

Особенности инсулинотерапии у пациенток с сахарным диабетом 1 типа во время беременности

Д.мед.н., профессор Журавлёва Л.В., к.мед.н. Рогачёва Т.А.

Харьковский национальный медицинский университет

До недавнего времени беременность на фоне сахарного диабета 1 типа (СД-1) представляла угрозу жизни и здоровью матери и создавала высокий риск рождения ребенка с тяжелыми аномалиями развития. Основными проблемами беременных женщин с СД-1 являлись трудности с достижением стойкого нормального уровня глюкозы в крови, избегание гипогликемии и кетоацидоза. Контроль СД-1 во время беременности существенно усложняется из-за присоединения физиологической инсулинорезистентности (ИР) беременных. В связи с гормональными изменениями, потребность в инсулине и чувствительность к инсулину существенно меняются в разные сроки беременности. Степень выраженности этих изменений является индивидуальной. В течение последних 10 лет произошел существенный прогресс в уровне знаний о закономерностях течения СД-1 при беременности. Произошло значительное улучшение в методах мониторинга глюкозы крови и доставки инсулина. Разработаны и внедрены в практику новые препараты – синтетические аналоги инсулина. Тщательно изучив последние доказательные научные данные, мы провели обзор последних достижений в лечении СД-1 у беременных [1].

Интенсивное консультирование женщин с СД-1 в период до планирования и во время беременности существенно улучшает ее результаты как для матери, так и для плода. Высокий уровень информированности женщин с СД-1 о рисках недостаточного контроля диабета, улучшение контроля глюкозы крови, совершенствование методов доставки инсулина, оптимизация и индивидуальный подбор режима и доз введения инсулина, применение новых безопасных высококачественных аналогов инсулина привело к снижению детской и материнской смертности с 20% в 1950 годах до менее 3% в 1980-х годах [2].

Проблемы в лечении СД-1 во время беременности

Беременность характеризуется возникновением физиологической ИР со склонностью к постпрандиальной гипергликемии. [19]. Гормональные изменения, возникающие при беременности, существенно влияют на обмен

глюкозы и чувствительность к инсулину. Такие контринсулярные гормоны как кортизол, эстроген, прогестерон, пролактин и человеческий плацентарный лактоген вносят свой вклад в развитие физиологической ИР при беременности и способствуют переходу физиологической ИР в патологическую [22]. Недавно было выявлено, что такие вещества как лептин, резистин и фактор некроза опухоли- α (ФНО- α) также вносят большой вклад в развитие ИР при беременности. Особенно важной представляется роль ФНО- α как предиктора нарушений чувствительности к инсулину на поздних сроках беременности, в настоящее время доказано, что ФНО- α нарушает сигнальный путь инсулина и провоцирует гипергликемию [2].

Колебания чувствительности к инсулину в течение беременности существенно нарушают проведение инсулинотерапии у беременных с СД-1. Еще в 1984 году были опубликованы данные, что в первой половине беременности, примерно между 10 и 17 неделями, наблюдается период снижения потребности в инсулине приблизительно на 10-12%, а после 17 недели ситуация кардинально меняется за счет физиологического роста уровней кортизола и прогестерона, необходимого для созревания плода, потребность в инсулине существенно повышается, цифры повышения являются индивидуальными, но могут достигать и 50% [25].

Во время беременности у женщин с СД-1 существенно повышается риск возникновения тяжелой гипогликемии и кетоацидоза, что резко повышает риск смерти матери и плода. [2,3]. Контррегуляторные механизмы, корректирующие гипогликемию и обеспечивающие развитие ее симптомов, существенно снижены при беременности на фоне СД-1. Повышенные дозы инсулина, которые приходится применять в связи с наличием физиологической ИР беременных, дополнительно повышают риск развития гипогликемии [4]. Реакция на гипогликемию таких контррегуляторных гормонов как кортизол, глюкагон и адреналин снижена при беременности на фоне СД-1, в связи с этим часто типичная клиническая картина гипогликемии смазывается или гипогликемия имеет асимптомное, стертное течение. Такие типичные признаки гипогликемии как тахикардия, повышенное потоотделение, слабость, бледность, отсутствуют, держа пациентку в неведении о наличии снижения глюкозы крови и повышая риск осложнений [3].

Кетоацидоз во время беременности повышает риск внутриутробной гибели плода до 35%. Хотя при быстрой коррекции кетоацидоза возможна

продолжение беременности до физиологического срока родов, в большинстве случаев эпизод кетоацидоза приводит к необходимости экстренного кесарева сечения и госпитализации ребенка в отделение интенсивной терапии новорожденных [2,3]. Асимптомная постпрандиальная гипергликемия, со склонностью к более выраженной полиурии и дегидратации, снижение чувствительности к инсулину на фоне повышенной потребности в нем, физиологическая склонность к катаболизму с продукцией кетоновых тел, физиологическое снижение уровня бикарбонатов в плазме крови, связанное в том числе с повышенной частотой дыхания, предрасполагают беременную пациентку с СД-1 к более быстрому и более легкому развитию кетоацидоза. К дополнительным факторам риска кетоацидоза относятся инфекции верхних дыхательных и мочевыводящих путей, неисправность инсулиновой помпы, применение препаратов глюкокортикостероидов и β -миметических токолитиков в лечении беременной [3].

