

© А. В. Тиселько

ФГБУ «НИИАГ им. Д. О. Отта» СЗО
РАМН

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ЭФФЕКТИВНОСТИ РАЗЛИЧНЫХ РЕЖИМОВ ИНСУЛИНОТЕРАПИИ САХАРНОГО ДИАБЕТА 1 ТИПА ВО ВРЕМЯ БЕРЕМЕННОСТИ

УДК: 618.2–06:616.379–008.64]-08

■ В статье изложены принципы контроля углеводного обмена у больных сахарным диабетом 1 типа (СД 1 типа) во время беременности. Представлены собственные данные о состоянии углеводного обмена и системы гемостаза у беременных с СД 1 типа, использующих режим постоянной подкожной инфузии инсулина (ППИИ) и режим множественных инъекций инсулина (МИИ).

■ **Ключевые слова:** сахарный диабет 1 типа; беременность; помповая инсулиноterapia; режим множественных инъекций инсулина; круглосуточное мониторирование глюкозы; вариабельность глюкозы; гестоз; гемостаз; эндотелиальная дисфункция.

Введение

Рост заболеваемости сахарным диабетом (СД) в последние годы привел к увеличению числа женщин репродуктивного возраста, страдающих этим заболеванием. На этапе планирования беременности около 25–35 % женщин с СД 1 типа уже имеют сосудистые осложнения [8, 26], что ухудшает течение беременности и родов у этих больных. До настоящего времени, СД 1 типа является заболеванием, увеличивающим частоту перинатальной заболеваемости и смертности, частоту акушерских и гинекологических осложнений [5, 6, 2]. Общеизвестен факт, что метаболические нарушения, свойственные декомпенсированному сахарному диабету, определяют частоту и тяжесть осложнений беременности и родов [24, 7, 25].

Критериями оценки состояния углеводного обмена у больных с СД 1 типа являются: уровень глюкозы в крови натощак, постпрандиальный уровень глюкозы, частота и тяжесть гипогликемических состояний, уровень гликированного гемоглобина [3]. Беременные с сахарным диабетом 1 типа проводят самоконтроль глюкозы в крови не менее 6–8 раз в день, используя глюкометры. Однако традиционные методы самоконтроля не дают достаточно информации о характере гликемии в течение суток. Не всегда удается зафиксировать максимальное повышение уровня глюкозы в крови после еды, гипогликемии, тогда как, известно, что большая часть гипогликемических эпизодов происходит ночью [24]. Гликированный гемоглобин (HbA1c) является ретроспективным показателем состояния углеводного обмена и не отражает частоту и выраженность колебаний уровня глюкозы в течение суток. Этот показатель не может дать представления о времени, частоте и тяжести гипогликемических эпизодов. Интерпретация уровня гликированного гемоглобина может быть затруднена в ряде случаев. Повышение уровня HbA1c может быть обусловлено железodefицитными состояниями, при которых увеличивается количество «старых» эритроцитов. Эти состояния нередко встречаются при беременности. Снижение уровня HbA1c может наблюдаться при гемолитической анемии, у больных с тяжелой диабетической нефропатией, хронической почечной недостаточностью и в случаях частых, продолжительных гипогликемических эпизодов.

Установлено [28, 3, 27, 29], что уровень HbA1c предопределяет развитие эндотелиальной дисфункции у больных СД. В исследовании DCCT [13] было продемонстрировано, что снижение уровня HbA1c «ценой» увеличения вариабельности гликемии с увеличением частоты гипогликемий, явилось причиной увеличения риска смертности больных СД и развития диабетических сосудистых осложнений. Авторы сделали вывод, что интенсивная инсулиноterapia могла привести к увеличению вариабельности глюкозы в крови у больных в период наблюдения с 1990 по 2002, несмотря на стабильный уровень HbA1c и средний уровень гликемии.

