

Стабильность цитомембран почек у беременных с сахарным диабетом 1 типа и исходы беременности в зависимости от способа введения инсулина

Алиметова З.Р., Валеева Ф.В.

ГБОУ ВПО Казанский государственный медицинский университет, Казань
(ректор — д.м.н., проф. А.С. Созинов)

Цель. Оценка стабильности цитомембран почек в течение беременности и ее исходы у больных сахарным диабетом 1 типа (СД1) с различными стадиями диабетической нефропатии (ДН) в зависимости от способа введения инсулина.

Материалы и методы. Обследованы в динамике 100 беременных, страдающих СД1, с введением инсулина в режиме многократных подкожных инъекций (МПИИ) и с помощью носимого дозатора в режиме постоянной подкожной инфузии (ППИИ). Стадия ДН определялась по уровню альбумина в моче. Оценка стабильности цитомембран проводилась по суточной экскреции этаноламина и фосфолипидов с суточной мочой в каждом триместре. Исходы беременности проанализированы у 52 пациенток с СД1. В группе с родоразрешением на сроке 38–40 недель было проанализировано также состояние новорожденных.

Результаты. Показатели стабильности цитомембран почек у беременных на ППИИ соответствовали таковым у беременных без диабета ($p > 0,05$) на протяжении всей беременности независимо от уровня суточной экскреции альбумина с мочой. В группе пациенток на МПИИ с нормальной экскрецией альбумина с мочой (НАУ) независимо от срока беременности различий по сравнению с группой контроля также не выявлено ($p > 0,05$). При введении инсулина в режиме МПИИ на стадии микроальбуминурии (МАУ) в 3-м триместре выявлено повышение экскреции этаноламина как по сравнению со здоровыми ($U=8,00$, $p=0,012$), так и по сравнению с группой на ППИИ с аналогичной стадией ДН ($U=2,00$, $p=0,033$). У пациенток с протеинурией (ПУ) в группе на МПИИ в третьем триместре повышена экскреция фосфолипидов с суточной мочой ($U=27,5$, $p=0,03$ и $U=22,00$, $p=0,07$ у пациенток с режимами МПИИ и ППИИ соответственно). Применение инсулиновой помпы позволило пролонгировать сроки вынашивания даже при тяжелой протеинурической стадии нефропатии. Проявления диабетической фетопатии в виде макросомии, гипогликемии у плода при рождении при использовании матерями режима ППИИ встречались реже, чем при применении МПИИ ($p=0,01$ и $p=0,04$ соответственно). В группе на ППИИ реанимационные мероприятия не понадобились ни одному ребенку, в отличие от 20% детей, матери которых использовали МПИИ.

Заключение. При введении инсулина с помощью носимого дозатора в режиме ППИИ на фоне беременности у больных СД 1 типа даже при исходной протеинурической стадии ДН стабильность почечных цитомембран сохраняется; исходы беременности улучшаются.

Ключевые слова: сахарный диабет, беременность, стабильность почечных цитомембран, исходы беременности, помпа, носимый дозатор

Kidneys cytomembranes stability in pregnant women with type 1 diabetes and pregnancy outcomes depending on the method of insulin delivery

Alimetova Z.R., Valeeva F.V.

Kazan State Medical University, Kazan, Russian Federation

Objective. To evaluate of kidney cytomembranes stability during pregnancy and its outcomes in patients with diabetes mellitus type on type 1 with different stages of diabetic nephropathy (DN) according to the route of insulin administration.

Materials and Methods. We study 100 pregnant women with type 1 diabetes with the introduction of insulin in the mode of multiple subcutaneous injections (MSII) and with portable dispenser with a continuous subcutaneous insulin infusion (CSII). DN stage determined by the level of albumin in the daily urine. Cytomembranes stability assessment conducted on daily excretion of ethanolamine and phospholipids with urine in each trimester. Pregnancy outcomes were analyzed in 52 patients with type 1 diabetes. In the group of pregnant women with delivery at term 38–40 weeks we also analyzed the status of newborns.

