

Тактика инсулинотерапии при гестационном сахарном диабете

УО «Белорусский государственный медицинский университет», г. Минск,

Республика Беларусь

Цель исследования. Оценить тактику инсулинотерапии у беременных женщин с гестационным сахарным диабетом в течение гестации.

Материал и методы. В исследование включено 536 пациенток с гестационным сахарным диабетом (Ме возраста — 27 [22,5; 31] лет; ИМТ — 26,14 [22,85; 29,23] кг/м²), класс: А0 – 129, А1 – 305, А2 – 67, В1 – 28, В2 – 7. Углеводный обмен оценивали на основании уровня гликемии в капиллярной и плазме венозной крови, иммунореактивного инсулина и С-пептида, перорального теста толерантности к глюкозе с 75 г глюкозы. Cut off уровней гликемии (цельная капиллярная кровь) для инициации инсулинотерапии (генно-инженерные инсулины человека) были 5,6 мМ/л – тощаковая (базальная) и 7,6 мМ/л – прандиальная гликемия на фоне рационального питания с исключением рафинированных углеводов и адекватной физической нагрузки. Контроль уровня гликемии в период подбора дозы инсулина осуществлялся многократно в течение суток в стационаре лабораторным путем, далее путем самоконтроля в домашних условиях.

Результаты.

В инсулинотерапии нуждалось 37 (6,90%, 95% СІ 2,98–10,82) из 536 пациенток с гестационным сахарным диабетом, из них 4 — в I триместре гестации (0,75%, 95% СІ -1,41–2,91; доза инсулина от 0,1 до 0,3 ЕД/кг массы тела), во II — 28 (5,22%; 95% СІ 0,91–9,53; доза инсулина от 0,1 до 2,3 ЕД/кг массы тела), в III — 36 (6,72%; 95% СІ 2,80–10,64; доза инсулина от 0,1 до 2,4 ЕД/кг массы тела).

Дозы и режимы инсулинотерапии подбирались индивидуально на основании уровня гликемии с последующей коррекцией дозы и режима введения препаратов. В ходе беременности у всех пациенток было установлено нарастание инсулинорезистентности, что требовало повышения доз инсулина. Наиболее высокие уровни гликированных белков отмечены во II триместре со снижением на их фоне инсулинотерапии к III триместру гестации, что указывает на адекватно проводимую инсулинотерапию ($\chi^2 = 0,42$; $p = 0,01$ для HbA1c). Заключение. Используемые режимы инсулинотерапии позволили достигнуть компенсации углеводного обмена и оказать положительное влияние на исходы беременности.

Ключевые слова: беременность, глюкоза, гестационный сахарный диабет, инсулинотерапия.

Введение

Лечебная стратегия при гестационном сахарном диабете (ГСД) заключается в поддержании нормальных параметров уровня гликемии в материнском организме, а выбор лечебной тактики базируется на степени выраженности нарушений углеводного обмена. Многочисленные исследования, проведенные в ведущих центрах мира, подтверждают тот факт, что при раннем выявлении и правильном лечении ГСД улучшаются исходы беременности и

снижается внутриутробная смертность плода [1, 11, 17]. Общепринято, что коррекция гипергликемии достигается на фоне сбалансированного (с учетом массы тела женщины) питания с исключением рафинированных углеводов, достаточном потреблении клетчатки, белков и жиров, а также адекватной (умеренной) физической нагрузки [2, 6, 20, 23]. В тех случаях, когда такой подход не способствует компенсации уровня гликемии в течение суток, назначается инсулинотерапия [8, 16, 18]. Вместе с тем в систематическом обзоре Cochrane Pregnancy and Childbirth Group trial register, содержащем мета-анализ 4 рандомизированных исследований, показано недостаточное количество доказательств влияния первичной диетотерапии у женщин при ГСД [25]. В последние годы расширяются показания для инсулинотерапии, и рядом исследователей установлено, что в инсулинотерапии нуждаются 10–30% женщин при ГСД для пролонгации беременности, снижения развития осложнений и заболеваемости плода [3, 20, 24]. Таблетированные сахароснижающие лекарственные средства во многих странах мира, а также в Республике Беларусь не разрешены к применению во время беременности, так как способны вызывать гиперплазию островкового аппарата поджелудочной железы плода во второй половине гестации [15, 19].

Целью нашего исследования явилось оценка тактики инсулинотерапии у беременных женщин с ГСД в период гестации.

Материал и методы

В исследование включено 536 беременных женщин с ГСД, медиана (Me) возраста составила 27 [22,5; 31] лет, Me ИМТ — 26,14 [22,85; 29,23] кг/м², класс ГСД: A0 – у 129, A1 – у 305, A2 – у 67, B1 – у 28, B2 – у 7 человек. Пациентки наблюдались в «Республиканском центре по оказанию эндокринологической помощи беременным» и городском центре «Экстрагенитальная патология и беременность» [Учреждение здравоохранения «1-я городская клиническая больница», г. Минск (УЗ «1 ГКБ», г. Минск)]. Женщинам при установлении беременности (первая неделя наблюдения) и далее проводилось комплексное клиническое обследование, включающее оценку углеводного обмена.