В 1980 годы было высказано предположение о патологической роли вариабельности глюкозы в прогрессировании ослож-

нений СД [20]. Внедрение нового метода круглосуточного мониторинрования глюкозы позволило получить дополнительную информацию о колебаниях уровня глюкозы в течение суток. Данные круглосуточного мониторинрования представляют информацию о результатах 288 измерений глюкозы в интерстициальной жидкости, фиксируют все эпизоды гипер и гипогликемических состояний, позволяют оценить гликемический профиль по сравнению со стандартными методами контроля в достаточно короткое время, без увеличения частоты инвазивных процедур.

J. C. Pickup [23] показана эффективность использования круглосуточного мониторинрования глюкозы в достижении целевых значений гликемии у больных СД 1 типа. В мета-анализ были включены 6 крупных исследований, обследованы 449 пациентов. Удалось достичь достоверного снижения HbA1c и уменьшения частоты гипогликемий у всех больных, использующих круглосуточное мониторинрование глюкозы как дополнительный метод контроля за состоянием углеводного обмена.

Для оценки степени вариабельности глюкозы в настоящее время используются индексы вариабельности глюкозы, одним из часто используемых является индекс SD (стандартная девиация). Индексы вариабельности глюкозы не связаны с показателем HbA1c. В настоящее время сформулировано представление о том, что вариабельность глюкозы является значимым фактором, определяющим риск развития эндотелиальной дисфункции у больных СД 1 типа [21, 28]. Oyibo S. O. и соавт. в 2002 [28] представлены результаты исследования, продолжавшегося более 10 лет, в котором авторы оценивали роль патологической вариабельности глюкозы в развитии сосудистых осложнений СД. Была выявлена достоверная связь между вариабельностью глюкозы и развитием диабетической полинейропатии, гипогликемии и развитием полинейропатии (аксонопатии), и тенденция развития диабетической ретинопатии и нефропатии у больных с СД 1 типа. В работе S. K. Mehdi и соавт. [9], выявлена статистически достоверная корреляционная зависимость между вариабельностью глюкозы, скоростью клубочковой фильтрации и уровнем протеинурии у больных СД 1 типа. Авторы сделали вывод о необходимости дальнейшего изучения связи патологической вариабельности глюкозы, эндотелиальной дисфункции, оксидативного стресса, лежащих в основе развития сосудистых осложнений СД.

С целью повышения эффективности лечения беременных с СД 1 типа все шире используется метод постоянной подкожной инфузии инсулина

с помощью инсулинового дозатора. В настоящее время накоплен значительный опыт применения инсулиновых дозаторов. По результатам ряда исследований [11, 22] использование ППИИ приводит к достоверному снижению уровня HbA1c без увеличения частоты гипогликемических эпизодов, позволяет снизить суточную дозу инсулина и предотвратить прибавку веса у пациентов СД. Несмотря на имеющийся опыт, дискуссионным остается вопрос о применении инсулиновых дозаторов во время беременности.

Метод постоянной подкожной инфузии инсулина позволяет гибко реагировать на изменения колебаний уровня глюкозы в крови в течение суток, вводить инсулин малыми дозами, быстро изменять скорость введения инсулина. Эти функции инсулинового дозатора предотвращают гипогликемические состояния и патологическую вариабельность глюкозы. В литературе представлено большое количество работ, демонстрирующих взаимосвязь уровня HbA1c с частотой сосудистых осложнений СД и частотой акушерских и перинатальных осложнений. Роль вариабельности глюкозы в развитии эндотелиальной дисфункции, нарушений в системе гемостаза, частоте акушерских осложнений у больных с СД 1 типа во время беременности изучена недостаточно.

Цель исследования

Проведение сравнительного анализа состояния углеводного обмена с помощью систем круглосуточного мониторинрования глюкозы у беременных с СД 1 типа, использующих различные режимы инсулинотерапии; определение степени вариабельности глюкозы и ее роли в развитии нарушений в системе гемостаза и особенностях течения беременности.

