic mother. Bailliere's clinical obstetrics and gynaecology. 1991;5(2):413–442.
 22. Ведмедь А.А., Шапошникова Е.В. Особенности течения беременности, родов и состояния новорожденных у пациенток с гестационным сахарным диабетом. // Вестник Российского университета дружбы народов. – 2009. – Т. 7. – №348. – С. 51. [Vedmed AA, Shaposhnikov EV. Peculiarities of pregnancy, childbirth and neonatal status in patients with gestational diabetes mellitus. Bulletin of the Russian People's Friendship University. 2009;7(348):51.]
 23. Esakoff TF, Cheng YW, Sparks TN, Caughey AB. The association between birthweight 4000 g or greater and perinatal outcomes in patients with and without gestational diabetes mellitus. American Journal of Obstetrics & Gynecology. 2009; 200(6):672.e671–672.e674. doi: 10.1016/j.ajog.2009.02.035
 24. Сорокина А.В. Крупный плод: мифы и реальность. // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2013. – Т. 13. – №. 4. – С. 86–88. [Sorokina AV. A large fetus: myths and realities. Rossiiskii vestnik akushera-ginekologa. 2013;13(4):86–88.]
 25. Das SU, Ankola P. Infants Born to Mothers with Pre-Gestational Diabetes Have a Higher Risk of Developing Neonatal Hypocalcemia Compared to Mothers with Gestational Diabetes. Journal of Neonatology Research. 2012;2(3):130–133.
 26. Mitanchez D. Management of infants born to mothers with gestational diabetes. Paediatric environment. Diabetes & metabolism. 2010;36(6 Pt 2):587–594. doi: 10.1016/j.diabet.2010.11.012
 27. Van Howe RS, Storms MR. Hypoglycemia in infants of diabetic mothers: experience in a rural hospital. American journal of perinatology. 2006;23(2):105–110. doi: 10.1055/s-2006-931913
 28. Deshpande S, Ward Platt M. The investigation and management of neonatal hypoglycaemia. Seminars in fetal & neonatal medicine. 2005;10(4):351–361. doi: 10.1016/j.siny.2005.04.002
 29. Flores-le Roux JA, Sagarra E, Benaiges D, et al. A prospective evaluation of neonatal hypoglycaemia in infants of women with gestational diabetes mellitus. Diabetes research and clinical practice. 2012;97(2):217–222. doi: 10.1016/j.diabres.2012.03.011
 30. Зернова Л.Ю., Коваленко Т.В. Постнатальная адаптация новорожденных у матерей с ожирением: клинические и метаболические особенности. // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2011. – Т. 56. – №6 – С. 10–15. [Zernova LYu, Kovalenko TV. Postnatal adaptation of neonatal infants of obese mothers: clinical and metabolic features. Rossiiskii vestnik perinatologii i pediatrii. 2011;56(6):10–15.]
 31. Vela-Huerta MM, Amador-Licona N, Anaya-Aguirre S, et al. Insulin and Leptin Levels in Appropriate-for-Gestational-Age Infants of Diabetic Mother. Iranian journal of pediatrics. 2012;22(4):475–480.
 32. Zhang Y, Proenca R, Maffei M, et al. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. Nature. 1994;372(6505):425–432. doi: 10.1038/372425a0
 33. Okereke NC, Uvena-Celebrezze J, Hutson-Presley L, et al. The effect of gender and gestational diabetes mellitus on cord leptin concentration. American journal of obstetrics and gynecology. 2002;187(3):798–803.
 34. Nelson CA, Wewerka S, Thomas KM, et al. Neurocognitive sequelae of infants of diabetic mothers. Behavioral neuroscience. 2000;114(5):950–956.
 35. Harvey J, Shanley LJ, O'Malley D, Irving AJ. Leptin: a potential cognitive enhancer? Biochemical Society transactions. 2005;33(Pt 5):1029–1032. doi: 10.1042/BST20051029
 36. Farr SA, Banks WA, Morley JE. Effects of leptin on memory processing. Peptides. 2006;27(6):1420–1425. doi: 10.1016/j.peptides.2005.10.006
 37. Chen Z, Zhao Y, Yang Y, Li Z. Leptin withdrawal after birth: A neglected factor account for cognitive deficit in offspring of GDM mother. Medical hypotheses. 2011;77(1):125–127.
 38. Lin X, Taguchi A, Park S, et al. Dysregulation of insulin receptor substrate 2 in β cells and brain causes obesity and diabetes. The Journal of Clinical Investigation. 2004;114(7):908.
 39. Kubota N, Terauchi Y, Tobe K, et al. Insulin receptor substrate 2 plays a crucial role in beta cells and the hypothalamus. The Journal of Clinical Investigation. 2004;114(7):917–927. doi: 10.1172/JCI21484