Следует отметить, что при недостаточном контроле диабета, риск преждевременных родов повышается до 24%, в сравнении с 5-7% среди относительно здоровых женщин. Лучшим предиктором преждевременных родов и необходимости госпитализации новорожденного в отделение интенсивной терапии является повышенный HbA1c, при уровне HbA1c более 12% вероятность ургентного кесарева сечения составляет около 90%. Как свидетельствуют результаты недавно проведенного когортного исследования, уровень HbA1c является одним из лучших предикторов преждевременных родов и состояния плода в ближайшие несколько недель, превосходя в этом отношении прогностическую ценность показателей прогрессирования нефропатии и симптомов преэклампсии [4]. Кроме того, HbA1c на момент возникновения беременности и в течение 1-го триместра, имеет большое прогностическое значение в плане риска возникновения врожденных пороков развития плода [1]. Недавнее исследование установило, что декомпенсация СД-1 с наличием уровней HbA1c >12% повышает до 25 % риски врожденных пороков центральной нервной системы, пороков сердца и сосудов, внутриутробной задержки развития плода, в то время как поддержание HbA1c на уровне 5-6% в период планирования беременности и во время беременности снижает риски до уровня, характерного беременности у женщин без СД-1 [1].

Также было показано, что риск макросомии плода не снижается у беременных женщин с СД-1 даже в условиях тщательного гликемического контроля. Несмотря на применение более эффективных методов доставки инсулина таких как шприц-ручка и инсулиновая помпа, использование более

совершенных аналогов инсулина, риск макросомии и связанных с ней осложнений, составляет 27-62% по данным разных исследований.

Беременность при СД-1 также характеризуется повышением частоты сосудистых осложнений. Гестационная гипертензия является распространенным осложнением и основным фактором риска сердечно-сосудистых событий, ретинопатии и нефропатии. Кроме того, показатели распространенности преэклампсии в 2-4 раза выше у беременных женщин с СД-1, что приводит к осложнениям у новорожденных, включая задержку внутриутробного развития плода и преждевременное рождение [4]. Преэклампсия также может быть связана с серьезными материнскими проблемами, такими как эклампсия и синдром «гемолиз, повышенный уровень ферментов печени, низкий уровень тромбоцитов» (HELLP). Синдром HELLP, опасное для жизни осложнение, связан с тяжелыми приступами гипогликемии во время беременности [5]. Оптимальный гликемический контроль снижает риск преэклампсии и связанных с ней осложнений. Женщины с СД-1, у которых развивается преэклампсия, как правило, имеют значительно более высокие значения HbA1c до и во время беременности. Это подчеркивает важность мониторинга HbA1c во время беременности у женщин с СД-1.

Тяжелая гипогликемия, актуальная проблема в лечении СД-1, отмечается у 19-44% беременных пациентов с диабетом, которым проводилась интенсивная терапия инсулином, особенно в первом триместре. Тяжелая гипогликемия опасна для матери и может привести к потере сознания, судорогам и смерти. Повторные гипогликемические эпизоды могут приводить к неосведомленности о гипогликемии, вызывая дальнейшую потерю симптомов, связанных с автономным ответом на гипогликемию. Кроме того, симптомы гипогликемии (тошнота, беспокойство и т. д.) могут быть ошибочно приняты за нормальные симптомы беременности, что увеличивает опасность тяжелой гипогликемии. Основной целью управления СД-1 во время беременности является предотвращение гипогликемических эпизодов. В таблице 1 приведены рекомендации Американской ассоциации диабета (ADA) и Американского конгресса акушеров и гинекологов (ACOG) по гликемическим целям, мониторингу глюкозы и профилактике тяжелой гипогликемии [6,7]. Одним из способов предотвращения гипогликемии является индивидуальная дозировка инсулина. Фактически пациентке необходимо уменьшить дозу инсулина в течение 1-го триместра, чтобы предотвратить гипогликемические эпизоды [8]. Несколько исследований показывают, что использование аналогов инсулина вместо человеческого

инсулина может снизить риск тяжелой гипогликемии у женщин с диабетом [9-11]. Кроме того, непрерывный мониторинг глюкозы в реальном времени (CGM) с установленными сигналами тревоги для низких значений глюкозы может быть полезен для беременных женщин с неосведомленностью о гипогликемии.

Американская диабетическая ассоциация (АДА) а Американский конгресс акушеров-гинекологов совместно разработали рекомендации по гликемическим целям, мониторингу глюкозы крови и профилактике тяжелой гипогликемии у беременных с СД [6,7].

Таблица № 1.

Гликемические цели:

- Уровни глюкозы крови до приема пищи - 3,3-5,5 ммоль / л (60-99 мг / дл).
- Пиковый уровень глюкозы крови после приема пищи - 5,5-7,2 ммоль / л (100-129 мг / дл).
- Уровень глюкозы крови во время сна и в ночное время 3,3-5,5 ммоль / л (60-99 мг / дл).
- Средний уровень глюкозы крови в дневное время <6,1 ммоль / л (<110 мг / дл) и HbA1c <6,0%.
- Уровень глюкозы крови натощак <5,3 ммоль / л (<95 мг / дл).
- Значения глюкозы крови до приема пищи <5,5 ммоль / л (<100 мг / дл).
- Уровень глюкозы крови через 1 час после приема пищи <7,8 ммоль / л (<140 мг / дл) и 2-х часовых постпрандиальных значений <6,7 ммоль / л (<120 мг / дл).
- В ночное время уровень глюкозы не должен снижаться менее <3,3 ммоль / л (<60 мг / дл).
- Средний уровень капиллярной глюкозы должен поддерживаться в среднем на 5,5 ммоль / л (100 мг / дл); HbA1c ≤6,0%.

