

УЧРЕЖДЕНИЕ ОБРАЗОВАНИЯ
«БЕЛОРУССКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»

УДК 618.3:616.379-008.64]-085.357:577.175.722

ПАНКРАТОВА
Ольга Альфредовна

**ВЕДЕНИЕ БЕРЕМЕННОСТИ У ПАЦИЕНТОК
С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 1 ТИПА С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ
НЕПРЕРЫВНОЙ ПОДКОЖНОЙ ИНФУЗИИ ИНСУЛИНА
(ИНСУЛИНОВОЙ ПОМПЫ)**

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

по специальности 14.01.01 – акушерство и гинекология

Минск 2014

Работа выполнена в ГУ «Республиканский научно-практический центр «Мать и дитя»

Научный руководитель: Барсуков Александр Николаевич, кандидат медицинских наук, доцент, заместитель директора по научной работе ГУ «Республиканский научно-практический центр «Мать и дитя»

Официальные оппоненты: Герасимович Георгий Игнатьевич, доктор медицинских наук, профессор, заслуженный деятель науки Республики Беларусь, профессор кафедры акушерства и гинекологии УО «Белорусский государственный медицинский университет»

Данилова Лариса Ивановна, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой эндокринологии ГУО «Белорусская медицинская академия последипломного образования»

Оппонирующая организация: УО «Гродненский государственный медицинский университет»

Защита состоится 15 октября 2014 г. в 10.00 на заседании совета по защите диссертаций Д 03.18.01 при УО «Белорусский государственный медицинский университет» по адресу: 220116, Республика Беларусь, г. Минск, пр-т Дзержинского, 83, e-mail: uchsovet@bsmu.by, тел. 272-55-98.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке УО «Белорусский государственный медицинский университет».

Автореферат разослан «___» сентября 2014 г.

Ученый секретарь совета
по защите диссертаций,
кандидат медицинских наук



О.Н. Волкова

ВВЕДЕНИЕ

Сочетание сахарного диабета (СД) 1 типа и беременности является одной из наиболее сложных и актуальных проблем в акушерстве ввиду тяжести заболевания и его осложнений [Аметов А.С. и др., 2008; Дедов И.И., 2010; Холодова Е.А., 2010; Мохорт Т.В., 2013], а также увеличения числа беременных с данной патологией [Temple R. et al., 2002]. Многочисленные исследования свидетельствуют, что риск неблагоприятных исходов беременности у женщин с СД 1 типа значительно выше, чем в популяции, в связи с высокой частотой развития декомпенсации диабета, гестоза, многоводия, хронической фетоплацентарной недостаточности (ХФПН), врожденных пороков развития (ВПР) плода, диабетической фетопатии (ДФ) [Забаровская З.В., 2010; Evers I.M., 2004; Macintosh M.C., 2006].

Несмотря на колоссальный прогресс в понимании особенностей развития и течения СД 1 типа, вопросы его лечения во время беременности продолжают вызывать дискуссии, и их нельзя считать окончательно решенными. Многие материнские и перинатальные осложнения связаны с декомпенсацией углеводного обмена [Арбатская Н.Ю., 2004; Евсюкова И.И., Кошелева Н.Г., 2009], напротив, состояние компенсации и хороший метаболический контроль позволяют снизить их частоту [Gabbe S.G., 2000; Hod M., 2007; Kitzmiller J.L., 2008]. Однако, эта задача при тяжелых формах заболевания и использовании режима многократных подкожных инъекций инсулина (МПИИ) оказывается далеко не всегда выполнимой [Фёдорова М.В., Краснопольский В.И., Петрухин В.А., 2001], поэтому внедрение новых эффективных методов улучшения состояния углеводного обмена при данной патологии является важной задачей современной медицины [Потин В.В., Боровик Н.В., Тиселько А.В., 2009]. В литературе мало работ, глубоко анализирующих клинические результаты и возможности применения у беременных с СД 1 типа современного метода инсулинотерапии – непрерывной подкожной инфузии инсулина (НПИИ) с помощью дозатора (помпы). Недостаточно освещены вопросы влияния используемых методов инсулинотерапии на компенсацию углеводного обмена, состояние плода, акушерские и перинатальные исходы беременности, в связи с чем данная проблема требует дальнейшего изучения с целью разработки рекомендаций для практического здравоохранения.

С учетом значительных (в 75–100% случаев) нарушений функции фетоплацентарного комплекса (ФПК) у пациенток с СД 1 типа [Малютина Е.С., 2008] чрезвычайно важным представляется изучение концентрации основных контринсулярных гормонов ФПК (плацентарного лактогена (ПЛ), прогестерона, эстриола, кортизола) с позиций биоритмологии. В настоящее время не до конца изучены и недостаточно отражены в отечественной и зарубежной литературе

особенности суточных (циркадианных) биоритмов данных гормонов у пациенток с СД 1 типа в динамике гестации при разных режимах инсулинотерапии. В связи с отсутствием научных публикаций об особенностях циркадианных биоритмов гормонов ФПК у пациенток, получавших НППИ, их выявление при данной патологии будет способствовать оптимизации инсулинотерапии, тактики ведения беременности, сроков родоразрешения.

Таким образом, целесообразность внедрения новых технологий при лечении СД 1 типа, недостаточность литературных данных о влиянии НППИ на течение гестации, состояние гормонального статуса, развитие акушерских осложнений и исходы для новорожденных от матерей с СД 1 типа диктуют необходимость исследования данных вопросов с современных позиций.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Связь работы с крупными научными программами и темами

Работа выполнялась по плану научных исследований государственного учреждения «Республиканский научно-практический центр «Мать и дитя» (ГУ «РНПЦ «Мать и дитя»). Диссертационные исследования выполнены в рамках научно-исследовательской работы (НИР) «Разработать и внедрить технологию ведения и лечения женщин с сахарным диабетом 1 типа при беременности на основе циркадианных биоритмов контринсулярных гормонов и генетических факторов риска» (2009–2010 гг., № 20091449) государственной научно-технической программы «Лечебные и диагностические технологии», подпрограмма «Терапия» и в рамках НИР «Разработать комплексную программу организационно-методических и лечебных мероприятий по снижению неблагоприятных исходов беременности и родов для матери и плода у женщин с эндокринной патологией (сахарным диабетом 2 типа, гестационным сахарным диабетом, метаболическим синдромом)» (2010–2012 гг., № 20101024) отраслевой научно-технической программы «Разработать и внедрить новые высокотехнологичные методы укрепления здоровья женщин и детей, направленные на решение демографических проблем в государстве («Здоровье женщины и ребенка – благополучие семьи и государства»).

Тема работы соответствует приоритетному направлению прикладных научных исследований – охране здоровья беременной женщины и плода.

Цель исследования: усовершенствовать тактику ведения беременности и родоразрешения женщин с СД 1 типа с использованием непрерывной подкожной инфузии инсулина (инсулиновой помпы).

Задачи исследования:

1. Провести ретроспективный анализ исходов беременности и родов у женщин с СД 1 типа в зависимости от компенсации углеводного обмена,

степени тяжести заболевания, наличия акушерских и диабетических осложнений за период с октября 2006 года по декабрь 2008 года на основе медицинской документации.

2. Выявить особенности биоритмов контринсулярных гормонов ФПК (плацентарного лактогена, прогестерона, эстриола, кортизола) в динамике беременности и сравнить концентрацию данных гормонов у пациенток с СД 1 типа при разных режимах инсулинотерапии.

3. Провести сравнительный анализ влияния различных режимов инсулинотерапии на компенсацию углеводного обмена, течение беременности, состояние плода и новорожденного у женщин с СД 1 типа, обосновать преимущества использования помповой инсулинотерапии у беременных пациенток с СД 1 типа.

4. Внедрить в практику рациональную тактику ведения беременности и родоразрешения женщин с СД 1 типа с использованием системы непрерывной подкожной инфузии инсулина (инсулиновой помпы), оценить ее клиническую эффективность.

