

ФАРМАКОЛОГИЯ ЭНДОКРИННОЙ СИСТЕМЫ

СПОСОБ ВВЕДЕНИЯ ИНСУЛИНА И ПЕРИНАТАЛЬНЫЕ ИСХОДЫ У БЕРЕМЕННЫХ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 1 ТИПА

Е. Г. Дерябина, С. В. Захарова, Т. А. Кутявина¹

Изучено влияние способа введения инсулина на перинатальные исходы у беременных с сахарным диабетом 1 типа (СД 1) при одинаковом уровне гликированного гемоглобина. В проспективное сравнительное исследование включена 31 беременная с СД 1. В зависимости от способа введения инсулина на протяжении всей гестации пациенток разделили на 2 группы. В 1-й группе ($n = 13$) инсулин вводили постоянной подкожной инфузией инсулина (ППИИ), во 2-й группе ($n = 18$) применяли режим множественных инъекций инсулина (МИИ). Группы беременных не отличались между собой по возрасту, социальному положению, паритету, индексу массы тела до беременности, уровню артериального давления, длительности СД 1, наличию сосудистых осложнений СД, уровню гликированного гемоглобина. Преждевременные роды чаще наблюдались у пациенток на МИИ (66,7 % против 46,2 %, $p > 0,05$). Макросомия чаще встречалась у новорожденных от матерей на МИИ (77,8 % против 30,8 %, $p = 0,025$). Гипербилирубинемия чаще регистрировалась у детей от матерей на МИИ (72,2 % против 23,0 %, $p = 0,02$). Диабетическая фетопатия выявлена у 38,5 % новорожденных в группе ППИИ и у 83,3 % в группе МИИ ($p = 0,048$). В интенсивной терапии нуждались 92,3 % новорожденных от матерей на ППИИ и 100 % детей от матерей на МИИ ($p > 0,05$). На второй этап реабилитации переведены 76,9 % детей от матерей на ППИИ и 94,4 % детей от матерей на МИИ ($p > 0,05$). При одинаковом уровне гликированного гемоглобина у беременных с СД 1 при использовании ППИИ уменьшается частота преждевременных родов, макросомии и гипербилирубинемии у новорожденных, диабетической фетопатии, по сравнению с режимом МИИ. Дети от матерей на ППИИ реже нуждались в интенсивной терапии и переводились на второй этап реабилитации, раньше выписывались домой, чем дети от матерей на МИИ.

Ключевые слова: сахарный диабет 1 типа; инсулинотерапия; постоянная подкожная инфузия инсулина; перинатальные исходы; макросомия; диабетическая фетопатия.

ВВЕДЕНИЕ

Беременность у пациенток с сахарным диабетом (СД) 1 типа относится к группе самого высокого риска по развитию осложнений, как для матери, так и для ребенка. Несмотря на достижения современной медицины, даже в специализированных центрах частота неблагоприятных исходов беременности у пациенток с СД 1 типа в 2–5 раз выше, чем в общей популяции [9]. Перинатальные исходы у беременных с СД 1 типа зависят от степени компенсации углеводного обмена до зачатия и во время беременности. Для благоприятного исхода беременности уровень глюкозы крови у женщин с СД 1 типа до наступления и в течение всей беременности должен быть таким же, как у здоровых беременных [1, 2, 7]. Традиционным методом достижения компенсации углеводного обмена является инсулинотерапия в сочетании с самоконтролем гликемии на фоне диеты с исключением легкоусвояемых углеводов. При беременности обычно применяют интенсифицированную инсулинотерапию в режиме множественных подкожных инъекций инсулинов продленного

и короткого действия [1, 7, 8, 9]. При этом число инъекций может достигать 8–12 раз в сутки. Однако особенности фармакинетики и фармадинамики современных препаратов инсулина не всегда позволяют поддерживать рекомендованный уровень гликемии в течение суток у беременной даже при тщательном и регулярном самоконтроле [9]. Кроме того, достижение нормогликемии может приводить к учащению развития гипогликемий, опасных не только для матери, но и для ребенка [10]. Поэтому актуален вопрос о других способах введения инсулина беременным [9].

