

ОЦЕНКА ВАРИАбельНОСТИ ГЛИКЕМИЧЕСКОГО ПРОФИЛЯ КАК ОСНОВА СТРАТЕГИИ ИНСУЛИНОТЕРАПИИ У БЕРЕМЕННЫХ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 1 ТИПА



© А.В. Тиселько*, М.И. Ярмолинская, Е.В. Мишарина, Ю.П. Милютина

НИИ акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта, Санкт-Петербург

ОБОСНОВАНИЕ. Особенностью лечения пациенток с любой формой сахарного диабета (СД) во время беременности является необходимость достижения максимально близких к физиологическим значений уровня гликемии как основного условия благополучного течения и исходов беременности. Для выполнения этой задачи необходим поиск эффективных и безопасных режимов инсулинотерапии.

ЦЕЛЬ. Изучить состояние гликемического профиля и исходы беременности у женщин с СД 1 типа (СД1), использовавшим режим постоянной подкожной инфузии инсулина (ППИИ) и режим множественных инъекций инсулина (МИИ).

МЕТОДЫ. Проведено непрерывное мониторирование глюкозы (НМГ) 100 беременным с СД1, использовавшим ППИИ, и 100 женщинам, использовавшим МИИ для оценки эффективности данных режимов инсулинотерапии. Проведены анализ времени нахождения пациенток в целевом диапазоне уровня глюкозы и определение индексов вариабельности гликемии MAGE, MODD и CONGA в I, II и III триместрах беременности.

РЕЗУЛЬТАТЫ. При использовании режима ППИИ достигнута значимо более низкая концентрация HbA_{1c} в I, II и III триместрах беременности – 6,3 [5,9; 7,2]%, 5,9 [5,6; 6,1] и 5,8 [5,6; 6,2] по сравнению с группой МИИ – 7,0 [6,2; 7,5]%, 6,3 [5,5; 6,8]%, 6,3 [5,9; 6,7]%. Улучшились показатели вариабельности гликемии (индексы MAGE, MODD и CONGA) уже со II триместра беременности у пациенток с СД1, использовавших режим ППИИ, что не было отмечено у женщин, использовавших режим МИИ. Длительность гипергликемии по результатам НМГ в группе беременных с СД1, использовавших ППИИ, составила 25 [13; 38] и была ниже этого показателя по сравнению с группой женщин, использовавших МИИ, – 41 [18; 54] (p<0,01). Отсутствовал риск акушерских и перинатальных осложнений при длительности гипергликемического состояния менее 25% времени проведения НМГ, тогда как риск неонатальной гипогликемии появлялся при длительности гипогликемического состояния у матери с СД1 ≥0,2% времени НМГ. Выявлена связь вариабельности гликемии (индексы MAGE и MODD) с риском развития макросомии, подтверждена зависимость вариабельности гликемии (индексы MODD и CONGA) риск развития неонатальной гипогликемии и преэклампсии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Комплексная оценка гликемического профиля при использовании НМГ подтвердила преимущества использования ППИИ у беременных с СД1 в достижении целевых значений гликемии, снижении вариабельности гликемии, длительности гипогликемических эпизодов, что привело к снижению частоты акушерских и перинатальных осложнений.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: сахарный диабет 1 типа; беременность; постоянная подкожная инфузия инсулина; непрерывное мониторирование глюкозы; вариабельность глюкозы

EVALUATION OF GLYCAEMIC PROFILE VARIABILITY AS A BASIS FOR INSULIN THERAPY STRATEGY IN PREGNANT WOMEN WITH TYPE 1 DIABETES

© Alena V. Tiselko*, Maria I. Yarmolinskaya, Elena V. Misharina, Yuliya P. Milyutina

Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductive Medicine named after D.O.Ott, Saint Petersburg, Russia

BACKGROUND: Patients with any form of diabetes during pregnancy should achieve the target (close to physiological) values of glycaemia, the main condition for a safe course and outcomes of pregnancy. To accomplish this task, effective and safe methods of insulin therapy should be selected.

AIM: To determine the glycaemic profile and pregnancy outcomes in women with type 1 diabetes treated with continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) and multiple insulin injections (MII).

METHODS: A continuous glucose monitoring (CGM) of 100 pregnant women with type 1 diabetes treated with CSII and 100 women treated with MII was conducted to assess the effectiveness of these insulin therapy regimens in achieving target blood glucose values.



RESULTS: HbA_{1c} levels were significantly lower during the first, second, and third trimesters in patients treated with CSII than those treated with MII. Glucose variability has already improved since the second trimester of pregnancy in women treated with CSII, which was not observed in those treated with MII. The period of hyperglycaemia according to the results in pregnant women treated with CSII was 25 [13; 38] %, which was lower than those treated with MII, 41 [18; 54] %. No risk of obstetric and perinatal complications was observed with the duration of the hyperglycaemic state of <25% of the CGM time, whereas the risk of neonatal hypoglycaemia appeared with the duration of the hypoglycaemic state of a mother with type 1 diabetes of >0.2%. The relationship between glucose variability in terms of MAGE and MODD and the risk of developing macrosomia has been observed, and the dependence of glucose variability (MODD and CONGA) and the risk of neonatal hypoglycaemia and preeclampsia have also been confirmed.

CONCLUSION: Comprehensive assessment of the glycaemic profile when using CSII, confirmed the advantages of using CSII in pregnant women with type 1 diabetes to achieve the target glycaemia values, to reduce glucose variability and duration of hypoglycaemic episodes, which led to decreased frequency of obstetric and perinatal complications.

KEYWORDS: type 1 diabetes mellitus; pregnancy; continuous subcutaneous insulin infusion; continuous glucose monitoring; glucose variability

В последние годы отмечается увеличение числа женщин репродуктивного возраста с сахарным диабетом (СД), обусловленное ростом данного заболевания во всех странах мира. Это привело к тому, что около 1,5% беременностей осложнены прегестационными формами СД 1 и 2 типа [1, 2, 3]. Возможность деторождения у женщин с СД 1 типа (СД1) зависит от степени компенсации свойственных диабету метаболических нарушений и наличия у них поздних осложнений СД.

В XX столетии были сделаны фундаментальные открытия, подтверждающие негативное влияние гипергликемии на репродуктивное здоровье женщины, которое приводит к осложненному течению беременности и родов у пациенток с СД1 [4, 5]. При СД1, характеризующем абсолютной инсулиновой недостаточностью, только адекватная заместительная инсулинотерапия на этапе планирования беременности и всего периода гестации может предотвратить негативное влияние гипергликемии на здоровье матери и потомства [6, 7]. Особенностью лечения пациенток с любой формой СД во время беременности является необходимость достижения самых жестких (близких к физиологическим) значений уровня гликемии как основного условия благополучного течения и исходов беременности.

Определение уровня гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) в настоящее время является стандартом оценки состояния углеводного обмена у женщин с СД1 во время беременности, но, к сожалению, это позволяет только ретроспективно оценить состояние углеводного обмена и не отражает частоту и амплитуду колебаний уровня глюкозы в течение суток, не может дать полного представления о длительности эпизодов гипергликемии, частоте и тяжести гипогликемических состояний [8]. В ряде исследований была отмечена высокая частота акушерских и перинатальных осложнений у женщин с СД1 при содержании HbA_{1c} близком к целевым значениям [9, 10]. Авторы высказывают предположение о необходимости изучения новых маркеров углеводного обмена, которые могут быть предикторами развития акушерских, перинатальных и сосудистых осложнений у женщин с СД.

Внедрение метода непрерывного мониторинга глюкозы (НМГ) в клиническую практику расширило возможности получения более полной характеристики гликемического профиля колебания уровня глюкозы крови в течение суток у больных СД [11, 12, 13]. Одним

из параметров гликемического профиля, полученным с помощью НМГ, является вариабельность концентрации гликемии. Данные литературы, подтверждающие влияние патологической вариабельности глюкозы крови на течение и исходы беременности у женщин с СД1, малочисленны [14–17].