Объект исследования: беременные женщины с СД 1 типа на разных режимах инсулинотерапии; беременные женщины без нарушения углеводного обмена; плоды; новорожденные дети; медицинская документация пациенток с СД 1 типа, родоразрешенных в РНПЦ «Мать и дитя» в период с октября 2006 года по декабрь 2008 года, и их новорожденных детей.

Предмет исследования: состояние углеводного обмена (гликированный гемоглобин (HbA_{1c}), гликемия); концентрация гормонов ФПК (ПЛ, прогестерона, эстриола, кортизола); осложнения и исходы беременности и родов; состояние плода по данным фетометрии и доплерометрии (ДПМ); состояние новорожденного.

Положения, выносимые на защиту:

1. Беременность у женщин с СД 1 типа относится к группе высокого риска, сопровождается недостаточной компенсацией углеводного обмена в 80,8% случаев, развитием акушерских и перинатальных осложнений (многоводие – 54,3%, гестоз – 59,6%, хроническая внутриматочная гипоксия плода – 47,9%, диабетическая фетопатия – 43,6%), высокой частотой досрочного родоразрешения – в 75,5% случаев. Исход беременности и родов зависит от компенсации углеводного обмена, длительности и тяжести заболевания.

2. Режим непрерывной подкожной инфузии инсулина обеспечивает лучшие компенсаторные возможности плодов и гормональный статус матерей в сравнении с режимом многократных подкожных инъекций инсулина. Пациентки с СД 1 типа, находящиеся на непрерывной подкожной инфузии инсулина, по сравнению с пациентками на многократных подкожных инъекциях инсулина в конце беременности имеют достоверно ($p < 0,05$) более высокие

и сопоставимые со здоровыми, минимальные суточные уровни, а также более низкие максимальные уровни и значения амплитуды контринсулярных гормонов фетоплацентарного комплекса (плацентарного лактогена, прогестерона, эстриола, кортизола). У пациенток с СД 1 типа в конце третьего триместра беременности выявлена инверсия биоритма эстриола (дневной тип биоритма).

3. Применение режима непрерывной подкожной инфузии инсулина у беременных пациенток с СД 1 типа позволяет достоверно снизить частоту акушерских осложнений (многоводия – в 4 раза, гестоза – в 1,9 раза, хронической внутриматочной гипоксии плода – в 1,7 раза, диабетической фетопатии – в 4,9 раза), улучшить компенсацию углеводного обмена, состояние плодов и новорожденных.

4. Внедрение впервые в Республике Беларусь тактики ведения беременности у женщин с СД 1 типа, включающей применение помповой инсулинотерапии, строгий гликемический контроль (8–10 раз в сутки) на протяжении беременности (с определением уровня гликированного гемоглобина в каждом триместре), своевременную профилактику возникновения и прогрессирования акушерских и диабетических осложнений, интегрированное ведение врачами разных специальностей, индивидуальный подход, госпитализацию в определенные сроки, позволяет достоверно улучшить исходы беременности и родов у пациенток с СД 1 типа.

Личный вклад соискателя

Автором лично проведен анализ научной литературы, ретроспективный анализ исходов беременности и родов у женщин с СД 1 типа за 2006–2008 гг., подбор беременных женщин в группы. Соискатель принимал личное участие в обследовании, лечении и родоразрешении у 100% пациенток. Автором диссертации лично выполнена статистическая обработка и анализ полученных результатов, написаны все разделы диссертации, сформулированы выводы, положения, выносимые на защиту, и практические рекомендации. Разработка тактики ведения женщин с СД 1 типа при беременности осуществлялась совместно с научным руководителем. Основные научные результаты, представленные в диссертации, получены лично автором и изложены в статьях. Результаты ретроспективного анализа исходов беременности и родов у женщин с СД 1 типа изложены в статьях [4, 13] – вклад диссертанта 100%. Особенности циркадианных биоритмов контринсулярных гормонов у беременных женщин с СД 1 типа изложены в статьях [8, 12] – вклад диссертанта 98%. Данные о состоянии углеводного обмена у пациенток с СД 1 типа на разных режимах инсулинотерапии, преимущества НППИ для плодов и новорожденных отражены в статьях [1, 5, 7, 15], материалах конференций и тезисах [17, 20, 21] – вклад диссертанта 98%. Ведение беременности и родов у пациенток с СД 1 типа

изложено в статьях [2, 3, 6, 9–11, 14], материалах конференций и тезисах [16, 18, 19] – вклад диссертанта 85%. По теме диссертации подготовлены 2 инструкции по применению, утвержденные Министерством здравоохранения Республики Беларусь [22, 23]. За разработку тактики ведения беременности у женщин с СД 1 типа получено удостоверение на рационализаторское предложение [24]. Новая тактика ведения беременности у женщин с СД 1 типа внедрена в учреждениях здравоохранения «1-я городская клиническая больница» г. Минска, «Клинический родильный дом Минской области», ГУ «РНПЦ «Мать и дитя», что подтверждено актами внедрения.

Апробация результатов диссертации

Материалы диссертации были доложены на 13 научных форумах республиканского и международного значения: республиканском обучающем семинаре «Ведение беременности и родов у женщин с экстрагенитальной патологией (включая мастер-класс суточного динамического мониторинга и коррекции гликемии с применением инсулиновой помпы)» (Минск, 2009); республиканской научно-практической конференции «Влияние современной медикаментозной терапии на организм беременной, плода и новорожденного» (Минск, 2010); республиканской научно-практической конференции «Современные подходы к ведению беременности и родов у женщин с экстрагенитальной патологией» (Минск, 2010); Международной научной конференции «Актуальные вопросы акушерства, гинекологии и перинатологии» (Судак, 2010); Международном научном симпозиуме «Современные технологии инвазивной диагностики и лечения патологии плода» и научно-практической конференции «Современные перинатальные медицинские технологии в решении проблем демографической безопасности», мастер-класс суточного динамического мониторинга и коррекции гликемии с помощью инсулиновой помпы (Минск, 2010); научно-практическом семинаре «Современные подходы к диагностике и лечению антенатальной патологии плода» (Минск, 2011); республиканской научно-практической конференции с международным участием «Актуальные вопросы акушерства и гинекологии» (Минск, 2011); Международной научно-практической конференции «Современные медицинские технологии в решении вопросов демографической безопасности», мастер-класс: «Коррекция тяжелых форм СД у беременных» (Минск, 2011); Всероссийском Междисциплинарном образовательном конгрессе «Осложненная беременность и преждевременные роды: от вершин науки к повседневной практике» (Москва, 2012); Пленуме Российского общества акушеров-гинекологов и VI региональном научном форуме «Мать и дитя» (Ростов-на-Дону, 2012); IX съезде акушеров-гинекологов и неонатологов Республики Беларусь (Минск, 2012); республиканской научно-практической конференции с международным участием «Современные медицинские

технологии в решении проблем демографической безопасности» (Минск, 2012); Всемирном Конгрессе Международной Федерации Диабета (IDF) (Мельбурн, 2013).

Опубликованность результатов диссертации

Основные положения и результаты диссертации полностью представлены в опубликованных научных работах: 8 статей (3 – без соавторов) в научных журналах, соответствующих пункту 18 Положения о присуждении ученых степеней и присвоении ученых званий в Республике Беларусь, общим объемом 5,45 авторских листа (217 853 печатных знаков); 9 статей (2 – без соавторов) в сборниках научных трудов и материалов конференций общим объемом 2,96 авторских листа (118 506 печатных знаков); 4 тезиса общим объемом 0,7 авторских листа (28 204 печатных знаков); 2 инструкции по применению, общим объемом 1,28 авторских листа (51 373 печатных знаков). Всего опубликовано материалов общим объемом 10,39 авторских листов, из которых лично автору принадлежит 6,75 авторских листов.