Концентрацию глюкозы в капиллярной и в плазме венозной крови из периферической вены определяли глюкозооксидазным методом при помощи набора реагентов Cormau (Польша). Диагноз ГСД выставлялся на основании рекомендаций Американской Диабетологической Ассоциации (2000) [4]. Вопрос о целесообразности назначения инсулина решался в стационарных условиях на основании гликемии плазмы венозной крови и с учетом результатов перорального теста толерантности к глюкозе (ПТТГ) с 75 граммами глюкозы. При подборе дозы инсулина (в течение 3–7 дней) уровень гликемии определялся в стационаре лабораторным методом в цельной капиллярной крови: базальное определение — утром натощак (тощаковое); прандиальное — перед обедом, ужином, сном, а также в 2 часа, 4 часа ночи и 6 часов утра, дополнительно через 1 и 2 часа после приема пищи, а также при развитии гипогликемических реакций или других субъективных ощущений. Далее в домашних условиях осуществлялся самоконтроль уровня глюкозы с отражением результатов в дневнике «Сахарного диабета». Во II триместре гестации дополнительно определялась гликемия в 20 часов, в III триместре — в 4 часа в связи с подъемом гликемии за счет феномена «утренней зари». Определение HbA1c

проводилось в цельной венозной крови иммунологическим методом с использованием диагностической системы реагентов Unimate (Австрия). Гормональные исследования выполнялись на базе «Централизованной гормональной лаборатории с радиоиммунными методами исследования» (УЗ «10 ГКБ»), уровень ИРИ — радиоиммунным методом при помощи РИА-наборов ХОП «Института биоорганической химии Национальной академии наук Республики Беларусь» («рио-ИНС-ПГ- I125») и С-пептида наборами «Immunotech», Чехия («С-peptid-irma»). Статистический анализ проводился с помощью программы STATISTICA 7. Данные представлены в виде медианы (Me), 25 и 75 перцентилей (P25 и P75). За критический уровень статистической значимости применяли вероятность безошибочного прогноза, равную 95% ($p < 0,05$).

Результаты и обсуждение

В настоящее время не существует данных о точных значениях уровня глюкозы в крови беременной женщины, способствующих предотвращению и снижению риска осложнений матери и плода. Акушеры-гинекологи и эндокринологи, занимающиеся проблемой ГСД, для коррекции нарушений углеводного обмена используют рекомендации М. Нод и соавт. (1995), согласно которым инсулинотерапия показана при тощачковой гликемии выше 5,8–7,12 мМ/л и постпрандиальной выше 8,0 мМ/л [5, 12]. В последние годы рекомендации для назначения инсулинотерапии во время беременности ужесточены, а допустимые критерии гликемии стали ближе к физиологическим параметрам [3]. Вместе с тем известна необходимость избегать агрессивного назначения инсулинотерапии из-за повышения риска рождения детей с несоответствующими гестационному сроку массой тела и длиной («small-for-gestational-age babies») [3]. В рутинной медицинской практике инсулинотерапия при ГСД пока назначается только при выраженной гипергликемии и кетоацидозе.

Учитывая собственный опыт работы по ведению беременности у женщин с ГСД и современные требования международных экспертов, cut off уровней гликемии (цельная капиллярная кровь) для инициации инсулинотерапии были 5,6 мМ/л — тощачковая (базальная) и 7,6 мМ/л — прандиальная на фоне рационального питания с исключением рафинированных углеводов и адекватной физической нагрузки. В исследуемой когорте беременных с ГСД ($n = 536$) таким критериям соответствовали 37 (6,90%; 95% CI 2,98–10,82) пациенток и им проводилась инсулинотерапия. Всем женщинам назначались генно-инженерные инсулины человека короткого (болусный режим) или короткого и пролонгированного (базис-болусный режим) действия. Клиническая характеристика пациенток с ГСД с учетом сроков назначения инсулина представлена в таблице 1.

Таблица 1. — Клиническая характеристика беременных женщин с гестационным сахарным диабетом, нуждавшихся в инсулинотерапии

Характеристики	I триместр	II триместр	III триместр
Общее число пациенток, n, в т.ч.	4	28	36
инсулин назначен в данном триместре, n	4	24	9
Возраст, Лет	22/25/31/40	Me = 27 [P25 = 25; P75 = 34]	Me = 26,5 [P25 = 24,5; P75 = 30]
ИМТ, кг/м ²	27,43 / 26,13 / 28,37 / 49,27	Me = 26,35 [P25 = 23,24; P75 = 30,86]	Me = 26,24 [P25 = 22,83; P75 = 29,41]
Срок выявления ГСД, нед.	7/7/6/8	Me = 23 [P25 = 14; P75 = 26]	Me = 26 [P25 = 17; P75 = 28]
Класс ГСД, усл. ед., в т.ч.		Me = 3 [P25 = 3; P75 = 4]	Me = 3 [P25 = 3; P75 = 3]
A1	0	3	3
A2	1	1	1
B1	1	17	25
B2	2	7	7

Как видно из представленных данных, наибольшее количество женщин, которым впервые назначалась инсулиноterapia, приходилось на II триместр беременности, что согласуется с литературными данными [14, 21]. В I триместре гестации инсулиноterapia была назначена 4 из 536 (0,75%; 95% CI от -1,47 до 3,38) человек. Настоящая беременность у всех была зарегистрирована в 6 недель, в анамнезе имелись от 2 до 7 беременностей и у двух женщин — повторные (2/1) роды с массой тела детей при рождении — 3800/4000/4100 граммов. Интересно отметить, что две пациентки имели ГСД во время предыдущих беременностей. Диагноз ГСД выставлен в 6–8 недель и определен его класс: у одной пациентки – А2, у трех самый высокий – В, в том числе у одной – В1 и у двух – В2. Параметры уровней глюкозы в капиллярной и плазме венозной крови у 4-х пациенток, полученные при многократных измерениях в ходе постановки диагноза ГСД представлены в таблице 2.

