

ОПТИМИЗАЦИЯ ИНСУЛИНОТЕРАПИИ САХАРНОГО ДИАБЕТА ТИПА 1 В ПЕРИОД БЕРЕМЕННОСТИ

И.Ю. Демидова¹, Е.П. Мельникова¹,
Н.Ю. Арбатская^{1,2}, Н.Г. Игнатова²

¹ Кафедра эндокринологии и диабетологии ФУВ РГМУ, Москва

² Городская клиническая больница № 1 им. Н.И. Пирогова, Москва

Представлены результаты исследования, включившего 76 беременных с сахарным диабетом типа 1, целью которого было сравнение влияния двух методов инсулинотерапии (ИТ) – постоянной подкожной инфузии инсулина (ППИИ) и многократных ежедневных подкожных инъекций инсулина (МЕПИИ) – на обеспечение компенсации углеводного обмена. Было показано, что метод ППИИ обеспечивает более стабильную компенсацию углеводного обмена во время беременности, снижает частоту эпизодов гипогликемии, не повышает риск развития диабетического кетоацидоза и прогрессирования поздних сосудистых осложнений диабета. Уменьшение числа инъекций, возможность заблаговременно программировать скорость подачи инсулина с учетом особенностей питания, течения беременности, а также в соответствии с физической нагрузкой и распорядком дня беременной значительно улучшают качество жизни женщины в столь ответственный период ее жизни, а также мотивируют к более тщательному самоконтролю и коррекции ИТ. Таким образом, помповая ИТ является лучшим и безопасным способом введения инсулина во время беременности, обеспечивает стабильную компенсацию углеводного обмена и улучшает исходы беременности.

Ключевые слова: беременность, сахарный диабет типа 1, контроль гликемии, инсулин, помповая инсулинотерапия

Целью лечения сахарного диабета (СД) любого типа во время беременности является поддержание гликемии, максимально приближенной к ее уровню у здоровых беременных, что позволяет значительно снизить частоту неблагоприятных последствий для матери и плода [1]. Однако добиться стабильной гликемии у женщин с прегестационным СД удастся только в 40–60 % случаев, что объясняется наличием во время беременности дополнительных факторов, препятствующих обеспечению инсулинемии, абсолютно соответствующей уровню гликемии [2].

Так, независимо от количества и состава пищи у здоровых беременных колебания гликемии происходят в очень узких пределах: от $4,1 \pm 0,66$ ммоль/л натощак и до $6,1 \pm 0,7$ ммоль/л на пике постпрандиальной гликемии (ППГ) – через 70 минут после приема пищи. В связи с этим уровень гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) у здоровых беременных не превышает 5,8 % [1]. В Консенсусе по ведению беременных с прегестационным СД (2008) для достижения указанного уровня HbA_{1c} рекомендуется поддержание гликемии натощак, перед основными приемами пищи, перед сном и в 3 часа

ночи в пределах 3,3–5,5, а на пике ППГ < 7,2 ммоль/л [3].

На различных сроках гестации в организме женщины происходят значительные гормонально-метаболические изменения, существенно влияющие на углеводный обмен. В I триместре беременности глюкоза активно поглощается формирующейся плацентой и периферическими тканями. Снижается уровень субстратов глюконеогенеза (в первую очередь аминокислот) и, соответственно, продукции глюкозы печенью, что приводит к уменьшению гликемии, особенно в утренние часы. У беременных, получающих инсулин, сниженный глюконеогенез является причиной тяжелых гипогликемий [4, 5]. Потребность в экзогенном инсулине в I триместре снижается более чем на 10–20 % от исходной [5, 6], а обеспечение целевых показателей гликемии в режиме интенсифицированной инсулинотерапии (ИТ) резко повышает риск тяжелых гипогликемий.

С началом функционирования фетоплацентарного комплекса во второй половине беременности в крови увеличивается концентрация контринсулиновых гормонов, что приводит к нарастанию инсулинорезистентно-

сти (ИР) и повышению потребности в инсулине [7–11]. Для поддержания нормогликемии во II и III триместрах беременности потребность в экзогенном инсулине у больных, страдающих СД типа 1 (СД1), увеличивается на 60–200 % по сравнению с исходной дозой с учетом индивидуальных особенностей [11–15]. При неадекватной коррекции ИТ у беременной с СД1 развивается декомпенсация углеводного обмена, приводящая к акушерским и перинатальным осложнениям. Начиная с 35-й недели потребность в инсулине снижается, а после отделения плаценты в процессе родов резко падает [15]. Накопленное до родов подкожное депо экзогенного инсулина создает опасность развития у матери гипогликемических эпизодов в раннем послеродовом периоде.

Во время беременности особенно проявляются все недостатки современных инсулиновых препаратов, препятствующие имитации физиологической секреции инсулина у здоровых лиц. Стандартная схема интенсифицированной базально-болюсной ИТ в режиме многократных ежедневных подкожных инъекций инсулина (МЕПИИ) предполагает введение двух инъекций инсулина НПХ (нейтрально-

го протамина Хагердона) для имитации базальной секреции и минимум трех инъекций короткого инсулина (КИ) перед основными приемами пищи. С нарастанием ИР и в связи с ускоренной деактивацией инсулина инсулинозой плаценты у многих женщин во второй половине беременности возникает необходимость в третьей инъекции инсулина НПХ. Скорость абсорбции инсулина НПХ из места инъекции зависит от множества факторов: дозы вводимого инсулина, толщины подкожно-жировой клетчатки, состояния микроциркуляции, физической активности и др. [30]. Вариабельность абсорбции инсулина НПХ из области инъекции колеблется от 10 до 52 %, что обуславливает непредсказуемость его действия и повышает вероятность развития гипогликемии [21, 22]. Частота инъекций КИ (особенно аналогов) может увеличиваться до 5–6 раз и более в сутки для коррекции гипергликемии в течение дня. При наличии у больной “феномена утренней зари” требуется дополнительная подкачка КИ в ранние утренние часы. Такое большое число инъекций инсулина с разной продолжительностью действия в течение суток может привести к наслоению их пиков действия, кроме того, способно повысить риск развития гипогликемии [4, 16] и выраженных колебаний гликемии днем и ночью.

Особенности фармакокинетики и фармакодинамики препрандиальных препаратов инсулина по ряду причин препятствуют достижению идеальной компенсации СД во время беременности. Пик действия КИ наступает через 2–3 часа после его введения, тогда как у беременных самая высокая ППГ регистрируется через 70–90 минут после приема пищи [1]. Введение больших доз КИ перед едой может спровоцировать резкое снижение гликемии через 3–4 часа после приема пищи. Во избежание гипогликемии в эти часы требуется дополнительный прием пищи. В свою очередь дополнительный “перекус” может привести к гипергликемии к следующему приему пищи и способствует нежелательной прибавке массы тела. Кроме того, КИ необходимо вводить за 20–30 минут,

а во II и III триместрах — за 40–60 минут до приема пищи, что создает дополнительные неудобства для беременной.

