

Использование ультракороткого аналога инсулина Лизпро у беременных с сахарным диабетом (обзор литературы)

А.К. Рагозин

ГУ Российский научный центр хирургии им. акад. Б.В. Петровского, РАМН, Москва

Одной из главных задач лечения женщин детородного возраста с сахарным диабетом (СД) является обеспечение физиологического течения беременности и нормального развития плода. Беременность и роды на фоне СД характеризуются высоким риском акушерских и диабетических осложнений [1]. При декомпенсированном СД на ранних сроках беременности часто вызывают самопроизвольные аборт (СА) и наблюдаются врожденные пороки развития (ВПР) плода. ВПР встречаются у 6–12% детей, рожденных от матерей, страдающих СД, тогда как в общей популяции частота ВПР составляет 2–3%. Почти в 40% случаев ВПР являются причиной перинатальной смертности [2]. В 30–60% случаев беременность при СД заканчивается СА, что в два раза чаще, чем в общей популяции [3]. Общий риск СА и ВПР при декомпенсации СД в I триместре беременности составляет 65% [4].

Целевой показатель уровня HbA1c во время беременности на фоне СД на 20% ниже верхней границы нормы вне беременности и составляет $\leq 5,0\%$. Во многих исследованиях подтверждена корреляция между уровнем HbA1c до зачатия и в I триместре и нежелательными исходами беременности у женщин с СД [5, 6].

Физиологические изменения обмена веществ, характера питания и физических нагрузок, нарастающий уровень контринсулярных гормонов во время беременности могут приводить к быстрой декомпенсации СД [7]. Гипергликемия во II и III триместрах беременности повышает риск внутриутробной гипоксии и гибели плода, развития диабетической фетопатии, инфекции мочевыводящих путей, многоводия, возникновения и прогрессирования поздних осложнений СД у матери и преждевременных родов [8].

Оптимизация контроля гликемии, выявление и стабилизация поздних осложнений СД и сопутствующих заболеваний задолго до зачатия и на протяжении всей беременности значительно снижают частоту осложнений беременности, СА, перинатальных проблем, ВПР и прогрессирования сосудистых осложнений СД во время беременности [9, 10]. Оценка качества лечения беременных с СД базируется на критериях, отличных от принятых для небеременных женщин с СД. Во-первых, во время беременности необходимо поддерживать более низкие значения гликемии натощак и после еды. Во-вторых, во второй половине беременности большинству пациенток требуется увеличение доз инсулина в связи с нарастающей инсулинорезистентностью и постпрандиальной гипергликемией. Достичь оптимальной компенсации углеводного обмена во время беременности возможно только с помощью интенсифицированной инсулинотерапии [11].

У большинства больных, нуждающихся в инсулинотерапии, применяют комбинацию инсулина короткого или ультракороткого действия и базального инсулина (промежуточного или длительного действия). В настоящее время все чаще используют аналоги инсулина ультракороткого действия, которые обладают определенными преимуществами перед человеческими инсулинами (ЧИ). Учитывая, что у молодых женщин часто возникает незапланированная беременность, безопасность и эффективность применения ана-

логов инсулина в этот период является актуальным вопросом современной эндокринологии.

В данном обзоре проанализированы результаты международных исследований по применению ультракоротких аналогов инсулина во время беременности у женщин с СД. В поисковой системе MEDLINE было заложено ключевое слово: аналог простого человеческого инсулина в комбинации со следующими словами: трансплацентарный перенос, иммунотенность, врожденные пороки развития плода, гликемический контроль, материнские и неонатальные исходы беременности, диабетическая ретинопатия и беременность. Наибольшее число найденных публикаций основано на опыте применения инсулина Лизпро (Хумалог, Эли Лилли, США).

Гликемический контроль и частота ВПР плода

Впервые вопрос о безопасности применения аналога человеческого инсулина во время беременности был поднят в 1997 г. [12]. Несовместимые с жизнью ВПР наблюдались у детей двух пациенток с СД, у которых уровень HbA1c в течение беременности достигал 7%, а средний уровень гликемии не превышал 108 мг/дл (6,4 ммоль/л). Это послужило толчком к проведению ряда наблюдений за беременными с СД, получающими аналог ЧИ. Данные из этих работ по гликемическому контролю и частоте ВПР суммированы в табл. 1.