Таблица 2 — Показатели гликемии у женщин с гестационным сахарным диабетом, нуждавшихся в инсулинотерапии в первом триместре беременности

Уровень глюкозы, мМ/л	Me, мМ/л	Min, мМ/л	Max, мМ/л	P25, мМ/л	P75, мМ/л
натощак в плазме венозной крови	7,25	4,80	8,60	5,45	8,50
натощак в капиллярной крови, в т.ч.:	4,95	4,45	5,60	4,53	5,45
минимальный	4,45	4,00	5,50	4,10	5,10
максимальный	9,00	6,10	9,30	7,50	9,20
прандиальная в капиллярной крови	9,35	7,60	10,10	8,25	9,95

Известно, что у большинства пациенток с ГСД нарушения углеводного обмена выражены незначительно в связи с достаточным количеством эндогенного инсулина, поэтому инсулинотерапию начинали с применения болюсных инъекций инсулина короткого действия перед основными приемами пищи. С учетом важности проблемы в таблице 3 приведены характеристики инсулинотерапии в I триместре гестации у каждой из 4-х пациенток.

Таблица 3. — Женщины с гестационным сахарным диабетом, получавшие инсулинотерапию в первом триместре беременности

№ № пацие нтки	Доза инсулина и режим введения							
	Об- щая доза	Доза на кг массы тела	База ль- ный	Болюс- ный	Коро т-кого действи я в 8 утра	Коро т-кого действи я в 13 часов	Коро т-кого действи я в 18 часов	Про- лонги- рован- ного действи я в 22 часа
1	12	0,1	0	12	4	4	4	0
2	18	0,2	6	12	4	4	4	6
3	20	0,3	6	14	8	4	4	6
4	8	0,1	0	8	4	2	2	0

Дозы инсулина определялись из расчета 0,1–0,3 ЕД на килограмм массы тела в сутки. При этом дозы инсулина короткого действия (болюсное введение) составляли от 8 до 14 ЕД в день и вводилась перед тремя основными приемами пищи с целью нормализации пищевой гипергликемии; у двух женщин дополнительно в 22 часа вводился инсулин пролонгированного действия по 6 ЕД/сут. для создания базального фона.

Результаты изменения уровня глюкозы в цельной капиллярной крови в I триместре и в последующем в разные триместры гестации представлены на рисунке 1.

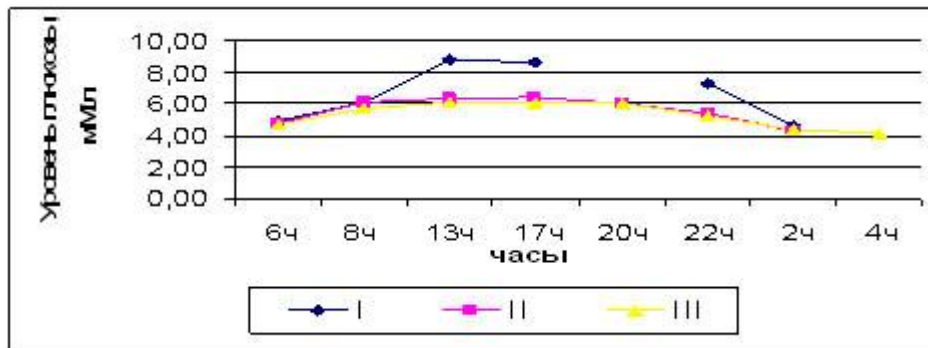


Рисунок 1 – Медиана уровня глюкозы в капиллярной крови в ходе гестации у беременных с гестационным сахарным диабетом, начавших инсулинотерапию с I триместра

Уровень глюкозы в I триместре превышал физиологические параметры преимущественно в дневной отрезок времени. Из 4-х пациенток инсулинотерапия впоследствии продолжалась на протяжении всей беременности у 3-х (класс В) — по-видимому, эти случаи могут обсуждаться с позиции недиагностированного прегестационного сахарного диабета (пСД) 1 типа, а возникшая беременность могла быть триггерным фактором развития гипергликемии уже на ранних сроках гестации. Далее во II и III триместрах на фоне коррекции инсулином выявлено снижение гликемии до физиологических параметров.

Одной из 4-х пациенток в начале II триместра (12–13 неделя) гестации инсулин был отменен (получала болюсный режим, суточная доза — 12 ЕД) из-за развития гипогликемических реакций. Приведем более подробные данные этого случая. Пациентка К., возраст 40 лет; ИМТ — 49,27 кг/м² (III ст. ожирения с распределением подкожно-жировой клетчатки по геноидному типу); в анамнезе — 7 беременностей, из них 2 родов (вес детей – 3800 и 4000 г) и 4 прерванные беременности (3 – искусственных аборта, 1 – во II триместре прервана по медицинским показаниям). Настоящая беременность была зарегистрирована в 6 недель, диагноз ГСД (класс А2) выставлен в 8 недель на основании уровня гликемии и результатов ПТТГ (натощак – 9,0; через 1 час – 9,8; через 2 часа – 9,8 мм/л). В I триместре гестации уровень ИРИ составил 165,173 нМ/л, С-пептида – 1,26 нМ/л при уровне HbA1c – 6,3% и фруктозамина – 493,16 мкМ/л, что указывает на гиперинсулинизм и имеющуюся гипергликемию в течение последних 2–3 месяцев. После отмены инсулина короткого действия уровень глюкозы в крови стабилизирован в пределах физиологических параметров на фоне сбалансированного субкалорийного питания и адекватной физической нагрузки, что подтверждено HbA1c (II триместр – 5,6%; III триместр – 5,5%), снижением содержания ИРИ (II триместр – 157,320 нМ/л; III триместр – 142,610 нМ/л) и С-пептида (II триместр – 1,23 нМ/л; III триместр – 1,18 нМ/л). Пациентка К. родоразрешена путем операции кесарева сечения в плановом порядке на 256 день (полных 37 недель), новорожденный – мальчик (длина – 55 см, масса тела – 4350 г), оценка при рождении по шкале Апгар: на 1-й минуте – 7 баллов, на 5-й минуте – 8 баллов. Через 6 месяцев после родов у женщины диагностирован СД 2 типа, назначен метформин 2,0 г/сут.