В отличие от КИ ультракороткие аналоги инсулина (УКИ) можно вводить непосредственно перед приемом пищи, а при необходимости — и после еды, например при раннем токсикозе беременных. Максимальное действие УКИ приходится на пик ППГ при беременности (через 70–90 минут от начала приема пищи), что безусловно снижает вариабельность гликемии в течение суток и частоту тяжелых гипогликемий [17, 18]. Однако короткая продолжительность активного действия УКИ не обеспечивает требуемую инсулинемию через 3–4 часа после приема белковой и жирной пищи. Вследствие этого при неадекватной дозе пролонгированного инсулина (ПИ) развивается препрандиальная гипергликемия перед следующим приемом пищи. Такая отсроченная гипергликемия на фоне применения УКИ нередко требует дополнительного введения инсулина НПХ [19], частота инъекций которого во время беременности может достигать 3–4 раз в сутки.

При использовании НПХ нередко развиваются гипогликемии при незапланированных физических нагрузках и раннем токсикозе беременных. Снижение дозы НПХ для предотвращения гипогликемии исключает обеспечение необходимой инсулинемии в раннее утреннее время и способствует яркому проявлению “феномена утренней зари”. Введение инсулина НПХ перед сном нередко является причиной ночных гипогликемий, т. к. пик его действия приходится именно на 3–4 часа ночи, когда потребность в инсулине минимальна [20–22]. Кроме того, в месте инъекции инсулина образуется его подкожное депо, что в свою очередь снижает прогнозируемость времени его действия и повышает риск развития гипогликемии.

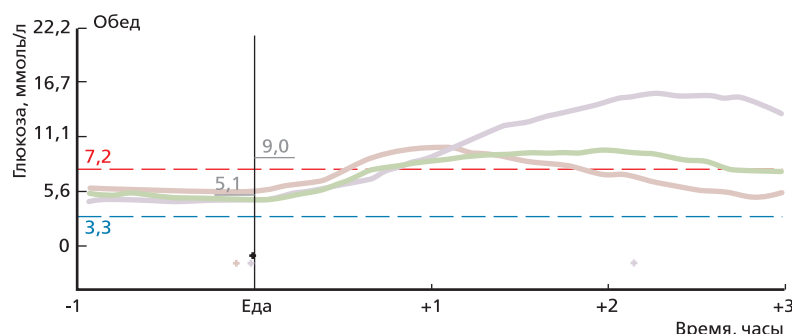
Пролонгированные аналоги инсулина (детемир, гларгин) являются беспиковыми препаратами, что снижает риск ночных гипогликемий. Однако их полная безопасность пока не доказана при лечении больных. В настоящее время проводится открытое контролируемое

рандомизированное исследование по оценке безопасности и эффективности применения инсулина детемир у беременных с СД1. Такое исследование стало возможным в связи с низким митогенным индексом этого аналога инсулина (11 против 783 у гларгина). Действие детемира за счет меньшей вариабельности абсорбции препарата более предсказуемо, чем всех остальных ПИ. Однако официального разрешения на применение данного препарата во время беременности пока не получено.

Пик ППГ на фоне беременности происходит раньше, чем вне беременности, и приходится на 70–90-ю минуту после приема пищи. Однако эти пики всасывания углеводов подвержены индивидуальной и интраиндивидуальной вариабельностью. У здоровых беременных женщин эти колебания времени возникновения пиков ППГ абсолютно не отражаются на уровне глюкозы крови после приема пищи, т. к. обеспечиваются необходимой секрецией собственного инсулина. При наличии СД1 у беременных выбрать время инъекций КИ перед едой трудно, что нередко приводит к постпрандиальной гипергликемии. На *рис. 1* представлены собственные данные суточного мониторинга глюкозы у беременной с СД1. Несмотря на одно и то же время начала приема одинаковой по составу и количеству углеводов пищи, время пиков ППГ изо дня в день разнятся, что требует дополнений и коррекции гликемии.

Таким образом, характерные гормональные и метаболические изменения в организме беременных с СД1 приводят к постоянному изменению потребности в экзогенном инсулине и, соответственно, ежедневной гибкой коррекции доз вводимого инсулина [31, 32]. “Для оптимального контроля гликемии во время беременности у женщин с прегестационным СД необходимо обеспечить подачу базального и болюсного инсулина в режиме интенсифицированной ИТ — множественных подкожных инъекций ПИ и КИ или постоянной подкожной инфузии КИ, что дает наилучшие результаты” (American Diabetes Association, 2008). Очевидно, что обеспечить потребность

Рис. 1. Пики гликемии в течение 3 дней после обеда у беременной с СД1



в инсулине, постоянно меняющуюся в течение суток и сроков во время беременности, можно с использованием постоянной подкожной инфузии инсулина (ППИИ).

Преимущества и недостатки метода ППИИ

При ППИИ в отличие от МЕПИИ используется только один вид инсулина — КИ или УКИ, что обеспечивает ежечасную потребность в гормоне. Подача инсулина осуществляется инсулиновым дозатором (помпой) по базис-болюсному принципу.

Базисный принцип работы помпы основывается на круглосуточной автоматической подаче микродоз КИ каждые несколько минут (в зависимости от модели инсулиновой помпы), что максимально точно имитирует его секрецию здоровой поджелудочной железой, особенно при использовании УКИ [21, 34]. Скорость подачи инсулина программируется в соответствии с показателями гликемии вне приемов пищи и может быть изменена в зависимости от индивидуальных особенностей углеводного обмена и режима дня. Инсулиновая помпа позволяет программировать сразу несколько базальных профилей с учетом индивидуальной потребности в инсулине в течение суток, что снижает риск развития гипогликемии в ночное время или в отсутствие приема пищи, а также позволяет избежать «феномена утренней зари». Метод ППИИ позволяет пациенту самостоятельно в любой момент времени усилить или уменьшить поступление инсулина (временный базальный профиль), например в период болезни или

повышенной физической активности. Более низкая суточная потребность в инсулине на фоне ППИИ и отсутствие подкожного депо инсулина, как при МЕПИИ, способствуют снижению риска гипогликемий, избавляют от необходимости принимать пищу в отсутствие чувства голода, позволяют избежать ИР и значительной прибавки в весе [35].

Постприандиальные колебания гликемии при использовании помпы нивелируются болюсным введением инсулина, которое может быть индивидуально запрограммировано в зависимости от вида пищи. «Нормальный» болюс вводится, как правило, на углеводную пищу или на снижение гипергликемии. Запрограммированная доза в «продолгованном» болюсе вводится на период выбранного времени (от 15 минут до 12 часов). «Многоволновой» болюс, или болюс «двойной волны», содержит «нормальный» и «продолгованный» болюсы, процентное распределение которых пациент рассчитывает в зависимости от состава планируемой к приему пищи. «Продолгованный» и «многоволновой» болюсы применяют при сложном составе пищи (богатой белком и жиром), гастропарезе, раннем токсикозе беременных, при необходимости постепенного снижения гипергликемии. Использование различных видов болюса обеспечивает пациентам высокую степень свободы в повседневной жизни, позволяя избегать постприандиальной гипергликемии.

К другим преимуществам ППИИ относится уменьшение локально-зависимой вариабельности всасывания инсулина, т. к. инфузия инсулина

в течение 2–3 дней производится в одно и то же место.