Материалы и методы

Обследовано 170 женщин с СД 1 типа во время беременности, из них 85 женщин получали постоянную подкожную инфузию инсулина, 85 женщин получали множественные инъекции инсулина. Возраст больных колебался от 17 до 40 лет и в среднем составил $27 \pm 7,5$ года. Индекс массы тела у больных, использующих ППИИ, был $21,9 \pm 0,2$, у больных, использующих МИИ $21,7 \pm 0,2$. Больные, использовавшие ППИИ, получали инсулин ультракороткого действия (Новорапид, Хумалог) в 96,5 % случаев, инсулин короткого действия (Актрапид, Хумулин R) в 3,5 %. Беременные, использовавшие МИИ, в 79 % случаев получали инсулин ультракороткого действия и в 21 % инсулин короткого действия. Продолжительность сахарного диабета варьировала от 1,5 лет до 31 года и в среднем со-

ставила $11,8 \pm 1,9$ года. Частота диабетической ретинопатии в группе больных, использовавших ППИИ, была у 63 % женщин (пролиферативная в 12,4 %); в группе больных, использовавших МИИ 76 % женщин (пролиферативная в 6 %). Диабетическая нефропатия в группе больных, получавших ППИИ, была у 35,5 % беременных (стадия протеинурии у 10,5 %); в группе больных, получавших МИИ в 54,1 % (стадия протеинурии в 22,1 %). Круглосуточное мониторирование глюкозы проводилось в I, II и III триместрах беременности (система круглосуточного мониторирования Paradigm Real-time и система CGMS (Medtronic) в течение 5 суток) всем больным с СД 1 типа, и 10 женщинам при физиологической беременности. Оценивали время эугликемии во время проведения круглосуточного мониторирования глюкозы, средний уровень глюкозы; вариабельность колебаний уровня глюкозы, используя индекс SD (стандартная девиация среднего); уровень гликированного гемоглобина (HbA1c) до и во время беременности. Для оценки состояния системы гемостаза и показателей оксидативного стресса исследовали степень и скорость агрегации тромбоцитов, уровень Д-димера в плазме крови во II и III триместрах беременности, уровень фибриногена, антитромбина III, фактора Виллебранда. Оценивали частоту и тяжесть гестоза, скорость клубочковой фильтрации, уровень протеинурии, уровень систолического и диастолического давления.

Результаты и их обсуждение

В группе больных, использующих ППИИ, суточные дозы инсулина в I, II и III триместре беременности составили $31 \pm 0,9$ ЕД; $46 \pm 1,6$ ЕД и $73 \pm 2,4$ ЕД соответственно и были достоверно ($p < 0,01$) ниже, чем в группе беременных, использующих МИИ, $44,8 \pm 1,6$ ЕД; $59,4 \pm 2,2$ ЕД и $83,6 \pm 4,4$ ЕД. Это позволило снизить частоту гипогликемических эпизодов. По результатам самоконтроля у больных, использующих ППИИ, выявлено $28 \pm 5,5$ гипогликемических эпизодов (глюкоза $< 3,1$ ммоль/л), что было достоверно ($p < 0,01$) ниже частоты гипогликемических эпизодов — $89 \pm 7,7$ в группе больных, использующих МИИ за период беременности. По результатам круглосуточного мониторирования глюкозы, гипогликемии выявлены в $6,6 \pm 0,9$ % времени суток в группе больных, использующих ППИИ и в $18 \pm 1,3$ % времени суток в группе больных, использующих МИИ (табл. 1). Одним из нежелательных эффектов интенсивной инсулинотерапии являются относительно частые гипогликемические состояния. Гипогликемии могут быть причиной развития эндотелиальной дисфункции [12],

приводить к прогрессированию диабетической ретинопатии у больных с СД 1 типа во время беременности. У больных СД 1 типа во время беременности происходит депонирование инсулина, связанное, во-первых, с увеличением доз инсулина, одномоментно вводимых под кожу, и, во-вторых, с увеличением гидрофильности тканей, особенно при гестозе [19]. Метод постоянной подкожной инфузии инсулина (ППИИ) позволяет снизить до минимума риск передозировки инсулина благодаря тому, что в помпе применяется инсулин только ультракороткого или короткого действия, проводится программное введение инсулина малыми дозами.