Для улучшения качества лечения больных с СД1 уже более 40 лет используется метод постоянной подкожной инфузии инсулина (ППИИ). В ряде исследований продемонстрирована эффективность данного метода инсулинотерапии для достижения целевых значений гликемии и уменьшения частоты гипогликемических состояний [18, 19]. Тем не менее, использование такого режима инсулинотерапии у женщин с СД1 во время беременности до сих пор является дискуссионным.

По мнению ряда исследователей, исходы беременности были сопоставимы у женщин, использовавших режим ППИИ, и у женщин, получавших МИИ [20–22].

ЦЕЛЬ

Изучить состояние гликемического профиля и исходы беременности у женщин с СД1, использовавших режимы ППИИ и МИИ.

МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Проведено наблюдательное одноцентровое проспективное рандомизированное контролируемое открытое исследование.

Критерии соответствия

Критериями включения в основную группу исследования являлись: наличие СД1 (длительность течения СД не менее 1 года), маточная прогрессирующая беременность и концентрация HbA_{1c} <10% при первичном обращении (до 12 нед беременности). Критериями исключения были концентрация HbA_{1c} >10%, длительность течения СД1 менее 1 года, состояние кетоацидоза в I триместре беременности, наличие сопутствующей тяжелой соматической патологии и диабетическая нефропатия с клиренсом креатинина менее 60 мл/мин и выраженной протеинурией более 2,0 г/сут, наличие автономной нейропатии (гастроинтестинальная форма).

Условия проведения

Набор и обследование пациентов проводились на базе ФГБНУ «НИИ акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта» амбулаторно и в условиях стационара.

Описание медицинского вмешательства

Обследовано 200 женщин с СД1 и 15 здоровых женщин в период беременности. Инсулиновые помпы устанавливались не позднее 12–13 нед беременности. Все пациенты прошли обучение в школе «Диабет и беременность». Использовались помпы Paradigm Real-time, Paradigm Veo, Accu-Chek Combo. Всем пациентам было проведено стандартное клинико-лабораторное исследование, которое включало определение концентрации HbA_{1c} , коагулограмму, расчет скорости клубочковой фильтрации. Пациенты были обследованы на наличие микрососудистых осложнений при вступлении в исследование согласно существующим рекомендациям [23]. Всем женщинам проводилось НМГ в I, II и III триместрах беременности в течение 6 сут. Для этого использовались система круглосуточного (непрерывного) мониторинга глюкозы Paradigm Real-time, система Guardian, система Paradigm Veo (Medtronic, США), которые устанавливались подкожно на плечо или живот. Оценивалась амплитуда экскурсий глюкозы, производился расчет индексов variability гликемии MAGE, MODD и CONGA; определялась длительность эугликемического, гипергликемического и гипогликемического состояния (мин/сут). Проводилась оценка частоты и тяжести преэклампсии, неонатальных гипогликемий и веса новорожденного.

Основной исход исследования

Основной конечной точкой исследования была динамика показателей гликемического контроля.

Дополнительные исходы исследования

Связь между определенным исходом (макросомия, неонатальная гипогликемия и преэклампсия) и фактором риска (variability глюкозы, длительность гипергликемического и гипогликемического состояния).

Методы регистрации исходов

С целью комплексной оценки гликемического контроля у женщин с СД1 и контроля эффективности различных методов инсулинотерапии во время беременности проводили НМГ в периоды максимального изменения потребности в инсулине: с 8-й по 15-ю неделю, с 22-й по 28-ю неделю и с 32-й по 36-ю неделю беременности. Общая продолжительность мониторинга для каждой женщины составила 18 сут. Целевой диапазон глюкозы крови при проведении НМГ был определен как 3,5–7,8 ммоль/л. Оценивали амплитуду экскурсий концентрации глюкозы, производили расчет индексов variability гликемии MAGE, MODD и CONGA согласно общепринятым методам [24]. Индекс MAGE первоначально разработан для оценки амплитуды колебаний глюкозы с использованием ин-

тервала между данными, индекс MODD демонстрирует циркадную периодичность гликемических изменений и тем самым характеризует длительность изменчивости глюкозы, индекс CONGA в большей степени отражает изменения скорости флуктуаций глюкозы, стандартная девиация отражает разницу максимальных значений концентрации глюкозы [25]. Для интерпретации результатов за пороговые значения показателей variability глюкозы приняты уровни, рассчитываемые как три стандартных отклонения от средних арифметических значений в группе женщин с отсутствием нарушений углеводного обмена ($M+3 \times Sd$). Длительность эугликемического, гипергликемического и гипогликемического состояния оценивалась за весь период НМГ (исключались 4 ч после установки и калибровки сенсора). Первичную обработку поступающих данных, их хранение и передачу для дальнейшего анализа проводили с помощью радиочастотного устройств CareLink USB 7305. Целевое значение HbA_{1c} составляло $\leq 6,0\%$.

Оценка степени преэклампсии у беременных с СД1 проводилась на основании клинического протокола, принятого в Российской Федерации № 15-4/10/2-7138 от 23 сентября 2013 г. [26]. Оценка веса новорожденного осуществлялась по перцентильной шкале, разработанной и применяемой в Российской Федерации [27].

Анализ в подгруппах

Беременные из основной группы были разделены на 2 подгруппы в зависимости от метода инсулинотерапии: 100 беременных с СД1, которые получали ППИИ (группа ППИИ), и 100 женщин, которые использовали метод множественных инъекций инсулина (группа МИИ). Контрольную группу составили 15 женщин в возрасте от 21 до 38 лет без нарушений углеводного обмена (по данным уровня глюкозы венозной плазмы натощак в I триместре беременности и результатам глюкозотолерантного теста, который проводился на сроках 24–32 нед беременности), при отсутствии у них избыточной массы тела и тяжелой соматической патологии.

Продолжительность исследования

Исследование проводилось с 2011 по 2019 гг. Включение пациентов в исследование проводилось с момента подтверждения маточной прогрессирующей беременности (6/7 нед, подтвержденные протоколом УЗИ) до 12/13 нед беременности. Наблюдение проводилось в течение всего периода беременности.

Этическая экспертиза

Исследование проводилось на основании выписки из протокола ЛЭК ФГБНУ «НИИ АГ и репродуктологии» №46 от 30.03.2011 г. Научная работа «Эффективность различных режимов инсулинотерапии у женщин с СД 1 типа во время беременности» проведена в соответствии с международными и российскими законодательными актами о юридических и этических принципах проведения научных исследований. Все участницы были включены в исследование после добровольного подписания формы информированного согласия.