Структура и объем диссертации

Диссертация состоит из титульного листа, оглавления, перечня условных обозначений, введения, общей характеристики работы, главы обзора литературы, главы «материал и методы исследования», 4 глав собственных исследований, заключения, библиографического списка, включающего 185 научных работ (99 русскоязычных источников и 86 иностранных) и 23 публикации соискателя. Полный объем диссертации составляет 145 страниц компьютерного текста, из них библиографический список – 18 страниц. Работа содержит 16 рисунков и 31 таблицу на 28 страницах и имеет 3 приложения.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материал и методы исследования

Для решения поставленных задач были обследованы 127 женщин во время беременности и родов, из них: 31 – с СД 1 типа, получавшая инсулинотерапию в режиме НПИИ, 65 – с СД 1 типа, получавших инсулинотерапию в режиме МПИИ, и 31 здоровая беременная женщина. Обследованные женщины наблюдались в отделениях ГУ «РНПЦ «Мать и дитя» в 2009–2013 гг.

Группы существенно не различались по паритету беременности и родов и месту проживания ($p > 0,05$). Все группы были однородны по возрасту, индексу массы тела (ИМТ) ($p > 0,05$), а основная группа и группа сравнения были сопоставимы по классам СД, согласно классификации Р. White в модификации З.В. Забаровской (1949, 2002) ($p > 0,05$). Уровень HbA_{1c} в начале беременности был достоверно выше ($p < 0,05$) у пациенток 1 группы – $8,5 \pm 0,39\%$, чем

у пациенток 2 группы – $7,6 \pm 0,18\%$, что свидетельствует о худшей компенсации углеводного обмена у беременных основной группы на момент начала НПИИ.

Каждая третья пациентка среди женщин с СД 1 типа имела недостаточную компенсацию углеводного обмена в начале беременности, подавляющее число женщин 1 и 2 групп беременность не планировали (67,7% и 80% соответственно). Лабильное течение диабета существенно чаще отмечалось у пациенток 1 группы (41,9%), чем у пациенток 2 группы (6,2%), что подтверждает обоснованность назначения помповой инсулинотерапии ($\chi^2_{(группа\ 1, группа\ 2)} = 18,4, p < 0,001$). У пациенток основной группы помповая инсулинотерапия была начата в $13,5 \pm 1,26$ недель. Для НПИИ у 87,1% пациенток использовался аналог человеческого инсулина короткого действия (инсулин аспарт).

В процессе исследования были использованы современные клинические, лабораторные, инструментальные, гистологический и статистические методы, а также был проведен ретроспективный анализ акушерских и перинатальных исходов у женщин с СД 1 типа, родоразрешенных в РНПЦ «Мать и дитя» в период с октября 2006 года по декабрь 2008 года, по данным медицинской документации. Степень компенсации СД оценивали по показателям суточной гликемии, кетонурии и содержанию HbA_{1c} в крови. Гликемический профиль проводился 4–6 раз в сутки ежедневно. Определение в капиллярной крови уровня глюкозы осуществляли фотометрическим глюкозооксидазным методом, а исследование в каждом триместре беременности уровня HbA_{1c} – иммунологическим методом с помощью автоматического биохимического анализатора «Konelab-30», Thermo Fisher Scientific, Финляндия. Концентрацию гормонов сыворотки крови (ПЛ, прогестерона, эстриола, кортизола) определяли методом иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием стандартных наборов (тест-систем) фирмы DRG, Германия. Для гормонального исследования производился забор венозной крови из локтевой вены 5 раз в сутки (07.00, 12.00, 17.00, 22.00, 03.00) в каждом триместре беременности. Фетометрию, оценку состояния плаценты и количества околоплодных вод, ДПМ фетоплацентарного кровотока проводили с помощью ультразвукового аппарата «Voluson 730 EXPERT», General Electrics, США с использованием датчиков с частотой 3,5 МГц. Для проведения НПИИ использовали инсулиновый дозатор (помпу) MiniMed 508, фирмы Medtronic, США. Статистическая обработка результатов выполнена с использованием программы STATISTICA (версия 6.1).

Ретроспективный анализ исходов беременности и родов у женщин с СД 1 типа за период с октября 2006 года по декабрь 2008 года

Ретроспективный анализ 94 историй родов женщин с СД 1 типа, родоразрешенных в РНПЦ «Мать и дитя», и историй развития новорожденных

от матерей с СД 1 типа показал, что 76 (80,8%) беременных с СД 1 типа имели недостаточную компенсацию углеводного обмена на момент наступления беременности, у 20 (21,3%) пациенток отмечалась декомпенсация углеводного обмена в раннем сроке беременности, 42 (44,6%) женщины не имели представления о таком важнейшем показателе, как HbA_{1c} , и единичные пациентки проводили рекомендованный 1 раз в 3 месяца контроль этого показателя. Накануне родоразрешения средний уровень HbA_{1c} составил $8,8 \pm 0,44\%$, а компенсация углеводного обмена отмечалась только у 14 (14,9%) пациенток. Подавляющее число женщин – 82 (87,2%) – беременность не планировали. Инсулинотерапию в режиме НППИ получали только 2 (2,1%) пациентки.

Прогрессирование осложнений СД во время беременности отмечено в 18 (19,3%) случаях. Выявлены следующие акушерские осложнения: многоводие – у 51 (54,3%) женщины с $31,6 \pm 0,57$ недели, ДФ – у 41 (43,6%) пациентки с $32,9 \pm 0,50$ недель, гестоз – в 56 (59,6%) случаях с $31,4 \pm 0,59$ недели, хроническая внутриматочная гипоксия плода (ХВГП) – в 45 (47,9%) наблюдениях. Средний срок родоразрешения составил $247,1 \pm 1,73$ дней, у пациенток с тяжелыми классами СД (F, R, F-R) – $231,8 \pm 3,91$ день. Досрочное родоразрешение было предпринято у 71 (75,5%) беременной с СД 1 типа.

В дальнейшем лечении в отделении анестезиологии и реанимации с палатами интенсивной терапии для новорожденных нуждались 59 (62,8%) родившихся детей. Длительность пребывания в отделении составила $8,2 \pm 1,47$ суток. На искусственной вентиляции легких (ИВЛ) находилось 36 (38,3%) детей, в среднем $4,9 \pm 0,93$ суток. В последующем 91 (96,8%) ребёнок был переведен на 2 этап выхаживания, лечение детей в стационаре составило в среднем $24,6 \pm 1,46$ (от 14 до 107) суток. У 42,1% новорожденных диагностированы ВПР различных систем, из них у 77,4% – врожденные пороки сердца (ВПС). У 58 (61,7%) новорожденных зарегистрирован респираторный дистресс-синдром (РДС), у каждого третьего (36,2%) – асфиксия средней и тяжелой степени, каждый четвертый младенец нуждался во введении экзогенного сурфактанта (25,5%).

Выявлена статистически значимая средней силы обратная корреляционная связь между степенью декомпенсации СД в раннем сроке беременности и сроком начала ДФ и многоводия ($\rho = -0,36$), прямая корреляционная связь между частотой досрочного родоразрешения, степенью декомпенсации в раннем сроке ($\rho = 0,3$) и уровнем HbA_{1c} ($\rho = 0,35$), $p < 0,05$. Чем хуже была степень компенсации в III триместре, тем раньше развивались многоводие ($\rho = -0,53$), ДФ ($\rho = -0,29$), гестоз ($\rho = -0,46$), $p < 0,05$. Установлена статистически значимая средней силы положительная корреляционная связь между классом и длительностью СД и степенью тяжести гестоза ($\rho = 0,31$, $\rho = 0,29$ соответственно),

$p < 0,05$, то есть наиболее тяжелые формы гестоза развивались, как правило, у пациенток с классами диабета F и F-R и большей длительностью заболевания. Установлена статистически значимая средней силы обратная корреляционная связь между классом СД и сроком начала гестоза ($p = -0,57$, $p < 0,05$).

Таким образом, гипергликемия и связанные с ней метаболические нарушения влияют на развитие диабетических, акушерских и перинатальных осложнений. Применение инсулинотерапии в режиме МПНИ подавляющим большинством беременных (97,9%) не в полной мере обеспечивает оптимальные исходы беременности и родов у пациенток с СД 1 типа.