Альтернативой режиму множественных инъекций инсулина (МИИ) является постоянная подкожная инфузия инсулина (ППИИ) или помповая инсулинотерапия [7, 12, 13]. Помповая инсулинотерапия предотвращает создание депо инсулина в подкожной жировой клетчатке, позволяет вводить препарат в гибком режиме и быстро реагировать на часто меняющуюся во время беременности потребность в инсулине, ликвидировать “феномен утренней зари”, уменьшить резкие колебания гликемии после еды, при этом снижает риск гипогликемий [2, 4, 6, 7, 14]. Тем не менее есть мнение о том, что ППИИ и МИИ являются одинаково эффективными в плане улучшения гликемического контроля у матери [15]. Таким образом, по результатам исследований метод ППИИ имеет важные при беременности

¹ ФГБУ “Уральский научно-исследовательский институт охраны материнства и младенчества” Министерства здравоохранения Российской Федерации, Россия, 620028, Екатеринбург, ул. Репина, 1.

преимущества и безопасен при соблюдении всех правил использования, но нет убедительных доказательств, что при одинаковой компенсации углеводного обмена во время беременности помповая инсулинотерапия предпочтительнее, чем интенсифицированная инсулинотерапия многократными инъекциями инсулина [8].

Целью исследования была оценка влияния способа введения инсулина на перинатальные исходы у беременных с СД 1 типа при одинаковом уровне гликированного гемоглобина.

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В проспективное сравнительное исследование включена 31 беременная с СД 1 типа. СД 1 типа диагностирован в соответствии с критериями Всемирной организации здравоохранения 1999 г. [1]. Все пациентки во время беременности находились под наблюдением эндокринолога и акушера-гинеколога. Лечение СД проводилось согласно Алгоритмам специализированной медицинской помощи больным СД [1]. Критерий невключения в исследование — отсутствие возможности и/или желания проводить регулярный самоконтроль гликемии глюкометром в ходе исследования. В зависимости от способа введения инсулина во время беременности пациентки были разделены на 2 группы. У 1-й группы ($n = 13$) инсулин (инсулин аспарт) вводили способом ППИИ, у 2-й группы ($n = 18$) — способом МИИ (инсулин аспарт и инсулин детемир). Помповую инсулинотерапию осуществляли с помощью индивидуального носимого дозатора (инсулиновой помпы). Инсулиновая помпа представляет собой электронно-механическое устройство, которое позволяет вводить инсулин короткого или ультракороткого дей-

ствия в 2 режимах: базальном и болюсном. Базальный режим — это автоматическое постоянное подкожное введение микродоз инсулина круглосуточно для поддержания целевого уровня гликемии натошак, ночью и между приемами пищи. Болюсы инсулина — это дискретно вводимые дозы инсулина для поддержания целевого уровня гликемии после еды и для коррекции гипергликемии. Введение инсулина осуществляется через специальную инфузионную систему, которая состоит из резервуара для инсулина, канюли, устанавливаемой подкожно, и катетера, связывающего резервуар и канюлю [7]. Группы женщин не отличались между собой по возрасту, социальному положению, паритету, индексу массы тела до беременности, уровню артериального давления, длительности СД 1 типа, наличию сосудистых осложнений СД, уровню гликированного гемоглобина (табл. 1). У всех новорожденных оценивали антропометрические показатели по центильным таблицам в сопоставлении с гестационным возрастом [11]. Наличие диабетической фетопатии диагностировали по И. И. Евсюковой и Н. Г. Кошелевой [3]. Всех детей в течение раннего неонатального периода оценивали по общему состоянию, уровню гликемии, стандартным общеклиническим, биохимическим, ультразвуковым исследованиям. Исследование было одобрено локальным комитетом по этике. Все матери дали письменное информированное согласие после полного описания объема исследования.

Статистический анализ выполнен с применением программы Statistica 7.0 с использованием критериев хи-квадрат, Манна-Уитни, коэффициентов корреляции Пирсона и Спирмена. Данные в тексте и табл. 1, 2 представлены в виде Ме [25; 75], где Ме — медиана, цифры в скобках — 25-й и 75-й процентиля. Для пока-

Таблица 1. Характеристика беременных с СД 1 типа в зависимости от способа введения инсулина