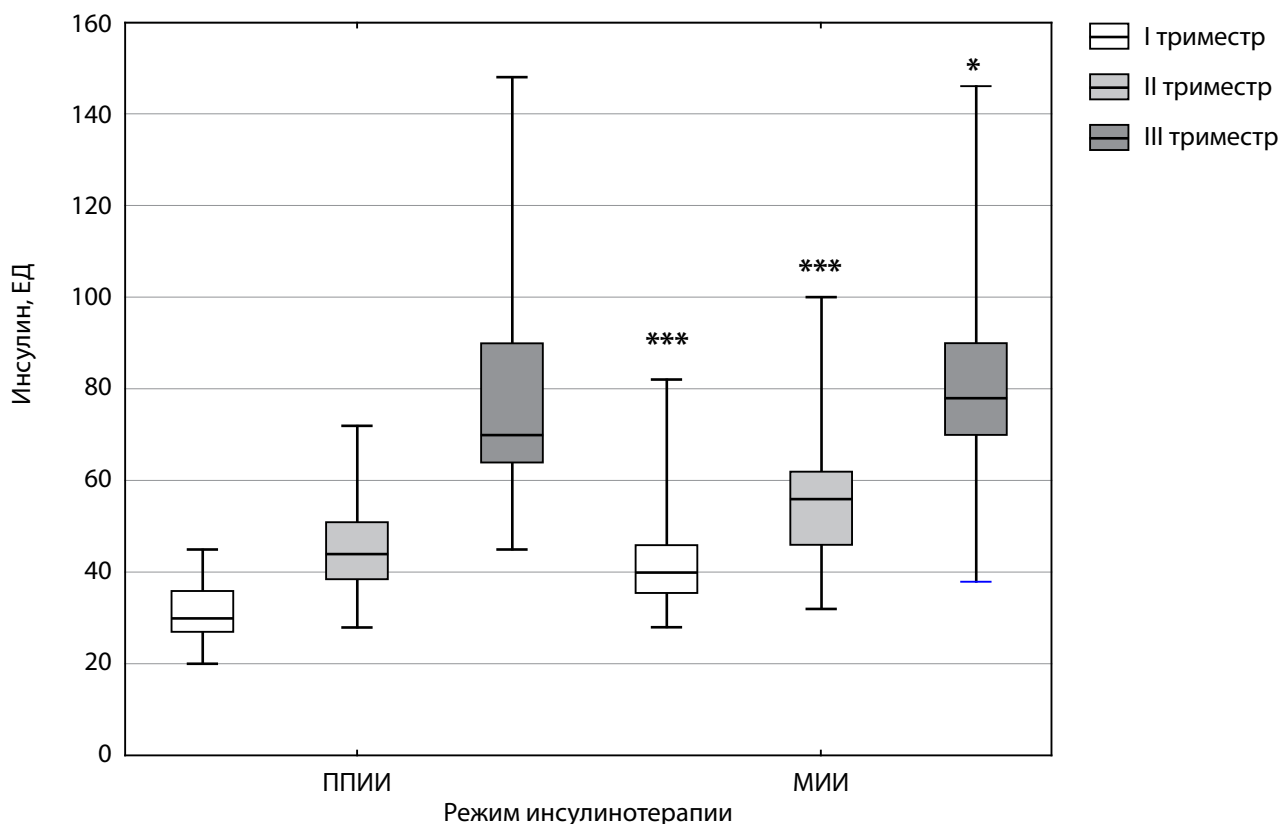


Рис. 1. Суточные дозы инсулина в I, II и III триместрах беременности у женщин с сахарным диабетом 1 типа, использовавших постоянную подкожную инфузию инсулина (ППИИ) и множественные инъекции инсулина (МИИ) (* – $p < 0,05$; *** – $p < 0,001$ – отличия МИИ от ППИИ в соответствующих триместрах беременности). (Для сравнения был использован критерий Манна–Уитни. Данные представлены как медианы, границы «бокса» – 25 и 75 перцентили, «усы» – минимальное и максимальное значения в выборке.)

Статистический анализ

Статистическая обработка осуществлена с использованием программы STATISTICA 10.0 (StatSoft, США). Характер распределения данных оценивался с помощью критерия Шапиро–Уилка. Для сравнения изучаемых показателей при различных способах введения инсулина применялся непараметрический U-критерий Манна–Уитни. Данные представлены как медианы [25–75 перцентили]. Изучение связи между определенным исходом и фактором риска проводилось с помощью вычисления отношения шансов с 95% доверительным интервалом (OR (95% CI)). За пороговые значения показателей вариабельности глюкозы MAGe, MODD, CONGA приняты уровни, рассчитываемые как три стандартных отклонения от средних арифметических значений в группе женщин с отсутствием нарушений углеводного обмена ($M + 3 \times Sd$). Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимался равным 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Основные результаты исследования

Частоты значимых для течения беременности осложнений СД1 были сопоставимы в сравниваемых группах, и их медиана составила: диабетическая пролиферативная ретинопатия – 11,5 [8,0–12,8]% и диабетическая нефропатия, хроническая болезнь почек (ХБП) С2, А2–А3 стадий 13,0 [7,5–16,8]%, частота и тяжесть осложнений оценивались при первичном обращении до 11–12 нед беременности.

Абсолютные значения суточных доз инсулина в группе женщин, получавших ППИИ, были значимо ниже, чем в группе женщин, получавших режим МИИ, в I, II и III триместрах беременности (рис. 1).

Период использования временного базального режима как на снижение, так и на увеличение дозы инсулина составил $117,30 \pm 25,09$ мин за сутки (8% времени суток), время остановки инсулиновой помпы для профилактики или в момент гипогликемии – $38,70 \pm 5,19$ мин за сутки. В данном исследовании 95% пациенток применяли функцию двойного (многоволнового болюса). Соотношение быстрой и медленной части болюса при использовании ППИИ распределялось следующим образом: на завтрак – $58,8 \pm 4,5\%$ быстрая часть и $41,2 \pm 4,0\%$ медленная часть болюса; на обед и ужин процентное распределение быстрой и медленной части болюса было $68,5 \pm 5,5\%$ и $31,5 \pm 5,5\%$.

Динамические изменения концентрации HbA_{1c} во время беременности у женщин с СД1, использовавших ППИИ и МИИ, представлены на рис. 2.

Длительность гипергликемии за период НМГ была меньше у женщин, применявших ППИИ, уже в I триместре беременности и отличалась в сравниваемых группах (рис. 3).

Получены данные о значимом снижении длительности гипогликемических эпизодов у женщин с СД1, использовавших режим ППИИ (рис. 4).

У беременных с СД1, использовавших режим ППИИ, улучшились показатели вариабельности глюкозы – индексы MAGe, MODD и CONGA – уже со II триместра беременности, что не было отмечено у женщин, получавших терапию в режиме МИИ (рис. 5 А, Б, В).