Одной из проблем, связанных с применением ППИИ, является риск быстрого развития кетоацидоза [36]. На фоне неисправностей технического характера (неадекватной работы помпы, окклюзии или отсоединения катетера, инфицирования кожных покровов) действительно нарушается поступление инсулина или его абсорбция, в результате чего могут остро развиваться метаболические расстройства. Через 2 часа после прекращения подачи инсулина помпой в крови резко увеличивается уровень глюкозы и 3-гидроксibuтирата [36–39]. Такой риск можно значительно снизить путем регулярного самоконтроля гликемии, осмотра места введения канюли и катетера, а также специального обучения больных быстрому реагированию на развивающиеся метаболические нарушения [36].

Метод ППИИ в нашей клинической практике применяется с 2004 г. Целью данного исследования явилось сравнение влияния методов ППИИ и МЕПИИ на обеспечение компенсации углеводного обмена у беременных с СД1.

Материал и методы

Были проанализированы вышеуказанные данные у 76 беременных с СД1, впервые обратившихся в КДЦ ГКБ № 1 им. Н.И. Пирогова на разных сроках незапланированной беременности (от 5-й до 22-й недели гестации) в период с 2004 по 2007 г. Средний срок обращения составил $8,7 \pm 4,9$ недели беременности. В процессе исследования у всех беременных оценивали: уровень HbA_{1c}, показатели гликемии в течение суток, частоту острых осложнений ИТ (гипогликемии, кетоацидоза), частоту самоконтроля, число визитов к врачу, дополнительных болюсов, организацию режима и состава питания.

В 1-ю группу (ППИИ) вошли 39 женщин, которые во время беременности и родов использовали инсулин аспарт. Средний срок перевода на ППИИ составил $13,4 \pm 7,7$ недели беременности. Вторую группу (МЕПИИ) — 37 женщин, получавших до зачатия и в течение всей беременности инсулин аспарт в качестве болюсного инсулина

и НПХ в качестве базального в режиме многократных инъекций ежедневно.

По основным клиническим характеристикам обе группы были сопоставимыми (табл. 1).

Пациентки обеих групп после обучения в школе для беременных с СД овладели навыками самостоятельного контроля гликемии (до и после основных приемов пищи, перед сном, в 3 часа ночи), коррекции ИТ и питания в зависимости от полученных результатов самоконтроля. Все беременные имели телефон лечащего врача и могли обращаться за помощью круглосуточно. Женщины, использующие ППИИ, по техническим вопросам могли в любое время связаться с представителем компании, чьей помпой они пользовались. Последующие визиты в обеих группах осуществлялись согласно протоколу амбулаторного наблюдения беременных с СД1 [34], а при необходимости – чаще. Одна пациентка группы ППИИ была выведена из исследования в связи с неразвивающейся беременностью.

Данные, полученные в результате исследования, обрабатывали с помощью общепринятых методов вариационной статистики с использованием стандартного пакета прикладных статистических программ “Statistica 6.0 for Windows”. Результаты представлены в виде $M \pm SD$, где M – среднее арифметическое, SD – среднее квадратическое отклонения. Оценку достоверности различий осуществляли с использованием t -критерия Стьюдента для рядов с нормальным распределением переменных. Для определения зависимости между переменными применяли корреляционный анализ с вычислением коэффициента корреляции Пирсона для параметрических критериев и коэффициента ранговой корреляции Спирмана для непараметрических критериев. Данные считали статистически достоверными при значении $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Гликемия

Для оценки распределения больных в зависимости от достижения целевой гликемии был проведен анализ обяза-

Таблица 1. Общая характеристика групп беременных с СД1

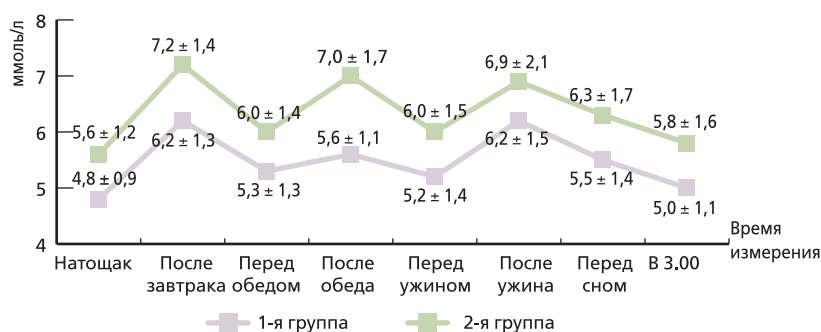
Параметры	Показатели	
	1-я группа (n = 39)	2-я группа (n = 37)
Возраст, лет	26,8 ± 4,4	26,6 ± 5,1
Длительность СД, лет	9,5 ± 5,9	10,6 ± 7,3
Исходная суточная доза инсулина (СДИ), ЕД/кг	0,68 ± 0,17	0,69 ± 0,21
Срок обращения в КДЦ, недель беременности	8,7 ± 4,9	8,5 ± 3,2
ИМТ, кг/м ²	22,3 ± 3,8	22,4 ± 3,1
Исходный уровень HbA _{1c} , %	7,7 ± 1,7	7,8 ± 2,1
Диабетическая ретинопатия, n (%)	15 (38,5)	19 (51,3)
Диабетическая нефропатия, n (%)	7 (17,9)	8 (21,6)

Таблица 2. Показатели гликемии в исследуемых группах на разных сроках беременности

Гликемия	Показатели, %	
	1-я группа	2-я группа
I триместр		
В пределах нормы	82,4 *	61,6
Выше целевых уровней	14,9 *	33,6
Ниже целевых уровней	2,7 *	4,8
II триместр		
В пределах нормы	87,5 *	60,1
Выше целевых уровней	11,5 *	37,3
Ниже целевых уровней	1,0 *	2,6
III триместр		
В пределах нормы	87,2 *	60,9
Выше целевых уровней	12,0 *	36,1
Ниже целевых уровней	0,8 *	3,0

* $p < 0,05$.

Рис. 2. Средние показатели гликемии во время беременности



тельных 2500 измерений гликемии на разных сроках беременности (табл. 2).

Как следует из таблицы 2, на всех сроках беременности пациентки группы ППИИ более чем в 82 % случаев имели нормогликемию. При этом средний уровень гликемии во всех точках измерения был достоверно ниже в группе ППИИ ($p < 0,05$), не достигнув опасных низких границ (рис. 2).

Гликированный гемоглобин

У пациенток группы ППИИ через 4 недели после перевода на помповую ИТ уровень HbA_{1c} в I триместре

был достоверно ниже по сравнению с исходным и с группой МПИИ (рис. 3). Это позитивное различие в уровне HbA_{1c} по сравнению с группой МПИИ прослеживалось во II и III триместрах, однако различия не были достоверными ($p > 0,05$).