 40. Choudhury AI, Heffron H, Smith MA, et al. The role of insulin receptor substrate 2 in hypothalamic and β cell function. Journal of Clinical Investigation. 2005;115(4):940.
 41. Orkin SH, Nathan DG, Ginsburg D, et al. Nathan and Oski's hematology of infancy and childhood. Elsevier Health Sciences; 2008.
 42. Andrew M, Paes B, Milner R, et al. Development of the human coagulation system in the full-term infant. Blood. 1987;70(1):165–172.
 43. Monagle P, Barnes C, Ignjatovic V, et al. Developmental haemostasis. Impact for clinical haemostasis laboratories. Thrombosis and haemostasis. 2006;95(2):362–372. doi: 10.1267/THRO06020362.
 44. Del Vecchio A, Latini G, Henry E, Christensen R. Template bleeding times of 240 neonates born at 24 to 41 weeks gestation. Journal of perinatology. 2008;28(6):427–431.
 45. Wiedmeier SE, Henry E, Sola-Visner M, Christensen R. Platelet reference ranges for neonates, defined using data from over 47 000 patients in a multihospital healthcare system. Journal of perinatology. 2009;29(2):130–136.
 46. Saxonhouse MA, Sola MC. Platelet function in term and preterm neonates. Clinics in perinatology. 2004;31(1):15–28. doi: 10.1016/j.clp.2004.03.009.
 47. Mankin P, Maragos J, Akhand M, Saving KL. Impaired platelet-dense granule release in neonates. Journal of pediatric hematology/oncology. 2008;22(6):143–147.
 48. Šimák J, Holada K, Janota J, Straňák Z. Surface expression of major membrane glycoproteins on resting and TRAP-activated neonatal platelets. Pediatric research. 1999;46(4):445–445.
 49. Dardik R, Kaufmann Y, Savion N, et al. Platelets mediate tumor cell adhesion to the subendothelium under flow conditions: Involvement of platelet GPIIb/IIIa and tumor cell av integrins. International journal of cancer. 1997;70(2):201–207.
 50. Linder N, Shenkman B, Levin E, et al. Deposition of whole blood platelets on extracellular matrix under flow conditions in preterm infants. Archives of Disease in Childhood-Fetal and Neonatal Edition. 2002;86(2):F127–F130.
 51. Hézard N, Potron G, Schlegel N, et al. Unexpected persistence of platelet hyporeactivity beyond the neonatal period: a flow cytometric study in neonates, infants and older children. Thrombosis and haemostasis. 2003;90(1):116–123.
 52. Kenet G, Lubetsky A, Shenkman B, et al. Cone and platelet analyser (CPA): a new test for the prediction of bleeding among thrombocytopenic patients. British journal of haematology. 1998;101(2):255–259.
 53. Levy-Shraga Y, Maayan-Metzger A, Lubetsky A, et al. Platelet Function of Newborns as Tested by Cone and Plate(let) Analyzer Correlates with Gestational Age. Acta Haematologica. 2006;115(3–4):152–156.
 54. Rajasekhar D, Kestin A, Bednarek F, et al. Neonatal platelets are less reactive than adult platelets to physiological agonists in whole blood. Thrombosis and haemostasis. 1994;72(6):957–963.
 55. Strauss T, Maayan-Metzger A, Simchen MJ, et al. Impaired platelet function in neonates born to mothers with diabetes or hypertension during pregnancy. Klinische Padiatrie. 2010;222(3):154–157. doi: 10.1055/s-0030-1249092
 56. Knobler H, Savion N, Shenkman B, et al. Shear-induced platelet adhesion and aggregation on subendothelium are increased in diabetic patients. Thrombosis research. 1998;90(4):181–190.
 57. Kudolova GB, Koopmans SJ, Haywood JR, DeFronzo RA. Chronic hyperinsulinemia inhibits platelet-activating factor (PAF) biosynthesis in the rat kidney. Journal of lipid mediators and cell signalling. 1997;16(1):23–37.

Михалев Евгений Викторович

Шанина Ольга Михайловна

Саприна Татьяна Владимировна

д.м.н., профессор, зав. кафедрой педиатрии ФПК и ППС ГБОУ ВПО Сибирский государственный медицинский университет, Томск, Российская Федерация
аспирант кафедры педиатрии ФПК и ППС ГБОУ ВПО Сибирский государственный медицинский университет, Томск, Российская Федерация
E-mail: shaninao@inbox.ru

к.м.н., доцент кафедры диabetологии и эндокринологии ГБОУ ВПО Сибирский государственный медицинский университет, Томск, Российская Федерация