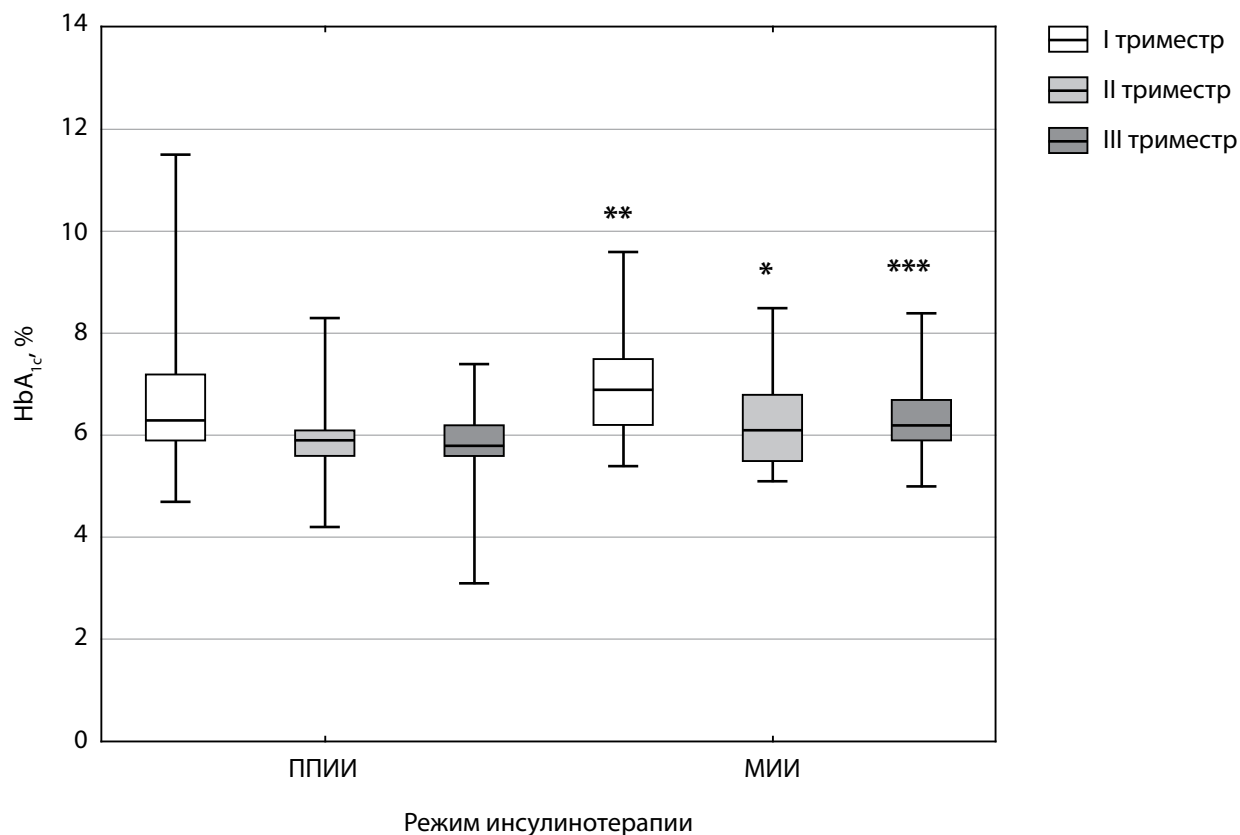


Рис. 2. Динамика уровня гликированного гемоглобина в течение беременности у женщин с сахарным диабетом 1 типа, использовавших режимы постоянной подкожной инфузии инсулина (ППИИ) и множественных инъекций инсулина (МИИ) (* – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$ – отличия МИИ от ППИИ в соответствующих триместрах беременности). (Для сравнения был использован критерий Манна–Уитни. Данные представлены как медианы, границы «бокса» – 25 и 75 перцентили, «усы» – минимальное и максимальное значения в выборке.)

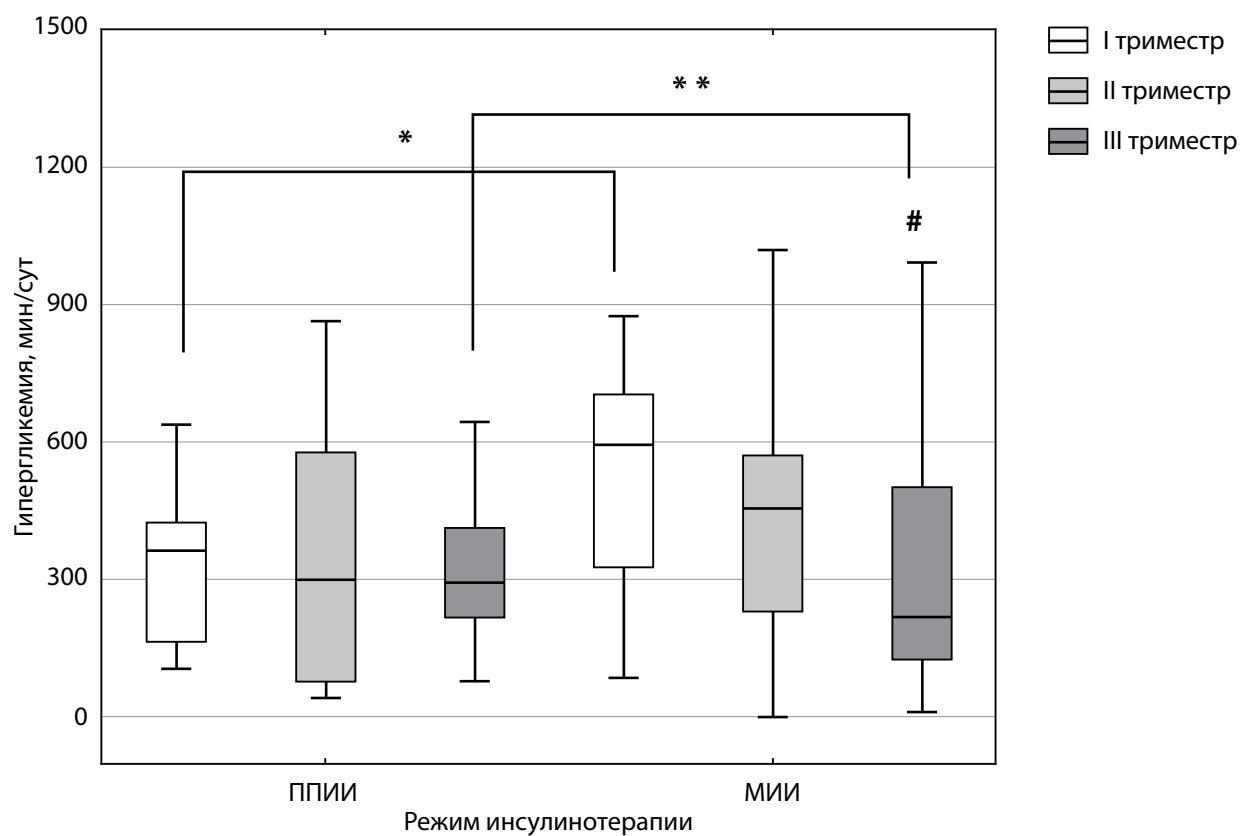


Рис. 3. Показатели длительности гипергликемии в I, II и III триместрах беременности по результатам непрерывного мониторингирования глюкозы у женщин, использовавших режимы постоянной подкожной инфузии инсулина (ППИИ) и множественных инъекций инсулина (МИИ) (* – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$ – отличие показателя в группе МИИ от ППИИ в соответствующем триместре; # – $p < 0,05$ – отличие показателя от его значения в I триместре в соответствующей группе). (Для сравнения был использован критерий Манна–Уитни. Данные представлены как медианы, границы «бокса» – 25 и 75 перцентили, «усы» – минимальное и максимальное значения в выборке.)