Параметр	ППИИ ($n = 13$) Ме [25; 75], n (%)	МИИ ($n = 18$) Ме [25; 75], n (%)	p
Возраст, лет	29 [26; 30]	26 [24; 28]	> 0,05
Длительность сахарного диабета, лет	10 [6; 13]	7 [3; 9]	> 0,05
Возраст дебюта сахарного диабета, лет	18 [15; 21]	19 [12; 22]	> 0,05
Диабетическая ретинопатия	10 (76,9)	15 (83,3)	> 0,05
Диабетическая нефропатия	9 (69,2)	16 (88,9)	> 0,05
Диабетическая нейропатия	10 (76,9)	12 (70,8)	> 0,05
Суточная доза инсулина, ед/кг/сут	0,8 [0,7; 0,9]	0,8 [0,6; 1,0]	> 0,05
Гликированный гемоглобин, % (1 триместр)	6,6 [5,9; 7,7]	6,4 [6,1; 7,7]	> 0,05
Гликированный гемоглобин, % (2 триместр)	6,3 [5,8; 7,0]	6,4 [5,9; 7,2]	> 0,05
Гликированный гемоглобин, % (3 триместр)	6,1 [5,8; 6,5]	6,1 [5,8; 6,6]	> 0,05
Индекс массы тела до беременности, кг/м ²	22,6 [19,3; 23,7]	22,9 [22,1; 27,2]	> 0,05
Прибавка массы за беременность, кг	11,0 [11,0; 15,0]	11,0 [8,5; 14,5]	> 0,05
Преэклампсия	4 (30,8)	5 (27,8)	> 0,05
Срок родов, недель	37,0 [35,5; 37,5]	36,0 [35,5; 37,5]	> 0,05
Преждевременные роды (< 37 недель)	6 (46,2)	12 (66,7)	> 0,05
Кесарево сечение	13 (100,0)	18 (100,0)	> 0,05

Примечание: данные представлены в виде Ме [25; 75], где Ме — медиана, цифры в скобках — 25-й и 75-й процентиля, или в виде абсолютного значения n и относительной величины в процентах (%), p — критический уровень значимости.

зателей, характеризующих качественные признаки, указывали абсолютное число (n) и относительную величину в процентах. Для оценки относительного риска развития патологии использовали отношение шансов (OR) с 95 % доверительным интервалом (CI 95 %). Критический уровень значимости (p) равен 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Характеристика беременных с СД 1 типа в зависимости от способа введения инсулина представлена в табл. 1. Медиана гликированного гемоглобина в обеих группах превышала целевой уровень для беременных (6,0 %) [1]. К третьему триместру беременности показатели углеводного обмена улучшились, как при ППИИ, так и при МИИ (табл. 1). При этом между группами значимых отличий по уровню гликированного гемоглобина не выявлено. Суточные дозы инсулина при разных способах введения инсулина у беременных не отличались (табл. 1). Частота преэклампсии была сопоставима в обеих группах (табл. 1). Преждевременные роды чаще регистрировали у пациенток на МИИ ($p > 0,05$). Все пациентки были родоразрешены способом операции кесарево сечение.

Оценка новорожденных по шкале Апгар на 1 и 5 мин не имела достоверных отличий у пациенток в зависимости от способа введения инсулина (табл. 2). Дети, родившиеся от пациенток на МИИ, были более крупными, чем дети от беременных на ППИИ ($p > 0,05$). Масса тела при рождении > 90 -го перцентиля встречалась у 77,8 % новорожденных от матерей на МИИ и у 30,8 % детей от матерей на ППИИ

($p = 0,025$). Медиана уровня гликемии у детей от матерей на МИИ была ниже, чем у новорожденных из группы на ППИИ ($p > 0,05$). Частота случаев гипогликемии $< 2,6$ ммоль/л была сопоставима в обеих группах новорожденных (76,9 % против 72,2 %, $p > 0,05$). Гипербилирубинемия чаще регистрировалась у детей от матерей на МИИ (72,2 %), чем у детей от матерей на ППИИ (23 %, $p = 0,02$). Диабетическая фетопатия у новорожденных от пациенток на ППИИ выявлена в 38,5 % случаев, тогда как у новорожденных, чьи мамы получали МИИ, в 83,3 % случаев ($p = 0,048$). Относительный риск развития диабетической фетопатии после МИИ был выше, чем после ППИИ (OR = 8,0, CI 95 % = 1,5 – 42,4, $p < 0,05$). В интенсивной терапии нуждались 92,3 % новорожденных от матерей на ППИИ и 100 % детей от матерей на МИИ ($p > 0,05$). На второй этап реабилитации были переведены 76,9 % (10/13) детей от матерей на ППИИ и 94,4 % (17/18) детей от матерей на МИИ ($p > 0,05$). Дети от матерей на ППИИ выписывались домой раньше, чем дети от матерей на МИИ (табл. 2).