Особенности биоритмов контринсулярных гормонов фетоплацентарного комплекса в динамике беременности у пациенток с СД 1 типа

У пациенток всех групп в динамике гестации наблюдались суточная ритмичность секреции и достоверное ($p < 0,05$) нарастание среднесуточной концентрации исследуемых контринсулярных гормонов.

При изучении циркадианных биоритмов ПЛ в динамике гестации выявлено, что, несмотря на отсутствие достоверных различий в значениях мезора в каждом триместре беременности между группами ($p > 0,05$), минимальные уровни гормона во II и III триместрах беременности и накануне родов были достоверно ниже, а максимальные уровни ПЛ в III триместре и накануне родов были достоверно выше у пациенток, получавших МПНИ, в сравнении с группой на помповой инсулинотерапии ($p < 0,05$). Это связано с более частым развитием ХФПН с одной стороны и формированием ДФ и «диабетической» плаценты после 28 недель беременности, маскирующей развитие ХФПН у пациенток группы на МПНИ, с другой стороны. Таким образом, амплитуда гормона в III триместре и перед родами была достоверно ниже у пациенток, получавших помповую инсулинотерапию ($p < 0,05$), что связано с лучшей компенсацией углеводного обмена. Накануне родоразрешения у пациенток всех групп акрофаза гормона регистрировалась в 17.00, а минифаза ПЛ у здоровых женщин – в 07.00, а у пациенток обеих групп с СД – в 03.00.

При изучении циркадианного биоритма прогестерона в III триместре беременности зарегистрированы достоверно более низкие концентрации минимального уровня гормона и более высокие значения амплитуды концентрации прогестерона у женщин, находившихся на МПНИ, по сравнению с пациентками, получавшими НПНИ ($p < 0,05$), что объясняется более частым развитием ХФПН у пациенток на МПНИ с недостаточно компенсированным диабетом. На протяжении всей беременности акрофаза прогестерона регистрировалась в вечернее время, а минифаза гормона приходилась на утренние часы (07.00) во всех группах.

В процессе исследования временных колебаний эстриола, несмотря на отсутствие межгрупповых различий в значениях мезора, в III триместре беременности и накануне родов зарегистрировано значительное снижение минимального уровня гормона ($p < 0,001$) у пациенток, получавших МПВИ, в сравнении с пациентками других групп, что может свидетельствовать о снижении компенсаторных возможностей плодов от матерей данной группы. При этом не выявлено существенных различий в значениях параметров биоритмов эстриола между группой женщин, получавших НПВИ, и группой здоровых пациенток ($p > 0,05$), что еще раз подтверждает лучшую компенсацию СД при данном режиме инсулинотерапии. В конце беременности у пациенток с СД 1 типа регистрировался дневной тип биоритма эстриола (акрофаза гормона приходилась на 17.00, минифаза – на 03.00). Напротив, для здоровых пациенток был характерен ночной тип биоритма гормона (акрофаза – в 22.00 и 03.00, минифаза – в 12.00).

При изучении циркадианных биоритмов секреции кортизола в группе пациенток, получавших МПВИ, накануне родоразрешения наблюдались достоверно более низкие минимальные и более высокие значения амплитуды по сравнению с другими группами ($p < 0,05$), что может свидетельствовать о сниженных адаптивных возможностях плода. Суточная ритмичность секреции кортизола сохранялась в течение всей беременности во всех группах женщин (независимо от способа инсулинотерапии): акрофаза кортизола всегда определялась в 07.00, минифаза – в вечерние и ночные часы.

В таблице 1 представлены параметры циркадианных биоритмов контринсулярных гормонов (минимальный уровень, акрофаза, минифаза) у беременных женщин накануне родоразрешения.

Таблица 1 – Параметры биоритмов контринсулярных гормонов накануне родоразрешения у пациенток обследованных групп (t-test)

Минимальный уровень			Акрофаза, ч			Минифаза, ч		
НПВИ	МПВИ	Здоров.	НПВИ	МПВИ	Здоров.	НПВИ	МПВИ	Здоров.
ПЛ, мг/л								
3,41±0,365*	1,75±0,16**	3,2±0,379	17	17	17	3	3	7
Прогестерон, нг/мл								
136,3±10,71	103,7±14,86	125,0±7,03	17	22	17	7	7	7
Эстриол, нг/мл								
10,91±1,072*	4,46±0,52**	10,66±0,862	17	17	22, 3	3	3	12
Кортизол, нг/мл								
207,3±21,75*	126,7±17,37**	215,3±23,99	7	7	7	3	3	22

Примечания:

- * – достоверные различия между 1 и 2 группами ($p < 0,05$).
- ** – достоверные различия между 2 и 3 группами ($p < 0,05$).

Проведенные исследования не выявили достоверного снижения мезоров ПЛ и эстриола при доношенной беременности не только у здоровых женщин, но и у пациенток с СД 1 типа ($p > 0,05$).

К моменту родоразрешения у пациенток с СД выявлена статистически значимая средней силы прямая корреляционная связь между уровнем ПЛ и массой новорожденного ($\rho_{\text{группа 1}}=0,46$; $\rho_{\text{группа 2}}=0,41$), толщиной плаценты ($\rho_{\text{группа 1}}=0,36$; $\rho_{\text{группа 2}}=0,39$), оценкой по шкале Апгар на первой минуте при рождении ($\rho_{\text{группа 1}}=0,35$; $\rho_{\text{группа 2}}=0,3$) и обратная корреляционная связь между уровнем ПЛ к моменту родоразрешения и классом СД ($\rho_{\text{группа 1,2}}=-0,3$), то есть у пациенток с более тяжелыми классами СД уровень ПЛ накануне родоразрешения был ниже. У пациенток с СД, получавших МПНИ, отмечена прямая средней силы статистически значимая корреляционная связь между уровнем эстриола к моменту родоразрешения и толщиной плаценты ($\rho_{\text{группа 2}}=0,41$), массой новорожденного ($\rho_{\text{группа 2}}=0,43$), оценкой по шкале Апгар на первой минуте жизни ($\rho_{\text{группа 2}}=0,43$). Таким образом, уровень ПЛ и эстриола повышается при развитии ДФ, а также отражает состояние плода, что может иметь значение в прогнозировании риска его антенатальной гибели.

Течение беременности и родов, состояние плодов и новорожденных у женщин с СД 1 типа в зависимости от метода инсулинотерапии

На протяжении всей беременности показатели гликемии были достоверно ниже в группе женщин с СД 1 типа, получавших НПНИ, по сравнению с пациентками, получавшими МПНИ. Динамика уровня гликемии в течение беременности у пациенток обследуемых групп отражена в таблице 2.

Таблица 2 – Показатели гликемии в течение беременности у пациенток обследуемых групп (U-test)

Срок беременности	Уровень гликемии, ммоль/л (Ме (25–75%))		
	1 группа (НПНИ)	2 группа (МПНИ)	3 группа (здоровые)
I триместр	6,20 (5,09–7,37)****	7,05 (6,16–7,95)**	4,60 (4,35–4,80)
II триместр	5,65 (4,87–6,47)****	7,14 (6,43–8,76)**	4,40 (4,33–4,74)
III триместр	4,9 (4,55–5,78)****	6,91 (5,91–7,75)**	4,48 (4,24–4,93)

Примечания:

1. * – достоверные различия между 1 и 2 группами по критерию Манна–Уитни ($p < 0,05$).
2. ** – достоверные различия между 2 и 3 группами по критерию Манна–Уитни ($p < 0,05$).
3. *** – достоверные различия между 1 и 3 группами по критерию Манна–Уитни ($p < 0,05$).

Отмечено достоверное снижение уровня гликемии в основной группе к III триместру беременности ($T=57,0$, $p < 0,05$, по критерию Вилкоксона). К сроку родов компенсацию углеводного обмена имели 71,0% (22) пациенток 1 группы и только 7,7% (5) пациенток 2 группы.