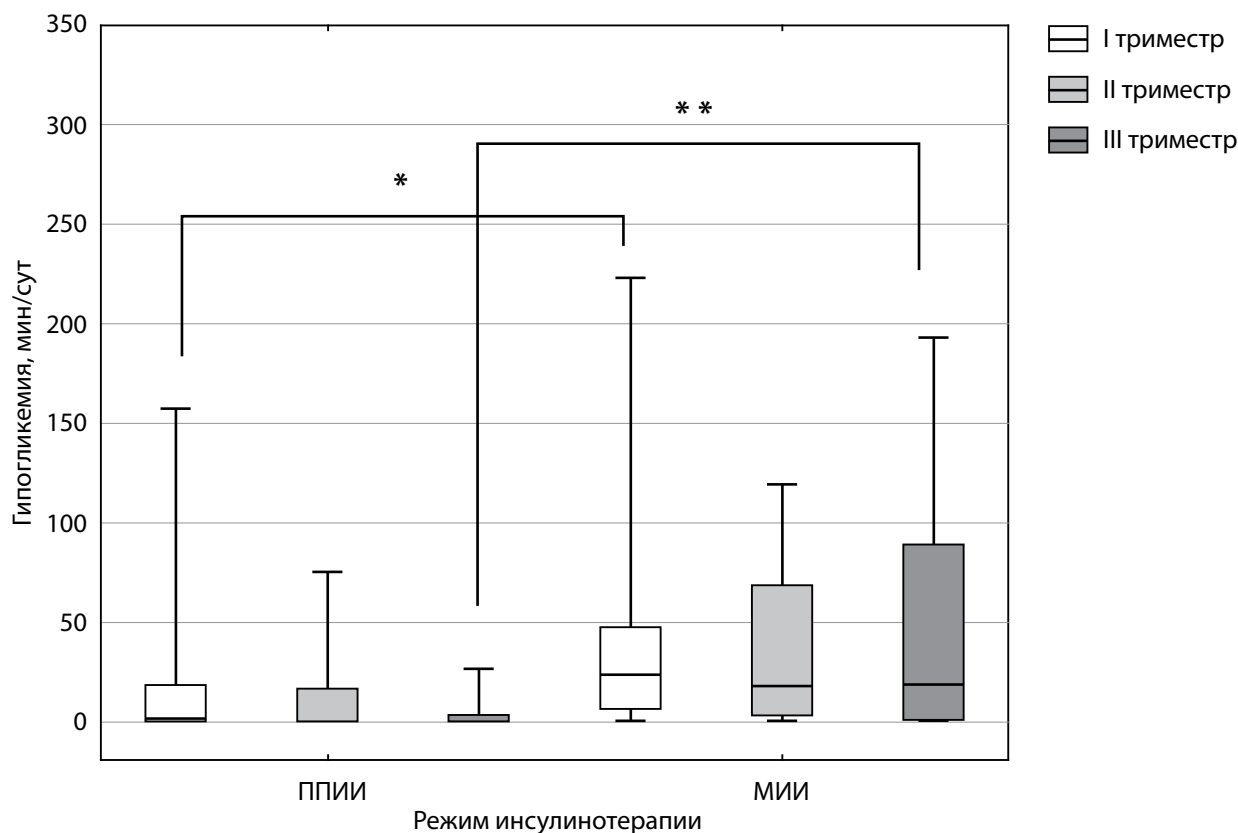


Рис. 4. Показатели длительности гипогликемических состояний в I, II и III триместрах беременности на основании непрерывного мониторинга глюкозы у женщин с сахарным диабетом 1 типа, использовавших режимы постоянной подкожной инфузии инсулина (ППИИ) и множественных инъекций инсулина (МИИ) (* – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$ – отличие показателя в группе МИИ от ППИИ в соответствующем триместре). (Для сравнения был использован критерий Манна–Уитни. Данные представлены как медианы, границы «бокса» – 25 и 75 перцентили, «усы» – минимальное и максимальное значения в выборке.)

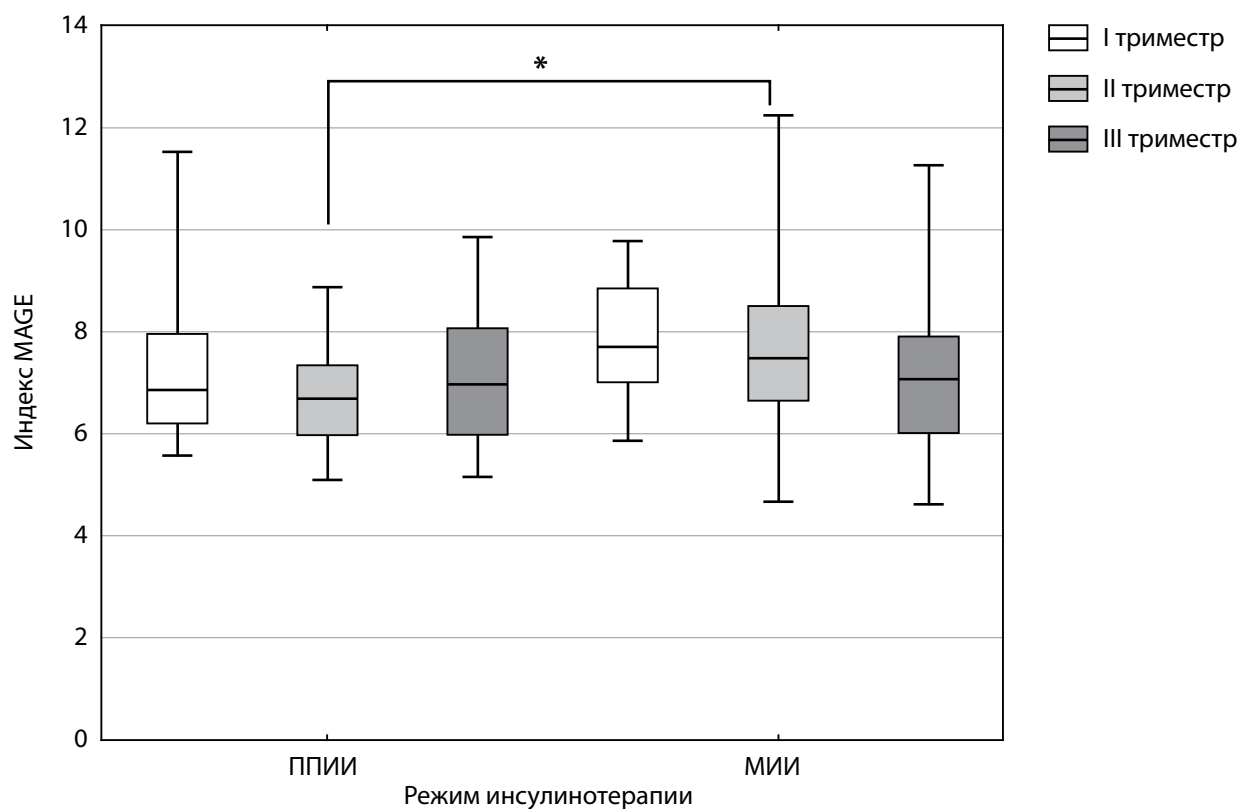


Рис.5, А. Показатели индекса MAGE в I, II и III триместрах беременности у женщин с сахарным диабетом 1 типа, использовавших режимы постоянной подкожной инфузии инсулина (ППИИ) и множественных инъекций инсулина (МИИ) (* – $p < 0,05$ – отличие показателя в группе МИИ от ППИИ в соответствующем триместре). (Для сравнения был использован критерий Манна–Уитни. Данные представлены как медианы, границы «бокса» – 25 и 75 перцентили, «усы» – минимальное и максимальное значения в выборке.)