Контроль гликемических показателей во время беременности на фоне СД-1:

- Беременной с предгестационным СД-1 необходимо ежедневно проводить самоконтроль глюкозы крови с помощью глюкометра как до, так и после

приема пищи, перед сном и при пробуждении в 2:00 - 4:00 часа ночи, так как на это время обычно приходится большинство тяжелых гипогликемических событий, связанных с физиологическим спадом выработки контррегуляторных анти-гипогликемических гормонов (адреналина и кортизола) и ночным снижением активности симпатoadреналовой системы. Необходимо учитывать, что в 1-ом триместре беременности пациентки с СД-1 имеют повышенный риск гипогликемии в связи с повышением чувствительности к инсулину. Слабость, головные боли, головокружения и тошнота по утрам могут быть признаками не только токсикоза беременных – но и проявлениями ночной гипогликемии. Риск гипогликемии повышен в вечернее и ночное время в связи с циркадным уменьшением выработки кортизола и адреналина, основных антигипогликемических гормонов.

- Определение HbA1c является обязательным при планировании беременности и при первичном визите к врачу во время беременности. При повышенном уровне HbA1c во время беременности необходимо выполнять ежемесячные тесты до достижения целевых уровней <6,0%, с последующим тестированием каждые 2-3 месяца после этого. Следует учесть, что физиологическая гиперволемия, а также анемия беременных изменяют результаты HbA1c и могут ввести врача в заблуждение по поводу уровня HbA1c – именно по этой причине тест на HbA1c выполняется ежемесячно.

Прогресс в лечении СД-1 у беременных женщин. Использование аналогов инсулина

Эффективность лечения беременных женщин с СД-1 во многом определяется уровнем информированности пациенток о современных методах профилактики осложнений диабета во время беременности. Грамотное планирование беременности при активном участии наблюдающего эндокринолога позволяет адекватно подготовить пациентку к своевременному устранению возможных осложнений [6].

Наиболее эффективными и безопасными препаратами для коррекции гликемического профиля в настоящее время признаны синтетические аналоги инсулина [7]. Преимуществом аналогов быстрого инсулина перед обычным человеческим инсулином является более быстрое начало и более короткая продолжительность действия, что приводит к эффективной профилактике постпрандиальной гипергликемии и гипогликемии между приемами пищи [7]. Оптимальным для беременных пациенток с СД-1 является режим многократных ежедневных инъекций инсулина (МЕИИ), который представляет собой минимум четыре и максимальное количество до

семи инъекций инсулина, из которых две инъекции выполняются рано утром и перед сном для покрытия потребности в базальном инсулине, а также выполняется несколько инъекций быстро- и короткодействующего инсулина перед приемом пищи для профилактики постпрандиальной гипогликемии.

Таблица 2.

Характеристики аналогов инсулина и инсулина [17].

Инсулин или аналог инсулина	Начало действия (минуты)	Время до максимальной концентрации (мин)	Максимальная продолжительность действия (часы)
Регулярный инсулин	30-60	90-120	5-12
Инсулин-изофан	60-120	240-480	10-20
Инсулин лизпро	10-15	30-60	3-4
Инсулин аспарт	10-15	40-50	3-5
Инсулин глюлизин	10-15	55	3-5
Инсулин гларгин	60-120	Нет	24
Инсулин детемир	60-120	Нет	20-24

Два быстродействующих аналога инсулина, лизпро и аспарт, в настоящее время разрешены к применению у беременных с СД-1 на основании результатов рандомизированных клинических испытаний (РКИ) [12]. В связи с тем, что в многочисленных исследованиях данные препараты показали исходы беременности для матери, плода и новорожденного, аналогичные исходам у пациенток, применяющих обычный человеческий инсулин, аналоги инсулина лизпро и аспарт признаны достаточно безопасными и эффективными, и классифицируются как категория риска для беременности В [13-15]. Лизпро и аспарт показали эффективность по нормализации HbA1c, самого главного предиктора осложнений беременности при СД-1, приблизительно равную эффективности человеческого инсулина [9,10]. В то же время вышеуказанные аналоги быстрого инсулина показали преимущество перед обычным человеческим инсулином в профилактике тяжелых гипогликемических событий, что способно существенно снизить риск смертности и тяжелых неврологических осложнений у матери и плода [14,17]. Глюлизин - еще один быстродействующий аналог инсулина, доступный для использования в общей диабетической популяции. Тем не менее, нет контролируемых исследований, посвященных его безопасности во

время беременности [12], и глюлизин не рекомендуется беременным женщинам с СД-1.

В течение последних десяти лет аналоги базального инсулина гларгин и детемир показали высокую эффективность и безопасность для пациентов с СД-1, что сделало их препаратами выбора для данной категории больных. Преимуществом гларгина является практически 24-часовая продолжительность действия и достижение относительно плоской гликемической кривой без значимых эпизодов гипергликемии и гипогликемии, что несомненно снижает риск острых и хронических осложнений и улучшает качество жизни пациента [18]. Кроме того, выраженность эффекта гларгина является предсказуемой и показывает гораздо меньшую индивидуальную изменчивость по сравнению с инсулином-изофаном, что значительно облегчает подбор индивидуальной дозы препарата. Коэффициентом вариации для 24-часовой скорости инфузии глюкозы составляет 48% для гларгина в сравнении с 68% для инсулина-изофана [19]. При использовании у пациентов с СД-1, гларгин приводит к эффективному гликемическому контролю с более низким риском гипогликемических событий, в сравнении с инсулином-изофаном [20]. Несмотря на то, что существует множество сообщений о самостоятельном, без рецепта и врачебного назначения, использовании гларгина у беременных, нет РКИ, оценивающих его безопасность во время беременности [17]. Таким образом, гларгин инсулин в настоящее время классифицируется как категория риска для беременности С и не одобрен для использования у беременных женщин.