Results. Indicators of cytomembranes stability of kidneys in pregnant women on CSII consistent with those in healthy pregnant women ($p > 0.05$) the whole pregnancy, regardless of the level of daily urinary albumin excretion. There were no differences in cytomembrana stability of kidneys between the group of patients on MSII with normal albumin excretion (NAU) and the control group regardless to the gestational age ($p > 0.05$). With the introduction of insulin in the mode of MSII on the stage of microalbuminuria (MAU) in the 3rd trimester we found the increase of ethanolamine excretion as compared to control group ($U=8,00$,

$p=0.012$) and the group on CSII with a similar stage of nephropathy ($U=2.00$, $p=0.033$). In patients with proteinuria (PU) in the group on the MSII in the third trimester phospholipids excretion is increased with a daily urine ($U=27.5$, $p=0.03$ and $U=22.00$, $p=0.07$ for patients MSII and CSII, respectively). The use of an insulin pump allowed to prolong gestational period, even in severe proteinuric stage of nephropathy. Manifestations of diabetic fetopathy as macrosomia, hypoglycemia in the fetus at birth time mothers using CSII mode were less common than with MSII ($p=0.01$ and $p=0.04$, respectively). In the CSII group no resuscitation was needed, as opposed to 20% of children whose mothers used the MSII.

Conclusion. The administration of insulin using portable dispenser the of mode CSII during pregnancy in patients with type 1 diabetes, even at the initial stage of the DN the cytomembranes stability is saved, pregnancy outcomes are improved.

Keywords: diabetes mellitus, pregnancy, renal cytomembranes stability, pregnancy outcomes, pump, portable dispenser

Известно, что состояние почек оказывает влияние на сроки родоразрешения и, соответственно, исходы беременности [1, 2]. Функции самих нефроцитов определяются стабильностью их цитомембран. При всех заболеваниях почек важную роль в прогрессировании повреждения играет патология клеточных мембран. У больных сахарным диабетом 1 типа (СД1) имеется структурно-функциональная дестабилизация липидной фазы клеточных мембран элементов крови, проявляющаяся изменением физико-химических характеристик мембран эритроцитов [3, 4], тромбоцитов [5], лимфоцитов, прогрессирующая по мере увеличения продолжительности заболевания. Патологические процессы в мембранах клеток крови носят универсальный характер и зависят от степени компенсации метаболических процессов. Если состояние мембран эритроцитов условно можно рассматривать как универсальную модель состояния мембранолитических процессов в организме в целом [4], то изучение состояния мембранолитических процессов в моче позволяет говорить о степени нарушения обмена мембранных липидов не только в организме в целом, но и на уровне цитоплазматических мембран мочевой системы [6]. Одним из компонентов структурно-функциональной организации мембран являются фосфолипиды (ФЛ), состоящие из спирта глицерина, соединенного с остатками жирных кислот, и имеющие в качестве азотистого основания холин (фосфатидилхолин, лизофосфатидилхолин), инозитол (фосфатидилинозин), серин (фосфатидилсерин), этаноламин (фосфатидилэтанолламин). Этанолламин (ЭА) содержится в ФЛ наружных мембран и является показателем функционально-структурной перестройки цитомембран (деструкции мембран и мембранолиза). Поэтому повышение суточной экскреции ЭА и снижение его содержания в сыворотке крови характеризует фосфолипидную дезорганизацию почечных мембран [7, 8]. ФЛ составляют основную массу мембраны. ФЛ метаболически активны, постоянно подвергаются гидролизу под воздействием фосфолипаз, что особенно ярко выражено при иммунном воспалении, гипоксии [9, 10]. Однако в случае избыточной активности этих процессов, вызванных факторами гипоксии, интоксикации и другими, они могут проявить патологическую сущность, приводя к структурной и функциональной дезорганизации мембран в пораженных органах, тканях и в организме в целом [11, 12].