В открытом рандомизированном многоцентровом исследовании [13] сравнивали применение инсулина Лизпро и ЧИ у 33 беременных женщин с СД 1 типа. Все женщины находились на интенсифицированной инсулинотерапии ЧИ и НПХ вплоть до 15-й недели беременности, после чего их в случайном порядке включали в группы, получавшие инсулин Лизпро и ЧИ. Значимых различий по уровню HbA1c в течение беременности между группами выявлено не было. При этом повышение глюкозы крови у пациенток, получавших инсулин Лизпро, после завтрака и обеда было существенно менее выраженным. Тяжелая гипогликемия (кома или необходимость в помощи другого лица для купирования симптомов гипогликемии) была зарегистрирована у двух женщин, получающих ЧИ. ВПР плодов в группе инсулина Лизпро не отмечалось, тогда как в группе ЧИ был зарегистрирован один ВПР (гипоспадия).

При анализе 538 историй беременности и родов у женщин с гестационным СД (ГСД) и 97 историй у женщин с СД 1 и 2 типов были получены следующие данные: среди женщин с ГСД контроль гликемии с помощью диеты проводился у 325 беременных, остальные получали ЧИ или инсулин Лизпро. Уровень HbA1c перед родами был ниже в группе инсулина Лизпро ($p < 0,05$). Уровни HbA1c до зачатия и перед родами между исследуемыми группами с предгестационным СД не различались. Однако при опросе пациенток было выяснено, что женщины, получавшие инсулин Лизпро во время беременности, были более удовлетворены проводимой терапией и в дальнейшем предпочитали этот препарат. ВПР плодов встречались чаще в группе ЧИ ($p > 0,05$), и все большие ВПР (стенотоз легких, дефект межжелудочковой перегородки, гидронефроз) отмечались именно в этой группе.

Garg S.K. и соавт. [15] сравнили применение ЧИ и инсулина Лизпро у 60 беременных с СД 1 типа. Средний уровень

Таблица 1

Гликемический контроль и врожденные аномалии						
Исследование	Тип инсулина (n)	Тип СД (n)	HbA1c (%)		ВПР (%)	Вид порока (n)
			I триместр	перед родами		
B. Persson и др. [13]	Лизпро (16)	СД 1	6,5	5,2	0	Большой (0) Малый (0)
	ЧИ (17)	СД 1	6,6	5,0	5,8	Большой (0) Малый (1)
A. Bhattacharyya и др. [14]	Лизпро (102)	СД 1 (20) СД 2 (7)	6,86	6,8	3,8	Большой (0) Малый (1)
		ГСД (75)		5,8	0	
	ЧИ (238)	СД 1 (69) СД 2 (1)	6,83	6,86	15,8	Большой (4) Малый (5)
		ГСД (138)		6,08	0	
S.K. Garg и др. [15]	Лизпро (35)	СД 1	7	5,9	5,7	Большой (0) Малый (2)
	ЧИ (25)	СД 1	8,6	7,3	8	Большой (2) Малый (1)
E.A. Masson и др. [16]	Лизпро (76)	СД 1	7,4	6,17	4,2	Большой (0) Малый (4)
Когортное исследование [17]	Лизпро (533)	СД 1	7,7	6,2	5,4	Большой (29) Малый *
J.H. Anderson и др. [18]	Лизпро (19)	СД 1	*	*	5,3	Большой (0) Малый (1)

* Нет данных.

HbA1c был ниже в группе инсулина Лизпро; в этой группе наблюдалось и значительно меньшее количество тяжелых гипогликемий ($p=0,02$). Всего было выявлено 4 порока развития, по 2 в каждой группе: порок сердца и краниосиностоз в группе ЧИ, частичная глухота и расщелина губы и неба в группе инсулина Лизпро. Отдельно могут быть представлены следующие 3 исследования, в которых изучалась частота ВПР у плодов женщин, получавших инсулин Лизпро. Фактором, объединяющим эти исследования, является отсутствие группы контроля. В одном из них [16] 50 женщин с СД 1 типа получали инсулин Лизпро до наступления беременности, а 26 были переведены на этот препарат уже во время беременности (4 – 10-й недели гестации). У 6 женщин (78%) произошли СА в I триместре, в остальных 70 случаях беременности закончились рождением 71 ребенка (одна двойня). ВПР выявлены у 4 новорожденных (5,6%).