Детемир также превосходит инсулин-изофан по способности сохранять цифры гликемии в пределах нормальных значений, без существенных колебаний, что существенно снижает риск опасных гипогликемических событий, также этот быстродействующий аналог инсулина обеспечивает почти 24-часовое покрытие потребности в базальном инсулине [11]. Детемир характеризуется самой низкой индивидуальной изменчивостью выраженности эффекта среди всех базальных инсулинов – 27%, что дает ему значимое преимущество в безопасности и эффективности в сравнении с инсулином-изофаном, для которого этот показатель составляет 68%. Детемир также показывает более плоский профиль действия с большей продолжительностью действия, чем инсулин-изофан, приближающийся к 24 часам в клинически значимых дозах. У детемира самая низкая межсубъектная вариабельность среди базальных инсулинов (27%). Эти

характеристики показывают, что у детемира есть потенциал для преимущества над инсулином-изофаном для контроля СД-1 [22].

В 2012 году были получены результаты двойного слепого рандомизированного плацебоконтролируемого исследования по сравнительной эффективности и безопасности детемира в сравнении с инсулином-изофаном у беременных с СД-1. По итогам исследования было сделано заключение о том, что детемир имеет значительное преимущество перед инсулином-изофаном в профилактике тяжелых гипогликемических событий у беременных с СД-1, при этом обеспечивая стабильный гликемический контроль, не худший, чем при применении инсулина-изофана. Детемир в 2012 году был одобрен FDA для применения у беременных с СД-1 и ему была присвоена категория В риска для беременности [23].

Методы мониторинга глюкозы и введения инсулина

В последние годы были проведены несколько исследований эффективности применения устройств непрерывного мониторинга глюкозы для выявления асимптомных эпизодов гипергликемии и гипогликемии у беременных с СД-1. В исследовании Yogeve et al. были получены результаты, согласно которым, длительное непрерывное мониторирование глюкозы позволяет выявить в среднем около 200 минут асимптомной гипергликемии у беременных с СД-1, которые не были выявлены при контроле глюкозы крови глюкометром, что позволяет провести значительную коррекцию режима и дозировок инсулинотерапии и существенно снизить риск таких осложнений хронической гипергликемии, как макросомия плода, а также развития преэклампсии у матери [26]. Кроме того, прибор непрерывного мониторирования глюкозы крови позволяет зафиксировать развитие эпизода гипогликемии на самых ранних стадиях и проинформировать пациентку и медицинских работников с помощью звукового сигнала, в то время как при измерении глюкозы крови с помощью глюкометра в 80% случаев эпизоды гипогликемии выявляются достаточно поздно, как правило на стадии, когда купирование гипогликемии требует медицинского вмешательства и проявляется симптомами, ухудшающими состояние матери и плода [27, 28]. На основании вышеуказанных результатов исследований, проведение длительного мониторинга глюкозы крови было признано эффективным диагностическим методом для коррекции инсулинотерапии и профилактики макросомии плода у беременных с СД-1 и было рекомендовано ADA для проведения всем беременным с СД-1, в случае необходимости коррекции

гликемического профиля и планово в 3-ем триместре для контроля риска макросомии плода [29].

Прогрессом в улучшении способов доставки инсулина как для общей популяции пациентов с СД-1, так и для беременных с СД-1, стало внедрение метода непрерывной подкожной инфузии инсулина, или так называемой инсулиновой помпы [30]. В последние годы было проведено несколько наблюдательных исследований эффективности применения инсулиновой помпы в сравнении с методом множественных подкожных инъекций инсулина у беременных с СД-1 [31]. По результатам метаанализа данных исследований были сделаны выводы, что оба метода доставки инсулина обеспечивают примерно одинаковый уровень показателей HbA1C и уровней глюкозы в крови при глюкометрическом контроле, однако применение инсулиновой помпы снижает количество гипергликемических и гипогликемических эпизодов и улучшает качество жизни. Результаты ретроспективного исследования исходов беременности для матери и плода у женщин с СД-1 не показали существенных различий при применении инсулиновой помпы, в сравнении с методом множественных инъекций [31].

В последнее время разрабатываются и активно внедряются в практику инсулиновые помпы, оснащенные монитором непрерывного контроля глюкозы крови [32]. Применение данных аппаратов имеет несомненное преимущество перед применением метода множественных инъекций инсулина с глюкометрическим контролем уровня глюкозы крови, поскольку выявляемость эпизодов гипергликемии и гипогликемии существенно повышается, что позволяет более эффективно откорректировать инсулинотерапию и существенно снизить риск осложнений для матери и для плода [31]. Особенно перспективным является применение этого метода в преконцептуальный период и в течение 1-го триместра беременности, когда недиагностированные эпизоды гипергликемии могут привести к врожденным порокам развития плода и самопроизвольному прерыванию беременности на ранних сроках [30].

Выводы

СД-1 во время беременности - это клиническая ситуация с высоким риском, связанная со значительной вероятностью осложнений для матери и плода. Тем не менее, клиническая практика и исследования показали, что планирование беременности, консультирование до зачатия и поддержание оптимальных уровней глюкозы оказывают положительное влияние на результаты беременности.