Режим НПИИ позволил улучшить компенсацию углеводного обмена даже у исходно декомпенсированных пациенток. Так, уровень HbA_{1c} достоверно ($p < 0,01$) снизился у пациенток, находившихся на НПИИ, с $8,5 \pm 0,39\%$ в начале беременности до $5,8 \pm 0,19\%$ накануне родоразрешения, в то время как у пациенток на МПИИ данный показатель снизился незначительно – с $7,6 \pm 0,17\%$ до $7,4 \pm 0,25\%$ ($p > 0,05$).

Улучшение компенсации углеводного обмена способствовало достоверному снижению количества осложнений беременности у пациенток с СД 1 типа, получавших НПИИ, по сравнению с пациентками на МПИИ. Так частота развития многоводия у пациенток на НПИИ составляла 16,1% (5), у пациенток на МПИИ – 66,2% (43); ХВГП – 41,9% (13) и 69,2% (45); гестоза – 35,5% (11) и 66,2% (43) соответственно. По удельному весу многоводия и гестоза группы пациенток, находившихся на НПИИ, и здоровых женщин были сопоставимы ($\chi^2_{(группа\ 1,\ группа\ 2)} = 21,0, p < 0,001$; $\chi^2_{(группа\ 1,\ контроль)} = 3,0, p > 0,05$; $\chi^2_{(группа\ 2,\ контроль)} = 33,5, p < 0,001$) и ($\chi^2_{(группа\ 1,\ группа\ 2)} = 8,0, p < 0,01$; $\chi^2_{(группа\ 1,\ контроль)} = 1,3, p > 0,05$; $\chi^2_{(группа\ 2,\ контроль)} = 16,0, p < 0,001$).

Большинство пациенток на помповой инсулинотерапии – 83,9% (26) – были родоразрешены в сроки доношенной беременности, из них 12,9% (4) – в сроке свыше 39 недель, тогда как в группе женщин, получавших МПИИ, 63% (41) пациенток были родоразрешены досрочно, в связи с различными осложнениями.

При гистологическом исследовании плацент в группе пациенток с СД 1 типа, находившихся на НПИИ, достоверно чаще (83,9%) по сравнению с пациентками на МПИИ (49,2%) определялась зрелая плацентарная ткань, достоверно реже выявлялись ангиоматоз ворсин и гиперплазия синцитиотрофобласта. По данным динамического УЗИ установлено, что значения основных маркеров ДФ (окружности животика и индекса амниотической жидкости) были достоверно ниже после 28 недель беременности у пациенток с СД 1 типа, находившихся на НПИИ, по сравнению с пациентками на МПИИ. По данным доплерометрии в III триместре беременности выявлено достоверное повышение индексов сосудистого сопротивления в артерии пуповины и маточных артериях у пациенток, получавших МПИИ, по сравнению с группой женщин на помповой инсулинотерапии и здоровыми.

Режим НПИИ у пациенток с СД 1 типа позволил улучшить состояние новорожденных детей, снизить в 2,2 раза необходимость респираторной поддержки, в 2,9 раза – необходимость введения сурфактанта ($p < 0,05$). У детей от женщин, получавших помповую инсулинотерапию, достоверно реже наблюдались неврологические и дыхательные нарушения в сравнении с детьми от пациенток, получавших МПИИ ($p < 0,05$). Режим НПИИ у пациенток

с СД 1 типа позволил значительно снизить частоту ДФ: в 4,2 раза реже выявлялся отечный синдром, в 2,7 раза реже регистрировались эпизоды гипогликемии в первые 48 часов жизни по сравнению с детьми, матери которых получали МПНИ ($p<0,05$). У детей от матерей 1 группы достоверно реже отмечались гипопроотеинемия и гипертрофическая кардиомиопатия ($p<0,05$).

Тактика ведения беременности и родоразрешения женщин с СД 1 типа с использованием непрерывной подкожной инфузии инсулина

Основой внедренной тактики является применение современного способа непрерывного введения аналога человеческого инсулина короткого действия с помощью инсулиновой помпы на протяжении беременности. Тактика предусматривает также строгий контроль гликемии, профилактику осложнений СД и беременности, интегрированное ведение врачами разных специальностей, индивидуальный подход, своевременную госпитализацию. Внедрение данной тактики позволило достоверно увеличить сроки родоразрешения ($p<0,001$) в сравнении с пациентками на МПНИ и снизить частоту досрочного родоразрешения в 3,9 раза. Средний срок родоразрешения у пациенток, находившихся на НПНИ, составил $263,9\pm 1,82$ дня, у пациенток, получавших МПНИ, – $252,2\pm 1,52$ дня, у здоровых пациенток – $276,5\pm 1,14$ дней. Срок родоразрешения пациенток с тяжелыми классами СД (F, R, F-R и T) составил у пациенток на НПНИ – $258,0\pm 3,70$ дней, у пациенток, получавших МПНИ, – $245,6\pm 3,25$ дней ($p<0,05$). Средний срок пребывания новорожденных на ИВЛ был в 2 раза ниже у детей от матерей, находившихся на НПНИ, и составил $0,3\pm 0,19$ суток в отличие от новорожденных от матерей на МПНИ ($0,6\pm 0,12$ суток). Длительность лечения детей от матерей, находившихся на помповой инсулинотерапии, методом СРАР была в 5 раз меньше, а средняя доза вводимого сурфактанта – более, чем в 3 раза ниже в сравнении с детьми от матерей на МПНИ ($p<0,05$). Новорожденные от матерей, находившихся на НПНИ, лечились в отделении анестезиологии и реанимации $0,6\pm 0,29$ дня, а в стационаре $15,1\pm 0,92$ дней, что достоверно ниже срока лечения детей от матерей на МПНИ – $2,4\pm 0,4$ дня и $19,3\pm 0,82$ дня соответственно ($p<0,01$).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Основные научные результаты диссертации

1. Ретроспективный анализ медицинской документации, проведенный за период с октября 2006 года по декабрь 2008 года, позволил установить, что принципиальное условие – компенсация углеводного обмена – при ведении пациенток с СД 1 типа во время беременности не достигается. У 80,8% беременных с СД 1 типа отмечена недостаточная компенсация углеводного

обмена на момент наступления беременности, 21,3% пациенток были декомпенсированы в раннем сроке беременности, накануне родоразрешения лишь у 14,9% пациенток отмечалась компенсация углеводного обмена, а уровень HbA_{1c} составил $8,8 \pm 0,44\%$. Сложность ведения беременных пациенток с СД 1 типа, трудности достижения компенсации углеводного обмена и коррекции инсулинотерапии при режиме МПНИ в динамике беременности подтверждают актуальность вопроса об оптимизации режимов инсулинотерапии у беременных с СД 1 типа [4, 9, 13].

2. По данным ретроспективного анализа отсутствие удовлетворительной компенсации углеводного обмена, регулярного самоконтроля, планирования беременности и единых подходов к ведению пациенток с СД 1 типа (недостаточные обследование и лабораторный контроль, несвоевременная профилактика осложнений, отсутствие интегрированного ведения смежными специалистами) привело к развитию ряда осложнений. Многоводие выявлено у 54,3% женщин, гестоз – у 59,6%, ХВГП – у 47,9%, ВПР различных систем – у 42,1% новорожденных, средний срок родоразрешения составил $247,1 \pm 1,73$ дня, РДС отмечался у 61,7% новорожденных, 62,8% детей лечились в отделении анестезиологии и реанимации. Высокая частота досрочного родоразрешения (75,5%) пациенток с СД 1 типа, тяжесть состояния новорожденных, обусловленная недоношенностью и морфофункциональной незрелостью, большие материальные затраты на лечение женщин с СД и выхаживание их детей диктуют необходимость усовершенствования тактики ведения беременных с данной патологией, которая позволит сократить количество осложнений беременности, оптимизировать сроки родоразрешения и улучшить показатели здоровья новорожденных от матерей с СД 1 типа [4, 9, 13].

