

+++++
+++++
+++++
+++++
+++++
+++++Е.В. МИШАРИНА¹, М.И. ЯРМОЛИНСКАЯ^{1,2}, Н.В. БОРОВИК³**АЛГОРИТМЫ ПОДГОТОВКИ К ПРОГРАММАМ
ВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ РЕПРОДУКТИВНЫХ ТЕХНОЛОГИЙ
У ПАЦИЕНТОК С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 1 ТИПА**¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта»,
Санкт-Петербург²ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова»
Минздрава России, Санкт-Петербург³Многопрофильная клиника Сестрорецкая, Санкт-ПетербургE.V. MISHARINA¹, M.I. YARMOLINSKAYA^{1,2}, N.V. BOROVIK³**ALGORITHMS OF PREPARATION FOR ART PROGRAMS
IN PATIENTS WITH TYPE 1 DIABETES MELLITUS**¹D.O. Ott Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology,
Department of Gynecology and Endocrinology, St. Petersburg²I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, Ministry of Health of Russia, St. Petersburg³Sestroretsk Multidisciplinary clinic, St. Petersburg

Сахарный диабет (СД) – одно из самых распространенных хронических заболеваний у женщин фертильного возраста. В Российской Федерации на 01.01.2021 г., по данным национального регистра, численность пациентов с СД, находящихся на диспансерном учете, составила 4799 552 человек (3,23% населения РФ), из них 265,4 тыс. человек (5,5%) имеют СД 1 типа [1].

Доказано, что высокий уровень глюкозы в крови и гликированного гемоглобина (HbA1c) во время беременности повышают риски осложнений течения беременности и исхода родов как у матери, так и у ребенка, увеличивая частоту невынашивания беременности, преэклампсии, преждевременных родов, оперативного родоразрешения и диабетической фетопатии, в особенности врожденных пороков развития (ВПР) [2]. За последние два десятилетия отмечается негативная тенденция к увеличению индекса массы тела у пациентов с СД 1 типа. Это связано не только с неправильным питанием и ограничением физической активности вследствие боязни гипогликемических состояний, но и с хронической передозировкой инсулина. Распространенность избыточного веса и ожирения у пациентов с СД 1 типа репродуктивного возраста достигает 50–60% [3, 4]. Ожирение является независимым фактором ВПР плода, особенно пороков сердца. Частота дефектов межпредсердной и межжелудочковой перегородок, открытого артериального протока, транспозиции магистральных сосудов увеличивается параллельно индексу массы тела [5, 6]. Планирование беременности при СД 1 типа существенно улучшает исходы беременности и родов [7–11] и позволяет снизить риск не только ВПР, но и перинатальной смертности и неонатальной заболеваемости, а также является экономически оправданным [12, 13].

Алгоритмы подготовлены в рамках темы ФНИ № 1021062812154-3-3.2.2.

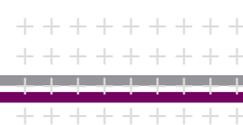
Таблица 1. Влияние прегравидарной подготовки на исходы беременности у пациенток с прегестационным сахарным диабетом

Murphy H.R. et al., 2021 [9]	Гликемия матери и индекс массы тела являются ключевыми модифицируемыми факторами риска. Необходимы изменения в тактике ведения пациенток с прегестационным сахарным диабетом (ПГСД) во всех клиниках и проведение своевременной прегравидарной подготовки у пациенток с сахарным диабетом
NICE, 2015 [14]	Начиная с подросткового возраста всех девочек с СД необходимо информировать о необходимости планирования беременности и достижения стойкой компенсации сахарного диабета до зачатия. Основной задачей центров, где работают специализированные бригады медиков, является подготовка женщин к беременности. Прегравидарная подготовка (ПГП) должна способствовать оптимизации гликемического контроля, включать назначение адекватных доз фолиевой кислоты и замену запрещенных при беременности препаратов на лекарственные средства, разрешенные при беременности
Wahabi H.A. et al., 2020 [7]	ПГП у женщин с ПГСД существенно улучшает исходы беременности и родов, так как способствует целевой гликемии и снижению уровня гликированного гемоглобина А1с (HbA1c) в I триместре, более ранней постановке на учет по ведению беременности, снижению частоты ВПР плода и преждевременных родов. Прием фолиевой кислоты в рамках ПГП является эффективным в профилактике ВПР у плодов. Снижение HbA1c на один процент способствует значительному уменьшению риска ВПР, частота неблагоприятных исходов беременности увеличивается вместе с ростом уровня HbA1c
Peterson C. et al., 2015 [15]	В группе пациенток с СД 1 типа, которым была проведена ПГП, гликемический контроль в I триместре был значительно лучше, частота ВПР, синдрома задержки развития плода, преждевременных родов ниже, что привело к снижению показателя перинатальной смертности на 54%, по сравнению с группой женщин, не планировавших беременность
Тиселько А.В., 2019 [16]	Использование новейших технологий в лечении СД дает максимальный эффект при освоении навыков их использования с этапа ПГП
Egan A.M. et al., 2016 [17]	ПГП значительно снижает риск дистоции плечиков: из 149 родов у женщин с прекоцепционной подготовкой, дистоции не было ни в одном случае, в отличие от 265 женщин без ПГП, у которых в 6 случаях встретилось данное осложнение