Основной целью плановой медицинской помощи беременным с СД-1 должно быть достижение стабильной нормогликемии при минимальном риске гипогликемии. Использование аналогов инсулина с улучшенными профилями безопасности и эффективности способствует достижению этих целей. Последние доказательные данные подтверждают эффективность и безопасность использования аналогов прандиальных инсулинов, лизпро и аспарт, а также аналога базального инсулина детемир, как при режиме множественных инсулиновых инъекций, так и при использовании инсулиновой помпы.

Резюме

Особенности инсулинотерапии у пациенток с сахарным диабетом 1 типа во время беременности

Журавлёва Л.В., Рогачёва Т.А.

До недавнего времени беременность на фоне сахарного диабета 1 типа представляла угрозу жизни и здоровью матери и создавала высокий риск рождения ребенка с тяжелыми аномалиями развития. Основными проблемами беременных женщин с СД-1 являлись трудности с достижением стойкого нормального уровня глюкозы в крови, избегание гипогликемии и кетоацидоза. Контроль СД-1 во время беременности существенно усложняется из-за присоединения физиологической инсулинорезистентности беременных. В связи с гормональными изменениями, потребность в инсулине и чувствительность к инсулину существенно меняются в разные сроки беременности. Степень выраженности этих изменений является индивидуальной. В течение последних 10 лет произошел существенный прогресс в уровне знаний о закономерностях течения СД-1 при беременности. Существенно улучшились возможности диагностики и лечения данных изменений. Произошло значительное улучшение в методах мониторинга глюкозы крови и доставки инсулина. Разработаны и внедрены в практику новые препараты – синтетические аналоги инсулина. Тщательно изучив последние доказательные научные данные, мы провели обзор последних достижений в лечении СД-1 у беременных [1].

Ключевые слова: беременность, сахарный диабет 1 типа, мониторинг глюкозы крови, инсулиновая помпа, аналоги инсулина.

Резюме

Особливості інсулінотерапії у пацієнток з цукровим діабетом 1 типу під час вагітності

Журавльова Л.В., Рогачова Т.А.

До недавнього часу вагітність на тлі цукрового діабету 1 типу представляла загрозу життю і здоров'ю матері і створювала високий ризик народження дитини з важкими аномаліями розвитку. Основними проблемами вагітних жінок з СД-1 були труднощі з досягненням стійкого нормального рівня глюкози в крові, уникнення гіпоглікемії та кетоацидозу. Контроль СД-1 під час вагітності істотно ускладнюється через приєднання фізіологічної інсулінорезистентності вагітних. У зв'язку з гормональними змінами, потреба в інсуліні і чутливість до інсуліну істотно змінюються в різні терміни вагітності. Ступінь вираженості цих змін є індивідуальною. Протягом останніх 10 років стався суттєвий прогрес в рівні знань про закономірності перебігу ЦД-1 при вагітності. Істотно покращилися можливості діагностики і лікування цих змін. Відбулося значне поліпшення в методах моніторингу глюкози крові і доставки інсуліну. Розроблено та впроваджено в практику нові препарати - синтетичні аналоги інсуліну. Ретельно вивчивши останні доказові наукові дані, ми провели огляд останніх досягнень в лікуванні СД-1 у вагітних [1].

Ключові слова: вагітність, цукровий діабет 1 типу, моніторингу глюкози крові, інсулінова помпа, аналоги інсуліну.

Summary

Features of insulin therapy in patients with type 1 diabetes mellitus during pregnancy

Zhuravlyova LV, Rogachova TA

Until recently, pregnancy in type 1 diabetes mellitus caused high risk of complications for the mother and severe congenital abnormalities for the child. The main problems of pregnant women with diabetes were difficulties in achieving stable normal blood glucose level, avoiding hypoglycemia and ketoacidosis. Control of DM-1 during pregnancy is significantly complicated by the addition of physiological insulin resistance. In connection with hormonal changes, the need for insulin and insulin sensitivity vary significantly during different periods of pregnancy. The degree of expression of these changes is individual. During the last 10 years, there has been significant progress in the level of knowledge about the patterns of the course of DM-1 in pregnancy, also in methods of blood glucose

monitoring and insulin delivery. Synthetic insulin analogues were developed and introduced into practice. After carefully studying the latest scientific evidence based data, we reviewed the latest advances in the treatment of diabetes type 1 in pregnant women.

Key words: pregnancy, diabetes mellitus type 1, blood glucose monitoring, insulin pump, insulin analogues.

Тести для початкової перевірки знань:

1. Ризики неадекватного контролю ЦД-1 під час вагітності для матері:

A. Прееклампсія

B. *Смерть від гострих ускладнень діабету (кетоацидотична або гіпоглікемічна кома)

C. Виникнення і прогресування хронічних ускладнень діабету

D. Кесарів розтин

2. Ризики неадекватного контролю ЦД-1 під час вагітності для плоду:

A. Макросомія

B. Вади розвитку серцево-судинної і нервової системи

C. *Внутрішньоутробна загибель плоду

D. Госпіталізація в відділення інтенсивної терапії новонароджених

3. Основний показник, що вказує на високий ризик несприятливого результату вагітності на фоні ЦД-1:

A. *Рівень HbA1c більше 12%

B. Артеріальний тиск більше 150/90 мм рт.ст.

C. Протеїнурія більше 1 гр./літр

D. Глюкоза крові більше ніж 11 ммоль/л при будь-якому випадковому вимірюванні

4. Головна мета спостереження і лікування вагітних на ЦД-1:

A. Контроль глюкози крові натщесерце

B. Контроль артеріального тиску і частоти серцевих скорочень

C. Контроль протеїнурії

D. *Досягнення стійкої нормоглікемії, але без значних епізодів гіпоглікемії

5. Особливості вуглеводного обміну при фізіологічній вагітності:

A. Схильність до підвищеного глюконеогенезу після вживання тваринного білку

B. Схильність до гіперглікемії після вживання великої кількості вуглеводів

C. *Розвиток фізіологічної інсулінорезистентності

D. Схильність до гіперглікемії після вживання жирної їжі

6. Які контрінсулярні гормони викликають фізіологічну інсулінорезистентність при вагітності?