Основной задачей многоцентрового ретроспективного когортного исследования [17] явилось определение количества случаев больших ВПР у новорожденных от женщин, получавших инсулин Лизпро за 4 нед до зачатия и в течение I триместра беременности. В исследование были включены 533 беременных с СД 1 типа. Более чем 96% женщин продолжили терапию инсулином Лизпро во II и III триместрах беременности. Большие ВПР плодов наблюдались в 5,4% случаев.

Anderson J.H. и соавт. [18] проводили исследование эффективности инсулина Лизпро более чем у 2000 женщин с СД 1 типа, в котором беременность являлась критерием исключения. У 19 пациенток наступила незапланированная беременность, и только у 1 женщины родился ребенок с дисплазией правой почки. Остальные 18 детей родились здоровыми.

Плацентарный транспорт инсулина Лизпро

К сожалению, крупных клинических исследований возможного трансплацентарного переноса инсулина Лизпро не

проводилось. В исследовании [19] в плаценту ($n=5$) сразу же после родов вводили 100 ЕД/мл инсулина Лизпро в течение 4 часов. Пробы крови брались из материнского и фетального кровотока и анализировались с помощью чувствительного радиоиммунного метода. В течение 4 часов концентрация инсулина Лизпро в материнском резервуаре оставалась неизменной, в фетальном резервуаре инсулин Лизпро не определялся. Сделаны выводы, что инсулин Лизпро не проникает через плаценту.

Jovanovic L. и соавт. [20] обследовали 42 пациентки с ГСД. На протяжении всей беременности после выявления диабета пациентки находились на режиме многократных инъекций инсулина Лизпро ($n=19$) или ЧИ ($n=23$). При включении в исследование, через 6 нед, во время родов (в материнской плазме и пуповинной крови) и через 6 недель после родов изучались антитела к инсулину Лизпро, ЧИ и перекрестно реагирующие антитела. Уровень антител к инсулину был сопоставим в обеих группах во всех точках исследования и находился в пределах допустимой нормы. Кроме этого у 10 пациенток во время родов проводилась непрерывная внутривенная инфузия инсулина Лизпро ($n=4$) или ЧИ ($n=6$) в высоких дозах и декстрозы для поддержания нормального уровня гликемии. Инсулин Лизпро в пуповинной крови не определялся. Отсутствие трансплацентарного переноса инсулина Лизпро позволило сделать вывод о возможности его применения при ГСД.

Исходы беременности

Результаты исследований, посвященных анализу исходов беременности у женщин, получающих инсулин Лизпро или ЧИ, суммированы в табл. 2.

В группе женщин с прегестационным СД, получавших ЧИ, 13 беременностей завершились СА (11 – на ранних сроках и 2 – на 25-й неделе беременности), тогда как в группе на инсулине Лизпро отмечался только 1 случай СА на ранних сроках бере-

менности. Однако различия между группами не были статистически значимыми ($p=0,10$). По одному новорожденному в каждой группе умерло в перинатальный период в связи с сепсисом. Достоверные различия по таким показателям, как частота кесарева сечения, гестационный возраст, вес, гипогликемии новорожденных, между группами также отсутствовали [14].

В другом исследовании [13] у женщин с СД 1 типа, такие осложнения беременности, как артериальная гипертензия, преэклампсия, а также родоразрешение путем операции кесарева сечения, отмечались с одинаковой частотой в обеих группах. Различий по фетальным исходам (гестационный возраст, вес при рождении, неонатальные осложнения) между группами также не наблюдалось.

Аналогичные результаты были получены в исследовании Jovanovic L. и соавт. [20] у женщин с ГСД: не было выявлено статистически значимых различий между группами ни по материнским исходам беременности (частота операции кесарева сечения, сроки родоразрешения), ни по фетальным параметрам (рост, вес и шкала Апгар). Кроме того, ни в одной группе не было новорожденных с макросомией, задержкой внутриутробного роста, ВПР, гипогликемией или гипокальциемией.