Эти результаты свидетельствуют о том, что адекватная коррекция доз вводимого инсулина с учетом данных самоконтроля и сроков беременности позволяет достичь компенсации СД во время беременности. Достоверно более низкие средние значения гликемии и уровня HbA_{1c} после перевода на

Таблица 3. Изменение потребности в инсулине во время беременности

Инсулин	1-я группа	2-я группа	p
I триместр			
СДИ, ЕД/кг	0,54 ± 0,12	0,64 ± 0,19	0,007 *
Базальный, %	0,27 ± 0,08	0,30 ± 0,11	0,1
Болюсный, %	0,27 ± 0,09	0,34 ± 0,13	0,007 *
II триместр			
СДИ, ЕД/кг	0,57 ± 0,14	0,65 ± 0,16	0,02 *
Базальный, %	0,28 ± 0,10	0,31 ± 0,09	0,1
Болюсный, %	0,29 ± 0,07	0,34 ± 0,1	0,01 *
III триместр			
СДИ, ЕД/кг	0,73 ± 0,18	0,82 ± 0,18	0,03 *
Базальный, %	0,35 ± 0,14	0,39 ± 0,11	0,2
Болюсный, %	0,37 ± 0,11	0,43 ± 0,12	0,03 *

Рис. 3. Динамика уровня HbA_{1c} во время беременности

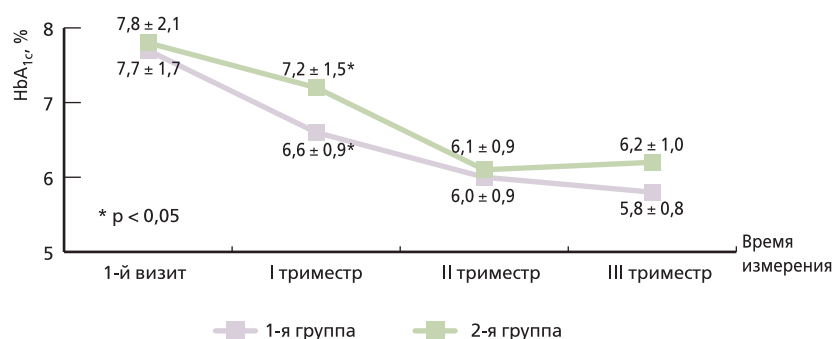
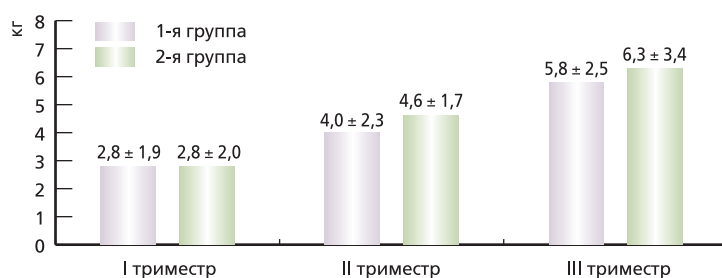


Рис. 4. Показатели общей прибавки массы тела в течение беременности



помповую ИТ, вероятно, объясняют более строгим самоконтролем при использовании ППИИ.

Методы компенсации углеводного обмена

Частота самоконтроля гликемии в группе ППИИ составила $14,6 \pm 1,8$ измерения в сутки, тогда как в группе МЕПИИ – $11,6 \pm 1,9$ ($p = 0,001$), что отразилось на частоте введения болюсов. Так, в группе ППИИ среднемесячное число болюсов было достоверно больше, чем в группе МЕПИИ ($216,8 \pm 14,8$ и $175,6 \pm 28,7$ соответственно, $p = 0,03$). Помимо болюсов, вводимых на основные приемы пищи,

пациентки группы ППИИ достоверно чаще вводили коррекционные болюсы для снижения ППГ, чем беременные группы МЕПИИ ($32,1 \pm 10,9$ и $16,8 \pm 9,9$ инъекции в месяц соответственно, $p = 0,05$).

Такое частое измерение уровня гликемии в группе ППИИ, вероятнее всего, связано с использованием нового метода введения инсулина, мотивировавшего женщин к более тщательному контролю гликемии и постоянному анализу влияния физических нагрузок на потребность в экзогенном инсулине.

При первом обращении в КДЦ достоверной разницы в СДИ в обеих

группах выявлено не было ($p > 0,05$). Был проведен анализ изменения СДИ в обеих группах с учетом срока беременности и общей прибавки массы тела (табл. 3).

СДИ была значительно меньше в 1-й группе во всех триместрах беременности за счет болюсных доз. Это связано с тем, что беременные 1-й группы имели возможность дозировать болюсный инсулин с маленьким шагом введения – 0,1 ЕД, что позволило избежать его передозировки. У пациенток 2-й группы минимальная доза коррекционного болюса составила 1 ЕД, введение 2 и более ЕД УКИ на коррекцию могло привести к гипогликемии через 2–3 часа после еды, что останавливало пациенток использовать коррекционный болюс через 1,0–1,5 часа после приема пищи и способствовало более длительной экспозиции постпрандиальной гипергликемии. Полученные данные свидетельствуют о том, что достижение нормогликемии у пациенток 1-й группы (ППИИ) является следствием гибкого режима введения инсулина, а не увеличением его суточной дозы. Общая прибавка массы тела у беременных на помповой ИТ была меньше, чем в группе МЕПИИ (рис. 4), однако эти различия были недостоверными ($p > 0,05$).

В группе ППИИ учет углеводов, белков и жиров в питании, а также распределение инсулина на различные виды болюса проводили 50 % (19 из 38) беременных. В группе МЕПИИ 13,5 % (5 из 37) пациенткам приходилось по рекомендации врача вводить дополнительную инъекцию инсулина аспарт через час после приема сложной пищи (состоящей из жиров и белков) для предотвращения развития постпрандиальной гипергликемии. В группе МЕПИИ 68 % (25 из 37) беременных с целью стабилизации гликемии в течение дня приходилось строго соблюдать временной режим питания, т. к. смещение времени приемов пищи приводило к гипогликемическим состояниям, обычно совпадавшим с пиком активности действия инсулина НПХ. Попытки снизить дозу НПХ приводили к гипергликемии в дневное и вечернее время.

Беременные группы ППИИ программировали скорость подачи инсулина в соответствии с индивидуальной потребностью в нем в течение суток с учетом особенности питания, физической нагрузки и распорядка дня. Так, до включения в исследование у 55,3 % (21 из 38) беременных группы ППИИ и у 54 % (20 из 37) в группе МЕПИИ имел место “феномен утренней зари”, требующий дополнительной инъекции инсулина в ранние утренние часы. После перевода на помповую ИТ и заблаговременного (за 2 часа до повышения уровня гликемии) увеличения скорости подачи базального инсулина все пациентки группы ППИИ избавились от необходимости прерывать утренний сон для введения КИ.