A. Пролактин, естроген, ІФР-1

B. Естроген, хоріонічний гонадотропін, плацентарний лактоген

C. Прогестерон, глюкагон, гормон росту, тироксин

D. *Кортизол, естроген, прогестерон, пролактин

7. В чому основна важкість проведення інсулінотерапії у вагітних?

A. *Коливання чутливості до інсуліну

B. Коливання потреби в інсуліні

C. Схильність до постпрандіальної гіперглікемії

D. Схильність до нічної гіпоглікемії

8. Ризик яких гострих ускладнень підвищується при вагітності на фоні ЦД-1?

- A. Лактатацидоз
- B. *Кетоацидоз та гіпоглікемія
- C. Гостра ниркова недостатність
- D. Гіпертонічний криз

9. Чому вагітним необхідно контролювати глюкозу крові після прийому їжі?

- A. Зниження чутливості до інсуліну
- B. Схильність до постпрандиальної гіпоглікемії
- C. *Схильність до постпрандиальної гіперглікемії
- D. Підвищення чутливості до інсуліну

10. Чому в 1-ому триместрі вагітності спостерігається схильність до гіпоглікемії?

- A. Зниження рівня контрінсулярних гормонів
- B. Зниження активності симпато-адреналової системи
- C. *Підвищення чутливості до інсуліну
- D. Зниження чутливості до інсуліну

11. Для чого виконують тривале моніторування глюкози крові під час вагітності на фоні ЦД-1?

- A. *Виявлення епізодів асимптомної гіпоглікемії
- B. Виявлення епізодів асимптомної гіперглікемії
- C. Корекція режиму і доз інсулінотерапії
- D. Все вище перераховане

12. Як змінюються потреби в інсуліні при вагітності?

A. Підвищуються

B. Знижуються

C. *Коливаються із зниженням в 1 триместрі і підвищенням у 2-ому і 3-ому триместрах

D. Не змінюються

13. Який метод інсулінотерапії є оптимальним при вагітності на фоні діабету 1 типу?

A. Метод дворазових інсулінових ін'єкцій

B. *Метод множинних інсулінових ін'єкцій

C. Метод одноразових інсулінових ін'єкцій

D. Болюс-базальний метод

14. Який метод контролю глюкози крові є оптимальним при вагітності на фоні діабету 1 типу?

A. Вимірювання капілярної глюкози крові

B. Вимірювання венозної глюкози крові

C. Добове моніторування глюкози крові

D. *Глюкометричний метод

15. Які препарати інсуліну є найбільш ефективними при вагітності на тлі ЦД-1?

A. Регулярний інсулін

B. *Синтетичні аналоги інсуліну

C. Інсулін-ізофан

D. Змішані інсуліни

Тести для заключної перевірки знань:

1. До якого терміну вагітності необхідно досягти компенсації ЦД-1?
 - A. До 3-його триместру вагітності
 - B. До 12 тижнів вагітності
 - C. До моменту настання вагітності
 - D. *Мінімум за 6 місяців до настання вагітності

2. Основний фактор ризику несприятливого перебігу вагітності при ЦД-1?
 - A. *Підвищення HbA1c більше ніж 12%
 - B. Рівень HbA1c 7-11%
 - C. Підвищення артеріального тиску до 150/90 мм рт.ст.
 - D. Протеїнурія більше 1 гр/л

3. До яких вроджених вад розвитку плоду може призвести підвищення HbA1c на момент настання вагітності?
 - A. Spina bifida
 - B. Мікроцефалія
 - C. *Вроджені вади серця
 - D. Макросомія

4. Які наслідки гіперглікемії в 2-му і 3-му триместрах вагітності?
 - A. Вроджені вади серця
 - B. Затримка внутрішньоутробного розвитку плоду
 - C. Внутрішньоутробна загибель плоду
 - D. *Макросомія плоду

5. Які основні наслідки кетоацидозу у матері для плоду?

- A. *Внутрішньоутробна загибель плоду
- B. Затримка внутрішньоутробного розвитку плоду
- C. Макросомія плоду
- D. Вроджені вади розвитку ЦНС

6. Як змінюється потреба в інсуліні на фоні вагітності в пацієток з ЦД-1?

- A. Підвищується
- B. Знижується
- C. *Знижується в 1 триместрі, підвищується у 2-му и 3-му триместрах
- D. Підвищується в 1-му і 3-му триместрах, знижується в 2-му триместрі

7. Причини підвищеного ризику тяжких гіпоглікемічних подій під час вагітності?

- A. Зниження потреби в інсуліні
- B. *Зниження рівня контрінсулярних гормонів
- C. Підвищення чутливості до інсуліну
- D. Зниження відповіді надниркових залоз на гіпоглікемію

8. Причини підвищеного ризику кетоацидозу при вагітності на фоні ЦД-1?

- A. Схильність до постпрандіальної гіперглікемії
- B. *Схильність до поліурії і дегідратації
- C. Підвищена схильність до ліполізу
- D. Фізіологічне зниження рівня бікарбонатів в крові

9. Як часто необхідно проводити контроль глюкози крові при вагітності на фоні ЦД-1?

