

ФАКТОРЫ РИСКА РАЗВИТИЯ ПАТОЛОГИЧЕСКОЙ ВАРИАБЕЛЬНОСТИ ГЛЮКОЗЫ У БЕРЕМЕННЫХ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 1-ГО ТИПА

© А.В. Тиселько

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта», Санкт-Петербург

Для цитирования: Тиселько А.В. Факторы риска развития патологической вариабельности глюкозы у беременных с сахарным диабетом 1-го типа // Журнал акушерства и женских болезней. — 2019. — Т. 68. — № 3. — С. 41–50. <https://doi.org/10.17816/JOWD68341-50>

Поступила: 01.03.2019

Одобрена: 18.04.2019

Принята: 10.06.2019

■ **Актуальность.** Общепризнанным стал тезис академика Василия Гавриловича Баранова о необходимости достижения физиологических значений гликемии как основного условия благополучного течения и исходов беременности у женщин с сахарным диабетом (СД). Однако достичь таких целевых уровней трудно, так как во время беременности происходят изменения метаболизма в организме матери, связанные с обеспечением роста и развития плода. Одним из новых параметров гликемического профиля, полученного с помощью непрерывного мониторинга глюкозы, является вариабельность концентрации глюкозы. Патологическая вариабельность глюкозы может быть значимым фактором в развитии оксидативного стресса наряду с хронической гипергликемией у пациентов с СД 1-го типа. Данные литературы, подтверждающие влияние патологической вариабельности глюкозы на течение и исходы беременности у женщин с СД 1-го типа, малочисленны.

Цель — проанализировать эффективность различных режимов инсулинотерапии в достижении целевых значений гликемии, уменьшении вариабельности глюкозы у беременных с СД 1-го типа.

Материалы и методы исследования. Проведен анализ показателей вариабельности глюкозы с помощью непрерывного мониторинга глюкозы у 100 женщин, использовавших постоянную подкожную инфузию инсулина, и у 100 женщин, использовавших режим множественных инъекций инсулина.

Результаты исследования. Вариабельность глюкозы была значительно ниже в группе пациенток с СД 1-го типа, применявших постоянную подкожную инфузию инсулина, по сравнению с пациентками, использовавшими режим множественных инъекций инсулина. Подтверждена роль вариабельности глюкозы в развитии эндотелиального повреждения у беременных с СД 1-го типа. Доказано преимущество режима постоянной подкожной инфузии инсулина в достижении целевых значений гликемии без увеличения степени вариабельности глюкозы и частоты гипогликемических состояний.

Заключение. Постоянная подкожная инфузия инсулина в сочетании с непрерывным мониторингом глюкозы является оптимальным режимом инсулинотерапии в достижении целевых значений гликемии без увеличения частоты гипогликемических состояний и вариабельности глюкозы.

■ **Ключевые слова:** сахарный диабет 1-го типа; беременность; вариабельность глюкозы; постоянная подкожная инфузия инсулина; непрерывное мониторирование глюкозы.

RISK FACTORS OF PATHOLOGICAL GLYCEMIC VARIABILITY IN PREGNANT WOMEN WITH TYPE 1 DIABETES MELLITUS

© A.V. Tiselko

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

For citation: Tiselko AV. Risk factors of pathological glycemic variability in pregnant women with type 1 diabetes mellitus. *Journal of Obstetrics and Women's Diseases*. 2019;68(3):41-50. <https://doi.org/10.17816/JOWD68341-50>

Received: March 1, 2019

Revised: April 18, 2019

Accepted: June 10, 2019

▪ **Hypothesis/aims of study.** Academician Vasily G. Baranov's statement that achieving normal glycemia is the main condition for successful pregnancy outcomes in women with diabetes mellitus has already been proven. Unfortunately, these tight glycemic targets are hard to be achieved especially in metabolic changes during pregnancy. Glycemic variability is a new glycemic parameter available due to continuous glucose monitoring (CGM). Pathological glycemic variability can be an important risk factor for oxidative stress along with chronic hyperglycemia in patients with type 1 diabetes mellitus (T1D). However, there is not enough literature confirming the effect of pathological glycemic variability on pregnancy course and outcomes in T1D women. The aim of the study is to analyze different modes of insulin therapy for glycemic targets achievement and glycemic variability reduction in T1D pregnant women.

Study design, materials, and methods. 100 women treated with continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) and another 100 women treated with multiple daily injections (MDI) of insulin were examined. Indices of glycemic variability were estimated.

Results. Glycemic variability was significantly lower in CSII patients compared to the MDI group. The influence of glycemic variability on endothelial dysfunction was confirmed for T1D pregnant women. CSII proved advantages in achieving glycemic targets without increasing glycemic variability and hypoglycemia.

Conclusion. CSII combined with CGM is the most optimal insulin therapy for glycemic targets achievement without an increased risk for glycemic variability and hypoglycemia.

▪ **Keywords:** diabetes mellitus type 1; pregnancy; glycemic variability; continuous subcutaneous insulin infusion; continuous glucose monitoring.

Введение

Возможность деторождения у женщин с СД 1-го типа зависит от степени компенсации свойственных диабету нарушений углеводного обмена. Метаболические изменения во время беременности обусловлены нарастающей продукцией плацентарных гормонов во второй половине беременности, достигающей максимальных величин в III триместре. Развивающаяся во время беременности инсулинорезистентность приводит к повышенному использованию продуктов липидного обмена, тогда как глюкоза сберегается для питания плода, для которого она является основным энергетическим субстратом. Через плацентарный барьер глюкоза проходит путем ускоренной диффузии в зависимости от градиента концентрации и утилизируется плодом в 2–3 раза быстрее, чем во взрослом организме [1]. На ранних сроках физиологической беременности происходит увеличение утилизации глюкозы вследствие высокой скорости трансплацентарного перехода глюкозы к плоду и накопления жировой ткани в организме матери. Гликемия натощак у матери снижается на 0,5–1,0 ммоль/л и составляет 3,8–4,2 ммоль/л. В период эмбриогенеза с 8-й по 13-ю неделю беременности потребность в инсулине снижается на 5–20% [2, 3]. Среднесуточная гликемия при физиологической беременности ниже в течение дня, а уровень гликемии у плода на 10–20% ниже, чем у матери [4]. Это повышает риск развития гипогликемических состояний и требует коррекции инсулинотерапии (как болюсных доз, так и базальной дозы инсулина).