С увеличением срока беременности и нарастанием ИР у 48,6 % (18 из 37) беременных группы МЕПИИ возникла необходимость в третьей инъекции ПИ в 16.00–17.00 для предотвращения гипергликемии перед сном. При переводе на помповую ИТ пациенткам программировался один базальный профиль. В течение первых двух недель после перевода на ППИИ посредством ежедневных телефонных контактов врача и пациентки проводилась коррекция базального профиля в соответствии с результатами самоконтроля, индивидуальной потребностью в инсулине, физическими нагрузками, питанием и распорядком дня женщины. Таким образом, при достижении компенсации СД у 23,7 % (9 из 38) беременных было запрограммировано 2 базальных профиля, у 47,4 % (18 из 38) – 3, а у 28,9 % (11 из 38) – 4 и больше. Потребность в программировании трех и более базальных профилей, как правило, была связана с “феноменом вечерней зари”, ежедневной плановой физической активностью женщин (фитнесом, прогулками, покупкой продуктов, уборкой и т. д.).

Число суточных базальных профилей менялось на протяжении беременности с учетом индивидуальных изменений потребности в инсулине. Так, при простудных заболеваниях или приеме Гинипрала беременные группы ППИИ имели возможность увеличивать скорость подачи базального

Рис. 5. Частота дневных гипогликемий во время беременности

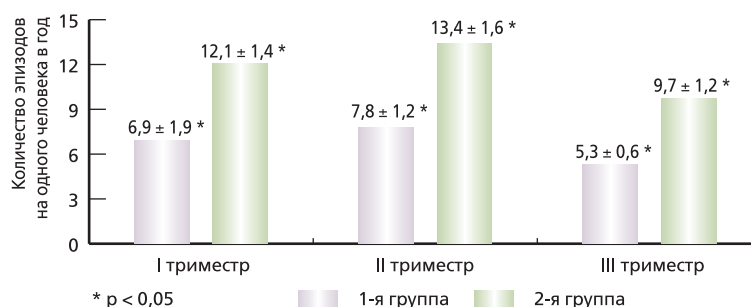


Таблица 4. Прогрессирование диабетической ретинопатии в исследуемых группах

Параметры	Показатели	
	1-я группа	2-я группа
Новые случаи ДР, n (%)	3 (7,7)	1 (2,7)
Наличие ДР	n = 15	n = 19
Переход ДР в другую стадию, n (%)	2 (13,3)	9 (47,3) *
Проведение ЛФК, n (%)	1 (6,7 ± 6,4)	4 (26,7 ± 10,1)

* p < 0,05.

инсулина для предупреждения развития гипергликемии. И наоборот, при возникновении рвоты у беременных в I триместре с целью профилактики развития гипогликемии женщины группы ППИИ имели возможность полностью прекратить подачу инсулина или воспользоваться временным базальным профилем. В подобных случаях пациентки группы МЕПИИ могли изменить дозу ПИ только при следующем его введении, а коррекцию гликемии были вынуждены проводить с помощью дополнительных инъекций аспарта и/или перекусов.

Пациентки группы ППИИ чаще контактировали со своим лечащим врачом по телефону или приходили на внеплановые визиты в КДЦ. В случае тенденции к изменению потребности в инсулине или назначения лекарственных препаратов 90 % женщин сразу же связывались с врачом по телефону или приходили на прием для коррекции ИТ. Частота визитов в КДЦ в группе ППИИ составила $13,6 \pm 2,7$, а в группе МЕПИИ – $9,6 \pm 1,8$, при этом внепланово в КДЦ обращались лишь 68 % (25 из 37) женщин. По мере накопления опыта пациентки самостоятельно проводили коррекцию ИТ. Смена инфузионного набора производилась $6,5 \pm 1,2$ раза в месяц, в среднем один раз в $4,7 \pm 0,9$ суток. Несмотря на то что беременные группы ППИИ

чаще проводили самоконтроль, общее число инъекций в месяц у них было меньше, чем в группе МЕПИИ ($64,9 \pm 4,8$ и $247,3 \pm 32,8$ соответственно, $p = 0,001$), что значительно улучшало качество их жизни.

Гипогликемии

При анализе частоты эпизодов гипогликемии в обеих группах выявлено, что в группе ППИИ в течение всей беременности она была значительно ниже, чем в группе МЕПИИ (рис. 5). Эпизоды ночных гипогликемий также значительно реже возникали у пациенток группы ППИИ (рис. 6), однако только в III триместре полученные данные были достоверными ($p = 0,009$).

На протяжении всей беременности в группе ППИИ не было зарегистрировано ни одного случая тяжелой гипогликемии. В группе МЕПИИ в I триместре имел место единичный случай, потребовавший вызова бригады скорой медицинской помощи для внутривенного введения глюкозы. Данный эпизод был следствием передозировки инсулина аспарт, введенного для коррекции ППГ.

Диабетический кетоацидоз

Ни одного случая диабетического кетоацидоза не было зарегистрировано в обеих группах исследования. Повышение гликемии выше

Рис. 6. Частота ночных гипогликемий во время беременности

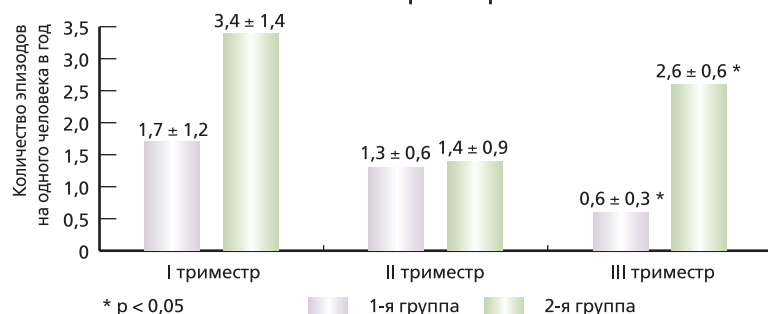


Таблица 5. Потребность в инсулине в послеродовом периоде (ЕД/кг)

Параметры	Показатели	
	1-я группа (n = 38)	2-я группа (n = 35)
СДИ	0,38 ± 0,09	0,40 ± 0,12
Базальный	0,17 ± 0,06	0,19 ± 0,08
Болюсный	0,20 ± 0,06	0,21 ± 0,07

13 ммоль/л, которая нарастала, несмотря на введение коррекционного болюса, отметили 5,3 % (2 из 38) беременных группы ППИИ. В обоих случаях гипергликемия сопровождалась плохим самочувствием, кетонурией и была связана с длительным использованием катетера (более 3 дней). Лабораторное исследование кислотноосновного состояния крови не проводилось, обе пациентки самостоятельно, посредством телефонных контактов с врачом, провели замену инфузионного набора и коррекцию ИТ под ежечасным контролем уровня гликемии до достижения ее целевых значений и исчезновения кетоновых тел в моче.

Вследствие дислокации канюли и нарушения подкожного поступления инсулина гипергликемия регистрировалась у 15,8 % (6 из 38) пациенток в начале использования ППИИ и была обусловлена неправильным выбором длины канюли. Воспалительные реакции в области установки канюли отметили 23,7 % (9 из 38) пациенток. Все случаи были связаны с несоблюдением временных сроков смены инфузионного набора.

Прогрессирование сосудистых осложнений СД и течение беременности

При анализе поздних осложнений СД было выявлено, что переход из непролиферативной стадии диабетической ретинопатии (ДР) в препро-

лиферативную отмечался значительно чаще в группе МЕПИИ ($p = 0,02$). Достоверной разницы в частоте выявления новых случаев ДР и проведения лазерной фотокоагуляции сетчатки (ЛФК) у пациенток обеих групп получено не было (табл. 4).