В последующие сроки гестации количество беременных женщин, нуждающихся в инсулинотерапии увеличилось, и дозы инсулина были выше (сводные данные о дозах и режимах инсулина представлены в таблице 4).

Таблица 4. — Характеристика инсулинотерапии беременных с гестационным сахарным диабетом, получавших инсулин во II и III триместрах гестации

Дозы и режимы инсулинотерапии	n	Me	Min	Max
II триместр				
Доза инсулина, ЕД	28	20	6	37,0
Доза инсулина, ЕД/кг	28	0,3	0,10	2,30
Доза инсулина на базальном режиме, ЕД	16	3	2	18,0
Доза инсулина на болюсном режиме, ЕД	27	14	6	37,0
III триместр				
Доза инсулина, ЕД	36	20	6	62
Доза инсулина, ЕД/кг	36	0,3	0,1	2,4
Доза инсулина на базальном режиме, ЕД	27	2	0	28
Доза инсулина на болюсном режиме, ЕД	36	16	6	37

Во II триместре впервые инсулинотерапия назначена 24 (4,48%) женщинам и 4 продолжали получать инсулин, назначенный в I триместре (одной из них инсулин в начале II триместра был отменен) – в итоге во II триместре в инсулине нуждались 28 (5,22%) пациенток, а его средняя суточная доза составила 0,32 (95% CI 0,16–0,48) ЕД/кг/сут. Показатели уровня глюкозы в плазме венозной крови в утреннее время у 24 пациенток в среднем колебались от 5,8 до 17,87 мМ/л и их Me составила 8,04 [6,45; 9,73] мМ/л. Инсулин короткого действия получали все беременные перед тремя основными приемами пищи (болюсный режим), за исключением одного случая отмены инсулина в начале триместра. Дополнительно применялся этот же инсулин у 5 (19%) женщин в 20 часов (2–6 ЕД) и у 5 (19%) в 4 часа утра для снижения тощаковой гипергликемии у пациенток, из них у двух – по 2 ЕД и у трех – по 5 ЕД. Инсулин пролонгированного действия вводился 16 беременным в 22 часа и дополнительно одной в утреннее время (8 часов) вместе с инсулином короткого действия (в разных шприцах) с целью создания адекватного базисного фона. В дальнейшем в процессе гестации доза инсулина корректировалась по капиллярной гликемии, определяемой в течение суток. Проанализирован суточный профиль глюкозы в цельной капиллярной крови в разные триместры беременности у пациенток, которым была начата инсулинотерапия в I и II триместрах гестации (рисунок 2).

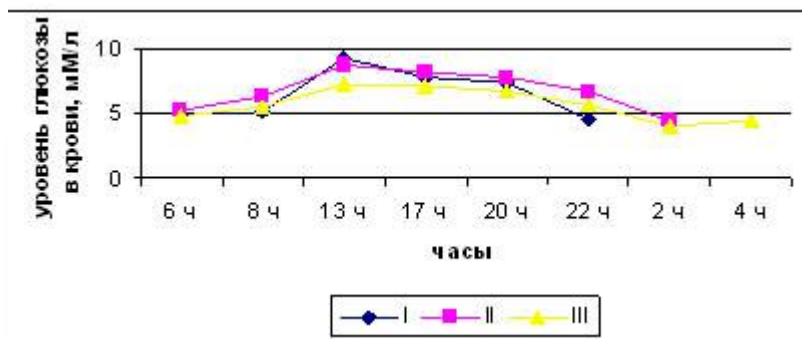


Рисунок 2 – Медиана уровня глюкозы в капиллярной крови в ходе гестации у беременных с гестационным сахарным диабетом, начавших получать инсулинотерапию с I и во время II триместров

Во II триместре у пациенток уровень глюкозы в крови был выше весь дневной отрезок времени и максимально повышалась в 13 часов. Такая ситуация и тенденция возрастания доз инсулина во II триместре гестации может объясняться прогрессированием физиологической инсулинорезистентности (ИР), свойственной данному сроку беременности, а также развитием патологической ИР как основному механизму формирования ГСД [9, 10]. Для подтверждения данного положения с помощью метода математического моделирования гомеостаза глюкозы НОМА (The Homeostatic Model Assessment) и эмпирического индекса Caro проведены расчеты индексов ИР по общепринятым методикам [7, 13] (таблица 5).

Таблица 5. — Индексы инсулинорезистентности у беременных с гестационным сахарным диабетом, получавших инсулинотерапию

Индексы, триместр	Min	Max	Me	P25	P75
Номо-IR I	3,03	9,13	5,05	3,92	7,07
Номо-IR II	3,97	38,88	9,43	6,75	10,81
Номо-IR III	4,95	35,51	9,59	7,01	12,18
Caro I	0,21	0,41	0,27	0,23	0,30
Caro II	0,13	0,48	0,27	0,23	0,35
Caro III	0,07	0,62	0,25	0,14	0,36

В общей популяции в качестве пороговых значений для ИР принимают величину Номо-IR выше 2,77, индекса Caro – ниже 0,33 [3, 7, 13]. Для беременных женщин нормативные величины индексов ИР отсутствуют, поэтому мы их оценивали по общепринятым: ИР подтверждена у всех пациенток, нуждавшихся в инсулинотерапии, и отмечено ее нарастание в ходе гестации, что согласуется с литературными данными [21, 22].