Метаболические изменения, происходящие в организме беременной с СД 1-го типа, могут значительно повлиять на состояние углеводного обмена, привести к прогрессированию сосудистых осложнений СД и требуют адекватного контроля гликемии и оптимизации режима инсулинотерапии. Основным условием профилактики возникновения острых и прогрессирования хронических сосудистых осложнений СД 1-го типа во время беременности является компенсация свойственных СД метаболических нарушений как на этапе планирования, так и в течение всего периода беременности.

Главная цель инсулинотерапии у больных СД 1-го типа — возмещение дефицита инсулина и максимальное воспроизведение физиологических колебаний его уровня в крови. При выборе режима инсулинотерапии руководствуются задачей достижения целевых уровней гликемии у женщин с СД во время беременности. Однако достижение целевых физиологических значений уровня глюкозы в крови во время беременности повышает риск развития гипогликемических состояний, патологической variability глюкозы и может привести к осложнениям как со стороны матери, так и со стороны ее будущего ребенка [5–7].

Достижение физиологических значений уровня глюкозы во время беременности у женщин с СД 1-го типа — основное условие благополучного течения и исхода беременности [8]. Целевые значения гликемии в настоящее время (при отсутствии тяжелых сосудистых осложнений СД) должны находиться в следующих

пределах: натощак меньше 5,1 ммоль/л, через час после приема пищи меньше 7,0 ммоль/л в плазме крови, уровень гликированного гемоглобина (HbA1c) должен быть менее 6,0 % [9]. Достичь целевых значений гликемии после приема пищи у беременной с СД 1-го типа возможно при правильной оценке количества не только потребляемых углеводов, но и белков и жиров, которые существенно влияют на характер гликемического профиля после еды. Следует знать и учитывать, что количество белка и жира, эквивалентное 100 ккал (418,4 кДж), соответствует 1 ХЕ и приводит к повышению уровня глюкозы в крови после еды на 3–4 ч. Расчет болюсной (прандиальной) дозы инсулина сложен для пациентов, и часто постпрандиальная гипергликемия связана с некорректной дозой инсулина перед приемом пищи.

Благодаря внедрению нового метода круглосуточного мониторинга глюкозы в клиническую практику удалось получить информацию о флуктуациях уровня глюкозы в течение суток у больных СД [10, 11, 13]. Для оценки вариабельности глюкозы в настоящее время используют различные индексы. Так, индекс MAGE первоначально разработан для оценки амплитуды колебаний глюкозы с использованием интервала 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 показывает разницу максимальных значений уровня глюкозы. Уменьшение вариабельности глюкозы снижает вероятность попадания показателей глюкозы в диапазон гипогликемии <3,5 ммоль/л [14].

В литературе в настоящее время представлены единичные работы, демонстрирующие влияние патологической вариабельности глюкозы на течение беременности, рост и развитие плода [15, 16].

Уже более 30 лет для оптимизации гликемического контроля применяют режим постоянной подкожной инфузии инсулина (ППИИ) с помощью инсулиновой помпы. За последние десятилетия значительно улучшились технические возможности инсулиновой помпы. В инсулиновые дозаторы внедрен калькулятор болюсов, который оптимизирует дозу болюсного инсулина в зависимости от еды или необходимой коррекции гипергликемии. Инсулиновый дозатор позволяет имитировать

быструю и медленную фазы секреции инсулина, вводимого при приеме пищи. Эта функция инсулиновой помпы позволяет получить гликемический постпрандиальный профиль глюкозы, близкий физиологическому [17]. Одна из важных функций инсулиновой помпы заключается в возможности снижения скорости или прекращения подачи инсулина, что является основным механизмом, имитирующим уменьшение секреции инсулина при понижении уровня глюкозы в крови здорового человека. Ряд авторов подчеркивает уменьшение частоты гипогликемических состояний при использовании ППИИ во время беременности. Гипогликемия служит предиктором патологической вариабельности глюкозы. Как гипогликемия, так и вариабельность глюкозы являются факторами развития оксидативного стресса и могут инициировать развитие макро- и микрососудистых осложнений СД [18, 19].

Цель — анализ эффективности различных режимов инсулиновой помпы для снижения вариабельности глюкозы, достижения целевых значений гликемии у беременных с СД 1-го типа.

Материалы и методы

Проведено непрерывное мониторирование глюкозы (НМГ) 100 беременным с СД 1-го типа, использовавшим ППИИ, и 100 женщинам, использовавшим множественные инъекции инсулина (МИИ), для оценки эффективности данных режимов инсулинотерапии в достижении целевых значений гликемии. Для этого применяли систему круглосуточного (непрерывного) мониторинга глюкозы Paradigm Real-time, систему Guardian, систему Paradigm® Veo™, (Medtronic). Общая продолжительность мониторинга для каждой женщины составила от 288 до 432 ч. За весь период мониторинга у каждой пациентки было получено от 85 000 до 99 000 образцов глюкозы в межклеточной жидкости. Перевод на ППИИ осуществляли в Центре высокотехнологических методов лечения сахарного диабета на базе отдела эндокринологии репродукции ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д.О. Отта» на основании рекомендаций оказания специализированной помощи больным СД в Российской Федерации «Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом» и условий локальной практики [9].