Прогрессирование ДР в группе МЕПИИ, вероятнее всего, обусловлено высокой частотой развития гипогликемических эпизодов и как следствие выраженного колебания гликемии в течение суток.

При анализе других осложнений СД, течения и исходов беременности (рис. 7), несмотря на явное преимущество в компенсации углеводного обмена в группе ППИИ, существенной разницы выявлено не было. Скорее всего это связано с тем, что женщины обеих групп настоящую беременность не планировали.

Инсулинотерапия во время родов и в послеродовом периоде

Сроки дородовой госпитализации в обеих группах не различались и составили 36 ± 1 неделю беременности. Скорость подачи базального инсулина в группе ППИИ уменьшалась на $60,7 \pm 9,4$ % с началом родовой деятельности и во время родов через естественные родовые пути. За 2 часа до начала плановой операции кесарева сечения 80,9 % (17 из 21) пациенток уменьшали скорость подачи базального инсулина на $67,9 \pm 7,6$ %, а 19,1 % (4 из 21) — полностью прекращали его введение для предотвращения развития гипогликемий. Во время проведения экстренной операции кесарева сечения 77,8 % (7 из 9) женщин полностью остановили подачу инсулина, а 22,2 % (2 из 9) уменьшили ее на $82,4 \pm 4,6$ %. Ни у одной женщины из группы ППИИ гипогликемических эпизодов во время родов и в раннем послеродовом периоде зарегистрировано не было.

Достижение и поддержание целевых значений гликемии во время родов и в раннем послеродовом периоде у пациенток группы МЕПИИ проводились, согласно рекомендациям по ИТ, во время родов (через естественные родовые пути или путем операции кесарева сечения) и в послеродовом периоде у женщин, страдающих СД [3].

Внутривенная инфузия 10 %-ного раствора глюкозы во время операции экстренного кесарева сечения и в раннем послеоперационном периоде потребовалась 60 % (6 из 10) женщин группы МЕПИИ для предотвращения развития гипогликемии вследствие введения утренней инъекции ПИ.

Суточная потребность в инсулине в послеродовом периоде уменьшилась на $46,7 \pm 5,7$ % в обеих группах (табл. 5).

Исходы беременности

Из 75 беременностей рождением живого ребенка закончились 74. Перинатальные потери были только в группе МЕПИИ и составили 5,4 % (2 из 37). В первом случае имела место смерть новорожденного на 6-е сутки. Причиной смерти явилась врожденная генерализованная вирусно-бактериальная инфекция. Во втором причиной интранатальной гибели плода был врожденный порок развития (дефект межжелудочковой перегородки сердца), несовместимый с жизнью.

Сроки родоразрешения были одинаковыми в обеих группах и составили $38,1 \pm 1,4$ недели в группе ППИИ и $38,1 \pm 1,3$ в группе МЕПИИ ($p > 0,05$). Достоверной разницы в частоте преждевременного родоразрешения (на 37-й неделе и раньше) в обеих группах выявлено не было.

Вес новорожденных в обеих группах был одинаковым и составил $3508 \pm$

**Индивидуальные
решения
для каждого**

Инсулиновая помпа **АККУ-ЧЕК®** Спирит

Опции введения инсулина

- четыре варианта болюсного введения инсулина;
- возможность программировать 5 базальных профилей;
- минимальная доза инсулина – 0,1 ЕД в час;
- инсулин подается каждые три минуты;
- временное повышение и понижение подачи инсулина с шагом 10 % (диапазон 0–250 %).

Безопасность

- система безопасности под управлением двух микропроцессоров;
- более 9 миллионов проверок в сутки;
- интегрированная блокировка кнопок;
- акустические и вибросигналы, сопровождаемые текстом;
- защита от воды категории IPX8 (до 1 часа на глубине до 2,5 метров).

Показания для перевода на помповую инсулиновую терапию

- личное желание получить свободу, комфорт, высокое качество жизни и снизить риск развития осложнений сахарного диабета;
- невозможность добиться компенсации диабета обычной интенсифицированной инсулиновой терапией;
- частые гипогликемии, особенно тяжелые, а также ночные и бессимптомные;
- феномен «утренней зари»;
- тяжелое течение сахарного диабета, сопровождающееся частыми случаями кетоацидоза;
- индивидуальная чувствительность к инсулину (инсулинорезистентность, высокая чувствительность);
- беременность или планирование беременности при СД;
- ранние стадии сосудистых осложнений;
- идиопатический парез желудка (замедленная усвояемость пищи).

Дополнительные функции

- специальные пустые картриджи для самостоятельного заполнения позволяют использовать привычный инсулин;
- память: 30 последних болюсов, 30 временных базальных доз, 30 предупреждений, 30 суммарных суточных доз;
- ИК-порт и дополнительное программное обеспечение.

Управление

- простое управление с помощью четырех тактильных кнопок;
- русифицированное меню;
- дисплей с подсветкой и возможностью поворота на 180°.

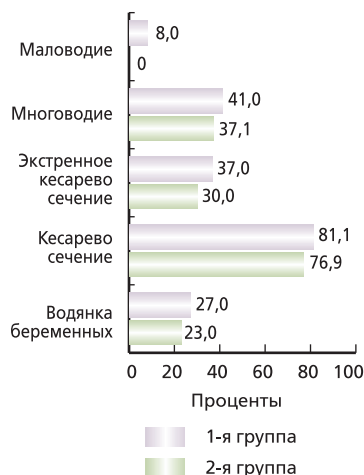


Информационный центр: 8-800-200-88-99 (звонок бесплатный для всех регионов России)
Телефон для звонков в Москве: (495) 258-27-89
Адрес в Интернете: www.accu-chek.ru



АККУ-ЧЕК®
Жить свободно и уверенно.

Рис. 7. Осложнения течения и исходов беременности в исследуемых группах



474 г в группе ППИИ и 3524 ± 511 — в группе МЕПИИ. Макросомия новорожденных в группе ППИИ регистрировалась реже ($7,9 \pm 1,3$ %), чем в группе МЕПИИ ($16,6 \pm 2,4$ %), однако данные недостоверны ($p > 0,05$).

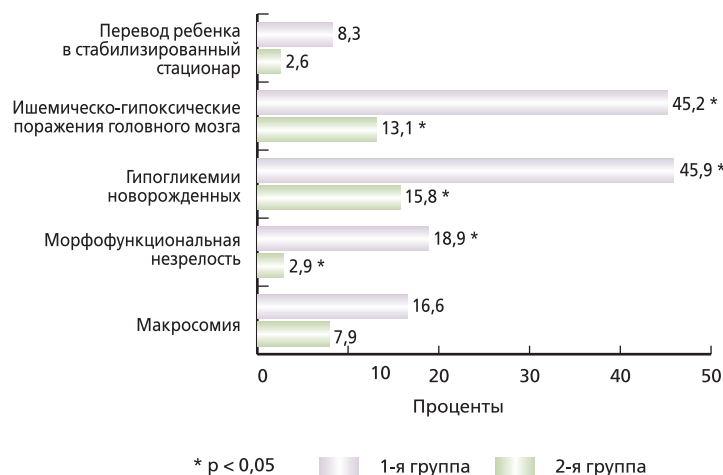
Существенные различия между группами получены при оценке состояния новорожденных (рис. 8). Неонатальные гипогликемии в группе ППИИ регистрировались реже ($15,8 \pm 3,6$ %), чем в группе МЕПИИ ($45,9 \pm 7,4$ %, $p < 0,05$). Также у новорожденных в группе ППИИ достоверно реже диагностировались признаки ишемическо-гипоксического поражения головного мозга и морфофункциональной незрелости, чем в группе МЕПИИ, что требовало дополнительного лечения и наблюдения неонатологов.