Отсутствие различий по материнским, фетальным и неонатальным исходам между группами женщин с СД 1 типа, получавших во время беременности инсулин Лизпро или ЧИ отмечено и другими авторами [15, 21].

Однако, по данным Garg S.K. и соавт. [15] кесарево сечение проводилось значительно чаще в группе инсулина Лизпро, чем в группе ЧИ.

Инсулин Лизпро, диабетическая ретинопатия и беременность

Результаты сравнительных исследований применения инсулина Лизпро или ЧИ во время беременности и их влияние на риск развития или прогрессирования диабетической ретинопатии (ДР) представлены в табл. 3.

В исследовании Kizmiller J. и соавт. [22] 14 женщин с СД 1 и 2 типа до или во время беременности получали инсулин Лизпро. В 6 случаях ДР не была выявлена ни в начале, ни в конце беременности. У 3 пациенток начальной стадии ДР в I триместре ее прогрессирования не отмечалось. У одной женщины с исходной пролиферативной ДР, несмотря на множественное проведение лазерной фотокоагуляции во время беременности, отмечалось прогрессирование этого осложнения СД, а у другой – с начальной стадией ДР и диабетической нефропатией до беременности во время последней образовались ватные очаги на сетчатке. У 3 пациенток, не имевших ДР при первичном осмотре глазного дна, в III триместре беременности была обнаружена билатеральная пролиферативная ДР, потребовавшая срочной лазерной фотокоагуляции сетчатки. На этом основании авторы не исключают возможности митогенного действия инсулина Лизпро. Однако другие исследования, в которых контролем служили больные, получавшие ЧИ, не подтвердили возрастания риска развития и прогрессирования ДР у беременных с СД, получающих инсулин Лизпро (см. табл. 3).

Так, Loukovaara S. и соавт. [23] в открытом проспективном исследовании наблюдали 69 женщин с СД 1 типа от момента их обращения (5–10 недель беременности) до 6 месяцев после родов: 36 пациенток получали инсулин Лизпро, а 33 – ЧИ. Средний уровень HbA1c в I триместре беременности между группами не различался, однако во II и III триместрах уровень HbA1c в группе инсулина Лизпро

был ниже, чем в группе ЧИ. У 4 пациенток из группы инсулина Лизпро и у 2 из группы ЧИ развивалась пролиферативная ретинопатия, однако различия между группами не были статистически значимыми ($p=0,46$). В группе инсулина Лизпро тяжесть ДР соответствовала у 2 женщин 4-й и 6-й степени и у двух – 7-й степени тяжести. В группе ЧИ тяжесть ДР соответствовала 6-й и 7-й степени. Авторы считают, что лечение инсулином Лизпро во время беременности не ускоряет прогрессирование ДР.

Bhattiacharyya A. и соавт. [24] провели анализ историй 40 родов у 30 пациенток с СД (27 – с СД 1 типа, 3 – с СД 2 типа). Больные находились в возрасте от 24 до 36 лет; средняя продолжительность СД составила 15 лет; 16 женщин получали инсулин Лизпро, 21 – ЧИ и 3 – свиной инсулин Велосулин. У 24 пациенток, наблюдавшихся на этапе планирования беременности, уровень HbA1c был ниже 7%. В группе инсулина Лизпро в начале исследования у 10 женщин не было никаких изменений на глазном дне, у 3 имелась начальная стадия ДР, у 2 – пролиферативная ДР. Развития или прогрессирования ДР во время беременности и после родов не отмечено ни в одном случае.

Buchbinder A. и соавт. [21] сравнили изменения на глазном дне за время беременности у 12 женщин, получавших инсулин Лизпро, и 42 – получавших ЧИ. Больные в группе инсулина Лизпро были старше (31,2 года), чем в группе ЧИ (27,0 лет) ($p=0,02$). По другим показателям (продолжительность СД, наличие артериальной гипертензии, диабетической нефропатии и ретинопатии, тяжесть ДР) группы не различались. В группе инсулина Лизпро прогрессирования ДР за период беременности и после родов не выявлено. В группе ЧИ у 6 больных (14,3%) произошло изменение стадии ДР за время беременности.