Возраст женщин составил от 18 до 38 лет. В группе женщин, использовавших ППИИ,

средний возраст составил $26,5 \pm 5,6$ года, в группе женщин, использовавших МИИ, — $25,2 \pm 6,1$ года. Длительность течения СД в группе женщин, использовавших ППИИ, составила 11,0 (5,0–17,9) года, в группе женщин, использовавших МИИ, — 11,0 (5,0–15,0) года. Частота значимых для течения беременности осложнений СД 1-го типа была сопоставима в сравниваемых группах, и их медиана составила: диабетическая пролиферативная ретинопатия — 11,5 (8,0–12,8) % и диабетическая нефропатия, хроническая болезнь почек С2, А2–А3 стадий — 13,0 (7,5–16,8) %. Для анализа характера гликемического профиля у всех беременных, участвовавших в исследовании, оценивали амплитуду экскурсий глюкозы, рассчитывали индексы варибельности глюкозы MAGE, MODD и CONGA.

Для сравнения изучаемых показателей при различных способах введения инсулина применяли непараметрический *U*-критерий Манна – Уитни или *t*-тест для независимых выборок. При проведении множественного сравнения использовали либо однофакторный дисперсионный анализ ANOVA и апостериорный критерий Тьюки в качестве *post-hoc*-теста, либо *H*-критерий Крускала – Уоллиса. Корреляционный анализ был выполнен с помощью оценки ранговой корреляции Спирмена. При сопоставлении показателей, измеренных в номинальной или порядковой шкале, применяли критерий согласия Пирсона (χ^2), при

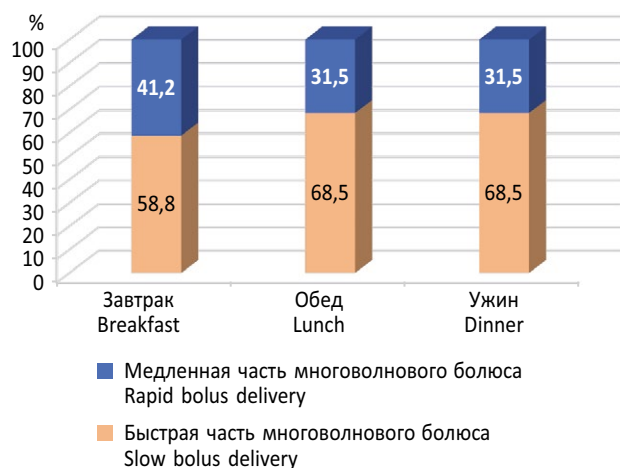


Рис. 1. Процентное распределение быстрой и медленной частей многоволнового болюса у беременных с сахарным диабетом 1-го типа, использовавших режим постоянной подкожной инфузии инсулина

Fig. 1. Percentage distribution of rapid and slow bolus delivery in type 1 diabetes mellitus pregnant women treated with continuous subcutaneous insulin infusion

малых выборках данный критерий рассчитывали с поправкой Йейтса. Статистическую обработку осуществляли с помощью программы Statistica 10.0.

Результаты

С целью выбора оптимального болюса для контроля постпрандиальной гликемии у беременных с СД 1-го типа был проведен сравнительный анализ эффективности болюса с использованием МИИ, стандартного болюса и многоволнового болюса с применением ППИИ. Диета беременной с СД 1-го типа предполагает рациональное соотношение белков, жиров, углеводов и клетчатки, что требует быстрого и медленного действия инсулина. Соотношение быстрой и медленной частей болюса в режиме ППИИ было распределено следующим образом: на завтрак быстрая часть составляла $58,8 \pm 4,5$ %, медленная часть — $41,2 \pm 4,0$ %. На обед и ужин процентное распределение быстрой и медленной частей болюса было $68,5 \pm 5,5$ и $31,5 \pm 5,5$ % (рис. 1). Частота применения многоволнового болюса в течение дня составила $75,55 \pm 8,80$ %. При режиме МИИ вся болюсная доза ультракороткого инсулина вводилась одномоментно, что могло быть причиной гипогликемических состояний через 2,5–3 ч.

Соотношение болюсной и базальной суточных доз инсулина во время беременности значимо не отличалось в группах ППИИ и МИИ (рис. 2).

В группе беременных, использовавших режим двойного (многоволнового) болюса, с помощью инсулиновой помпы уровни постпрандиальной гликемии достигли целевых значений после завтрака, обеда и ужина ($p < 0,05$) и были ниже, чем у беременных, применявших простой болюс в режимах ППИИ и МИИ (рис. 3).

Обращает на себя внимание меньшая вариабельность глюкозы после приема пищи по показателю стандартной девиации в группе беременных, вводивших многоволновой болюс с помощью инсулиновой помпы $1,8 \pm 0,6$, по сравнению с данными у беременных с СД 1-го типа, использовавших только простой болюс, как в режиме МИИ, так и в режиме ППИИ: $2,5 \pm 0,8$ и $2,1 \pm 0,6$ соответственно ($p < 0,01$).

Одной из важных характеристик эффективности и безопасности различных режимов инсулинотерапии является частота гипогликемических эпизодов у больных СД 1-го типа.

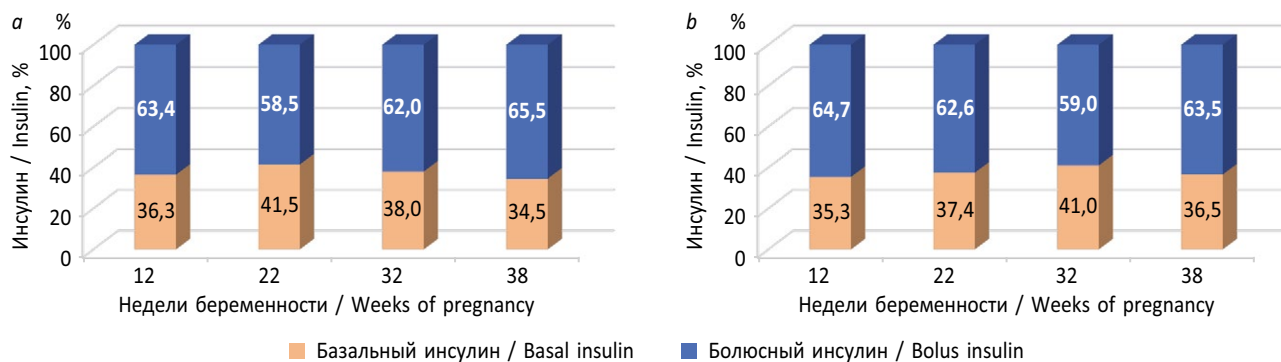


Рис. 2. Соотношение суточных доз базального и болюсного инсулина у беременных с сахарным диабетом 1-го типа, использовавших режим постоянной подкожной инфузии инсулина (a) и режим множественных инъекций инсулина (b)