У больных СД1, в том числе и на фоне беременности, с целью улучшения показателей гликемического профиля

в последние годы применяется введение инсулина с помощью носимого дозатора в режиме постоянных подкожных инфузий (ППИИ) [13, 14]. Во время беременности по сравнению с многократными подкожными инъекциями инсулина (МПИИ), применяемыми при интенсифицированной инсулинотерапии, это позволяет не только учитывать индивидуальные потребности организма в инсулине и быстро их корректировать в разное время на разных сроках гестации [15, 16, 17], но и обеспечивает стабильные целевые значения гликемии, снижая ее вариабельность и частоту гипогликемий [13]. Применение ППИИ, по данным ряда авторов, позволяет улучшить исходы беременности [18, 19]. Однако как влияет данная терапия на цитомембраны почек у больных СД1, и, соответственно, течение диабетической нефропатии (ДН), в настоящее время не изучено.

Цель — оценка стабильности цитомембран почек в течение беременности и ее исходы у больных СД1 с различными стадиями ДН в зависимости от способа введения инсулина.

Материалы и методы

Обследованы в динамике 100 беременных, страдающих СД1, в возрасте от 19 до 37 лет [26 (23; 29) лет] и длительностью диабета от 1 месяца до 20 лет [9 (2,75; 12,5) лет]. Средний уровень HbA_{1c} составил 6,0% (5,4; 6,9). Стадия ДН определялась по уровню альбумина в моче. В группе больных с СД1 на ППИИ в 1-м триместре обследовано 6 человек, во 2-м триместре — 17 человек, в 3-м триместре — 19 беременных. Всего проведено 42 исследования. Малое количество наблюдений в 1-м триместре связано с обращаемостью пациенток уже при наступлении беременности, лишь 6 человек планировали беременность, им помпа устанавливалась за 2–3 месяца до наступления беременности. В группе на МПИИ в 1-м триместре обследовано 53 человека, во 2-м триместре — 41 человек, в 3-м триместре — 35 пациенток. Всего проведено 129 исследований.

В зависимости от способа введения инсулина пациентки были разделены на 2 группы: 26 женщин получали инсулин с помощью носимого дозатора в виде ППИИ и 84 человека находились на интенсифицированной инсулинотерапии в виде МПИИ. По возрасту, длительности диабета и уровню гликированного гемоглобина группы были сопоставимы в каждом из триместров беременности ($p>0,05$).

Стабильность почечных цитомембран оценивалась по экскреции ЭА и ФЛ с суточной мочой в каждом триместре.

Количественное определение свободного ЭА в моче осуществляли по реакции с бензохиноном в модификации Г.В. Барсегяна: для исследования к 0,2 мл биологической жидкости (моча) прибавляли 3 мл 96% спирта для осаждения белка, затем полученный состав центрифугировали при 2000 оборотах в течение 15 минут. Далее к надосадочной жидкости добавляли 0,1 мл раствора парабензохинона. Полученную смесь доливали спиртом до 5 мл и после тщательного перемешивания помещали пробирки на 1,5 часа в термостат (37°). Полученный комплекс парабензохиноин-ЭА приобретает красновато-оранжевый цвет. Окраска измеряется на ФЭК при синем светофильтре по сравнению с контролем.