Преимущества помповой инсулинотерапии во время беременности, в отличие от интенсифицированной инсулинотерапии многократными инъекциями инсулина: высокая точность дозирования, низкая вариабельность сахароснижающей активности инсулина, управляемая фармакокинетика, снижение количества проколов кожи в течение суток, снижение суточной дозы инсулина, гибкий режим введения инсулина, снижение частоты тяжелых гипогликемий, повышение качества жизни [2, 4, 6]. Несмотря на то, что в нашем исследовании группы беременных не отличались меж-

Таблица 2. Характеристика новорожденных от матерей с СД 1 типа в зависимости от способа введения инсулина

Параметр	ППИИ ($n = 13$) Me [25; 75], n (%)	МИИ ($n = 18$) Me [25; 75], n (%)	p
Масса тела при рождении, г	3080 [2790; 3530]	3430 [3160; 3630]	$> 0,05$
Масса тела при рождении > 90 -го перцентиля	4 (30,8)	14 (77,8)	0,025
Длина тела при рождении, см	50 [47; 52]	51 [50; 52]	$> 0,05$
Гликемия при рождении, ммоль/л	2,3 [1,9; 2,5]	2,2 [1,6; 2,6]	$> 0,05$
Гликемия при рождении $< 2,6$ ммоль/л	10 (76,9)	13 (72,2)	$> 0,05$
Гипербилирубинемия	3 (23,0)	13 (72,2)	0,02
Диабетическая фетопатия	5 (38,5)	15 (83,3)	0,048
Врожденные пороки развития	0 (0)	0 (0)	-
Апгар 1 мин < 7 баллов	9 (69,2)	12 (67,7)	$> 0,05$
Апгар 5 мин < 7 баллов	0 (0,0)	1 (5,6)	-
Респираторный дистресс синдром	4 (30,8)	7 (38,9)	$> 0,05$
Назальный СРАР	2 (15,4)	5 (27,8)	$> 0,05$
Искусственная вентиляция легких	1 (7,7)	1 (5,5)	$> 0,05$
Интенсивная терапия	12 (92,3)	18 (100,0)	$> 0,05$
Выписка домой, сут	15 [13; 17]	18 [15; 20]	$> 0,05$
Выписка домой на 5 – 6 сут	3 (23,1)	1 (5,6)	$> 0,05$
Выписка домой на 14 сут и более	9 (69,2)	16 (88,9)	$> 0,05$
Перинатальная смертность	0 (0,0)	0 (0,0)	-

Примечание: данные представлены в виде Me [25; 75], где Me — медиана, цифры в скобках — 25-й и 75-й перцентили, или в виде абсолютного значения n и относительной величины в процентах (%), p — критический уровень значимости, СРАР — постоянное положительное давление в дыхательных путях.

ду собой по уровню гликированного гемоглобина, неблагоприятное влияние материнского СД было более значимо у детей от матерей на МИИ. Так, увеличение массы тела при рождении больше 90-го перцентиля чаще регистрировали у новорожденных от матерей на МИИ, чем на ППИИ ($p < 0,05$). Гипербилирубинемия, как показатель функциональной незрелости, чаще регистрировалась у детей от матерей на МИИ ($p = 0,02$). Относительный риск развития у новорожденного симптомокомплекса так называемой диабетической фетопатии, сущность которой состоит в сочетании макросомии с диспропорцией телосложения, замедленным развитием функциональных систем и расстройством гомеостаза [3, 5], после МИИ был выше, чем после ППИИ (OR = 8,0, CI 95 % = 1,5 – 42,4, $p < 0,05$). Полученные результаты можно объяснить меньшей вариабельностью гликемии при введении инсулина с помощью ППИИ. Гликированный гемоглобин является интегральным показателем, отражающим среднее содержание гликемии за длительный период (до 3 мес), но не отражает суточную вариабельность гликемии, которая может играть существенную роль в генезе осложнений СД.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

При одинаковом уровне гликированного гемоглобина у беременных с СД 1 типа при использовании ППИИ уменьшается частота преждевременных родов, макросомии и гипербилирубинемии у новорожденных, диабетической фетопатии по сравнению с режимом МИИ. Дети от матерей на ППИИ реже нуждались в интенсивной терапии и переводе на второй этап ре-