Использование постоянной подкожной инфузии инсулина позволило достигнуть целевых значений глюкозы у больных СД 1 типа во время беременности в $78 \pm 4,5$ % времени суток, что достоверно ($p < 0,01$) превысило соответствующий показатель у больных, использующих режим множественных инъекций инсулина — $57 \pm 7,2$ % времени суток. Важным является факт, что применение ППИИ и круглосуточного мониторирования глюкозы позволило улучшить контроль уровня глюкозы у больных СД 1 типа без увеличения частоты гипогликемических эпизодов. В группе больных, использующих ППИИ, уровень гликированного гемоглобина (HbA1c) до беременности составил $7,0 \pm 0,2$ %, в группе, использующей МИИ, $7,7 \pm 0,2$ %. Динамика HbA1c в течение беременности представлена на рисунке 1. Положительная динамика гликированного гемоглобина в I, II и III триместре беременности произошла у 90,6 % больных, использующих ППИИ, и у 83,6 % больных, использующих МИИ. Абсолютное снижение уровня HbA1c за период наблюдения было одинаковым в сравниваемых группах и составило $1,5 \pm 0,8$ %. Проведение круглосуточного мониторирования в сравниваемых группах позволило получить данные о степени вариабельности глюкозы. В группе беременных с СД 1 типа, использующих ППИИ, средний уровень глюкозы составил $6,4 \pm 0,1$ ммоль/л, в группе больных, использующих МИИ — $7,3 \pm 0,2$ ммоль/л. Минимальные и максимальные значения глюкозы в течение суток имели большую вариабельность в группе беременных, использующих МИИ (табл. 1). Индекс SD был достоверно ($p < 0,01$) ниже в группе больных, использующих ППИИ, и составил в среднем $1,9 \pm 0,1$ по сравнению с показателем у больных, использующих МИИ, $2,6 \pm 0,1$. Стандартная девиация у здоровых беременных женщин в течение суток не превышала $0,7 \pm 0,2$ (группа контроля).

Физиологические изменения гемостаза при беременности сопровождаются гиперкоагуляционными изменениями необходимыми для снижения

Таблица 1

Показатели углеводного обмена и вариабельности глюкозы у беременных с СД 1 типа, использующих ППИИ и МИИ

	Средний уровень глюкозы (ммоль/л)	Среднее минимальное значение глюкозы (ммоль/л)	Среднее максимальное значение глюкозы (ммоль/л)	Стандартная девиация среднего SD	Длительность гипергликемии в течение суток (%)	Длительность эугликемии в течение суток (%)	Длительность гипогликемии в течение суток (%)
Метод постоянной подкожной инфузии инсулина ППИИ	6,4±0,2	3,0±0,1	11,7±0,4	1,9±0,1	21±3,4	76±6,7	3,0±1,2
Метод множественных инъекций инсулина МИИ	7,3±0,2	2,7±0,1	14,7±0,6	2,6±0,1	35±4,4	60±7,2	5,0±1,9
p<	0,0001	0,05	0,0001	0,0001	0,01	0,01	0,05

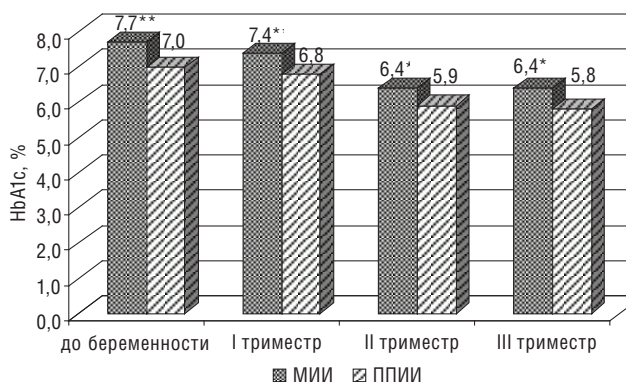


Рис. 1. Динамика гликозилированного гемоглобина у больных сахарным диабетом 1 типа, использующих ППИИ и МИИ