Fig. 2. Daily dose ratio of basal to bolus insulin in type 1 diabetes mellitus pregnant women treated with continuous subcutaneous insulin infusion (a) and multiple daily injections of insulin (b)

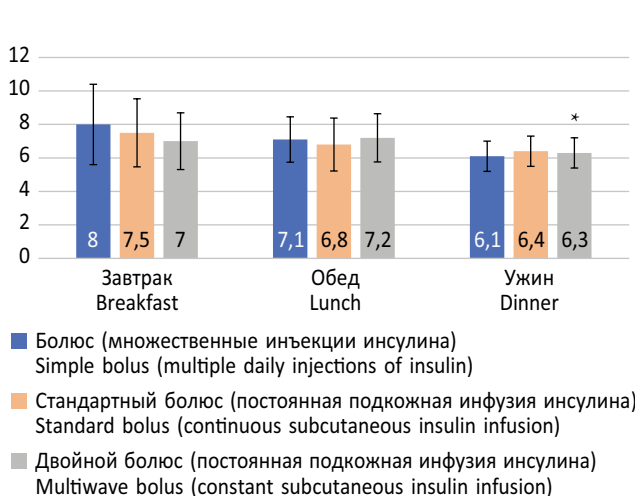


Рис. 3. Уровень постпрандиальной гликемии у беременных с сахарным диабетом 1-го типа, использовавших простой болюс в режиме множественных инъекций инсулина, стандартный болюс в режиме постоянной подкожной инфузии инсулина и многоволновой болюс в режиме постоянной подкожной инфузии инсулина (* $p < 0,05$ — отличие между группами «болюс в режиме множественных инъекций инсулина» и «многоволновой болюс в режиме постоянной подкожной инфузии инсулина»)

Fig. 3. Levels of postprandial glycemia in type 1 diabetes mellitus pregnant women who used a simple bolus via multiple daily injections of insulin, a standard bolus via continuous subcutaneous insulin infusion, and a multiwave bolus via constant subcutaneous insulin infusion (* $p < 0.05$, when compared to the “bolus via multiple daily injections of insulin” group)

Частота гипогликемических эпизодов в неделю при самоконтроле гликемии (частота измерений — 8–10 раз в день) в группе беременных с СД 1-го типа, лечившихся в режиме ППИИ, была достоверно меньше в I, II и III триместрах

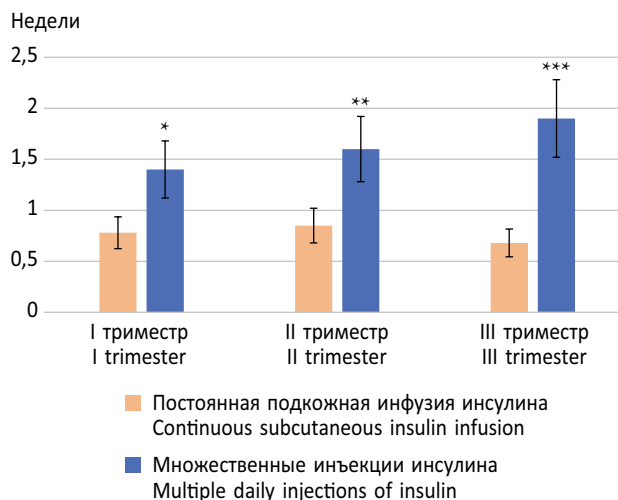


Рис. 4. Частота гипогликемических эпизодов (в неделю) у беременных с сахарным диабетом 1-го типа, использовавших режим постоянной подкожной инфузии инсулина и режим множественных инъекций инсулина (* $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$ — отличия между группами «режим множественных инъекций инсулина» и «режим постоянной подкожной инфузии инсулина» в соответствующих триместрах беременности)

Fig. 4. Frequency of hypoglycemic episodes (per week) in type 1 diabetes mellitus pregnant women treated with continuous subcutaneous insulin infusion and multiple daily injections of insulin (* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$, when compared to the constant subcutaneous insulin infusion regimen in the relevant trimesters of pregnancy)

беременности по сравнению с группой беременных, использовавших режим МИИ (рис. 4).

Продолжительность гипогликемического состояния по результатам НМГ в группе женщин, использовавших ППИИ, была меньше