Наступление беременности нежелательно при:

- уровне HbA1c >7,0%;
- суточной протеинурии $\geq 3,0$ г;
- уровне креатинина в сыворотке крови >120 мкмоль/л, расчетной скорости клубочковой фильтрации <60 мл/мин/1,73 м²;
- неконтролируемой артериальной гипертензии;
- пролиферативной ретинопатии и макулопатии до проведения лазерной коагуляции сосудов сетчатки;
- ишемической болезни сердца;
- тяжелой гастроэнтеропатии: гастропареза, диареи;
- наличии острых и обострении хронических инфекционно-воспалительных заболеваний [18].

Наиболее высокая эффективность лечения СД во время беременности отмечена в специализированных центрах, где женщины с различными типами диабета находятся под наблюдением врачей нескольких специальностей: эндокринолога, акушера-гинеколога, нефролога, офтальмолога и перинатолога. На базе отдела гинекологии и эндокринологии ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д.О. Отта» с 1962 г. основан и функционирует специализированный центр по планированию и ведению беременности у пациенток с СД. Разработан эффективный алгоритм наблюдения пациенток с СД 1 типа. Амбулаторно женщины посещают эндокринолога и акушера-гинеколога на этапе планирования беременности с частотой 1 раз в месяц, до 30-й недели беременности – 1 раз в 2 недели, после 30-й недели еженедельно [19].



Среди факторов, которые способствуют благоприятному течению беременности у пациенток с СД 1 типа, можно выделить следующие:

- достижение нормогликемии с момента дебюта заболевания и на всем его протяжении, что позволяет минимизировать риски и выраженность сосудистых осложнений диабета и способствует сохранению репродуктивного здоровья;
- планирование беременности;
- введение более строгих критериев компенсации СД, приближенных к физиологическим;
- использование высокоочищенных генно-инженерных инсулинов человека и аналогов инсулина, имеющих более физиологический фармакодинамический профиль;
- внедрение помповой инсулинотерапии, непрерывного мониторирования гликемии, флеш-мониторинга;
- тщательное дородовое наблюдение;
- оптимизация неонатального ухода.

Начиная с периода полового созревания необходимо информировать пациенток о рисках незапланированной беременности и важности проведения прегравидарной подготовки при сахарном диабете. На этапе планирования беременности всем больным СД 1 типа рекомендовано обучение в «Школе для пациентов с сахарным диабетом» с целью достижения целевых уровней гликемического контроля за 3–4 месяца до зачатия:

- глюкоза плазмы натощак, перед едой, на ночь, ночью $<6,1$ ммоль/л;
- глюкоза плазмы через 2 часа после еды $<7,8$ ммоль/л;
- $HbA1c <6,5\%$ [18]. Уровень $HbA1c <6,5\%$ с этапа ППП связан с самым низким риском врожденных аномалий, преэклампсии и преждевременных родов [20, 21].

Также в перечень мероприятий по планированию беременности при СД входят следующие [18, 19].