Другие авторы [15] обследовали 60 беременных с СД 1 типа, 25 из которых получали инсулин Лизпро, а 35 – ЧИ. В каждой группе ухудшение офтальмологического статуса отмечалось с одинаковой частотой (20%). Двум женщинам, получавшим ЧИ, потребовалась срочная лазерная фотокоагуляция во время беременности и после родов.

Обсуждение

Известно, что сама по себе беременность повышает риск развития или прогрессирования диабетической ретинопатии, диабетической нефропатии, артериальной гипертензии. У женщин с СД значительно чаще происходят СА, а родоразрешение чаще требует кесарева сечения. К фетальным осложнениям относятся макросомия, различные метаболические нарушения (гипогликемия, гипокальциемия, гипербилирубинемия), а также ВПР, особенно нервной и сердечно-сосудистой систем. При декомпенсированном СД у матери частота пороков плода составляет 5,2–16,8%, тогда как у новорожденных от матерей без СД – только 1,2–3,7% [18]. Клинически доказано, что близкий к норме контроль гликемии на этапе планирования и на протяжении беременности снижает частоту врожденных аномалий плода [25].

Инсулин Лизпро обладает рядом преимуществ, которые могут значительно улучшить степень компенсации СД во время беременности: препарат вводится непосредственно перед едой; снижает частоту эпизодов постпрандиальных гипогликемий; позволяет быстро устранить случайную гипергликемию и повышает чувство удовлетворенности лечением и качество жизни пациента.

Инсулин Лизпро был одобрен для клинического применения в Европе и США в 1996 г. Он является полипептидом

Таблица 2

Исходы беременности для матери и плода							
Исследование	Тип инсулина	Тип СД	СА (%)	Поздний гестоз (%)	Кесарево сечение (%)	Вес ребенка (кг)	Гипогликемия новорожденных (%)
A. Bhattacharyya и др. [14]	Лизпро	СД 1 и 2	3,7	*	60	3,27±1,04	20
	Лизпро	ГСД	0	*	32	3,29±0,57	17
	ЧИ	СД 1 и 2	18,6	*	46	3,26±0,81	19
	ЧИ	ГСД	0	*	25	3,31±0,58	30
B. Persson и др. [13]	Лизпро	СД 1	0	44	31	*	*
	ЧИ	СД 1	0	65	53	*	*
L. Jovanovic и др. [20]	Лизпро	ГСД	0	0	37	3,09±0,2	0
	ЧИ	ГСД	0	0	27	3,17±0,8	0

*Нет данных.

Таблица 3

Инсулин Лизпро и развитие или прогрессирование диабетической ретинопатии во время беременности			
Исследование	Тип инсулина (n)	Тип СД	Развитие или прогрессирование ретинопатии, %
J. Kizmiller и др. [22]	Лизпро (n=14)	СД 1 и 2	21,4
S. Loukovaara др. [23]	Лизпро (n=36)	СД 1	11,1
	ЧИ (n=33)	СД 1	6,1
A. Bhattacharyya и др. [24]	Лизпро (n=16)	СД 1 и 2	0
	ЧИ (n=21)		
A. Buchbinder и др. [21]	Лизпро (n=12)	СД 1	0
	ЧИ (n=42)*	СД 1	14,3
S.K. Garg и др. [15]	Лизпро (n=35)	СД 1	20
	ЧИ (n=25)	СД 1	20

отличающимся от ЧИ положением двух аминокислот в β-цепи. В ЧИ положение β-28 занимает пролин, а за ним следует лизин (β-29). В инсулине Лизпро эти две аминокислоты переставлены местами. Такая перестановка уменьшает тенденцию к самоассоциации молекул инсулина. В результате этого инсулин Лизпро быстрее всасывается из подкожных депо, быстрее начинает действовать (в течение 15 мин), раньше достигает пикового уровня (через 30–70 мин) и действует в течении меньшего времени (не более 5 ч). Соответственно, инсулин Лизпро имеет более физиологический временной профиль действия, чем ЧИ.

Безопасность применения инсулина Лизпро при лечении СД вне беременности доказана во многих исследованиях [26]. Не выявлено его тератогенного и токсического действия на репродуктивную систему лабораторных животных. Информация о безопасности использования препарата в период беременности у человека ограничена по этическим соображениям. Только систематическое наблюдение и анализ исходов беременности на фоне приема нового препарата позволяет сделать выводы о возможности его применения во время беременности.