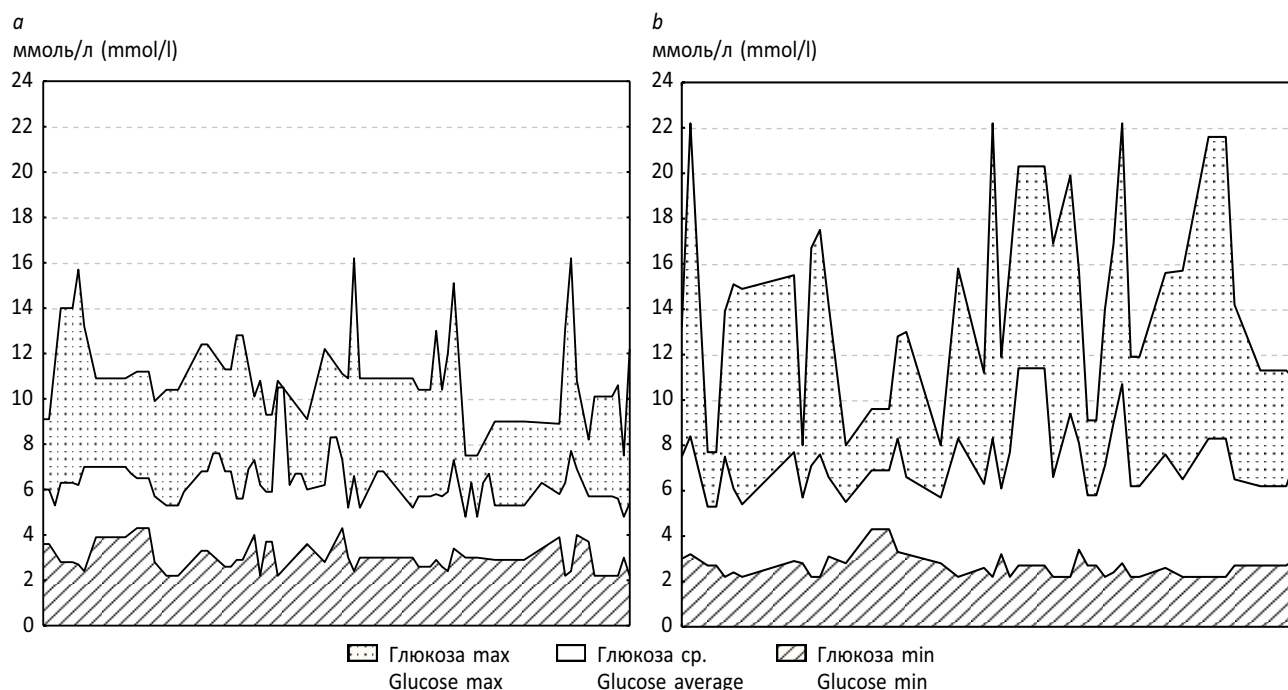


Рис. 5. Средние, минимальные и максимальные значения уровня глюкозы в межклеточной жидкости за период проведения непрерывного мониторинга у беременных с сахарным диабетом 1-го типа, использовавших режим постоянной подкожной инфузии инсулина (а) и режим множественных инъекций инсулина (б)

Fig. 5. The average, minimum and maximum values of glucose in the intercellular fluid during the period of continuous monitoring in pregnant women with type 1 diabetes mellitus, using the mode of continuous subcutaneous insulin infusion (a) and the mode of multiple insulin injections (b)

и составила 8,0 (0–12,6) мин за 24 ч, а в группе женщин, лечившихся в режиме МИИ, — 20,0 (2,5–63,3) мин за 24 ч ($Z = 4,56$; $p < 0,001$).

В ходе работы были проанализированы средний уровень глюкозы, минимальные и максимальные значения уровня глюкозы в межклеточной жидкости за весь период обследования в группе женщин, использовавших режим ППИИ (рис. 5, а), и в группе женщин, применявших режим МИИ (рис. 5, б).

Как видно из представленных данных, амплитуда колебаний уровня глюкозы была значительно ниже у женщин, использовавших режим ППИИ (см. рис. 5, а).

Проведен анализ изменения вариабельности глюкозы в динамике в I, во II и в III триместрах беременности при различных режимах инсулинотерапии. Улучшились показатели вариабельности глюкозы — индексов MAGE, MODD и CONGA — уже со II триместра беременности у беременных с СД 1-го типа, использовавших режим ППИИ, что не было отмечено у женщин, лечившихся в режиме МИИ (рис. 6).

Вариабельность глюкозы была значительно ниже в группе больных СД 1-го типа, приме-

нявших ППИИ, по сравнению с беременными с СД 1-го типа, применявших режим МИИ.

Выявлена положительная корреляционная зависимость длительности течения СД и вариабельности глюкозы — индексов MAGE ($r = 0,47$; $p < 0,001$), MODD ($r = 0,39$; $p < 0,001$) и CONGA ($r = 0,23$; $p < 0,05$) — за весь период НМГ у беременных, использовавших ППИИ. Полученные данные могут быть применены при выборе режима инсулинотерапии для женщин с большой продолжительностью заболевания. Важными являются данные, свидетельствующие о положительной корреляционной зависимости между длительностью гипогликемического состояния в группе беременных с СД 1-го типа и показателями фактора Виллебранда: $r = 0,23$ ($p < 0,001$) в общей группе и $r = 0,25$ ($p < 0,01$) в группе женщин, использовавших ППИИ.

Изучена зависимость показателей вариабельности концентрации глюкозы и показателя эндотелиального повреждения фактора Виллебранда. Выявлена зависимость индекса вариабельности глюкозы CONGA (определение изменений уровня глюкозы, продолжительное