Индексы ИР сравнивали по триместрам, используя непараметрический метод Фридмана (χ^2) для сравнения трех и более связанных групп. Отмечено достоверное нарастание Номо-IR во II и III триместрах ($\chi^2 = 0,6$; $p = 0,003$), что указывает на возрастание ИР во второй половине беременности. Индекс Caro статистически значимо не менялся в процессе гестации ($p = 0,9$). Некоторые

различия в динамике значений индексов ИР объясняются методикой их расчетов.

Как, следует из рисунка 2 в группе женщин, начавших получать инсулинотерапию с I и во время II триместров гестации, в III триместре беременности резкие колебания гликемии отсутствовали, как можно предположить, в связи с адекватно проводимой инсулинотерапией.

В III триместре гестации инсулинотерапия продолжалась у 27 беременных, начавших лечение с I и II триместров. Впервые инсулин был назначен еще 9 (1,68%, 95% CI -1,46–4,82; n = 536) женщинам, колебания уровня глюкозы в плазме венозной крови у них составили от 4,03 до 12,90 мМ/л (Me = 6,53 [5,81; 7,33] мМ/л), а также отмечалась и гипергликемия при определении уровня глюкозы в цельной капиллярной крови.

В итоге инсулин короткого действия получали 36 (6,72%) беременных, из них дополнительно 9 (2,68%) в 4 часа утра в дозе от 2 до 6 ЕД/сут. для нормализации утренней тощачковой гипергликемии. Базисное введение инсулина осуществлено у 27 (5,04%) беременных женщин, из них у 12 выполнялись инъекции инсулина пролонгированного действия в 8 часов утра и у одной — в обеденное время. Гипогликемических реакций не отмечалось.

Представляет интерес показатели суточной гликемии на протяжении гестации. Медиана уровня глюкозы в цельной капиллярной крови у женщин, получавших на протяжении III триместра гестации инсулинотерапию, представлена на рисунке 3.

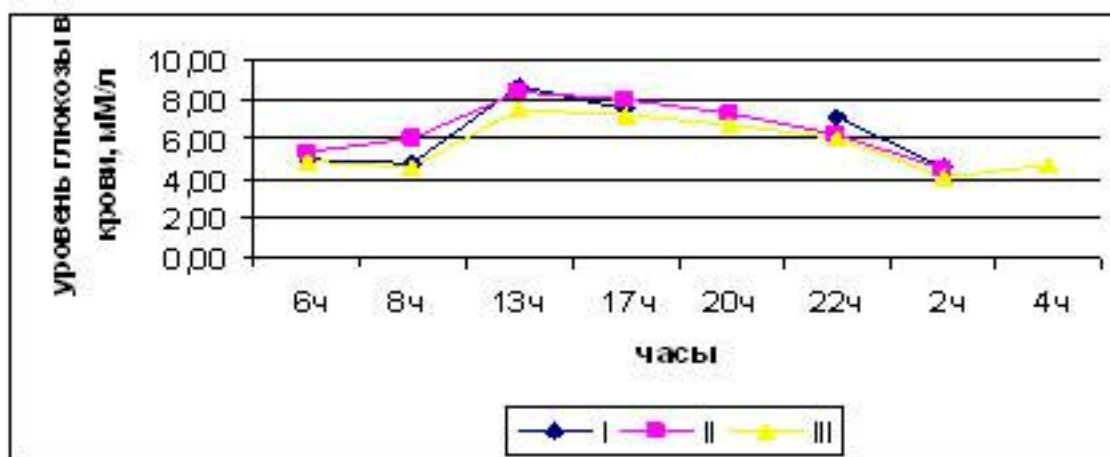


Рисунок 3 – Медиана уровня глюкозы в капиллярной крови у беременных с гестационным сахарным диабетом получавших инсулинотерапию в I, II и III триместрах гестации

При анализе уровня глюкозы в крови 36 женщин с ГСД, получавших инсулинотерапию в III триместре гестации, отмечено, что в I триместре Me гликемии в утреннее время соответствовала нормальным параметрам, но с повышением в дневное время за счет пациенток, нуждавшихся в инсулинотерапии в данный период гестации. Более высокие параметры отмечались во II триместре, что согласуется с выше представленными результатами (рисунок 2). В III триместре беременности сохранялось повышенное содержание уровня глюкозы в крови в дневное время, по-

видимому, за счет выявления 9 женщин, нуждающихся в лечении инсулином, которые имели высокий (В1) класс ГСД.

Степень компенсации углеводного обмена у пациенток с ГСД в каждом триместре гестации наряду с уровнем гликемии капиллярной крови, определяемой в течение суток, на основании содержания гликированных белков (таблица 6).