Результаты обобщенных исследований показали, что применение инсулина Лизпро во время беременности улучшает контроль гликемии. Для беременных характерна склонность к подъему гликемии после приема пищи, что связано с более быстрым всасыванием углеводов вследствие снижения двигательной активности желудочно-кишечного тракта. Несмотря на это, у здоровых женщин за счет адекватной обеспеченности организма инсулином подъем уровня глюкозы в крови через 1 час после приема пищи никогда не превышает 7,7 ммоль/л [26]. Целевыми показателями уровня гликемии через 1 час после еды у беременных с СД

является гликемия 5,0–7,8 ммоль/л [2], так как именно постпрандиальная гипергликемия коррелирует с развитием макросомии плода [27]. Пик активности инсулина Лизпро достигается уже через 30–70 мин после подкожного введения препарата, поэтому его применение во время беременности у женщин с различными типами нарушения углеводного обмена наиболее эффективно. Кроме того, введение инсулина Лизпро после приема пищи не ухудшает постпрандиальный контроль гликемии во время беременности [28], что особенно важно для больных СД с ранним токсикозом беременных, сопровождающимся тошнотой и рвотой.

Инсулин Лизпро проникает через плаценту только в случае, если его доза в 50 раз (!) превышает терапевтическую при продолжительном сохранении в материнском кровотоке [29]. Специфические антитела к инсулину Лизпро обнаруживаются с такой же частотой, как и к ЧИ, и не превышают пределов нормы [20]. Если учесть, что трансплацентарный перенос инсулина осуществляется в комплексе с иммуноглобулинами, то слабое образование антител к инсулину Лизпро должно препятствовать проникновению в плод. Таким образом, за счет своей более быстрой элиминации из кровотока и низкой иммуногенной активности инсулин Лизпро (при введении в терапевтических дозах) не проникает через плаценту и не является фактором риска развития ВПР плода.

При анализе данных о применении инсулина Лизпро в период беременности в сравнении с результатами применения ЧИ не выявило различий по материнским и фетальным исходам [13–15, 20, 21].

Во время беременности повышается риск развития и прогрессирования ДР, что может быть обусловлено гормональными, метаболическими и гемодинамическими влияниями. К гормональным особенностям можно отнести появ-

ление различных факторов роста, вырабатываемых плацентой [23, 30, 31]: плацентарного лактогена, определяемого с 14-й недели беременности и достигающего максимальной концентрации на 22–32-й неделе [32], и плацентарного гормона роста. Кроме того, повышается уровень гипоталамического гормона роста и пролактина, значительно увеличивается продукция материнского ИФР-1 [30]. Все эти гормоны могут являться причиной прогрессирования пролиферации сосудов сетчатки у беременных с прегестационным СД.

К гемодинамическим факторам во время беременности можно отнести увеличение общего объема крови с повышением частоты сердечных сокращений и снижением резистентности периферических сосудов. В результате сердечный выброс увеличивается на 40%. Это приводит к повышению кровотока в сетчатке и может вызывать повреждение сосудистой стенки, особенно при быстрой нормализации гликемии и повышенном артериальном давлении [22, 33].

Жесткая компенсация СД во время беременности может приводить к снижению гликемии и ишемии сетчатки. Это повышает проницаемость сосудов для белков плазмы, и на глазном дне появляется большое количество ватных очагов [34]. На фоне повышенной концентрации факторов роста в плазме, при соответствующей предрасположенности (наличие микроаневризм, геморрагий) картина состояния глазного дна резко ухудшается [32, 35].