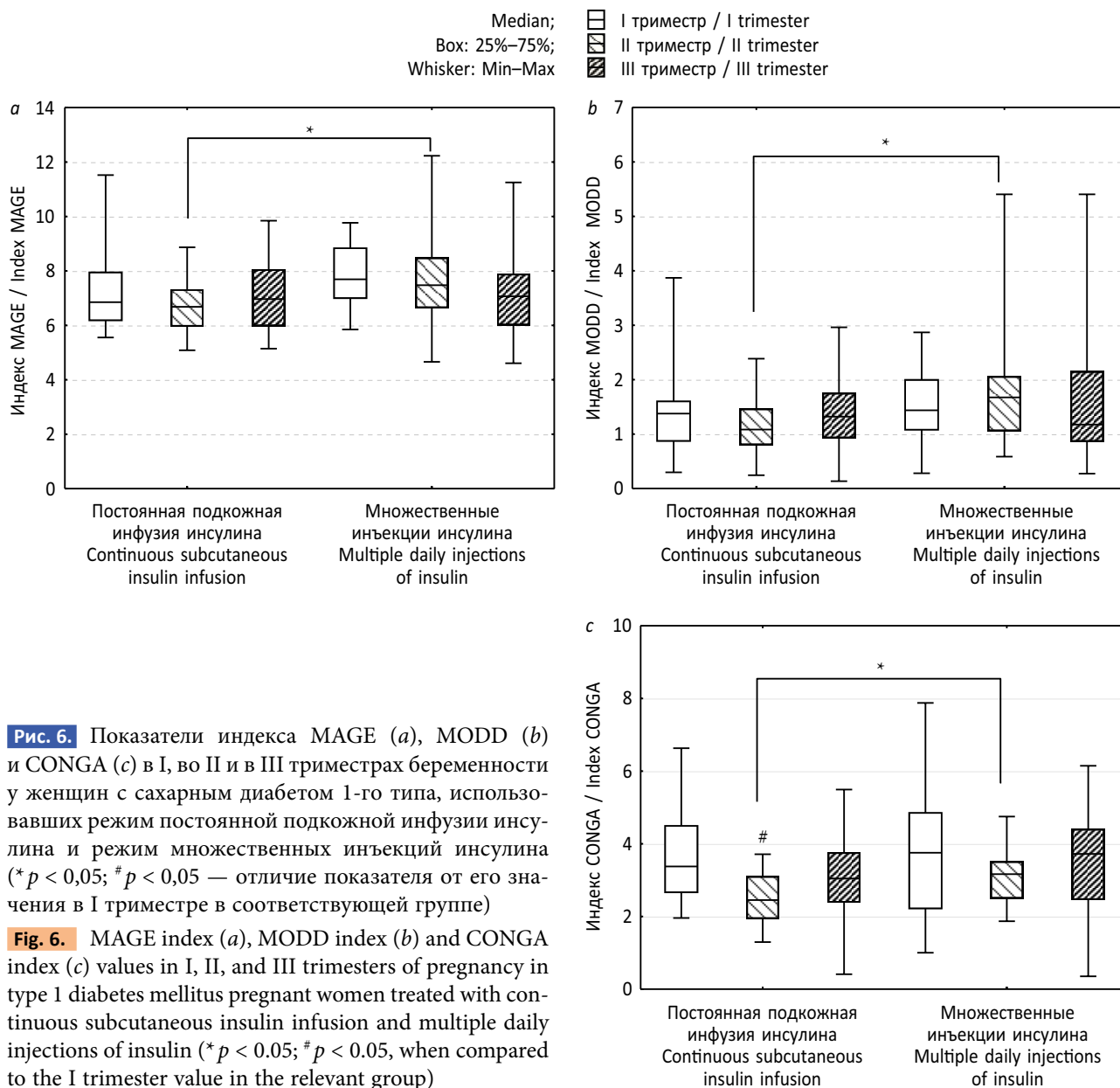


Рис. 6. Показатели индекса MAGE (а), MODD (б) и CONGA (в) в I, во II и в III триместрах беременности у женщин с сахарным диабетом 1-го типа, использовавших режим постоянной подкожной инфузии инсулина и режим множественных инъекций инсулина (* $p < 0,05$; # $p < 0,05$ — отличие показателя от его значения в I триместре в соответствующей группе)

Fig. 6. MAGE index (a), MODD index (b) and CONGA index (c) values in I, II, and III trimesters of pregnancy in type 1 diabetes mellitus pregnant women treated with continuous subcutaneous insulin infusion and multiple daily injections of insulin (* $p < 0.05$; # $p < 0.05$, when compared to the I trimester value in the relevant group)

во времени) от фактора Виллебранда ($r = 0,17$; $p < 0,05$). В группе беременных с СД 1-го типа, использовавших МИИ, коэффициент корреляции индекса MAGE и фактора Виллебранда был 0,54 ($p < 0,05$), индекса MODD и фактора Виллебранда — 0,52 ($p < 0,05$).

Доля пациенток с СД 1-го типа, достигших уровня HbA1c менее 6 %, в I триместре в группе женщин, использовавших ППИИ, составила 40 %, в группе МИИ — только 21,5 %; во II триместре в группе ППИИ — 70 %, в группе МИИ — 50 %; в III триместре в группе ППИИ — 56 % и в группе МИИ — 35 %. Целевой уровень HbA1c ($\leq 6,0$ %) был достигнут в большем проценте случаев без увеличения вариабельности глюкозы и частоты гипогликемических состо-

ятий у женщин, применявших ППИИ за весь период НМГ, что, по нашему мнению, связано с функциями инсулиновой помпы.

Обсуждение

По данным J. Tay (2015), постпрандиальная гликемия определяет 46 % общего значения HbA1c и 80 % среднесуточного уровня гликемии и является основным фактором эндотелиального повреждения и причиной развития макросомии у новорожденных от матерей с СД 1-го типа [20]. В нашей работе частота введения инсулина у женщин с СД 1-го типа в режиме ППИИ составила $8,20 \pm 0,55$ раза в день, в режиме МИИ — $3,90 \pm 0,65$ раза в день ($p < 0,01$), что позволило добиться целевых значений

постпрандиальной гликемии в группе ППИИ на большей части времени суток.

Одной из приоритетных задач нашего исследования была оценка вариабельности глюкозы у женщин с СД 1-го типа в разные сроки беременности и ее роль в развитии эндотелиальной дисфункции. В последние десятилетия представлены данные, демонстрирующие значимую роль патологической вариабельности глюкозы в развитии эндотелиального повреждения, которое служит одной из причин развития сосудистых осложнений СД [18, 21–24].