3. Циркадианные биоритмы контринсулярных гормонов ФПК (ПЛ, прогестерона, эстриола, кортизола) у пациенток с СД 1 типа характеризуются достоверным нарастанием в динамике гестации среднесуточной концентрации исследуемых гормонов; инверсией биоритма эстриола (дневной тип биоритма) в конце беременности в отличие от ночного типа биоритма гормона у пациенток контрольной группы; отсутствием снижения уровня ПЛ и эстриола в сроки доношенной беременности, что позволяет пролонгировать беременность до 39–40 недель при условии хорошей компенсации углеводного обмена и отсутствии осложнений; регистрацией минифазы ПЛ в 3.00 при доношенной беременности, что указывает на необходимость строгого контроля углеводного обмена и своевременной коррекции инсулинотерапии во избежание ночных гипогликемий; прямой зависимостью средней силы между уровнями ПЛ и эстриола перед родоразрешением и состоянием новорожденного на первой минуте жизни, что может иметь значение в прогнозировании риска антенатальной потери плода. В конце третьего

триместра беременности у пациенток, получавших НПИИ, установлены сопоставимые со здоровыми и достоверно ($p < 0,05$) более высокие, чем у пациенток на МПИИ, минимальные уровни, а также более низкие максимальные уровни и значения амплитуды каждого гормона, несмотря на отсутствие межгрупповых различий в значениях мезоров, что свидетельствует о лучших адаптивных возможностях плодов и гормональном статусе матерей данной группы в сравнении с группой пациенток на МПИИ [8, 12].

4. Установлено, что помповая инсулиноterapia во время беременности позволяет достичь лучшей компенсации углеводного обмена, достоверно снизить концентрацию HbA_{1c} в крови в течение беременности с $8,5 \pm 0,39\%$ в начале наблюдения до $5,8 \pm 0,19\%$ перед родоразрешением ($p < 0,01$), увеличить продолжительность гестации, в том числе и у тяжелых классов СД (на 2 недели), снизить удельный вес досрочного родоразрешения (в 3,9 раза) и акушерских осложнений: многоводия (в 4 раза), ХВГП и гестоза (более чем в 1,7 раза) [7, 15, 16, 21].

5. Применение режима помповой инсулинотерапии позволяет достоверно снизить у новорожденных удельный вес неврологических, респираторных нарушений, гипопроteinемии, гипертрофической кардиомиопатии, частоту отеочного синдрома в 4,2 раза, фенотипических признаков ДФ в 4,9 раза, эпизодов гипогликемии в первые 48 часов жизни в 2,7 раза ($p < 0,05$). У детей от матерей, находившихся на НПИИ, ВПР выявляются в 1,5 раза реже, чем у детей от матерей на МПИИ ($p < 0,05$). Улучшение состояния новорожденных способствует достоверному снижению длительности пребывания и лечения их в отделении анестезиологии и реанимации и в стационаре ($p < 0,01$) [5, 7, 20].

6. Рациональная тактика ведения беременности и родоразрешения женщин с СД 1 типа, включающая применение помповой инсулинотерапии с целью компенсации углеводного обмена с этапа планирования беременности, строгий гликемический контроль (8–10 раз в сутки) на протяжении беременности (с определением уровня HbA_{1c} в каждом триместре), своевременную профилактику прогрессирования осложнений диабета и возникновения акушерских осложнений, интегрированное ведение врачами разных специальностей, индивидуальный подход, госпитализацию в установленные сроки в перинатальные центры III–IV уровней, позволяет достоверно улучшить исходы беременности и родов у пациенток с СД 1 типа, увеличить сроки родоразрешения до $263,9 \pm 1,82$ дней и способствует рождению более зрелых и здоровых детей [1–3, 6, 9–11, 14–19, 22, 23].

Рекомендации по практическому использованию результатов

1. С целью совершенствования качества оказания амбулаторной помощи пациенткам с СД 1 типа прегравидарная подготовка должна включать:

повышение диабетической грамотности, своевременное прохождение «Школы диабета», включение в программу обучения занятий, освещающих новые технологии в лечении СД, обеспечение средствами самоконтроля (глюкометрами и тест-полосками), планирование беременности при достижении максимальной компенсации СД и отсутствии противопоказаний.

2. Применять НПИИ следует с этапа планирования беременности с целью обучения пациенток, достижения компенсации углеводного обмена и уровня $HbA_{1c} < 6\%$ за 3–6 месяцев до зачатия, предупреждения ВПР плода, акушерских и перинатальных осложнений [24].

3. Строгий многократный (8–10 раз в сутки) контроль состояния углеводного обмена следует осуществлять на протяжении всей беременности, начиная с ранних сроков. Определение уровня HbA_{1c} необходимо проводить в каждом триместре беременности для ретроспективной долгосрочной оценки состояния углеводного обмена и эффективности назначенной инсулинотерапии.

4. С целью определения степени компенсации СД, целесообразности пролонгирования беременности, коррекции инсулинотерапии, ранней профилактики осложнений диабета и беременности госпитализацию пациенток с СД 1 типа целесообразно проводить в перинатальные центры III и IV уровней до 12 недель, в 18–20 недель, 24–28 недель, 34–36 недель (при тяжелых формах СД – в 32 недели), в любом сроке – при декомпенсации диабета, присоединении осложнений беременности (гестоз, многоводие, ХФПН). При отсутствии акушерских осложнений до 28 недель коррекцию углеводного обмена и лечение СД возможно проводить в эндокринологическом отделении многопрофильных больниц (Приложения А-В к диссертации).

5. Учитывая тяжесть основного заболевания, сложность ведения беременных пациенток с СД 1 типа, необходим индивидуальный подход к каждой пациентке с целью оптимизации сроков родоразрешения и улучшения акушерских и перинатальных исходов.

6. Медицинскую помощь пациенткам с СД 1 типа необходимо оказывать интегрированно врачами-специалистами: врачом-акушером-гинекологом, врачом-эндокринологом, врачом-офтальмологом, врачом-нефрологом, врачом-невропатологом.

7. С целью увеличения сроков родоразрешения, улучшения исходов беременности и родов у пациенток с СД 1 типа необходимо более широкое внедрение в клиническую практику помповой инсулинотерапии.

СПИСОК ПУБЛИКАЦИЙ СОИСКАТЕЛЯ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

Статьи в научных журналах

1. Опыт ведения беременности и родоразрешения при тяжелом сахарном диабете 1 типа и трансплантированной почке / О.Н. Харкевич, О.А. Панкратова, Е.А. Латникова, Т.Н. Скрипленок, В.В. Римашевский // Мед. журн. – 2009. – № 4. – С. 145–146.

2. Современные подходы в лечении сахарного диабета у беременных / В.В. Римашевский, Т.Н. Скрипленок, О.А. Панкратова, А.В. Ткачев // ARS medica. Искусство медицины. – 2009. – № 4. – С. 107–112.

3. Комплексная технология анестезиологического обеспечения и интенсивной терапии при родоразрешении беременных с сахарным диабетом 1 типа / В.В. Римашевский, О.Н. Харкевич, И.И. Канус, О.А. Панкратова, Т.Н. Скрипленок, Т.В. Бекасова // ARS medica. Искусство медицины. – 2011. – № 7. – С. 51–62.

4. Панкратова, О.А. Ретроспективный анализ исходов беременности и родов у женщин с сахарным диабетом 1 типа / О.А. Панкратова // Мед. журн. – 2011. – № 4. – С. 91–95.

5. Панкратова, О.А. Преимущества помповой инсулинотерапии для новорожденных у беременных с сахарным диабетом 1 типа / О.А. Панкратова // Мед. новости. – 2012. – № 10. – С. 94–98.

6. Римашевский, В.В. Предоперационная подготовка к операции кесарева сечения и методы анестезии у беременных с сахарным диабетом 1 типа / В.В. Римашевский, О.А. Панкратова, Л.Ч. Недень // ARS medica. Искусство медицины. – 2013. – № 2. – С. 125–136.

7. Панкратова, О.А. Возможности помповой инсулинотерапии в достижении компенсации углеводного обмена и снижении частоты диабетической фетопатии у беременных женщин с сахарным диабетом 1 типа / О.А. Панкратова // Мед. панорама. – 2013. – № 2. – С. 28–33.