Количественное определение липоидного фосфора в моче (Ед/мл) по методике биотеста «Лахема» основано на взаимодействии фосфорной кислоты в кислой среде с ванадатом и молибдатом аммония с образованием фосфорнованадиемолибденовой кислоты желтого цвета. Содержание липоидного фосфора определяли по осадку после его минерализации: к осадку после осаждения белков добавляли 50 мл минерализационной смеси (2 мл дистиллированной воды смешивают с 16 мл хлорной кислоты, 70% натрия гидроксида ч.д.а., 2 мл азотной кислоты, 65% натрия гидроксида ч.д.) и стеклянный шарик, затем осторожно нагревали на воздушной бане до тех пор, пока осадок не отделялся от дна. Потом содержимое пробирки нагревали до умеренного кипения до тех пор, пока раствор не обесцветится и не появится белый дым хлорной кислоты. Раствору давали остыть, добавляли 2,5 мл раствора для определения липоидного фосфора: в 50 мл аммония молибдата (60 ммоль/л в 55 мл) растворяли 0,2 гидроксида натрия; полученный раствор смешивали с реактивом аммония ванадата (2 ммоль/л в 50 мл), разбавляли дистиллированной водой в соотношении 1:1, добавляли 2 мл дистиллированной воды и перемешивали. Спустя 5 минут измеряли оптическую плотность пробы (А3) против контрольного раствора (А2) (0,2 мл минерализационной смеси и 2,5 мл раствора для определения липоидного фосфора (см. выше) смешивают с 2,3 мл дистиллированной воды). Раствор сравнения готовили согласно инструкции. Расчет осуществлялся по формуле:

Фосфор липоидный (ммоль/л) = $2,5 \times 1,39 \times A3 / A2$.

В контрольную группу вошли 18 здоровых женщин, сопоставимые по возрасту с группой больных СД1, на соответствующих сроках беременности.

Исходы беременности проанализированы у 52 пациенток с СД1, разделенные в зависимости от способа введения инсулина на 2 группы (по 26 человек). По возрасту, длительности диабета и уровню гликированного гемоглобина все группы были сопоставимы в каждом из триместров беременности ($p > 0,05$). В группе с родоразрешением на сроке 38–40 недель было проанализировано также состояние новорожденных. По возрасту матери, длительности диабета, степени компенсации и стадии диабетической нефропатии группы

были сопоставимы ($p > 0,05$). Возраст родильниц в группе на МПИИ составил 26,0 (24,0; 29,0) лет, на ППИИ – 26,5 (24,3; 29,8) лет ($p = 0,8$). Длительность диабета в группе родильниц на МПИИ была 5,5 (2,3; 9,0) лет, на ППИИ – 7,0 (3,3; 14,0) лет ($p = 0,2$). В группе на МПИИ HbA_{1c} составил 6,9% (6,2; 7,4), на ППИИ – 5,2% (4,7; 6,2) ($p = 0,1$). ДН у беременных с СД1, родивших на сроке 38–40 недель, отсутствовала, или имелись лишь начальные признаки.

Пациенты подписывали информированное согласие на участие в исследовании.

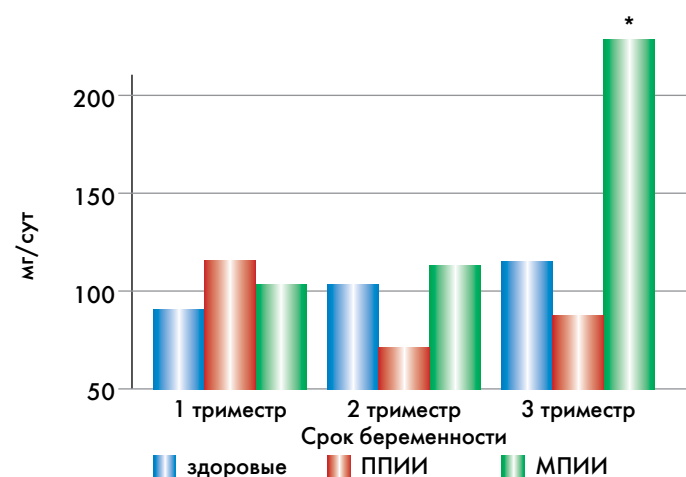
Для математической обработки полученных результатов были использованы методы описательной и непараметрической статистики.

Результаты и их обсуждение

В группе на ППИИ в первом триместре обследованы 4 пациентки с нормальной суточной экскрецией альбумина (НАУ), 2 беременных – с микроальбуминурией (МАУ); во втором триместре НАУ наблюдалась у 10 пациенток, МАУ – у 2 беременных, протеинурия (ПУ) – у 5 больных; в третьем триместре с НАУ было 10 человек, с МАУ – 4 пациентки, с ПУ – 5 больных. В группе на МПИИ в 1-м триместре обследовано 28 пациенток с НАУ, с МАУ – 15 беременных, с ПУ – 10 больных, во 2-м триместре: НАУ – 20 человек, МАУ – 12 больных, ПУ – 9 пациенток, в 3-м триместре: НАУ – 18 женщин, МАУ – 8 беременных, ПУ – 9 больных.