J.D. Morrow (2005) [25] установил, что маркеры оксидативного стресса 8-iso-PG F2/Cr (8-изо-простагландин F2/креатинин) коррелируют как с высоким уровнем постпрандиальной гликемии, так и с показателем вариабельности концентрации глюкозы — индексом MAGE ($r = 0,676$ и $r = 0,457$ соответственно). Корреляция маркеров оксидативного стресса имела большую силу с показателями вариабельности глюкозы ($r = 0,69$, $p < 0,001$), чем с уровнем HbA1c ($r = 0,33$; $p < 0,001$). Авторы высказали предположение, что «острая» флюктуация глюкозы может выступать значимым фактором в развитии оксидативного стресса наряду с хронической гипергликемией у пациентов с СД 1-го типа, что согласуется с данными о корреляционной зависимости вариабельности глюкозы у беременных с СД 1-го типа от уровня фактора Виллебранда.

Некоторые исследователи предполагают, что флюктуация глюкозы может снижать экспрессию генов, которые регулируют разложение свободных радикалов [26].

Одной из частых причин патологической вариабельности глюкозы является гипогликемическое состояние. В ответ на гипогликемию в организме инициируется ряд компенсаторных реакций, направленных на поддержание уровня глюкозы в крови в пределах физиологических значений. Повышается уровень катехоламинов, ацетилхолина, кортизола в крови, что в свою очередь приводит к ответной гипергликемии. Изменение концентрации уровня глюкозы вызывает развитие гиперкальциемии, гипомagneмии, увеличивает силу сердечных сокращений, сердечный выброс, периферическое систолическое давление, активизирует процессы коагуляции. Это приводит к изменению гемодинамики, повышению артериального давления и может усугубить нарушения в системе гемостаза у беременных с СД 1-го типа [27–29]. Длительность гипогликемического состояния в группе жен-

щин, использовавших ППИИ, в нашем исследовании составила 8,0 (0–12,6) мин за 24 ч и была меньше, чем у женщин, использовавших режим МИИ, — 20,0 (2,5–63,3) мин за 24 ч ($Z = 4,56$; $p < 0,001$).

Анализ результатов исследования выявил положительную зависимость продолжительности СД и длительности гипогликемии за период проведения НМГ ($r = -0,19$; $p < 0,05$). Очевидно, что для снижения риска развития гипогликемических состояний у женщин с большой продолжительностью СД эти данные могут быть использованы для определения стратегии инсулинотерапии.

Выводы

Полученные данные подтверждают результативность использования ППИИ и НМГ у женщин с СД 1-го типа во время беременности для достижения целевых значений гликемии, снижения частоты и тяжести гипогликемических состояний, уменьшения вариабельности глюкозы. Снижение степени вариабельности глюкозы у женщин с СД 1-го типа во время беременности может являться условием профилактики развития эндотелиальной дисфункции, которая лежит в основе акушерских и перинатальных осложнений у данной категории больных.

Литература

1. Айламазян Э.К., Абашова Е.И., Аржанова О.Н., и др. Сахарный диабет и репродуктивная система женщины: руководство для врачей. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017. — 432 с. [Aylamazyan EK, Abashova EI, Arzhanova ON, et al. Sakharnyy diabet i reproduktivnaya sistema zhenshiny: rukovodstvo dlya vrachey. Moscow: GEOTAR-Media; 2017. (In Russ.)]
2. Kitzmiller JL, Block JM, Brown FM, et al. Managing preexisting diabetes for pregnancy: summary of evidence and consensus recommendations for care. *Diabetes Care*. 2008;31(5):1060-1079. <https://doi.org/10.2337/dc08-9020>.
3. Hernandez TL, Friedman JE, Van Pelt RE, Barbour LA. Patterns of glycemia in normal pregnancy: should the current therapeutic targets be challenged? *Diabetes Care*. 2011;34(7):1660-1668. <https://doi.org/10.2337/dc11-0241>.
4. Mills JL, Jovanovic L, Knopp R, et al. Physiological reduction in fasting plasma glucose concentration in the first trimester of normal pregnancy: The diabetes in early pregnancy study. *Metabolism*. 1998;47(9):1140-1144. [https://doi.org/10.1016/s0026-0495\(98\)90290-6](https://doi.org/10.1016/s0026-0495(98)90290-6).
5. Боровик Н.В., Потин В.В., Рутенбург Е.Л. Диабетические микрососудистые осложнения (ретинопатия и нефропатия) и беременность // Журнал акушерства и женских