8. Биоритмы контринсулярных гормонов фетоплацентарного комплекса при беременности у пациенток с сахарным диабетом 1 типа / О.А. Панкратова, А.Н. Барсуков, В.В. Римашевский, Т.Н. Скрипленок // Мед. панорама. – 2013. – № 6. – С. 54–60.

Статьи в сборниках научных трудов

9. Харкевич, О.Н. Актуальные проблемы оказания медицинской помощи беременным женщинам с экстрагенитальной патологией, пути их решения / О.Н. Харкевич, Е.А. Латникова, О.А. Панкратова // Современные перинатальные медицинские технологии в решении проблем демографической безопасности :

сб. науч. тр. и материалов науч.-практ. конф., Минск, 14 нояб. 2008 г. / редкол. : К.У. Вильчук [и др.]. – Минск, 2008. – С. 103–109.

10. Панкратова, О.А. Современный взгляд на проблему акушерской тактики ведения беременности и родов у женщин с сахарным диабетом 1 типа / О.А. Панкратова // Современные перинатальные медицинские технологии в решении проблем демографической безопасности : сб. науч. тр. и материалов науч.-практ. конф., Минск, 19 нояб. 2009 г. / редкол. : К.У. Вильчук [и др.]. – Минск, 2009. – С. 52–59.

11. Римашевский, В.В. Регионарные методы анестезии у беременных с сахарным диабетом / В.В. Римашевский, О.А. Панкратова, Т.Н. Скрипленок // Современные перинатальные медицинские технологии в решении проблем демографической безопасности : сб. науч. тр. и материалов науч.-практ. конф., Минск, 19 нояб. 2009 г. / редкол. : К.У. Вильчук [и др.]. – Минск, 2009. – С. 158–160.

12. Особенности циркадианных биоритмов контринсулярных гормонов у беременных женщин с сахарным диабетом 1 типа / О.Н. Харкевич, О.А. Панкратова, Т.Н. Скрипленок, Т.В. Бекасова, В.В. Римашевский, Р.Н. Демидова // Современные перинатальные медицинские технологии в решении проблем демографической безопасности. Современные технологии инвазивной диагностики и лечения патологии плода : сб. науч. тр. и материалов Междунар. науч. симп. и науч.-практ. конф., Минск, 24–25 нояб. 2010 г. / редкол. : К.У. Вильчук [и др.]. – Минск, 2010. – С. 159–164.

13. Панкратова, О.А. Перинатальные исходы у женщин с сахарным диабетом 1 типа / О.А. Панкратова // Современные перинатальные медицинские технологии в решении проблем демографической безопасности : сб. науч. тр. / М-во здравоохран. Респ. Беларусь, Респ. науч.-практ. центр «Мать и дитя» ; редкол. : К.У. Вильчук [и др.]. – Минск, 2011. – С. 149–155.

14. Инсулинотерапия и контроль гликемии при родоразрешении беременных с сахарным диабетом 1 типа / В.В. Римашевский, Т.Н. Скрипленок, О.А. Панкратова, Е.П. Полхлебова // Современные перинатальные медицинские технологии в решении проблем демографической безопасности : сб. науч. тр. / М-во здравоохран. Респ. Беларусь, Респ. науч.-практ. центр «Мать и дитя» ; редкол. : К.У. Вильчук [и др.]. – Минск, 2011. – С. 158–161.

15. Панкратова, О.А. Состояние углеводного обмена и течение беременности при разных способах инсулинотерапии у женщин с сахарным диабетом 1 типа / О.А. Панкратова, В.В. Римашевский // Современные медицинские технологии в решении проблем демографической безопасности : сб. науч. тр. / М-во здравоохран. Респ. Беларусь, Респ. науч.-практ. центр «Мать и дитя» ; редкол. : К.У. Вильчук [и др.]. – Минск, 2012. – С. 69–75.

Материалы конференций

16. Интенсивная терапия у беременных с нестабильным течением сахарного диабета / В.В. Римашевский, Т.Н. Скрипленок, О.А. Панкратова, А.В. Ткачев // Состояние и перспективы службы скорой медицинской помощи в Республике Беларусь : материалы респ. науч.-практ. конф. – Минск, 2009. – С. 183–186.

17. Компенсация углеводного обмена у беременных с сахарным диабетом 1 типа в зависимости от различных факторов/ О.Н. Харкевич, Т.Н. Скрипленок, О.А. Панкратова, Т.В. Бекасова // Новые лечебные и диагностические технологии в терапии : сб. материалов конф. / Бел. гос. мед. ун-т ; под ред. С.Л. Кабака. – Минск, 2011. – С. 17–21.

Тезисы докладов

18. Интенсивная терапия кетоацидоза у беременных сахарным диабетом / В.В. Римашевский, Т.Н. Скрипленок, А.В. Ткачев, О.А. Панкратова // Анестезиология и реаниматология : сб. тез. Респ. науч.-практ. конф. (интенсивная терапия полиорганной недостаточности) / Бел. об-во анестезиологов-реаниматологов, Бел. мед. акад. последипл. образования ; редкол. : Г.В. Илюкевич [и др.]. – Минск, 2009. – С. 111–112.

19. Перспективные направления лечения сахарного диабета у беременных / Т.Н. Скрипленок, В.В. Римашевский, А.В. Ткачев, О.А. Панкратова // Анестезиология и реаниматология : сб. тез. Респ. науч.-практ. конф. (интенсивная терапия полиорганной недостаточности) / Бел. об-во анестезиологов-реаниматологов, Бел. мед. акад. последипл. образования ; редкол. : Г.В. Илюкевич [и др.]. – Минск, 2009. – С. 124–125.

20. Панкратова, О. А. Анализ состояния новорожденных детей в зависимости от способа введения инсулина у беременных с сахарным диабетом 1 типа / О.А. Панкратова, В.В. Римашевский // Инновации в акушерстве, гинекологии и неонатологии : тез. IX съезда акушеров-гинекологов и неонатологов Республики Беларусь, Минск, 15–16 нояб. 2012 г. – [Опубл. в журн.] Репродуктивное здоровье. Восточная Европа. – 2012. – № 5. – С. 542–544.

21. Результаты суточного мониторинга гликемии у беременных с сахарным диабетом 1 типа в третьем триместре беременности / Т.Н. Скрипленок, О.А. Панкратова, В.В. Римашевский, Т.В. Мохорт // Инновационные технологии в эндокринологии : тез. науч.-практ. конф. с междунар. участием, посвящ. 75-летию эндокринологической службы Респ. Беларусь. – [Опубл. в журн.] ARS medica. Искусство медицины – 2013. – № 9. – С. 167–168.

Инструкции по применению

22. Лечение женщин с сахарным диабетом 1 типа при беременности : инструкция по применению № 058-0611 : утв. М-вом здравоохранения Респ. Беларусь 30 сент. 2011 г. / ГУ «Респ. науч.-практ. центр «Мать и дитя» ; О.Н. Харкевич, А.Н. Барсуков, О.А. Панкратова, Т.Н. Скрипленок, В.В. Римашевский. – Минск : Право и экономика, 2014. – 24 с.

23. Анестезиологическое обеспечение и интенсивная терапия женщин с сахарным диабетом при беременности: инструкция по применению № 035–0411 : утв. М-вом здравоохранения Респ. Беларусь 14 июня 2011 г. / ГУ «Респ. науч.-практ. центр «Мать и дитя» ; ГУО «Бел. мед. акад. последипл. образования ; О.Н. Харкевич, В.В. Римашевский, О.А. Панкратова, Т.Н. Скрипленок. – Минск : Право и экономика, 2014. – 14 с.

Рационализаторское предложение

24. Комплексный метод ведения беременных с сахарным диабетом 1 типа с использованием непрерывной подкожной инфузии инсулина на фоне постоянного мониторинга гликемии в режиме реального времени : принято в ГУ «Респ. науч.-практ. центр «Мать и дитя», 27.03.2013. – № 33.