кровопотери в родах. Происходит повышение эндогенного синтеза тромбина, незначительное или умеренное снижение активированного парциального тромбопластинового времени (АПТВ), протромбинового времени, тромбинового времени, уменьшение международного нормализованного отношения (МНО). Уровень большинства факторов свертывания, таких как фактор XII, X, IX, VIII, V, VII, фактор Виллебранда, фибриноген, повышаются при беременности, за исключением фактора XI, уровень которого с течением беременности снижается [2]. Концентрация Д-димера в плазме крови, маркера фибринолиза, повышается по мере прогрессирования беременности. Средние значения Д-димера у здоровых женщин составляют во II триместре — 457 нг/мл, и в III — 644 нг/мл. Повышение Д-димера говорит об активации коагуляционного потенциала за счет повышения внутрисосудистого свертывания. Описанные изменения состояния свертывающей системы крови при беременности предрасполагают к активации внутрисосудистого свертывания с участием факторов свертывания и тромбоцитарного звена гемостаза [2].

У беременных с СД происходит усугубление тромбофилических изменений всех компонентов системы гемостаза: сосудистой стенки, тромбоцитов, факторов коагуляции и фибринолиза [27]. В условиях гипергликемии происходит активация тромбоцитов, проявляющаяся в усилении их агре-

гационной и адгезивной способности. Степень адгезии и агрегации тромбоцитов прямо коррелирует с декомпенсацией СД. Гиперактивные тромбоциты являются фактором риска претромботического состояния при СД. Активированные тромбоциты участвуют в генерации тромбина и инициируют воспалительные реакции эндотелия с последующей миграцией лейкоцитов и дальнейшим усилением прокоагулянтного состояния [8]. У больных СД отмечается повышенный уровень в крови фибриногена и фактора Виллебранда, а также значительное снижение активности системы антитромбин III — гепарин.

Нами проведен сравнительный анализ показателей системы гемостаза у беременных с СД 1 типа в зависимости от уровня гликированного гемоглобина и степени выраженности вариабельности глюкозы. У беременных с СД 1 типа, использующих ППИИ, до начала коррекционной терапии уровень фибриногена, Д-димера, фактора Виллебранда, скорость агрегации тромбоцитов были достоверно ниже соответствующих показателей в группе больных, использующих МИИ (табл. 2). С целью уточнения роли вариабельности глюкозы в развитии нарушений в системе гемостаза и развитии эндотелиальной дисфункции мы провели анализ этих показателей у больных с СД 1 типа, использующих ППИИ и МИИ с одинаковым уровнем HbA1c (не более 6,0 %). У больных, которые использовали ППИИ, уровень HbA1c составил 5,9±0,1 %, у больных, использующих МИИ — 5,9±0,2 %, показатель стандартной девиации в группе женщин, использующих ППИИ, был 1,9±0,1, в группе, использующих МИИ — 2,5±0,6. Уровень фибриногена у больных, получающих ППИИ, был (p<0,01) достоверно ниже (3,8±0,1 г/л), чем у больных, получающих МИИ (4,2±0,5 г/л). Уровень фактора Виллебранда в группе, использующих ППИИ, составил 1,6±0,1 ЕД/мл, в группе, использующих МИИ, 1,9±0,5 ЕД/мл (p<0,01). Уровень Д-Димера у больных, использующих ППИИ, был 432±164,3 нг/мл, что достоверно (p<0,01) ниже соответствующего показателя в группе больных, использующих МИИ — (601,6±297,8 нг/мл).