Признаки диабетической фетопатии новорожденных в группе ППИИ диагностировались также несколько реже ($44,7 \pm 8,1$ против $54,1 \pm 8,2$ %), но достоверного различия между группами отмечено не было. Несмотря на более низкие среднесуточные показатели гликемии в течение беременности, частота их осталась высокой. Достоверных различий по возникновению врожденных пороков развития плода в обеих группах получено не было.

Качество жизни на фоне лечения СД1 во время беременности

Несмотря на более частое проведение самоконтроля в группе ППИИ,

Рис. 8. Проявления диабетической фетопатии у новорожденных



общее число инъекций в месяц со сменной катетера у пациенток группы ППИИ было значительно меньше и составило $64,9 \pm 4,8$, тогда как в группе МЕПИИ эта цифра была значительно выше — $247,3 \pm 32,8$ инъекции на одну пациентку в месяц.

Практически каждая пациентка в группе МЕПИИ во время беременности минимум несколько раз забывала сделать инъекцию ПИ, особенно при назначении 3-й инъекции, или не могла вспомнить, вводила ли она болюс перед приемом пищи. Также 49 % женщин жаловались на нарушение сна, связанное с необходимостью введения дополнительной инъекции инсулина аспарт для предотвращения “феномена утренней зари”. В группе ППИИ таких проблем не возникало, т. к. введение и изменение базальных профилей проводилось автоматически, а в памяти помпы можно было просмотреть время и дозу последних введенных болюсов.

Возможность отключения введения базального инсулина, применения различных видов болюса и временного базального профиля позволяла пациенткам группы ППИИ пропускать приемы пищи в отсутствие голода, тенденции к гипогликемии или токсикозе, а также меньше ограничивать себя в выборе блюд со сложным или незнакомым составом.

Заключение

Анализ результатов двух видов ИТ при СД1 у беременных свидетельствует о явном преимуществе помповой ИТ. Метод ППИИ позволяет обеспечить более стабильную компенсацию углеводного обмена во время беременности, снизить частоту эпизодов гипогликемии и не повышает риска развития диабетического кетоацидоза, а также прогрессирования поздних сосудистых осложнений СД. Уменьшение числа инъекций и возможность заблаговременно программировать скорость подачи инсулина с учетом особенностей питания, течения беременности (токсикоз, прием дидрогестерона или гексопреналина, экстренные роды), а также в соответствии с физической нагрузкой и распорядком дня беременной значительно улучшает качество жизни женщины в столь ответственный период и мотивирует к более тщательному самоконтролю и коррекции ИТ.

Перевод на помповую ИТ во время беременности эффективен и безопасен. С целью улучшения течения и исходов беременности женщине с СД рекомендуется планировать беременность и переходить на ППИИ не менее чем за 6 месяцев до зачатия. За это время ей необходимо пройти обучение в школе для беременных с СД, овладеть навыками самостоятельного пользования инсулиновой помпой и достичь компенсации углеводного обмена до зачатия.

После родов продолжили использовать метод ППН 92,1 % (35 из 38) женщин. Свой выбор они мотивировали тем, что ППН – удобный способ поддерживать показатели

гликемии в пределах нормы, позволяющий подстраивать ИТ под ритм жизни, а не наоборот.

Таким образом, помповая ИТ является лучшим и безопасным

способом введения инсулина во время беременности, обеспечивающим стабильную компенсацию углеводного обмена и исходы беременности.