Таблица 6. — Показатели гликированного гемоглобина и фруктозамина у беременных женщин с гестационным сахарным диабетом, получавших инсулинотерапию

Параметры	n	Min	Max	Me	P25	P75
НbA1c I, %	10	4,9	6,4	5,6	5,5	5,9
НbA1c II, %	29	5,7	8,2	6,7	6,3	7,2
НbA1c III, %	35	5,5	10,9	6,2	5,9	6,8
Фруктозами I, мкМ/л	12	263,6	427,4	306,0	298,3	347,3
Фруктозами II, мкМ/л	21	302,0	517,4	393,4	363,5	412,2
Фруктозами III, мкМ/л	30	174,0	463,5	382,1	329,0	423,7

Как видно из представленных данных, выявлено нарастание уровня НbA1c и фруктозамина во II триместре гестации по сравнению с I, несмотря на то, что Me НbA1c была в пределах нормы (4,0–6,0%), за исключением двух женщин с уровнем НbA1c равного 6,4%. Концентрация фруктозамина у большинства пациенток превышала нормальные параметры (285,0 мкМ/л) во всех триместрах аналогично НbA1c, но достоверно не различалась ($p = 0,8$). На фоне инсулинотерапии в III триместре отмечалось снижение уровня гликированных белков по сравнению со II ($\chi^2 = 0,42$; $p = 0,01$ для НbA1c) за исключением 9 пациенток с впервые возникшей потребностью в инсулине, у которых показатели были повышены. Полученные результаты могут свидетельствовать об эффективности предложенных режимов инсулин

Таким образом, в разные сроки гестации в инсулинотерапии нуждались 37 (6,9%) из 536 беременных женщин. Виды и режимы инсулинотерапии на протяжении гестации представлены на рисунке 4.



Рисунок 4 — Число беременных женщин с гестационным сахарным диабетом, получавших разные варианты инсулинотерапии

Во II триместре и в большей степени в III доминировал базис–болюсный режим инсулинотерапии с введением инсулинов короткого и средней продолжительности действия, что может указывать на дисфункцию бета-клеток островков Лангерганса поджелудочной железы у данной когорты женщин на фоне имеющейся ИР. Проведена оценка функции бета-клеток (таблица 7).

Таблица 7. — Функция бета-клеток у беременных женщин с гестационным сахарным диабетом, получавших инсулинотерапию

Параметры	Min	Max	Me	P25	P75
ИРИ I , мкЕд/мл	15,07	28,40	20,99	18,69	23,11
ИРИ II , мкЕд/мл	19,01	85,99	24,36	23,02	28,52
ИРИ III , мкЕд/мл	18,96	109,71	26,97	20,96	44,77
C–пептид I, нг/мл	0,89	1,87	1,12	1,06	1,21
C–пептид II, нг/мл	0,71	2,40	1,37	1,29	1,56
C–пептид III, нг/мл	0,67	3,10	1,35	1,29	1,58
Индекс функции бета–клеток Нома					
Номо–В I	-1,03	1,22	0,35	-0,15	0,82
Номо–В II	-1,79	11,03	0,08	-0,80	0,55
Номо–В III	-1,89	11,91	0,63	-0,72	3,82

У женщин, нуждающихся в инсулинотерапии, отмечена дисфункция бета–клеток, нарастающая с увеличением гестационного срока: уровень ИРИ ($\chi^2 = 0,47$; $p = 0,008$) и C-пептид ($\chi^2 = 0,42$; $p = 0,01$) достоверно увеличивались к III триместру гестации. Причем пациенток, которым потребовался базис–болюсный режим введения инсулинов короткого и пролонгированного действия, дисфункция бета–клеток была более выраженной. Необходимо отметить, что индекс функции бета-клеток Нома был снижен и не различался по триместрам ($p = 0,8$), что, по-видимому, указывает на преобладание пациенток,

имеющих относительный дефицит инсулина во всех триместрах (патогенетически более характерно для СД 2 типа).

С целью оценки эффективности инсулинотерапии проведен анализ особенностей и исходов беременности, антропометрических параметрах и осложнений у детей, рожденных от женщин с ГСД, получавших во время беременности инсулинотерапию (таблица 8).

Таблица 8. — Исходы беременности и родов у беременных женщин с гестационным сахарным диабетом, получавших инсулинотерапию

Характеристики	Результаты (n = 37)
Многоводие (по данным УЗИ), n (%; 95 CI)	19 (52; 35–67)
Маловодие (по данным УЗИ), n (%; 95 CI)	1 (3; 1–4)
Преждевременное излитие околоплодных вод, n (%; 95 CI)	15 (41; 25–56)
Срок родов, дней (Me [P25; P75])	265 [258; 270]
Досрочное родоразрешение, n (%; 95 CI)	8 (22; 8–35)
Кесарево сечение, n (%; 95 CI), в т.ч.	27 (73; 59–87)
плановое, n (%; 95 CI)	21 (57; 41–73)
экстренное, n (%; 95 CI)	6 (16; 4–16)
Масса тела плода, г (Me [P25; P75])	3850 [3560; 4130]
Макросомия, n (%; 95 CI)	15 (41; 25–56)
Длина плода, см (Me [P25; P75])	53 [52; 53]
Маловесный к сроку гестации, n (%; 95 CI)	1 (3; 1–4)
Оценка по шкале Аргар на 1-й минуте, баллов (Me [P25; P75])	7 [7; 7]
Оценка по шкале Аргар на 5-й минуте, баллов (Me [P25; P75])	8 [7; 8]
Осложнения плода и новорожденного, n (%; 95 CI), в т.ч.	37 (100,0)
Диабетическая фетопатия, n (%; 95 CI)	36 (97; 92–103)
гипогликемия новорожденного, n (%; 95 CI)	22 (59; 44–75)
Гипербилирубинемия, n (%; 95 CI)	35 (95; 87–102)
симптомы ЦНС, n (%; 95 CI)	19 (51; 35–67)
внутриутробные инфекции, n (%; 95 CI)	7 (19; 6–31)
дыхательные расстройства, n (%; 95 CI)	23 (62; 46–78)
поражения сердечно-сосудистой системы, n (%; 95 CI)	15 (41; 29–53)
дистоция плечиков, n (%; 95 CI)	3 (8; -4–21)
Гибель плода, n (%; 95 CI), в т.ч.	3 (8; -4–21)
антенатальная, n (%; 95 CI)	1 (3; 1–4)
интранатальная, n (%; 95 CI)	2 (5; -11–21)