Маловероятно, что прогрессирование ретинопатии во время беременности, отмеченное в ряде исследований, связано с активностью инсулина Лизпро. Беременность сама по себе является причиной повышения уровня ИФР-1. Инсулин Лизпро обладает таким же сродством к рецепторам ИФР-1, что и ЧИ [36, 37]. Кроме того, в том исследовании, в котором наблюдались прогрессирования ДР у больных, получавших Лизпро во время беременности [22], женщин в возрасте 24–36 лет страдали СД от 8 до 19 лет. У всех них был повышен уровень ИФР-1, а исходный уровень HbA1c на 1,0–3,7% превышал верхнюю границу нормы. У всех 3 пациенток отмечалось значительное снижение уровня HbA1c во II триместре беременности (на

2,2–3,6%). Наиболее важными факторами, влияющими на развитие и прогрессирование ДР во время беременности, являются повышенный уровень HbA1c и длительность СД более 6 лет [38]. Кроме того, показано, что прогрессирование ДР коррелирует с уровнем гликемии до зачатия, в первые 6–14 недель беременности и быстрым снижением гликемии до близких к норме показателей во время беременности [39]. Установлено также, что беременность у женщин с СД 1 типа лишь транзитивно повышает риск прогрессирования ДР, который прямо зависит от исходной компенсации СД [29].

Таким образом, во время беременности имеются все патогенетические факторы прогрессирования ДР. Дополнительными факторами риска являются высокий уровень HbA1c до зачатия, быстрая нормализация гликемии в течение первых 14 недель беременности, стаж СД более 6 лет, протеинурия (>300 мг/сут), ДР до беременности и, возможно, азиатское происхождение больных [40]. Из приведенных выше данных можно сделать вывод, что если инсулин Лизпро и является косвенной причиной прогрессирования ДР во время беременности, то это может быть связано с быстрой нормализацией углеводного обмена. В рекомендациях Американской диабетической ассоциации [25] отмечена необходимость компенсации гликемии и устранения осложнений СД и других сопутствующих заболеваний у женщин с СД как минимум за 6 мес до наступления беременности. При незапланированной беременности на фоне высокого уровня HbA1c, прежде чем начинать интенсифицированную инсулинотерапию, необходимо тщательно исследовать состояние сосудов глазного дна и проводить специфическое лечение.

В заключение можно констатировать, что имеющиеся данные не подтверждают влияние инсулина Лизпро на развитие ВПР плода или ДР у беременных с СД. Использование инсулина Лизпро во время беременности улучшает гликемический контроль и качество жизни больных в большей степени, чем применение ЧИ. Возможность улучшения исходов беременности у больных с СД при использовании инсулина Лизпро требует дальнейших исследований.