A. Перед кожним прийомом їжі

B. Перед кожним прийомом їжі і перед сном

C. Перед кожним прийомом їжі, через 1 і 2 години після прийому їжі і перед сном

D. *Через 1 годину після кожного прийому їжі, вранці після пробудження і ввечері перед сном

10. Цілі глікемічного контролю при вагітності на фоні ЦД-1?

A. *Рівень глікемії натщесерце 3,3-5,5 ммоль/л, постпрандіальний рівень глікемії 5,5-7,2 ммоль/л і HbA1c <6,0%

B. Рівень глікемії натщесерце - 3,3-6,2 ммоль/л, постпрандіальний рівень глікемії 6,2-8,5 ммоль/л і HbA1c <6,5%

C. Рівень глікемії натщесерце – 3,3-7,0 ммоль/л, постпрандіальний рівень глікемії 7,0-11 ммоль/л і HbA1c<7,0%

D. Рівень глікемії натщесерце – 3,3-5,5 ммоль/л, постпрандіальний рівень глікемії 5,8-7,2 ммоль/л і HbA1c<7,2%

11. Найбільш оптимальний метод інсулінотерапії при вагітності на фоні ЦД-1?

A. Використання методу безперервної підшкірної інфузії інсуліну

B. *Метод множинних ін'єкцій інсуліну

C. Обидва методи однаково ефективні

D. Обидва методи неефективні

12. В чому перевага болісних аналогів інсуліну лізпро і аспарт?

A. *Більш ефективна профілактика тяжких гіпоглікемічних подій

- В. Більш ефективна профілактика асимптомної гіперглікемії
- С. Більш ефективна профілактика вад розвитку плоду
- Д. Більш ефективна профілактика макросомії плоду

13. В чому перевага аналогу базального інсуліну детеміру?

- А. 24-годинне покриття потреби в базальному інсуліні
- В. Низька індивідуальна мінливість ефекту
- С. *Суттєве зниження ризику тяжких гіпоглікемічних епізодів
- Д. Створення плоскої глікемічної кривої

14. В чому користь тривалого безперервного моніторингу глюкози крові?

- А. Виявлення епізодів асимптомної гіперглікемії
- В. Зниження ризику макросомії плоду
- С. Зниження ризику прееклампсії
- Д. *Діагностика гіпоглікемії на найбільш ранніх стадіях

15. В чому перевага методу безперервної підшкірної інфузії інсуліну?

- А. Зменшення кількості епізодів гіпоглікемії і гіперглікемії
- В. *Покращення якості життя пацієнта
- С. Зниження ризику вад розвитку плоду при використанні в прекоцептуальний період
- Д. Профілактика макросомії плоду

Еталони відповідей на тести:

Початкового контролю знань: 1-В, 2-С, 3-А, 4-Д, 5-С, 6-Д, 7-А, 8-В, 9-С, 10-С, 11-А, 12-С, 13-В, 14-Д, 15-В.

Заключного контролю знань: 1-Д, 2-А, 3-С, 4-Д, 5-А, 6-С, 7-В, 8-В, 9-Д, 10-А, 11-В, 12-А, 13-С, 14-Д, 15-В.

Список литературы:

1. Moore T, Griffing G. Diabetes Mellitus and Pregnancy. Jan 26, 2018 [PubMed]
2. Feldman A, Brown F. Management of type 1 diabetes mellitus in pregnancy. *Curr. Diab. Rep.* 2016;16: 76–78. [PMC free article] [PubMed]
3. Bryant S, Herrera C, Nelson D, Cunningham F. Diabetic ketoacidosis complicating pregnancy. *Journal of Neonatal-Perinatal Medicine.* 2017; 10(1): 17-23.
4. Holmes VA, Young IS, Patterson CC, et al. Optimal glycemic control, pre-eclampsia, and gestational hypertension in women with type 1 diabetes in the diabetes and pre-eclampsia intervention trial. *Diabet Care.* 2011; 34: 1683–8. [PMC free article] [PubMed]
5. Mathiesen E. Pregnancy Outcomes in Women With Diabetes—Lessons Learned From Clinical Research: The 2015 Norbert Freinkel Award Lecture. *Diabetes Care* 2016 Dec; 39(12): 2111-2117. [PubMed]
6. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes—2016. *Diabetes Care.* 2016; 39 (1): 1-106.
7. Barss V, MD, Repke F. Patient education: Care during pregnancy for women with type 1 or 2 diabetes mellitus (Beyond the Basics) MD Literature review current through: Jan 2018.
8. Ringholm L, Pedersen-Bjergaard U, Thorsteinsson B, et al. Hypoglycemia in pregnant women with type 1 diabetes: clinical features and management. *Diabet Hypoglycemia.* 2011;3: 3–7.
9. Grazia M, Ester D, Matteo R, Moghetti B. Use of Insulin Lispro Protamine Suspension in Pregnancy. *Advances in Therapy.* 2015; 32 (10): 888–905. [PubMed]
10. Jong J, Garne E, Wender-Ozegowska E, Morgan M. Insulin analogues in pregnancy and specific congenital anomalies: a literature review. 2016 May; 32 (4):366-75. [PubMed]
11. Mathiesen E, Andersen H, Kring S, Damm P. Design and rationale of a large, international, prospective cohort study to evaluate the occurrence of malformations and perinatal/neonatal death using insulin detemir in pregnant women with diabetes in comparison with other long-acting insulins. *BMC Pregnancy and Childbirth.* 2017. [PubMed]