Таблица 2

Показатели системы гемостаза у больных СД 1 типа, использующих ППИИ и МИИ во время беременности

	Степень агрегации 2 мкм	Скорость агрегации 2 мкм	Д-димер (нг/мл)	Фибриноген (г/л)	Анти-тромбин III %	Фактор Виллебранда ЕД/мл	Протромбиновый индекс %	Индекс АПТВ	МНО
Беременные с СД 1 типа, использующие ППИИ	72±2,5	68±3,1	471,9±127	3,8±0,05	97±2,7	1,6±0,06	104±2,4	0,9±0,02	0,98±0,01
Беременные с СД 1 типа, использующие МИИ	79±2,3	82±2,6	637±142	4,0±0,07	98±3,4	2,0±0,11	100,5±1,6	0,9±0,02	1,08±0,03
p	p>0,05	p<0,0001	p<0,005	p<0,0001	p>0,05	p<0,001	p>0,05	p>0,05	p>0,05

Необходимость достижения физиологических значений гликемии у беременных с СД 1 типа увеличивает риск развития гипогликемических состояний. При гипогликемии в организме возникает «каскад» реакций, направленных на поддержание физиологических значений глюкозы в крови [14]. Повышается уровень катехоламинов, ацетилхолина, кортизола в крови, возникает гиперкальциемия, гипомагниемия; увеличивается сила сердечных сокращений, сердечный выброс, периферическое систолическое давление, увеличивается свертываемость крови. Эти изменения приводят к повышению артериального давления и могут усугубить гемодинамические нарушения у беременных с СД 1 типа на фоне развивающегося гестоза.

Нами проведен сравнительный анализ уровня протеинурии, уровня артериального давления у больных с СД 1 типа, использующих режим ППИИ и режим МИИ. На 37–38-й неделе беременности протеинурия отсутствовала у 27 % больных, использующих ППИИ и у 19,7 % больных, использующих МИИ. Средний уровень суточной потери белка был $0,15 \pm 0,05$ г/л в группе, использующей ППИИ, и был достоверно ($p < 0,001$) ниже чем в группе сравнения ($0,53 \pm 0,11$ г/л). У больных СД 1 типа, использующих ППИИ, имеющих меньшие колебания глюкозы в крови в течение суток, уровень САД и ДАД в III триместре беременности был в пределах физиологических значений и составил $118 \pm 1,8$ мм рт. ст. и $73,7 \pm 1,2$ мм рт. ст. В группе больных, использующих МИИ, эти показатели составили $131,8 \pm 2,3$ мм рт. ст. и $83,8 \pm 1,4$ мм рт. ст.). Частота средних и тяжелых форм гестоза в группе беременных с СД 1 типа, использующих ППИИ, составила 16,5 % по сравнению с 45,8 % в группе беременных, использующих режим МИИ.

Полученные нами данные согласуются с данными литературы о снижении частоты и тяжести гипогликемических состояний на фоне применения систем круглосуточного мониторингирования глюкозы и ППИИ [10, 17]. Значения HbA_{1c}, вариабельности глюкозы (SD) близкие к физиологическим, отсутствие частых и тяжелых гипогликемий в группе больных, использующих ППИИ с круглосу-

точным мониторингированием глюкозы, вероятно, сыграли позитивную роль в снижении частоты гестоза в данной группе больных по сравнению с частотой гестоза у больных, использующих МИИ.

Полученные результаты согласуются с данными литературы о возможности достижения целевых значений глюкозы у больных с СД 1 типа, с помощью ППИИ без увеличения частоты гипогликемических состояний [18, 16]. Важным в достижении хорошего гликемического контроля является использование, наряду с традиционными методами, современных систем круглосуточного мониторингирования глюкозы. Результаты подтверждают мнение ряда авторов [4, 9, 21, 28] о негативном влиянии патологической вариабельности глюкозы на развитие эндотелиальной дисфункции и нарушений в системе гемостаза, что увеличивает риск развития гестоза и у беременных с СД 1 типа.