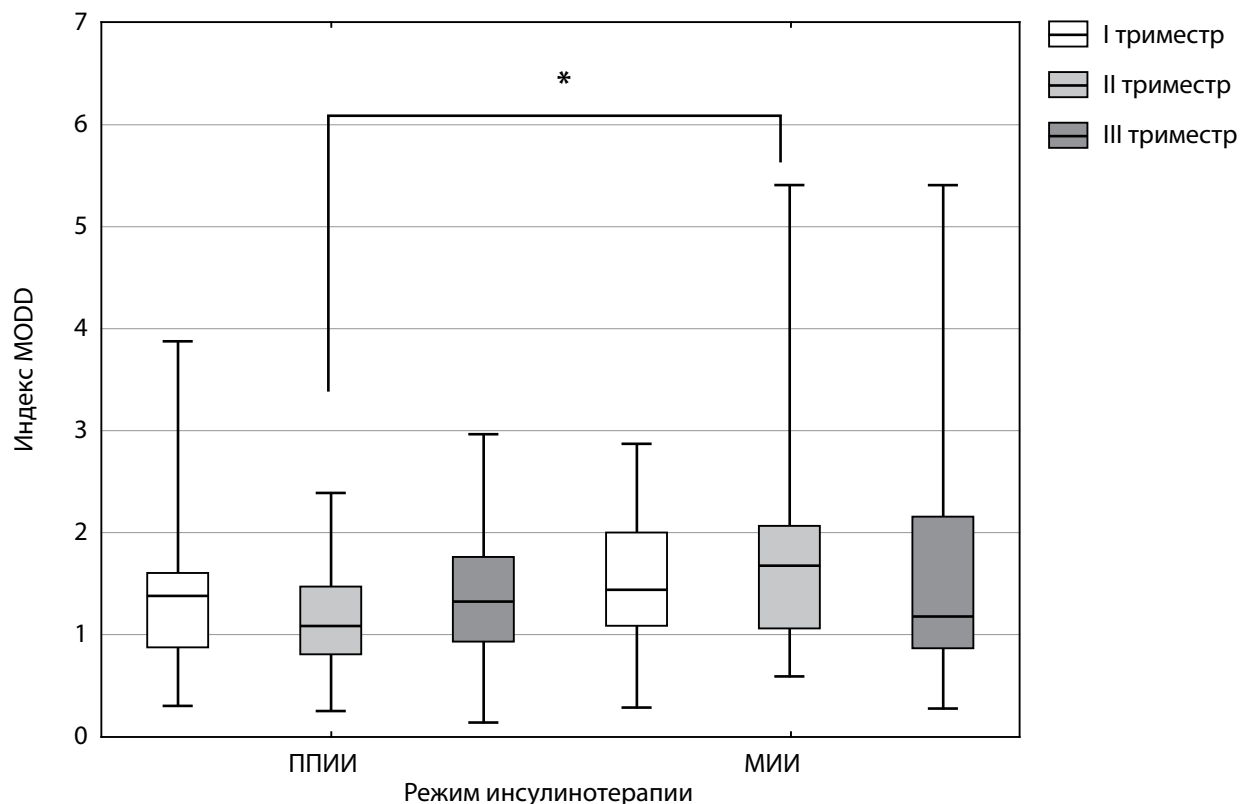


Рис. 5, Б. Показатели индекса MODD в I, II и III триместрах беременности у женщин с сахарным диабетом 1 типа, использовавших постоянную подкожную инфузию инсулина (ППИИ) и множественные инъекции инсулина (МИИ) (* – $p < 0,05$ – отличие показателя в группе МИИ от ППИИ в соответствующем триместре). (Для сравнения был использован критерий Манна–Уитни. Данные представлены как медианы; границы «бокса» – 25 и 75 перцентили; «усы» – минимальное и максимальное значения в выборке.)

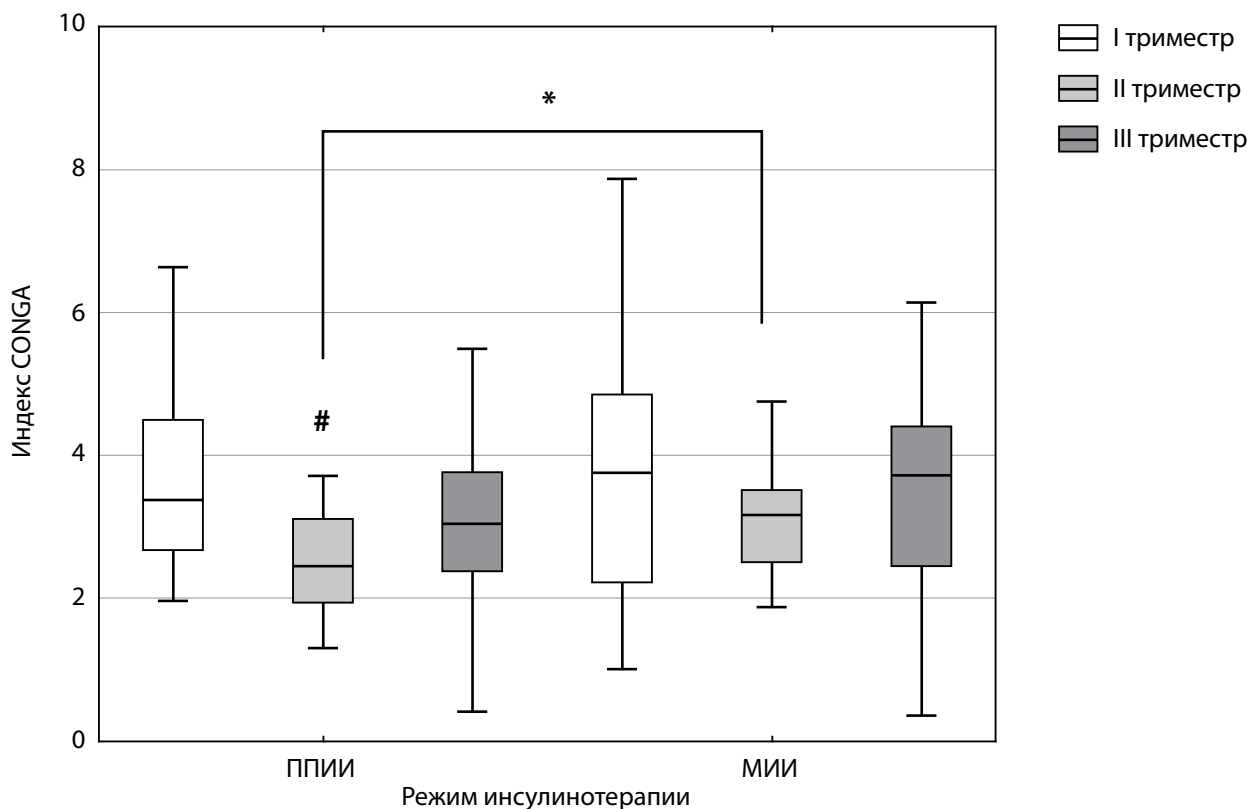


Рис. 5, В. Показатели индекса CONGA в I, II и III триместрах беременности у женщин с сахарным диабетом 1 типа, использовавших постоянную подкожную инфузию инсулина (ППИИ) и множественные инъекции инсулина (МИИ) (* – $p < 0,05$ – отличие показателя в группе МИИ от группы ППИИ в соответствующем триместре; # – $p < 0,05$ – отличие показателя от его значения в I триместре в соответствующей группе). (Для сравнения был использован критерий Манна–Уитни. Данные представлены как медианы, границы «бокса» – 25 и 75 перцентили, «усы» – минимальное и максимальное значения в выборке.)

Таблица 1. Отношение шансов (OR) развития акушерских и перинатальных осложнений у беременных с сахарным диабетом 1 типа, использовавших постоянную подкожную инфузию инсулина (ППИИ) и множественные инъекции инсулина (МИИ), с его 95% доверительным интервалом (95% CI)

| Фактор риска | Метод | OR (95% CI) | | | |
|--|-------|------------------------------------|---|---|-------------------------------------|
| | | Макросомия | Гликемия у ребенка в родах <2,2 ммоль/л | Гликемия у ребенка через 2 ч после родов <2,2 ммоль/л | Преэклампсия |
| Длительность гипергликемии <25% (времени наблюдения) | ППИИ | 0,57 (0,21–1,51) | 0,75 (0,15–3,63) | 1,66 (0,42–6,5) | 1,44 (0,47–4,44) |
| | МИИ | 2,59 (0,86–7,82) | 5,0 (0,58–43,04) | 1,2 (0,4–3,64) | 1,71 (0,57–5,17) |
| Длительность гипогликемии >0,2% (времени наблюдения) | ППИИ | 0,33 (0,114–1,06) | 1,7 (0,35–8,33) | 0,49 (0,09–2,51) | 1,97 (0,62–6,25) |
| | МИИ | 2,30 (0,73–7,25) | 3,78 (0,44–32,67) | 5,7 (1,16–27,99)* | 1,13 (0,37–3,48) |
| Индекс MAGE >6,51 | ППИИ | 0,63 (0,28–1,42) | 1,17 (0,26–5,15) | 2,01 (0,66–6,1) | 1,19 (0,5–2,84) |
| | МИИ | 3,21 (1,11–9,28)* | 1,86 (0,36–9,57) | 0,88 (0,31–2,49) | 1,83 (0,64–5,25) |
| Индекс MODD >1,07 | ППИИ | 1,54 (0,66–3,59) | 1,03 (0,23–4,56) | 6,19 (1,35–28,45)** | 1,03 (0,43–2,45) |
| | МИИ | 3,21 (1,11–9,28)* | 4,83 (0,57–40,64) | 0,88 (0,31–2,49) | 7,43 (1,95–8,36)** |
| Индекс CONGA >3,39 | ППИИ | 0,83 (0,34–2,06) | 1,59 (0,36–7,08) | 1,86 (0,65–5,33) | 3,62 (1,47–8,94)** |
| | МИИ | 1,25 (0,49–3,14) | 0,91 (0,24–3,45) | 0,78 (0,3–2,06) | 0,66 (0,26–1,68) |

Примечание: Статистически значимая выявленная связь между фактором риска и исходом с вероятностью ошибки: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$.