РЭЗІЮМЭ

Панкратава Вольга Альфрэдаўна

Вядзенне цяжарнасці ў пацыентак з цукровым дыябетам 1 тыпу з выкарыстаннем бесперапыннай падскурнай інфузіі інсуліну (інсулінавай помпы)

Ключавыя словы: цукровы дыябет 1 тыпу, цяжарнасць, ускладненні, бесперапынная падскурная інфузія інсуліну (БПШ), множныя падскурныя ін'екцыі інсуліну (МПП).

Аб'ект даследавання: 31 цяжарная жанчына з ЦД 1 тыпу, якая атрымлівала БПШ, 65 цяжарных жанчын з ЦД 1 тыпу, якія атрымлівалі МПП, 31 здаровая цяжарная жанчына.

Мэта працы: удасканаліць тактыку вядзення цяжарнасці і родаў жанчын з ЦД 1 тыпу з выкарыстаннем бесперапыннай падскурнай інфузіі інсуліну (інсулінавай помпы).

Метады даследавання і апаратура: клінічныя, лабараторныя, інструментальныя, гісталагічны, статыстычныя; інсулінавая помпа.

Атрыманыя вынікі і іх навізна: даказана, што прымяненне рэжыму БПШ ў цяжарных пацыентак з ЦД 1 тыпу дазваляе дакладна панізіць частату акушэрскіх ускладненняў, палепшыць кампенсацыю вугляводнага абмену, стан плодаў і нованароджаных. Упершыню даказана, што пацыенткі з ЦД 1 тыпу, якія знаходзяцца на БПШ, у параўнанні з пацыенткамі на МПП, у канцы цяжарнасці маюць дакладна ($p < 0,05$) больш высокія і супараўнальныя са здаровымі мінімальныя сутачныя ўзроўні, а таксама больш нізкія максімальныя ўзроўні і значэнні амплітуды контрінсулярных гармонаў ФПК (ПЛ, прагестэруну, эстрыолу, картызолу). Упершыню ўстаноўлена інверсія біярытму эстрыолу (дзённы тып біярытму) у канцы цяжарнасці ў пацыентак з ЦД 1 тыпу ў адрозненне ад здаровых пацыентак (начны тып біярытму гармону). Укаранена ўпершыню ў Рэспубліцы Беларусь рацыянальная тактыка вядзення цяжарнасці і родаў жанчын з ЦД 1 тыпу з прымяненнем помпавай інсулінатэрапіі, якая дазваляе дакладна палепшыць вынікі цяжарнасці і родаў у пацыентак з ЦД 1 тыпу, павялічыць тэрміны родаў да $263,9 \pm 1,82$ дзён.

Рэкамендацыі па выкарыстанні: укараненне ў клінічную практыку рацыянальнай тактыкі вядзення цяжарнасці і родаў у жанчын з ЦД 1 тыпу з выкарыстаннем БПШ будзе спрыяць дасягненню лепшай кампенсацыі вугляводнага абмену, павелічэнню тэрмінаў родаў і паніжэнню частаты акушэрскіх і перынатальных ускладненняў.

Галіна прымянення: акушэрства і гінекалогія.

РЕЗЮМЕ

Панкратова Ольга Альфредовна

**Ведение беременности у пациенток с сахарным диабетом 1 типа
с использованием непрерывной подкожной инфузии инсулина
(инсулиновой помпы)**

Ключевые слова: сахарный диабет 1 типа, беременность, осложнения, непрерывная подкожная инфузия инсулина (НПИИ), множественные подкожные инъекции инсулина (МПИИ).

Объект исследования: 31 беременная женщина с СД 1 типа, получавшая НПИИ, 65 беременных женщин с СД 1 типа, получавших МПИИ, 31 здоровая беременная женщина.

Цель: усовершенствовать тактику ведения беременности и родоразрешения женщин с СД 1 типа с использованием непрерывной подкожной инфузии инсулина (инсулиновой помпы).

Методы исследования и аппаратура: клинические, лабораторные, инструментальные, гистологический, статистические; инсулиновая помпа.

Полученные результаты и их новизна: доказано, что применение режима НПИИ у беременных пациенток с СД 1 типа позволяет достоверно снизить частоту акушерских осложнений, улучшить компенсацию углеводного обмена, состояние плодов и новорожденных. Впервые доказано, что пациентки с СД 1 типа, находящиеся на НПИИ, по сравнению с пациентками на МПИИ в конце беременности имеют достоверно ($p < 0,05$) более высокие и сопоставимые со здоровыми, минимальные суточные уровни, а также более низкие максимальные уровни и значения амплитуды контринсулярных гормонов ФПК (ПЛ, прогестерона, эстриола, кортизола). Впервые установлена инверсия биоритма эстриола (дневной тип биоритма) в конце беременности у пациенток с СД 1 типа в отличие от здоровых пациенток (ночной тип биоритма гормона). Внедрена впервые в Республике Беларусь рациональная тактика ведения беременности и родоразрешения женщин с СД 1 типа с применением помповой инсулинотерапии, которая позволяет достоверно улучшить исходы беременности и родов у пациенток с СД 1 типа, увеличить сроки родоразрешения до $263,9 \pm 1,82$ дней.

Рекомендации по использованию: внедрение в клиническую практику рациональной тактики ведения беременности и родоразрешения женщин с СД 1 типа с использованием НПИИ будет способствовать достижению лучшей компенсации углеводного обмена, увеличению сроков родоразрешения и снижению частоты акушерских и перинатальных осложнений.

Область применения: акушерство и гинекология.

SUMMARY

Pankratova Olga

Pregnancy care for women with diabetes mellitus type 1 treated with continuous subcutaneous insulin infusion (insulin pump)

Key words: diabetes mellitus type 1, pregnancy, complications, continuous subcutaneous insulin infusion (CSII), multiple daily insulin injections (MDII).

Object of investigation: 31 pregnant women with diabetes mellitus type 1 treated with CSII, 65 pregnant women with diabetes mellitus type 1 treated with MDII, 31 healthy pregnant women.

Aim of investigation: improve pregnancy care and delivery tactics for pregnant women with diabetes mellitus type 1 treated with continuous subcutaneous insulin infusion (insulin pump).

Methods of investigation: clinical, laboratory, instrumental, histological, statistical; insulin pump.

Obtained results and their novelty: it was demonstrated, that the application of CSII for pregnant women with diabetes mellitus type 1 significantly decreases the number of obstetrical complications, improves carbohydrate metabolism compensation and the health status of fetus and child. For the first time it was demonstrated that at the end of the pregnancy women with diabetes mellitus type 1 treated with CSII have significantly higher ($p < 0,05$), close to healthy women, minimal daily levels – in contrast to MDII treated patients. They also have lower maximum levels and the amplitude values of the contra-insular hormones of the fetoplacental complex (hPL, progesterone, estriol, and cortisol). It was first found that at the end of the pregnancy women with diabetes mellitus type 1 have the inversion of estriol biorhythm (day type of biorhythm) compared to healthy women (that have a night type of biorhythm). An improved rational tactics of pregnancy care and delivery was implemented for women with diabetes mellitus type 1 and insulin pump for the first time in the Republic of Belarus. It allows to improve the outcomes of pregnancy and delivery significantly and extend the delivery term up to $263,9 \pm 1,82$ days.

Recommendations for the application: implementation of the rational tactics for pregnancy care and delivery based on CSII and its application in clinical practice for pregnant women with diabetes mellitus type 1 will help to improve carbohydrate metabolism compensation, extend delivery term, and decrease the amount of obstetrical and perinatal complications.

Field of application: Obstetrics and Gynecology.

Подписано в печать 18.06.14. Формат 60×84/16. Бумага писчая «Снегурочка».
Ризография. Гарнитура «Times».
Усл. печ. л. 1,39. Уч.-изд. л. 1,44. Тираж 60 экз. Заказ 492.

Издатель и полиграфическое исполнение: учреждение образования
«Белорусский государственный медицинский университет».
Свидетельство о государственной регистрации издателя, изготовителя,
распространителя печатных изданий № 1/187 от 18.02.2014.
Ул. Ленинградская, 6, 220006, Минск.