Литература

1. Айламазян Э. К., Ланцева О. Е., Потин В. В. Планирование беременности при сахарном диабете // Aqua Vitae. — 1997. — № 4. — С. 42–45.
2. Айламазян Э. К., Мозговая Е. В. Гестоз: теория и практика. — М.: МЕДпресс-информ, 2008. — 271 с.
3. Дедов И. И., Балаболкин М. И. Лечение сахарного диабета типа 1 на современном этапе // Сахарный диабет. — 2002. — Т. 17, № 4. — С. 46–50.
4. Дисфункция эндотелия. Патогенетическое значение и методы коррекции / под ред. Н. Н. Петрищева. — СПб.: ИИЦ ВМА, 2007. — 296 с.
5. Изменения общего гемостаза у больных с диабетической ретинопатией / Евграфов В. Ю. [и др.] // Вестник офтальмологии. — 2004. — Т. 120. № 3. — С. 29–31.
6. Интенсивная инсулинотерапия при различных типах сахарного диабета у беременных / Ланцева О. Е. [и др.] // Вестник Российской ассоциации акушеров-гинекологов. — 1997. — № 3. — С. 89–94.
7. Потин В. В., Боровик Н. В., Тиселько А. В. Сахарный диабет и репродуктивная система женщины // Журнал акушерства и женских болезней. — 2006. — Т. LV, № 1. — С. 86–90.
8. Роль молекул адгезии (ICAM-1 и E-селектина) в развитии диабетических микроангиопатий / Шестакова М. В. [и др.] // Терапевтический архив. — 2002. — № 6. — С. 24–27.
9. Assessment of glycemic variability in continuous subcutaneous insulin infusion therapy in type 1 diabetes related to anthro-