Таким образом, в ходе проведения НМГ у беременных с СД1 получены новые параметры углеводного обмена: продолжительность гипергликемии в течение суток и гипогликемических состояний, рассчитаны индексы вариабельности глюкозы MAGE, MODD, CONGA. Проанализированы показатели параметров углеводного обмена как предикторов развития акушерских и перинатальных осложнений (табл. 1).

ОБСУЖДЕНИЕ

Резюме основного результата исследования

Результаты работы подтверждают, что новые параметры углеводного обмена у беременных с СД1, полученные в ходе проведения НМГ, имеют прогностическое значение в определении рисков развития акушерских и перинатальных осложнений и должны учитываться в выборе режима инсулинотерапии и алгоритме ведения данной категории больных.

Обсуждение основного результата исследования

Согласно данным литературы, существует небольшое количество исследований, в которых представлен анализ новых показателей гликемического профиля у беременных с СД1, полученных при использовании НМГ. В многонациональном многоцентровом исследовании CONCEPTT [14] был проведен анализ использования НМГ как дополнительного метода контроля показателей гликемического профиля, влияющих на рост плода, частоту неонатальных гипогликемий. Dalfrà M.G. и соавт. (2011) [16] провели исследование гликемического профиля с использованием

НМГ у 80 беременных женщин с различными типами СД и получили корреляцию веса новорожденных и пандерального индекса не только с уровнем гипергликемии, но и с различными показателями вариабельности глюкозы. Для анализа рассматривались средняя амплитуда гликемической экскурсии (индекс MAGE), средняя гликемия, длительность вариабельности концентрации глюкозы во времени – индекс CONGA. У новорожденных от матерей с СД1 показатели пандерального индекса коррелировали с индексом риска гипогликемических состояний (HBGI) в I триместре, данными индекса CONGA во II триместре беременности, средним уровнем гликемии и показателем стандартной девиации в III триместре.

Известно, что вариабельность глюкозы крови увеличивает риск гипогликемических состояний [28]. Уменьшение вариабельности гликемии снижает вероятность попадания показателей глюкозы крови в диапазон гипогликемии <3,5 ммоль/л [25, 29]. В нашем исследовании выявлена связь вариабельности глюкозы (индексы MAGE и MODD) и риска развития макросомии, подтверждена зависимость вариабельности глюкозы (индексы MODD и CONGA) и риска развития неонатальной гипогликемии и преэклампсии. Важным является факт отсутствия риска акушерских и перинатальных осложнений при длительности гипергликемического состояния менее 25% времени НМГ, тогда как риск неонатальной гипогликемии появляется при длительности гипогликемического состояния у матери 0,2% времени НМГ. Полученные результаты продемонстрировали, что стремление к достижению физиологических значений гликемии в группе женщин, использовавших МИИ, произошло за счет увеличения дли-

тельности гипогликемических эпизодов. В проведенном исследовании установлено, что использование режима ППИИ способствовало достижению более низких значений уровня HbA_{1c} в I, II и в III триместрах беременности при использовании меньших суточных доз инсулина. Полученные результаты согласуются с данными литературы о достижении значимо более низких значений уровня HbA_{1c} при использовании ППИИ и НМГ [14, 17]. Применение режима ППИИ было более эффективно в достижении целевых значений гликемии в 74% времени НМГ по сравнению с группой женщин, использовавших МИИ, где этот показатель составил 57% ($p < 0,01$). Эти данные согласуются с данными литературы об эффективности ППИИ при использовании НМГ в достижении целевых значений гликемии в большем проценте времени наблюдения, чем в группе женщин, использовавших МИИ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Комплексная оценка гликемического профиля при использовании НМГ подтвердила преимущество использования ППИИ у беременных с СД1 в достижении целевых значений гликемии, снижении вариабельности глюкозы крови, уменьшении длительности гипогликемических эпизодов, что привело к снижению частоты акушерских и перинатальных осложнений.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Финансирование работы. Работа проводилась в рамках: «Интенсивная инсулинотерапия различных типов сахарного диабета во время беременности, родов и послеродового периода» № АААА-А18-118011140016-2 (фундаментальная тема, 2018); «Влияние различных видов инсулинотерапии сахарного диабета I типа на течение и исход беременности» № АААА-А17-117042510409-2 (поисковая тема, 2018); «Разработка рациональной стратегии ведения прекоцепционного, гестационного и постнатального периодов, а также модели прогнозирования и профилактики перинатальных осложнений для обеспечения безопасного родоразрешения в группах повышенного риска», фундаментальной темы НИР на 2019/2021гг.: номер гос. регистрации АААА-А19-119030490046-1.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи

Участие авторов. Тиселько А.В. – дизайн исследования; набор материала, анализ полученных данных, написание текста; Ярмолинская М.И. – концепция исследования; Мишарина Е.В. – анализ полученных данных о частоте и тяжести акушерских и перинатальных осложнений; Милютин Ю.П. – анализ и статистическая обработка полученных данных.

Благодарность. Академику РАН, заслуженному деятелю науки РФ, доктору медицинских наук, профессору Айламазяну Э.К. за помощь в организации исследования.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- Murphy HR, Bell R, Cartwright C, et al. Improved pregnancy outcomes in women with type 1 and type 2 diabetes but substantial clinic-to-clinic variations: a prospective nationwide study. *Diabetologia*. 2017;60(9):1668–1677. doi: <https://doi.org/10.1007/s00125-017-4314-3>
- Patterson CC, Dahlquist GG, Gyürüs E, et al.; EURODIAB Study Group. Incidence trends for childhood type 1 diabetes in Europe during 1989–2003 and predicted new cases 2005–2020: a multicentre prospective registration study. *Lancet*. 2009;373(9680):2027–2033. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)60568-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)60568-7)
- Feig DS, Hwee J, Shah BR, et al. Trends in incidence of diabetes in pregnancy and serious perinatal outcomes: a large, population-based study in Ontario, Canada, 1996–2010. *Diabetes Care*. 2014;37(6):1590–1596. doi: <https://doi.org/10.2337/dc13-2717>
- Баранов В.Г., Соколовцова И.М. Достижения советской клинической диабетологии за 50 лет // Проблемы эндокринологии. — 1967. — Т. 13. — №5. — С. 35–40. [Baranov VG, Sokoloverova IM. Dostizheniya sovetskoy klinicheskoy diabetologii za 50 let. *Probl Endokrinol (Mosk)*. 1967;13(5):35–40. (In Russ.)]
- Barnett DM, Barnett LP. The history of diabetes. In: Kahn BB, King GL, Moses AC, et al. editors. *Joslin's diabetes mellitus*. Philadelphia: Lippincott Williams Wilkins; 2005. P. 1–17.
- Айламазян Э.К., Боровик Н.В., Потин В.В., Тиселько А.В. Подготовка женщин с сахарным диабетом к беременности // Доктор Ру. — 2014. — №12. — С. 34–38. [Ailamazian EK, Borovik NV, Potin VV, Tiselko AV. Preparing women with diabetes for pregnancy. *Doktor.ru*. 2014;(12):34–38. (In Russ.)]
- Damm P, Mersebach H, Rastam J, et al. Poor pregnancy outcome in women with type 1 diabetes is predicted by elevated HbA_{1c} and spikes of high glucose values in the third trimester. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2014;27(2):149–154. doi: <https://doi.org/10.3109/14767058.2013.806896>
- Borg R, Kuenen JC, Carstensen B, et al.; ADAG Study Group. Associations between features of glucose exposure and A1C: the A1C-Derived Average Glucose (ADAG) Study. *Diabetes*. 2010;59(7):1585–1590. doi: <https://doi.org/10.2337/db09-1774>
- Айламазян Э.К., Абашова Е.И., Аржанова О.Н., и др. Сахарный диабет и репродуктивная система женщины: руководство для врачей / Под ред. Э.К. Айламазяна. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017. — 428 с. [Ailamazyan EK, Abashova EI, Arzhanova ON, et al. *Sakharnyy diabet i reproduktivnaya sistema zhenshchiny: rukovodstvo dlya vrachey*. Ed. by Ailamazyan EK. Moscow: GEOTAR-Media; 2017. 428 p. (In Russ.)]
- Feldman AZ, Brown FM. Management of type 1 diabetes in pregnancy. *Curr Diab Rep*. 2016;16(8):76. doi: <https://doi.org/10.1007/s11892-016-0765-z>
- Beck RW, Riddlesworth T, Ruedy K, et al.; DIAMOND Study Group. Effect of continuous glucose monitoring on glycemic control in adults with type 1 diabetes using insulin injections: the DIAMOND randomized clinical trial. *JAMA*. 2017;317(4):371–378. doi: <https://doi.org/10.1001/jama.2016.19975>
- Chen T, Xu F, Su JB, et al. Glycemic variability in relation to oral disposition index in the subjects with different stages of glucose tolerance. *Diabetol Metab Syndr*. 2013;5:38. doi: <https://doi.org/10.1186/1758-5996-5-38>
- Bolinder J, Antuna R, Geelhoed-Duijvestijn P, et al. Novel glucose-sensing technology and hypoglycaemia in type 1 diabetes: a multicentre, non-masked, randomised controlled trial. *Lancet*. 2016;388 (10057):2254–2263. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)31535-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)31535-5)
- Feig DS, Asztalos E, Corcoy R, et al.; CONCEPTT Collaborative Group. CONCEPTT: Continuous Glucose Monitoring in Women with Type 1 Diabetes in Pregnancy Trial: a multicenter, multi-national, randomized controlled trial — study protocol. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2016;16(1):167. doi: <https://doi.org/10.1186/s12884-016-0961-5>
- Feig DS, Murphy HR. Continuous glucose monitoring in pregnant women with type 1 diabetes: benefits for mothers, using pumps or pens, and their babies. *Diabet Med*. 2018;35(4):430–435. doi: <https://doi.org/10.1111/dme.13585>
- Dalfrà MG, Sartore G, Di Cianni G, et al. Glucose variability in diabetic pregnancy. *Diabetes Technol Ther*. 2011;13(8):853–859. doi: <https://doi.org/10.1089/dia.2010.0145>
- Secher AL, Ringholm L, Andersen HU, et al. The effect of real-time continuous glucose monitoring in pregnant women with diabetes: a randomized controlled trial. *Diabetes Care*. 2013;36(7):1877–1883. doi: <https://doi.org/10.2337/dc12-2360>