Суточная экскреция ЭА и суточная экскреция ФЛ с мочой у здоровых женщин по мере увеличения срока беременности не изменялись, что свидетельствовало о стабильности почечных цитомембран ($H = 1,17$, $p > 0,05$ и $H = 0,00$, $p > 0,05$ соответственно).

Показатели стабильности цитомембран почек у беременных на ППИИ соответствовали таковым у здоровых беременных ($p > 0,05$) на протяжении всей беременно-



* – $p < 0,05$ в сравнении со здоровыми беременными и беременными с СД1 на ППИИ

Рис. 1. Суточная экскреция ЭА с мочой (мг/сут) при ДН на стадии МАУ в зависимости от способа введения инсулина.

Таблица 1

Сроки родоразрешения в зависимости от способа введения инсулина и уровня суточной экскреции альбумина с мочой

Способ введения инсулина	Родоразрешение на сроке 38–40 недель, % (n)			Досрочное родоразрешение, % (n)		
	НАУ	МАУ	ПУ	НАУ	МАУ	ПУ
ППИИ, n=26	93,3 (n=14)	50,0 (n=1)	22,2 (n=2)	6,67 (n=1)	50 (n=1)	77,78 (n=7)
МПИИ, n=26	78,57 (n=11)	-	-	21,43 (n=3)	100 (n=5)	100 (n=7)

Таблица 2

Состояние детей, рожденных в срок у больных СД1 в зависимости от способа введения инсулина у матери

Показатель	ППИИ, n=18	МПИИ, n=14	p
Вес плода при рождении, г	3060,0 (2900,0; 3707,5)	3615,0 (3512,5; 4142,5)	0,01
Оценка по шкале Апгар, баллы	7,8 (7,5; 8,5)	7,5 (7,5; 8,0)	0,4
Необходимость в реанимационных мероприятиях, %	-	20	-
Гипогликемии у детей, %	22,2	64,3	0,04

сти независимо от уровня суточной экскреции альбумина с мочой. В группе пациенток на МПИИ с НАУ независимо от срока беременности различий по сравнению с группой контроля также не выявлено ($p>0,05$). При введении инсулина в режиме МПИИ на стадии МАУ в 3-м триместре выявлено повышение экскреции ЭА как по сравнению со здоровыми ($U=8,00$, $p=0,012$), так и по сравнению с группой на ППИИ с аналогичной стадией нефропатии ($U=2,00$, $p=0,033$), что указывает на дестабилизацию почечных цитомембран на данном сроке беременности при введении инсулина с помощью шприц-ручек (рис. 1).

У пациенток с ПУ в группе на МПИИ в 3-м триместре также повышен показатель дестабилизации мембран нефроцитов – экскреция ФА с суточной мочой ($U=27,5$, $p=0,03$ и $U=22,00$, $p=0,07$ у пациенток МПИИ и ППИИ соответственно), что может указывать на большую стабильность цитомембран почек у пациенток на ППИИ даже при протеинурической стадии нефропатии.

В группе НАУ на ППИИ доносили беременность до срока 38–40 недель 93,33% (14 человек), досрочное родоразрешение применялось у 6,67% (1 женщина); на МПИИ доносивших беременность до срока 38–40 недель было 78,57% (11 человек), досрочно родоразрешили 21,43% (3 женщины). В группе МАУ на ППИИ беременность в срок завершилась у одной женщины из 2, у второй – досрочно на сроке 34 недели; в группе на МПИИ все беременности завершены досрочно – 100% (5 человек). В группе ПУ на ППИИ родоразрешение в срок отмечено у 2 человек, что составляет 22,22%, досрочное – у 77,78% (7 человек); на МПИИ все беременности завершены досрочным родоразрешением – 100% (7 пациенток) (табл. 1).