- болезней. — 2013. — Т. 62. — № 2. — С. 75–82. [Borovik NV, Potin VV, Rutenburg EL. Diabetic microvascular complications (retinopathy and nephropathy) and pregnancy. 2013;62(2):75-82. (In Russ.)]
6. Cryer PE. Glycemic goals in diabetes: trade-off between glycemic control and iatrogenic hypoglycemia. *Diabetes*. 2014;63(7):2188-2195. <https://doi.org/10.2337/db14-0059>.
 7. Nielsen LR, Pedersen-Bjergaard U, Thorsteinsson B, et al. Hypoglycemia in pregnant women with type 1 diabetes: predictors and role of metabolic control. *Diabetes Care*. 2007;31(1):9-14. <https://doi.org/10.2337/dc07-1066>.
 8. Wahabi HA, Alzeidan RA, Bawazeer GA, et al. Preconception care for diabetic women for improving maternal and fetal outcomes: a systematic review and meta-analysis. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2010;10(1). <https://doi.org/10.1186/1471-2393-10-63>.
 9. Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю., и др. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом / Под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майоров. — 8-й выпуск // Сахарный диабет. — 2017. — Т. 20. — № S1. — С. 1–112. [Dedov II, Shestakova MV, Mayorov AY, et al. Standards of specialized diabetes care. Ed. by I.I. Dedov, M.V. Shestakova, A.Y. Mayorov. 8th ed. *Diabetes Mellitus*. 2017;20(S1):1-112. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.14341/DM20171S8>.
 10. Marling CR, Struble NW, Bunesco RC, et al. A consensus perceived glycemic variability metric. *J Diabetes Sci Technol*. 2013;7(4):871-879. <https://doi.org/10.1177/193229681300700409>.
 11. Kohnert K-D, Heinke P, Fritzsche G, et al. Evaluation of the mean absolute glucose change as a measure of glycemic variability using continuous glucose monitoring data. *Diabetes Technol Ther*. 2013;15(6):448-454. <https://doi.org/10.1089/dia.2012.0303>.
 12. 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. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(16\)31535-5](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(16)31535-5).
 13. Beck RW, Riddlesworth T, Ruedy K, et al. Effect of continuous glucose monitoring on glycemic control in adults with type 1 diabetes using insulin injections. *JAMA*. 2017;317(4):371. <https://doi.org/10.1001/jama.2016.19975>.
 14. McCall AL, Kovatchev BP. The Median is not the only message: a clinician' perspective on mathematical analysis of glycemic variability and modeling in diabetes mellitus. *J Diabetes Sci Technol*. 2009;3(1):3-11. <https://doi.org/10.1177/193229680900300102>.
 15. Feig DS, Asztalos E, Corcoy R, et al. CONCEPTT: Continuous glucose monitoring in women with type 1 diabetes in pregnancy trial: A multi-center, multi-national, randomized controlled trial — Study protocol. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2016;16(1). <https://doi.org/10.1186/s12884-016-0961-5>.
 16. Feig DS, Murphy HR. Continuous glucose monitoring in pregnant women with type 1 diabetes: benefits for mothers, using pumps or pens, and their babies. *Diabetic Med*. 2018;35(4):430-435. <https://doi.org/10.1111/dme.13585>.
 17. Pańkowska E, Błazik M. Bolus calculator with nutrition database software, a new concept of prandial insulin programming for pump users. *J Diabetes Sci Technol*. 2010;4(3):571-576. <https://doi.org/10.1177/193229681000400310>.
 18. Wentholt IME, Kulik W, Michels RPJ, et al. Glucose fluctuations and activation of oxidative stress in patients with type 1 diabetes. *Diabetologia*. 2007;51(1):183-190. <https://doi.org/10.1007/s00125-007-0842-6>.
 19. Colomo N, Tapia MJ, Vallejo MR, et al. Variabilidad glucémica y estrés oxidativo en niños con diabetes tipo 1 asistentes a un campamento. *An Pediatr (Barc)*. 2014;81(3):174-180. <https://doi.org/10.1016/j.anpedi.2013.09.007>.
 20. Tay J, Thompson CH, Brinkworth GD. Glycemic variability: assessing glycemia differently and the implications for dietary management of diabetes. *Annu Rev Nutr*. 2015;35:389-424. <https://doi.org/10.1146/annurev-nutr-121214-104422>.
 21. Meng X, Gong C, Cao B, et al. Glucose fluctuations in association with oxidative stress among children with T1DM: comparison of different phases. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100(5):1828-1836. <https://doi.org/10.1210/jc.2014-2879>.
 22. Soupal J, Skrha J, Jr., Fajmon M, et al. Glycemic variability is higher in type 1 diabetes patients with microvascular complications irrespective of glycemic control. *Diabetes Technol Ther*. 2014;16(4):198-203. <https://doi.org/10.1089/dia.2013.0205>.
 23. Kilpatrick ES, Rigby AS, Atkin SL. A1C variability and the risk of microvascular complications in type 1 diabetes: data from the Diabetes Control and Complications Trial. *Diabetes Care*. 2008;31(11):2198-2202. <https://doi.org/10.2337/dc08-0864>.
 24. Nalysnyk L, Hernandez-Medina M, Krishnarajah G. Glycaemic variability and complications in patients with diabetes mellitus: evidence from a systematic review of the literature. *Diabetes Obes Metab*. 2010;12(4):288-298. <https://doi.org/10.1111/j.1463-1326.2009.01160.x>.
 25. Morrow JD. Quantification of isoprostanes as indices of oxidant stress and the risk of atherosclerosis in humans. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2005;25(2):279-286. <https://doi.org/10.1161/01.ATV.0000152605.64964.c0>.
 26. Schisano B, Tripathi G, McGee K, et al. Glucose oscillations, more than constant high glucose, induce p53 activation and a metabolic memory in human endothelial cells. *Diabetologia*. 2011;54(5):1219-1226. <https://doi.org/10.1007/s00125-011-2049-0>.
 27. Alghothani N, Dungan KM. The effect of glycemic variability on counterregulatory hormone responses to hypoglycemia in young children and adolescents with type 1 diabetes. *Diabetes Technol Ther*. 2011;13(11):1085-1089. <https://doi.org/10.1089/dia.2011.0026>.

28. Gogitidze Joy N, Hedrington MS, Briscoe VJ, et al. Effects of acute hypoglycemia on inflammatory and pro-atherothrombotic biomarkers in individuals with type 1 diabetes and healthy individuals. *Diabetes Care*. 2010;33(7):1529-1535. <https://doi.org/10.2337/dc09-0354>.
29. Ceriello A, Novials A, Ortega E, et al. Evidence that hyperglycemia after recovery from hypoglycemia worsens endothelial function and increases oxidative stress and inflammation in healthy control subjects and subjects with type 1 diabetes. *Diabetes*. 2012;61(11):2993-2997. <https://doi.org/10.2337/db12-0224>.

■ **Информация об авторах** (*Information about the authors*)

Алена Викторовна Тиселько — канд. мед. наук, старший научный сотрудник отдела эндокринологии репродукции. ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д.О. Отта», Санкт-Петербург. <https://orcid.org/0000-0002-2512-833X>. SPIN-код: 5644-9891. **E-mail:** alenadoc@mail.ru.

Alyona V. Tiselko — MD, PhD, Senior Researcher. The Department of Endocrinology of Reproduction, The Research Institute of Obstetrics, Gynecology, and Reproductology named after D.O. Ott, Saint Petersburg, Russia. <https://orcid.org/0000-0002-2512-833X>. SPIN-code: 5644-9891. **E-mail:** alenadoc@mail.ru.