18. Misso ML, Egberts KJ, Page M, et al. Continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) versus multiple insulin injections for type 1 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;(1):CD005103. doi: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD005103.pub2>
19. Melidonis A, Kamaratos A, Angelidi A, et al. The impact of continuous subcutaneous insulin infusion therapy on efficacy and safety in a cohort of type 1 diabetes patients: a 3-year prospective study. *Diabetes Technol Ther*. 2016;18(3):159–163. doi: <https://doi.org/10.1080/09513590903215540>
20. Volpe L, Pancani F, Aragona M, et al. Continuous subcutaneous insulin infusion and multiple dose insulin injections in type 1 diabetic pregnant women: a case-control study. *Gynecol Endocrinol*. 2010;26(3):193–196. doi: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD005542>
21. Farrar D, Tuffnell DJ, West J, West HM. Continuous subcutaneous insulin infusion versus multiple daily injections of insulin for pregnant women with diabetes. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;(6):CD005542. doi: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD005542.pub3>
22. Mukhopadhyay A, Farrell T, Fraser RB, Ola B. Continuous subcutaneous insulin infusion vs intensive conventional insulin therapy in pregnant diabetic women: a systematic review and metaanalysis of randomized, controlled trials. *Am J Obstet Gynecol*. 2007;197(5):447–456. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2007.03.062>
23. Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю., и др. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом / Под редакцией И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова. 8-й вып. // Сахарный диабет. — 2017. — Т. 20. — №15. — С. 1–121. [Dedov II, Shestakova MV, Mayorov AY, et al. Standards of specialized diabetes care. Ed. by Dedov II, Shestakova MV, Mayorov AY. 8th ed. *Diabetes Mellitus*. 2017;20(15):1–121. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/DM2017158>
24. Satya Krishna SV, Kota SK, Modi KD. Glycemic variability: clinical implications. *Indian J Endocrinol Metab*. 2013;17(4):611–619. doi: <https://doi.org/10.4103/2230-8210.113751>
25. McCall AL, Kovatchev BP. The median is not the only message: a clinician's perspective on mathematical analysis of glycemic variability and modeling in diabetes mellitus. *J Diabetes Sci Technol*. 2009;3(1):3–11. doi: <https://doi.org/10.1177/193229680900300102>
26. Сухих Г.Т., Ходжаева З.С., Филиппов О.С., и др. Федеральные клинические рекомендации. Гипертензивные расстройства во время беременности, в родах и послеродовом периоде. Преэклампсия. Эклампсия. — М., 2013. — 85 с. [Sukhikh GT, Khodzhayeva ZS, Filippov OS, i dr. Federal clinical guidelines. Gipertenzivnyye rasstroystva vo vremya beremennosti, v rodakh i poslerodovom periode. Preeklampsiya. Eklampsiya. Moscow; 2013. 85 p. (In Russ.)]
27. Дементьева Г.М. Оценка физического развития новорожденных: пособие для врачей. — М., 2000. — 25 с. [Dement'yeva GM. Otsenka fizicheskogo razvitiya novorozhdennykh: posobiye dlya vrachev. Moscow; 2000. 25 p. (In Russ.)]
28. Monnier L, Wojtusciszyn A, Colette C, Owens D. The contribution of glucose variability to asymptomatic hypoglycemia in persons with type 2 diabetes. *Diabetes Technol Ther*. 2011;13(8):813–818. doi: <https://doi.org/10.1089/dia.2011.0049>
29. Hirsch IB. Glycemic variability and diabetes complications: does it matter? Of course it does! *Diabetes Care*. 2015;38(8):1610–1614. doi: <https://doi.org/10.2337/dc14-2898>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Тиселько Алена Викторовна**, к.м.н., с.н.с. [**Alena V. Tiselko**, MD, PhD, senior research associate]; адрес: 199034, Санкт-Петербург, Менделеевская линия, д. 3 [address: 3, Mendeleevskaya line, 199034 Saint Petersburg, Russian Federation]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2512-833X>; eLibrary SPIN: 5644-9891; e-mail: alenadoc@mail.ru

Ярмолинская Мария Игоревна, д.м.н., профессор [Maria I. Yarmolinskaya, MD, PhD, Professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6551-4147>; eLibrary SPIN-код: 3686-3605; e-mail: m.yarmolinskaya@gmail.com
Мишарина Елена Владимировна, к.м.н., врач акушер-гинеколог, с.н.с. [Elena V. Misharina, MD, PhD, senior research associate]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0276-7112>; eLibrary SPIN: 7350-5674; e-mail: mishellena@gmail.com
Милютин Юлиа Павловна, к.б.н., с.н.с. [Yuliya P. Milyutina, PhD in Biology, senior research associate]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1951-8312>; eLibrary SPIN: 6449-5635; e-mail: milyutina1010@mail.ru

ЦИТИРОВАТЬ:

Тиселько А.В., Ярмолинская М.И., Мишарина Е.В., Милютин Ю.П. Оценка вариабельности гликемического профиля как основа стратегии инсулинотерапии у беременных с сахарным диабетом 1 типа // Сахарный диабет. — 2019. — Т. 22. — №6. — С. 526-535. doi: <https://doi.org/10.14341/DM10214>

TO CITE THIS ARTICLE:

Tiselko AV, Yarmolinskaya MI, Misharina EV, Milyutina YP. Evaluation of glycaemic profile variability as a basis for insulin therapy strategy in pregnant women with type 1 diabetes. *Diabetes Mellitus*. 2019;22(6):526-535. doi: <https://doi.org/10.14341/DM10214>