При досрочном родоразрешении в группе пациенток на помпе медиана срока гестации составила 34,0 (33,0; 36,0) недель, а в группе пациенток на интенсифицированной инсулинотерапии – 30,0 (25,0; 36,0) недель, хотя статистически значимой разницы между этими показателями нет ($p=0,16$).

Полученные результаты позволяют сделать вывод о том, что применение инсулиновой помпы позволяет улучшить исходы беременности и увеличить продолжи-

тельность срока гестации даже при тяжелой протеинурической стадии нефропатии.

В группе женщин на МПИИ вес ребенка при рождении был статистически значимо выше, чем в группе детей от матерей, получавших ППИИ ($p=0,01$). По шкале Апгар дети в обеих группах не отличались ($p=0,4$). Необходимость в реанимационных мероприятиях новорожденных в группе на МПИИ встречалась в 20% случаев и была связана с асфиксией плода. В группе на ППИИ реанимационные мероприятия не понадобились ни одному ребенку. Гипогликемии у детей, рожденных от матерей, использовавших режим МПИИ, встречались значимо чаще у детей, чьи матери применяли ППИИ ($p=0,04$) (табл. 2).

Выводы

При введении инсулина с помощью носимого дозатора в режиме ППИИ на фоне беременности стабильность почечных цитомембран сохраняется при любой исходной стадии ДН. При введении инсулина в режиме МПИИ наблюдается дестабилизация почечных цитомембран в третьем триместре уже при начальных признаках нефропатии – на стадии МАУ.

Исходы беременности у больных СД1 улучшаются при использовании инсулиновой помпы даже при тяжелой протеинурической стадии нефропатии: улучшаются сроки вынашивания, уменьшаются проявления диабетической фетопатии в виде макросомии и гипогликемии при рождении, отсутствует необходимость в реанимационных мероприятиях.

Стабильность почечных цитомембран в течение беременности и улучшение ее исходов у больных СД1 с введением инсулина в режиме ППИИ в сравнении с режимом МПИИ при сопоставимых уровнях гликированного гемоглобина, длительности диабета и стадии ДН, вероятнее всего, объясняется присущей введению инсулина с помощью носимого дозатора меньшей вариабельностью суточной гликемии и увеличением времени нормогликемии в течение суток [13, 20].

Авторы декларируют отсутствие двойственности интересов, связанных с рукописью.