ЛИТЕРАТУРА

- Ben-Haroush A, Yogeve Y, Chen R, et al. The postprandial glucose profile in the diabetic pregnancy. *Am J Obst Gyn* 2004;191:576–81.
- Kauffman RP. The Diabetes in Pregnancy Dilemma: Leading Change with Proven Solutions. *J Am Med Assoc* 2006;296:1530–31.
- American Diabetes Association. Managing pre-existing diabetes for pregnancy. Summary of evidence and consensus recommendations for care. *Diabetes Care* 2008;31(5):S1060–79.
- Evers IM, Edith WMT, De Vak HW, et al. Risk indicators predictive for severe hypoglycemia during the first trimester of type 1 diabetic pregnancy. *Diabetes Care* 2002;25:554–59.
- Jovanovic L, Knopp RH, Brown Z, et al. Declining insulin requirement in the late first trimester of diabetic pregnancy. *Diabet Care* 2001;24(7):1130–36.
- Langer O, Anyaebunam A, Brustman L, et al. Pregestational diabetes: insulin requirements throughout pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1988;159:616–21.
- Buchanan TA, Metzger BE, Fienkel N, et al. Insulin sensitivity and β -cell responsiveness to glucose during late pregnancy in lean and moderately obese women with normal glucose tolerance or mild gestational diabetes. *Am J Obstet Gynecol* 1990;162:1008–14.
- Catalano PM, Huston L, Amini SB, et al. Longitudinal changes in glucose metabolism during pregnancy in obese women with normal glucose tolerance and gestation diabetes. *Am J Obst Gyn* 1999;180:903–16.
- Fuglsang J, Lauszun F, Flyvbjerg A, et al. Human placental growth hormone, insulin-like growth factor I and II, and insulin requirements during pregnancy in type 1 diabetes. *Clin Endocrinol Metab* 2003;88:4355–61.
- Sivan E, Chen X, Homko CJ, et al. Longitudinal study of carbohydrate metabolism in healthy obese pregnant women. *Diabetes Care* 1997;20:1470–75.
- Steel JM, Hume R, Mao J-H. Insulin requirements during pregnancy in women with type 1 diabetes. *Obstet Gyn* 1994;83:253–58.
- Информационные письма № 1–16. Исследовательская группа по обучению больных диабетом Европейская ассоциация по исследованию диабета. Русское издание. М.: Servier 1998–1999.
- Ланцева О.Е. Функциональная инсулинотерапия инсулинозависимого сахарного диабета во время беременности. Дисс. канд. мед. наук. СПб., 1999. 115 с
- Insulin Therapy. Ed. By Jack L. Leahy, William T. / Cefalu. Marscel Dekker, Inc. 2002:270.
- Steel JM, Johnstone FD. Guidelines for the management of insulin-dependent diabetes mellitus in pregnancy. *Drugs* 1996;52(1):60–70.
- Kimmeel R, Heineman L, Delecki A, et al. Severe hypoglycemia: incidence and predisposing factors in 85 pregnancies of type 1 diabetic women. *Diabet Care* 1992;15:1034–37.
- Anderson J, Brunelle R, Koivisto V, et al. Reduction of postprandial hyper-glycemia and frequency of hypoglycemia in IDDM patients on insulin-analogs treatment. *Diabetes* 1997;46:265–70.
- Home P, Lindholm A, Hylleberg B, et al. Improved glycemic control with insulin aspart: a multicenter randomized double-blind crossover trial in type 1 diabetic patients. *UK Insulin Aspart Study Group. Diabet Care* 1998; 21(11):1904–09.
- Lalli C, Ciofetta M, Del Sindaco P, et al. Long-term intensive treatment of type 1 diabetes with the short-acting insulin analog lispro in variable combination with NPH insulin in mealtime. *Diabetes Care* 1999;22:468–77.
- Jovanovic L, Pettitt D. Treatment with insulin and its analogs in pregnancies complicated by diabetes. *Diabet Care* 2007;30(2):S220–224.
- Lepore M, Pampanelli S, Fanelli C, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of subcutaneous injection of long-acting insulin analog glargine, NPH insulin and ultralente human insulin and continuous subcutaneous infusion of insulin lispro. *Diabetes* 2000; 49:42–48.
- Schlitz HE, van Hiekerk N, Meyer BN, et al. An assessment of the variability in the pharmacodynamics (glucose lowering effect of HOE901 compared to NPH and ultralente human insulin using the euglycemic clamp technique). *Diabetologica* 1999;42(Suppl. 1):882.
- Heinemann L, Linkeschova R, Rave K, et al. Time-acting profile of the long-acting insulin analog insulin glargine (HOE901) in comparison with those of NPH insulin and placebo. *Diabet Care* 2000;23:644–49.
- Raskin P, Klaff L, Bergenstal R, et al. A 16-week comparison of the novel insulin analog insulin glargine (HOE901) and NPH human insulin used with insulin lispro in patients with type 1 diabetes. *Diabetic Care* 2000;23:1666–71.
- Ratner R, Hirsh I, Neifing J, et al. Less hypoglycemia with insulin glargine in intensive insulin therapy for type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2000;23:639–43.
- Rosenstock J, Dailey G, Massi-Benedetti M, et al. Reduced hypoglycemia risk with insulin glargine. A meta-analysis comparing insulin glargine with human NPH insulin in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2005;28:950–55.
- Rosenstock J, Park G, Zimmerman JUS. Insulinn Glargine (HOE 901) Type Diabetes Investigator Group. Basal insulin glargine (HOE 901) versus NPH insulin in patients with type 1 diabetes on multiple daily insulin regimens. *Diabetes Care* 2000;23:1137–42.
- Kurtzhals P, Schaffer L, Sorensen A, et al. Correlations of receptor binding and metabolic and mitogenic potencies of insulin analogs designed for clinical use. *Diabet* 2000; 49:S999–1005.
- Zib I, Raskin P. Novel insulin analogues and [their] mitogenic potential. *Diabet Obes Metab* 2006;8:611–20.
- Gin H, Hanaire-Broutin H. Reproducibility and variability in the action of injected insulin. *Diabetes Metab* 2005;31:7–13.
- Купцов Г.Д., Ланцева О.Е., Потин В.В. и др. Плацентарный лактогенный гормон, инсулинопотребность и масса тела новорожденных у беременных женщин с сахарным диабетом // Актуальные проблемы диагностики и лечения эндокринных заболеваний. 1998. Т. 1. С. 83–84.
- Ланцева О.Е., Бородина В.Л., Ковалева Т.Г. и др. Интенсивная инсулинотерапия при различных типах сахарного диабета у беременных // Вестник российской ассоциации акушеров-гинекологов. 1997. № 3. С. 89–94.
- Skyler JS. Lesson from studies of insulin pharmacokinetics. *Diabetes Care* 1986;9:666–68.
- Lauritzen T, Pramming S, Deckert T, et al. Pharmacokinetics of continuous subcutane-

- ous insulin infusion. *Diabetologian* 1983; 24:326–29.
35. Pickup J, Martin M, Kerry S. Glycaemic control with continuous subcutaneous insulin infusion compared with intensive insulin injections in patients with type 1 diabetes: meta-analysis of randomized controlled trials. *Br Med J* 2002;324:705–08.
 36. Castillo MJ, Scheen A, Lefebvre PJ. Treatment with insulin infusion pumps and ketoacidotic episodes: from physiology to troubleshooting. *Diabetes Metab Rev* 1995;11:161–77.
 37. Castillo MJ, Scheen AJ, Lefebvre PL. The degree/rapidity of the metabolic deterioration following interruption of a continuous subcutaneous insulin infusion is influenced by the prevailing blood glucose level. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81:1975–78.
 38. Guerci B, Meyer L, Salle A, et al. Comparison of metabolic deterioration between insulin analog and regular insulin after a 5-hour interruption of a continuous subcutaneous insulin infusion in type 1 diabetes patients. *J Clin Endocrin Metab* 1999;84:2673–78.
 39. Pfitzner J, Forst T, Butzer R, et al. Performance of the continuous glucose monitoring system (CGMS) during development of ketosis in patients on insulin pump therapy. *Diabet Med* 2006;23:1124–29.
 40. Bode B, Steed RD, Davidson PC. Determinants of glycaemic control in insulin pump therapy. *Diabetes* 1997;46(Suppl. 1):143.
 41. Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993;329:977–86.
 42. Арбатская Н.Ю. Эффективность применения программы обучения и наблюдения в комплексной терапии беременных с сахарным диабетом 1 типа. Дисс. канд. мед. наук. М., 2004. С. 10–28.
 43. Gabbe SG. New concepts and applications in the use of insulin pump during pregnancy. *J Matern Fetal Med* 2000;9:42–45.
 44. Gabbe SG, Holling E, Temle P, et al. Benefits, risks, costs, and patient satisfaction associated with insulin pump therapy for pregnancy complicated by type 1 diabetes mellitus. *Am J Obstet Gynecol* 2000;182:1283–91.

Информация об авторах:

Демидова Ирина Юрьевна — доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой эндокринологии и диабетологии ФУВ ГОУ ВПО РГМУ Росздрава.

Тел. 8(495) 483-94-44, факс 8(495) 483-94-44;

Мельникова Елена Петровна — аспирантка кафедры эндокринологии и диабетологии ФУВ ГОУ ВПО РГМУ Росздрава.

Тел. 8(495) 483-94-44, факс 8(495) 483-94-44;

Арбатская Наталья Юрьевна — кандидат медицинских наук, врач-эндокринолог кабинета по приему беременных с эндокринными заболеваниями КДЦ ГКБ № 1 им. Н.И. Пирогова, Москва, ассистентка кафедры эндокринологии и диабетологии ФУВ ГОУ ВПО РГМУ Росздрава.

Тел. 8(495)236-98-36, факс 8(495)237-72-13;

Игнатова Надежда Геннадьевна — врач-эндокринолог кабинета по приему беременных с эндокринными заболеваниями КДЦ ГКБ № 1 им. Н.И. Пирогова, Москва.

Тел. 8(495)236-98-36, факс 8(495)237-72-13