Литература

- Шехтман М.М. Руководство по экстрагенитальной патологии у беременных. – М.: Трида, 1999. – 815 с.
- American Diabetes Association. Medical management of pregnancy complicated by diabetes // 3rd ed. – 2000. – 175 p.
- Masson E.A., Patmore J.E., Brash P.D. et al. // *Diabetic Med.* – 2003. – Vol. 20. – N. 1. – P. 46–50.
- Greene M.F. // *Semin. Reprod. Endocrinol.* – 1999. – Vol. 17. – N. 2. – P. 127–136.
- Merimee T.J., Zapf J., Froesch E.R. // *N Engl J Med.* – 1983. – Vol. 309. – P. 527.
- Patel V., Rassam S.M.B., Newsome R.S.B. et al. // *Br Med J.* – 1992. – Vol. 230. – P. 221–225.
- Janz N.K., Herman W.H., Becker M.P. // *Diabetes Care.* – 1995. – Vol. 18. – P. 157.
- Федорова М.В., Кроаснополский В.И., Петрухин В.А. Сахарный диабет, беременность и диабетическая фетопатия. – М.: Медицина, 2001. – 288 с.
- Evers I.M., de Valk G., Visser H. // *Diabetologia.* – 2001. – Vol. 44. – S. 1. – P. A42.
- Scherbaum W.A., Lankisch M.R., Pawlowski B. et al. // *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes.* – 2002. – Vol. 110. – N. 1. – P. 6–9.
- Phelps R.L., Sakol L., Metzger B.E. et al. // *Arch Ophthalmol.* – 1986. – 104. – P. 1806–1810.
- Diamond T., Kormas N. // *N Engl J Med.* – 1997. – Vol. 337. – P. 1009.
- Persson B., Hanson U. // *Acta. Obstet. Gynecol. Scand.* – 1998. – Vol. 77. – N. 6. – P. 620–624.
- Bhattacharya A., Brown S., Hughes S. et al. // *Q J Med.* – 2001. – 94. – P. 255–260.
- Garg S.K., Pennington M., Gottlieb P. et al. // *Diabetes.* – 1999. – P. 48. – S. 1. – abstr 0261.
- MacLeod J.N., Worsley I., Ray Y. et al. // *Endocrinology.* – 1991. – Vol. 128. – P. 1298.
- Data of file, Lilly Research Laboratories.
- Anderson J.H., Bastyr E.J., Wichner K.L. // *N Engl J Med.* – 1997. – Vol. 337. – N. 14. – P. 1010.
- Boskovic R., Feig D., Knie B. et al. // *Teratology.* – 2002. – Vol. 65. – N. 6. – P. 302.
- Jovanovic L. // *Diabetes Care.* – 1999. – Vol. 22. – N. 5. – P. 846–848.
- Buchbinder A., Miodovnik M., McElvy S. et al. // *Am J Obstet Gynecol.* – 2000. – Vol. 183. – N. 5. – P. 1162. – 1165.
- Kizmiller J.L., Main E., Ward B. et al. // *Diabetes Care.* – 1999. – Vol. 22. – N. 5. – P. 874–876.
- Loukovaara S., Immonen I., Teramo K.A. et al. // *Diabetes care.* – 2003. – Vol. 26. – N. 4. – P. 1193–1198.
- Bhattacharya A., Vice P.A. // *Diabetes care.* – 1999. – Vol. 22. – N. 12. – P. 2101–2102.
- American Diabetes Association. Preconception care of women with diabetes. // *Diabetes Care.* – 2003. – Vol. 26. – S. 1. – P. S91–S93.
- Cousins L., Hollingsworth D. et al. // *Amer. J. Obstet. Gynec.* – 1980. – Vol. 136. – N. 4. – P. 483–489.
- Glazer N., Zalani S., Anderson J. et al. // *Am J Health Syst Pharm.* – 1999. – Vol. 56. – P. 542–547.
- Jovanovic L., Ilic S., Pettit D.J. et al. // *Diabetes Care.* – 1999. – 22. – (9). – P. 1422–1427.
- Jovanovic-Peterson L., Peterson C.M., Reed G.F. et al. // *Am J Obstet Gynecol.* – 1991. – Vol. 164. – P. 103.
- Pregnancy outcomes in the Diabetes Control and Complications Trial. // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 1996. – Vol. 174. – N. 4. – P. 1343–1353.
- Gluckman P.D. // *J Clin Endocrinol Metab.* – 1995. – Vol. 80. – P. 1047.
- Ilic S., Jovanovic L., Pettit D.J. et al. // *Diabetologia.* – 1998. – Vol. 48. – S. 1. – abstr 184.
- Hill D.J., Clemmons D.R., Riley S.C. et al. // *Placenta.* – 1993. – Vol. 14. – P. 1.
- Nielsen G.L., Sorensen H.T., Nielsen P.H. et al. // *Acta. Diabetol.* – 1997. – Vol. 34. – N. 3. – P. 217–222.
- Kohner E.M., Patel V., Rassam S.M.B. // *Diabetes.* – 1995. – Vol. 44. – P. 603–607.
- Mello G., Parretti E., Mecacci F. et al. // *Minerva Ginecol.* – 1997. – Vol. 49. – N. 9. – P. 365–370.
- DiMarchi R.D., Chance R.E., Long H.B. et al. // *Horm Res.* – 1994. – Vol. 41. – S. 2. – P. 93.
- Larinkari J., Laatikainen L., Ranta T. // *Diabetologia.* – 1982. – Vol. 22. – P. 327.
- Chew E., Mills J.L., Metzger B.E. et al. // *Diabetes Care.* – 1995. – Vol. 18. – P. 631–637.
- Persson B., Swahn M.L., Hjertberg R. et al. // *Diabetes Research and Clinical Practice.* – 2002. – Vol. 58. – N. 2. – P. 115–121.
- Jovanovic L. // *Endocrinol. Metab. Clin. North. Am.* – 2000. – Vol. 29. – N. 4. – P. 771–787.
- Steel J.M. // *Aust. NZ. J. Obstet. Gynecol.* – 1994. – Vol. 34. – N. 2. – P. 135–139.