Список литературы

1. Cornelis T, Odutayo A, Keunen J, Hladunewich M. The kidney in normal pregnancy and preeclampsia. *Semin Nephrol.* 2011 Jan; 31(1):4-14. DOI: 10.1016/j.seminephrol.2010.10.002.
2. Reece EA, Coustan DR, Hayslett JP, Holford T, Coulehan J, O'Connor TZ, Hobbins JC. Diabetic nephropathy. Pregnancy performance and fetomaternal Outcome. *Am J Obstet Gynecol.* 1988 Jul; 159 (1):56-66.
3. Maksimova OV. Osobennosti lipidnogo sostava eritrotsitarnykh membran u bol'nykh sakharnym diabetom. *Probl endokrinol.* 1989; (2):14-18.
4. Nelaeva AA. Klinikometabolicheskie osobennosti membrannykh narusheniy elementov krovi u bol'nykh insulinozavisimym sakharnym diabetom [Dissertation]. — Tyumen', 1997. 40 p.
5. Aleksandrova EA. Sostoyanie membran trombocitov u bol'nykh sakharnym diabetom 1 tipa v zavisimosti ot stadii diabeticheskoy nefropatii. [Dissertation]. Tyumen', 2002. 18 p.
6. Berdichevskiy BA, Ivanov VV, Ovchinnikov AA. Sostoyanie membranodestabiliziruyushchikh protsessov u patsientov c khronicheskim obstrukivnym pielonefritom. *Nauchnyy vestnik TGMA «Aktual'nye voprosy urologii».* 2001; (2).
7. Ignatova MS. Problemy i sostoyanie pochechnykh membran pri nefropatiyakh u detey. In: *Problemy membrannoy patologii v pediatrii.* 1984; 80-89.
8. Vel'tishchev YuE. Kletochnye membrany i patologiya detskogo vozrasta. In: *Problemy membrannoy patologii v pediatrii.* 1984; 5-9.
9. Vel'tishchev YuE, Yur'eva EA, Musaev MA, Shemanova GF. Fosfolipazy cheloveka v norme i pri patologii. *Voprosy med. khimii.* 1981; (4):441-449.
10. Gribanov GA. Osobennosti struktury i biologicheskaya rol' lizofosfolipidov. *Voprosy med. khimii.* 1991; 37 (4):2-10.
11. Maksina AG, Daynyak BA, Troitskaya SYu, Fedotova EA. Biofizicheskie kharakteristiki lipidnogo bisloya membran eritrotsitov pri sakharnom diabete [Conference materials]. *Materialy IV Vserossiyskogo kongressa endokrinologov. Aktual'nye problemy sovremennoy endokrinologii.* Sankt-Peterburg. 2001; 118.
12. Tsvettsikh VE. Klinikopatogeneticheskaya rol' narusheniy strukturnofunktsional'noy organizatsii kletochnykh membran u bol'nykh khronicheskim pielonefritom [Dissertation]. Perm', 1989. 18 p.
13. Demidova IYu, Arbatskaya NYu, Mel'nikova EP. Selection of insulin therapy method in pregnant women with type 1 diabetes mellitus. *Farmateka.* 2008; 17 (171):76-82.
14. Guilhem I, Balkau B, Lecordier F, Malecot JM, Elbadii S, Leguerrier AM, Poirier JY, Derrien C, Bonnet F. Insulin pump failures are still frequent: a prospective study over 6 years from 2001 to 2007. *Diabetologia.* 2009; (53):2662-2664.
15. Arbatskaya N, Ignatova N, Melnikova E. Effectiveness and safety of CSII during pregnancy. 5th International symposium on Diabetes and Pregnancy. 2008 March 26-28. Italy, Sorrento. Abstract book:255.
16. Tiselko A, Potin V, Borovik N. Continuous subcutaneous insulin infusion (CSII), continuous glucose monitoring (CGM) in type 1 diabetes mellitus (DM1) patients during pregnancy and delivery. The 6th International Symposium on Diabetes and Pregnancy (DIP 2011). Salzburg, Austria, March 2011; Abstr. 332.
17. Esayan R, Degtyareva E, Shestakova M. Insulin pump therapy in patients with type 1 diabetes mellitus during pregnancy and labor. The 6th International Symposium on Diabetes and Pregnancy (DIP 2011). Salzburg, Austria, March 2011; Abstr. 514.
18. Ansaldi E, Balbo M, Carratta L, Trifoglio O. Insulin pump during labour and delivery: a preliminary experience. The 6th International Symposium on Diabetes and Pregnancy (DIP 2011). Salzburg, Austria, March 2011; Abstr. 369.
19. Webster D, Ulahannan T. Review of pregnancy outcomes in diabetic women on continuous subcutaneous. The 6th International Symposium on Diabetes and Pregnancy (DIP 2011). Salzburg, Austria, March 2011; Abstr. 351.
20. Antsiferov MB, Koteschkova OM, Kleymenova SA. Continuous subcutaneous insulin infusion: effective method for control of type 1 diabetes mellitus. *Farmateka.* 2010; (16):38-45.

Алиметова Зульфия Раисовна

врач-эндокринолог, ГУЗ Республиканская клиническая больница, Казань

E-mail: alzburg@mail.ru

Валеева Фарида Вадутовна

д.м.н., профессор, зав. курсом эндокринологии кафедры госпитальной терапии, ГОУ ВПО Казанский государственный медицинский университет, Казань