Как видно из представленных данных, досрочное родоразрешение имело место у 22% беременных. Вместе с тем обращает на себя внимание высокий

качественный показатель – оценка по шкале Apgar, которая составила 7 (на 1-й минуте) и 8 (на 5-й минуте) баллов. Наряду с отмеченными различными отклонениями со стороны матери и плода оценка по конечным точкам (гибель плода – антенатальная и интранатальная) — может быть признана удовлетворительной.

Приводим апробированный и внедренный в практическое здравоохранение протокол режимов инсулинотерапии у беременных женщин с ГСД в разные сроки гестации (таблица 9).

Таблица 9. — Режимы инсулинотерапии при гестационном сахарном диабете у беременных женщин во время гестации

Режим и доза инсулина	Уровень гликемии в капиллярной крови, мМ/л		
	тощаковая	пранди-альная	перед сном
<p>Болусный режим: а) инсулин короткого действия — за 30 минут до завтрака — 1 инъекция; начальная доза — 0,1–0,2 ЕД/кг/сут.; коррекция дозы инсулина с учетом уровня гликемии *</p>	более 5,6, но менее 6,1	до 7,5	4,0–5,0
<p>б) инсулин короткого действия — за 30 минут до завтрака, обеда (ужина) — 2–3 инъекции; начальная доза — 0,2–0,3 ЕД/кг/сут.; коррекция дозы инсулина с учетом уровня гликемии *</p>	более 5,6, но менее 6,1	более 7,6, но менее 8,0	4,0–5,0
<p>Базис–болусный режим: а) инсулин короткого действия — за 30 минут до завтрака, обеда, ужина — 3 инъекции; начальная доза — 0,1–0,3 ЕД/кг/сут.; инсулин пролонгированного действия — в 22–23 часа — 1 инъекция; начальная доза — 0,1–0,3 ЕД/кг/сут.; коррекция дозы инсулина с учетом уровня гликемии *</p>	более 6,1, но менее 7,0	более 8,0, но менее 10,0	5,0–6,0

<p>б) инсулин короткого действия — за 30 минут до завтрака, обеда, ужина, в 20 часов — 4 инъекции; начальная доза — 0,3–0,5 ЕД/кг/сут.;</p> <p>инсулин пролонгированного действия — в 22–23 часа — 1 инъекция; начальная доза — 0,2–0,5 ЕД/кг/сут.;</p> <p>коррекция дозы инсулина с учетом уровня гликемии *</p>	<p>более 7,0, но менее 8,0</p>	<p>более 10,0, но менее 12,0</p>	<p>6,0–8,0</p>
<p>в) инсулин короткого действия — за 30 минут до завтрака, обеда, ужина, в 20 часов и 4 часа утра — 4–5 инъекций; начальная доза — 0,3–1,0 ЕД/кг/сут.;</p> <p>инсулин пролонгированного действия — в 8–9 часов и в 22–23 часа — 2 инъекции; начальная доза — 0,3–0,5 ЕД/кг/сут.;</p> <p>коррекция дозы инсулина с учетом уровня гликемии *</p>	<p>более 8,0, но менее 9,0</p>	<p>более 12,0, но менее 14,0</p>	<p>6,0–8,0</p>
<p>г) инсулин короткого действия — за 30 минут до завтрака, обеда, ужина, в 20 часов и 4 часа утра — 4–5 инъекций; начальная доза — 0,5–1,5 ЕД/кг/сут.;</p> <p>инсулин пролонгированного действия — в 8–9 часов, 13–14 часов и в 22–23 часа — 2 инъекции; начальная доза — 0,5–1,0 ЕД/кг/сут.;</p> <p>коррекция дозы инсулина с учетом уровня гликемии *</p>	<p>более 9,0,</p>	<p>более 14,0,</p>	<p>7,0–9,0</p>

Корректирующая доза инсулина составляла 1–2 ЕД на одну инъекцию. Критериями компенсации углеводного обмена во время беременности у женщин с ГСД являлись следующие уровни глюкозы* в цельной капиллярной крови: базальная (тощаковая) гликемия — 3,5–5,3 мМ/л, через 1 час после еды — 5,0–7,5 мМ/л, через 2 часа после еды — 4,0–6,1 мМ/л, перед сном — 4,0–6,0 мМ/л, Выводы

1. В I триместре гестации в инсулинотерапии нуждались единичные женщины с ГСД, по нашим данным с недиагностированным прегестационным сахарным диабетом, а беременность явилась триггерным фактором развития гипергликемии уже в раннем ее сроке.
2. Наибольшее количество пациенток с ГСД, которым впервые назначалась инсулинотерапия, приходится на II триместр гестации — 4,48% (95% CI 0,36–8,60; n = 536) что объясняется прогрессированием физиологической ИР, свойственной данному сроку беременности, а также развитием патологической ИР, как основному механизму формирования ГСД.
3. В III триместре впервые назначена инсулинотерапия 1,68% (95% CI -1,46–4,82) беременным женщинам за счет, предположительно, дисфункции бета-клеток поджелудочной железы на фоне имеющейся ИР.
4. Во II и в большей степени в III триместрах гестации доминировала необходимость в базис-болюсном режиме инсулинотерапии с введением инсулинов короткого и средней продолжительности действия.
5. Адекватно назначенная инсулинотерапия и коррекция режима введения генно-инженерных инсулинов человека на протяжении гестации позволяет достигнуть оптимальной компенсации углеводного обмена без риска развития гипогликемических реакций и оказать положительное влияние на исходы беременности.