билитации, раньше выписывались домой, чем дети от матерей на МИИ.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом*, 7 вып., И. И. Дедов, М. В. Шестакова (ред.), Москва (2015).
2. И. Ю. Демидова, Н. Ю. Арбатская, Е. П. Мельникова, *Сахарный диабет*, № 4, 32 – 36 (2009).
3. И. И. Евсюкова, *Сахарный диабет. Беременные и новорожденные*, Миклош, Москва (2009).
4. Р. М. Есаян, *Автореф. дис. канд. мед. наук*, Москва (2012).
5. *Неонатология: Национальное руководство*, Н. Н. Володин (ред.), ГЭОТАР-Медиа, Москва (2009).
6. В. В. Потин, Н. В. Боровик, А. В. Тиселько, *Сахарный диабет*, № 1, 39 – 41 (2009).
7. М. В. Шестакова, А. Ю. Майоров, Ю. И. Филиппов и др., *Федеральные клинические рекомендации по помповой терапии и непрерывному мониторингованию гликемии у больных сахарным диабетом*, Москва (2015).
8. *American Diabetes Association, Management of Diabetes in Pregnancy Diabetes Care*, **38**(Suppl. 1), S77 – S79 (2015).
9. M. Colstrup, E. R. Mathiesen, P. Damm, et al., *J. Maternal-Fetal Neonatal Med.*, **26**(17), 1682 – 1686 (2013).
10. DCCT Research Group, Effects of pregnancy on microvascular complications in the Diabetic Control and Complications Trial, *Diabet Care*, **23**, 1084 – 1100 (2000).
11. T. R. Fenton, J. H. Kim, *BMC Pediatrics*, **13**, 59 (2013).
12. S. H. Golden, T. Sapir, *J. Manag. Care Pharm.*, **18**(6 Suppl), S1 – S17 (2012).
13. J. C. Pickup, *New Engl. J. Med.*, **366**(17), 1616 – 1624 (2012).
14. P. A. Talaviya, B. D. Saboo, S. R. Joshi, et al., *Diabet. Metabol. Syndrome: Clin. Res. Rev.*, **7**(2), 68 – 71 (2013).
15. L. Volpe, F. Pancani, M. Aragona, et al., *Gynecol. Endocrinol.*, **26**(3), 193 – 196 (2010).

Поступила 14.03.17

THE METHOD OF INSULIN ADMINISTRATION AND PERINATAL OUTCOMES IN PREGNANT WOMEN WITH TYPE 1 DIABETES

E. G. Deryabina, S. V. Zakharova, and T. A. Kut'yavina

Ural Scientific Research Institute of Maternal and Newborn Health, Ministry of Health of Russian Federation, ul. Repina 1, Ekaterinburg, 620028 Russia

We have studied the influence of the method of insulin administration on perinatal outcomes in pregnant women with type 1 diabetes mellitus (DM) at the same level of glycated hemoglobin. Prospective comparative investigation included 31 pregnant women with type 1 DM. Depending on the method of insulin administration, patients were divided into two groups. In group 1 ($n = 13$), insulin was administered by continuous subcutaneous infusion (CSII), while group 2 ($n = 18$) used the mode of multiple insulin injections (MDI). Maternity groups did not differ in age, social status, parity, body mass index before pregnancy, level of blood pressure, duration of type 1 DM, presence of vascular diabetes-related complications, and levels of glycated hemoglobin. Preterm delivery occurred more frequently in patients of MDI group (66.7% vs. 46.2%, $p = 0.05$). Cases of birth weight 90th percentile are more common in newborns from MDI mothers (77.8% vs. 30.8%, $p = 0.025$). Hyperbilirubinemia was more frequent in children from MDI mothers (72.2% vs. 23.0%, $p = 0.02$). Diabetic fetopathy was detected in 38.5% of infants from CSII group and 83.3% from MDI group ($p = 0.048$). Intensive care needed 92.3% of newborns from CSII mothers and 100.0% of children from MDI mothers ($p = 0.05$). In the second phase of rehabilitation, 76.9% of children were transferred from CSII mothers and 94.4% of children from MDI mothers ($p = 0.05$). The obtained results showed that the same level of glycated hemoglobin in pregnant women with type 1 DM using CSII decreased the incidence of preterm delivery, macrosomia, and hyperbilirubinemia in infants, and diabetic fetopathy as compared to those in MDI group. Children from CSII mothers rarely needed intensive care and transfer to the second stage of rehabilitation and went home earlier than the children of MDI mothers.

Keywords: type 1 diabetes mellitus; insulin therapy; continuous subcutaneous insulin infusion; perinatal outcomes; macrosomia, diabetic fetopathy.