- pometry and complication status / Sarah K. Mehdi [et al.] // J. Diabetes Sci. Technol. — 2009. — Vol. 3, N 5. — P.1227–1228.
10. Choudhary P., Amiel S.A. The use of technology to reduce hypoglycemia // *Pediatr. Endocrinol. Rev.* — 2010. — Vol.7, suppl. 3. — P. 384–395.
 11. Continuous subcutaneous insulin infusion vs intensive conventional insulin therapy in pregnant diabetic women: a systematic review and metaanalysis of randomized, controlled trials / Mukhopadhyay A. [et al.] // *Am.J. Obstet. Gynec.* — 2007. — Vol. 180. — P. 447–456.
 12. Cryer P.E., Davis S.N., Shamoon H. Hypoglycemia in diabetes // *Diabetes Care.* — 2003. — Vol. 26. — P.1902–1912.
 13. Discordant trends in microvascular complications in adolescents with type 1 diabetes from 1990–2002/Mohsin F. [et al.] // *Diabetes Care.* — 2005. — Vol.28. — P. 1974–1980
 14. Evolution and resolution of human brain perfusion responses to the stress of induced hypoglycemia / Teh M.M. [et al.] // *Neuroimage.* — 2010. — Vol. 53, N 2. — P.584–592.
 15. Farrar D., Tuffnell D.J., West J. Continuous subcutaneous insulin infusion versus multiple daily injections of insulin for pregnant women with diabetes // *Cochrane Database Syst. Rev.* — 2007. — Vol.3. — CD005542.
 16. Fetal growth in women managed with insulin pump therapy compared to conventional insulin / Kernaghan D. [et al.] // *Eur. J. Obstet. Gynecol.Reprod. Biol.* — 2008. — Vol.137. — P.47–49
 17. Insulin pump therapy with automated insulin suspension in response to hypoglycemia: reduction in nocturnal hypoglycemia in those at greatest risk / Choudhary P. [et al.] // *Diabetes Care.* — 2011. — Vol. 34, N 9. — P. 2023–2025.
 18. Insulin pumps and their use in pregnancy/Adrienne D. [et al.] // *Diabetes Technology Therapeutics.* — 2010. — Vol. 12. — suppl.1.
 19. Mathiesen E., Kinsley B., Amiel S.A. Maternal glycemic control and hypoglycemia in type 1 diabetes pregnancy: randomized trial of insulin aspart versus human insulin in 322 pregnant women // *Diabetes Care.* — 2007. — Vol. 30. — P. 771–776.
 20. Mean amplitude of glycemic excursions, a measure of diabetes instability / Service J.F. [et al.] // *Diabetes.* — 1970. — Vol.19. — P. 644–655.
 21. Monnier L., Colette C., Owens D.R. Glycemic variability: the third component of the dysglycemia in diabetes. Is it important? How to measure it? // *J. Diabetes Sci. Technol.* — 2008. — Vol. 2, N 6. — P.1094–1100
 22. Outcome of pregnancy in women with type 1 diabetes intensively treated with continuous subcutaneous insulin infusion or conventional therapy. A case-control study / Gimenez M. [et al.] // *Acta Diabetol.* — 2007. — Vol. 44. — P. 34–37.
 23. Pickup J.C., Freeman S.C., Sutton A.J. Glycaemic control in type 1 diabetes during real time continuous glucose monitoring compared with self monitoring of blood glucose: meta-analysis of randomised controlled trials using individual patient data // *BMJ.* — 2011. — Vol.343. — d3805.
 24. Poor glucose control in women with type 1 diabetes mellitus and 'safe' hemoglobin A1c values in the first trimester of pregnancy / Kerssen A. [et al.] // *J. Maternal-Fetal Neonatal Medicine.* — 2003. — Vol.13. — P.309–313
 25. Pregnancy outcomes in the Diabetes Control and Complications Trial // *Am.J. Obstet. Gynecol.* — 1996. — Vol.174, N 4. — P.1343–1353.
 26. Progression of diabetic nephropathy / Hovind P. [et al.] // *Kidney Int.* — 2001. — Vol.59. — P.702–709.
 27. Stratmann B., Tschöepe D. Pathobiology and cell interactions of platelets in diabetes // *Diab. Vasc. Dis. Res.* — 2005. — Vol.2. — P. 16–23.
 28. The relationship between blood glucose excursion and painful diabetic peripheral neuropathy: a pilot study / Oyibo S.O. [et al.] // *Diabet Med.* — 2002. — Vol.19. — P.870–873.
 29. The relationship of glycemic exposure (HbA1c) to the risk of development and progression of retinopathy in the Diabetes Control and Complications Trial // *Diabetes.* — 1995. — Vol.44. — P. 968–983,

Статья представлена В. В. Потиным,
ФГБУ «НИИАГ им. Д. О. Отта» СЗО РАМН,
Санкт-Петербург

COMPARATIVE ANALYSIS OF EFFICIENCY FOR DIFFERENT INSULIN THERAPY REGIMES IN PATIENTS WITH TYPE 1 DIABETES MELLITUS DURING PREGNANCY

Tiselko A. V.

■ **Summary:** There are main principles of advising the diabetic pregnant patients (DM1) in this article. Our own data about the results of the regime of continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) and of multiple insulin injections (MII) and about the twenty-four-hour glucose monitoring (CGM) are produced. The course of pregnancy of the patients using regime CSII and the MII one were analyzed.

■ **Key words:** diabetes mellitus; pregnancy; continuous subcutaneous insulin infusion; multiple injections of insulin; continuous glucose monitoring; glucose variability; gestosis; homeostasis.

■ Адреса авторов для переписки

Тиселько Алена Викторовна — к. м. н., врач. Отделение репродуктивной эндокринологии.
ФГБУ «НИИАГ им. Д. О. Отта» СЗО РАМН.
199034, СПб., Менделеевская линия, д.3.
E-mail: alenadoc@mail.ru.

Tiselko Alena V. — PhD, MD Department of Reproductive Endocrinology D. O. Ott Research Institute of Obstetrics and Gynecology, Northwest Branch of the Russian Academy of Medical Sciences 199034, Saint-Petersburg, Mendeleevskaya liniya, 3.
E-mail: alenadoc@mail.ru.