Литература

1. Гестационный сахарный диабет / Ю. И. Караченцев [и др.] // Терапевтический архив. 2001. № 10. С. 22–28.
2. Мулярчик, О. В. Особенности питания беременных при гестационном сахарном диабете / О. В. Мулярчик, З. В. Забаровская // Мед. панорама. 2003. № 3 (28). С. 31–32.
3. Эндокринология: национальное рук. / под ред. И. И. Дедова, Г. А. Мельниченко. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. 1072 с.
4. American Diabetes Association. Gestational diabetes mellitus // Diabetes Care. 2000. Vol. 23 (Suppl. 1). P. 77–79.
5. Antepartum Management Protocol. Timing and mode of delivery in gestational diabetes / M. Hod [et al.] // Diabetes Care. 1998. Vol. 21 (Suppl. 2). P. 113–117.
6. A randomized controlled trial of dietary energy restriction in the management of obese women with gestational diabetes / A. Rae [et al.] // Aust. N. Z. J. Obstet. Gynecol. 2000. Vol. 40. P. 416–422.
7. Caro, J. F. Insulin resistance in obese and nonobese man / J.F. Caro // J. Clin. Endocrinol. Metab. Rev. 1991. Vol. 73, № 4. P. 691–695.
8. Diet plus insulin compared to diet alone in the treatment of gestational diabetes mellitus: a systematic review / F. M. Giuffrida [et al.] // Braz. J. Med. Biol. Res. 2003. Vol. 36. P. 1297–1300.
9. Differences in insulin sensitivity in pregnant women with overweight and gestational diabetes mellitus / S. Endo [et al.] // Gynecol. Endocrinol. 2006. Vol. 22. P. 343–349.
10. Gunton, J. E. Effects of ethnicity on glucose tolerance, insulin resistance and beta cell function in 223 women with an abnormal glucose challenge test during pregnancy

- / J. E. Gunton, R. Hitchman, A. McElduff // Aust. N. Z. J. Obstet. Gynecol. 2001. Vol. 41. P. 182–186.
11. HAPO Study Cooperative Research Group. Hyperglycemia and Pregnancy Outcome (HAPO) study. // Int. J. Gynecol. Obstet. 2002. Vol. 78 (1). P. 69–77.
12. Hod, M. Gestational diabetes mellitus: is it a clinical entity / M. Hod [et al.] // Diabetes Rev. 1995. Vol. 3. P. 603–613.
13. Homeostasis model assessment (HOMA): insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man / D. R. Matthews [et al.] // Diabetology. 1985. Vol. 28. P. 412–419.
14. Impaired fasting glucose and impaired glucose tolerance: implications for care / D. M. Nathan [et al.] // Diabetes Care. 2007. Vol. 30. P. 753–759.
15. Insulin and glyburide therapy: dosage, severity level of gestational diabetes, and pregnancy outcome / O. Langer [et al.] // Am. J. Obstet. Gynecol. 2005. Vol. 192. P. 134–139.
16. Jovanovic, L. Optimization of insulin therapy in patients with gestational Diabetes / L. Jovanovic // Endocr. Pract. 2000. Vol. 6, № 1. P. 98–100.
17. Jovanovic, L. C. Using meal-based self-monitoring of blood glucose as a tool to improve outcomes in pregnancy complicated by diabetes / L. C. Jovanovic // Endocr. Pract. 2008. Vol. 14 (2). P. 239–247.
18. Langer, O. Maternal glycemic criteria for insulin therapy in gestational diabetes mellitus / O. Langer // Diabetes Care. 1998. Vol. 21 (Suppl. 2). P. 91–98.
19. Metformin versus insulin for the treatment of gestational diabetes / J. A. Rowan [et al.] // N. Engl. J. Med. 2008. Vol. 358 (19). P. 2003–2015.
20. Resistance exercise decreases the need for insulin in overweight women with gestational diabetes mellitus / G. N. Brankston [et al.] // Am. J. Obstet. Gynecol. 2004. Vol. 190. P. 188–193.
21. Review Treatments for gestational diabetes / K. Horvath [et al.] // Cochrane Database Syst. Rev. 2009. Vol. 8, № 3. pCD003395.
22. Risk of development of diabetes mellitus after diagnosis of gestational diabetes / D. S. Feig [et al.] // CMAJ. 2008. Vol. 179. P. 229–234.
23. Thomas–Dobersen, D. Nutritional management of gestational diabetes and nutritional management of women with a history of gestational diabetes: two different therapies or the same? / D. Thomas–Dobersen // Clin. Diab. 1999. Vol. 17 (Suppl. 2). P. 1007–1012.
24. Utility of fetal measurements in the management of gestational diabetes mellitus / T.A. Buchanan [et al.] // Diabetes Care. 1998. Vol. 21 (Suppl. 2). P. 99–106.
25. Walkinshaw, S. A. Dietary regulation for 'gestational diabetes' / S. A. Walkinshaw // Cochrane Database Syst. Rev. 2000. Vol. 2. pCD000070.