12. Chico A, Herranz L, Corcoy R. Glycemic control and maternal and fetal outcomes in pregnant women with type 1 diabetes according to the type of basal insulin. *European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology*. 2016; 206: 84-91. [PubMed]
13. Analogue Therapy during Pregnancy. Systematic Literature Review of Basal Bolus Insulin. *Obstetrics & Gynecology International Journal*. 2015; 3(2). [PubMed]
14. Ying S, Xu W. Safety of insulin analogs during pregnancy: a meta-analysis. *Archives of Gynecology and Obstetrics*. 2015; 292 (4): 749-756. [PubMed]
15. Jamie Klein J, Charach R, Eyal Sheiner E. Treating diabetes during pregnancy. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*. 2015; 16 (3): 357-368. [PubMed]
16. Diane Farrar D, Tuffnell D, West J, West H. Continuous subcutaneous insulin infusion versus multiple daily injections of insulin for pregnant women with diabetes. *The Cochrane Library*. 2016. [PubMed]
17. Dalfrà M, Soldato A, Moghetti P, Lombardi S, Vinci C, De Cata A. Diabetic pregnancy outcomes in mothers treated with basal insulin lispro protamine suspension or NPH insulin: a multicenter retrospective Italian study. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*. 2016; 29(7).
18. Nielsen L, Rehfeld J, Pedersen-Bjerggaard U. Pregnancy-Induced Rise in Serum C-Peptide Concentrations in Women With Type 1 Diabetes. *Diabetes Care*. 2009 Jun; 32(6): 1052–1057. [PubMed]
19. Sonagra A, Biradar S, Dattatreya K. Normal Pregnancy- A State of Insulin Resistance. *J Clin Diagn Res*. 2014 Nov; 8(11): 1–3. [PubMed]
20. Garg S, Moser E, Dain MP, Rodionova A. Clinical experience with insulin glargine in type 1 diabetes. *Diabetes Technol Ther*. 2010;12: 835–46. [PMC free article] [PubMed]
21. Heise T, Pieber TR. Towards peakless, reproducible and long-acting insulins. An assessment of the basal analogues based on isoglycaemic clamp studies. *Diabetes Obes Metab*. 2007;9: 648–59. [PubMed]
22. Barbour L, McCurdy C, Hernandez T. Cellular mechanisms for insulin resistance in normal pregnancy and gestational diabetes. *Diabetes Care*. 2007;30: 112–119. [PubMed]

23. Mathiesen ER, Hod M, Ivanisevic M, et al. Maternal efficacy and safety outcomes in a randomized, controlled trial comparing insulin detemir with NPH insulin in 310 pregnant women with type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2012; 35: 2012–17. [PMC free article] [PubMed]
24. Hod M, Mathiesen ER, Jovanović L, et al. A randomized trial comparing perinatal outcomes using insulin detemir or neutral protamine Hagedorn in type 1 diabetes. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2014; 27: 7–13. [PMC free article] [PubMed]
25. Callesen N, Ringholm L, Stage E. Insulin Requirements in Type 1 Diabetic Pregnancy. *Diabetes Care* 2012 Jun; 35(6): 1246-1248. [PubMed]
26. Continuous glucose monitoring in pregnant women with type 1 diabetes (CONCEPTT): a multicentre international randomised controlled trial. *The Lancet*. 2017; 390 (10110): 2347-2359. [PubMed]
27. Secher A, Stage E, Ringholm L, Barfred C, Damm P, Mathiesen E. Real-time continuous glucose monitoring as a tool to prevent severe hypoglycaemia in selected pregnant women with Type 1 diabetes – an observational study. *Diabetic medicine*. 2014; 31 (3): 352–356. [PMC free article] [PubMed]
28. Stewart Z, Wilinska M, Hartnell S, Temple R. Closed-Loop Insulin Delivery during Pregnancy in Women with Type 1 Diabetes. *N Engl J Med* 2016; 375:644-654. [PMC free article] [PubMed]
29. Sperling J, Maggio L, Has P, Daley J, Coustan D, Werner E. Insulin Delivery Method and Admission for Glycemic Control in Pregnant Women with Type 1 Diabetes Mellitus. *Amer J Perinatol* 2018; 35(03): 209-214. [PubMed]
30. Golden SH, Sapir T. Methods for insulin delivery and glucose monitoring in diabetes: summary of a comparative effectiveness review. *J Manag Care Pharm*. 2012; 18:1–17. [PubMed]
31. Garga S, Polskya S. Continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) versus multiple daily injections (MDI) of rapid-acting insulin analogues and detemir in type 1 diabetic (T1D) pregnant women. *The Lancet*. 2017; 390 (10110): 2329-2331 [PubMed]
32. Kekäläinen P, Juuti M, Walle T, Laatikainen T. Continuous Subcutaneous Insulin Infusion During Pregnancy in Women with Complicated Type 1 Diabetes Is Associated with Better Glycemic Control but Not with Improvement in

Pregnancy Outcomes. *Diabetes Technology & Therapeutics*. 2016; 18(3): 144-150. [PubMed]

33. Abell S, Suen M, Pease A, Boyle J, Soldatos G, Regan J, Wallace E. Pregnancy Outcomes and Insulin Requirements in Women with Type 1 Diabetes Treated with Continuous Subcutaneous Insulin Infusion and Multiple Daily Injections: Cohort Study. *Diabetes Technology & Therapeutics*. 2017; 19(5): 280-287. [PubMed]