- Оценка состояния глазного дна. Комплексное офтальмологическое обследование с биомикроскопией глазного дна с медикаментозно расширенным зрачком для оценки стадии ретинопатии и при необходимости проведение достаточной лазерной коррекции сетчатки с достижением стойкого эффекта, что минимизирует риск прогрессирования диабетической ретинопатии во время беременности.
- Оценка стадии хронической болезни почек (ХБП), при необходимости консультация нефролога. При наличии ХБП имеется повышенный риск преэклампсии, преждевременных родов, оперативного родоразрешения, синдрома задержки внутриутробного развития плода [22–24]. С нефропротективной целью рекомендован прием ингибиторов АПФ или блокаторов рецепторов ангиотензина II при ХБП не менее 6 месяцев до предполагаемого зачатия.
- Достижение целевого значения артериального давления не более 130/80 мм рт. ст., при артериальной гипертензии заблаговременный перевод с фетотоксичных препаратов – ингибиторов АПФ, блокаторов рецепторов ангиотензина II на разрешенную во время беременности антигипертензивную терапию (метилдопа, блокаторы кальциевых каналов, $\beta 1$ - селективные адреноблокаторы).
- Обучение больных методам саморегуляции диабета. В случаях планируемого применения программ ВРТ заблаговременный перевод на постоянную подкожную инфузию инсулина и обучение навыкам помповой инсулинотерапии с целью уменьшения вариабельности гликемии в протоколах ЭКО и во время беременности, мотивации на ежедневный частый самоконтроль гликемии (не реже 7 раз в сутки), обучения особенностям изменения потребности в инсулине во время протокола ЭКО, во время беременности, в родах и послеродовом периоде.
- Кардиологическое обследование (ЭКГ, эхокардиография, мониторинг артериального давления) у больных с продолжительностью заболевания более 10 лет для исключения ишемической болезни сердца и автономной нейропатии.
- Определение в крови уровней свободного тироксина, тиреотропного гормона (ТТГ) и аутоантител к тиреоидной пероксидазе для выявления аутоиммунного тиреоидита (АИТ), нередко сопутствующего СД 1 типа, и своевременного назначения препаратов левотироксина при обнаружении гипотиреоза. При АИТ резервы щитовидной железы снижены и более вероятно развитие гипотиреоза во время беременности. При наличии манифестного (уровень ТТГ более 10,0 мЕд/л) и субклинического гипотиреоза (уровень ТТГ более 4,0 мЕд/л и повышенный титр антител к тиреопероксидазе) рекомендован прием препаратов левотироксина с этапа ППП. Целью лечения будет являться уровень ТТГ стабильно ниже 2,5 мЕд/л [25]. При контролируемой гиперстимуляции яичников в протоколах ЭКО отмечается повышение уровня ТТГ и снижение уровня свободного Т4.
- Санация очагов хронической инфекции, часто сопутствующей СД 1 типа.
- Назначение фолиевой кислоты в дозе 400–800 мкг/с за 2 месяца до предполагаемого зачатия с целью снижения риска диабетической эмбриопатии. Более высокие дозы – 5 мг/сут., рекомендованные в США, Великобритании и некоторых других странах [15], в РФ назначаются только по показаниям (гипергомоцистеинемия и др.)

- Генетическое консультирование при наличии ВПР плода в анамнезе, в случае СД 1 типа у супруга. Риск развития СД 1 типа у ребенка в течение жизни: около 2% – при СД 1 типа у матери, около 6% – при СД 1 типа у отца, 30–35% – при СД 1 типа у обоих родителей.
- Отказ от вредных привычек.
- На весь период ПГП необходима надежная и эффективная контрацепция.

По достижении идеальной компенсации СД, после стабилизации диабетических микрососудистых осложнений, обучения в школе «Сахарный диабет и беременность» и коррекции сопутствующих заболеваний возможно наступление беременности.

Учитывая негативное влияние гипергликемии на репродуктивное здоровье женщины, растущее число женщин как с СД, так и с бесплодием, вопрос применения экстракорпорального оплодотворения у женщин с СД 1 типа представляется как никогда актуальным.

На данный момент в развитых странах число детей, рожденных после ЭКО, составляет от 1 до 3% от общего числа родившихся [26]. Однако по-прежнему больные СД 1 типа нечасто попадают в поле зрения врачей-гинекологов, занимающихся лечением бесплодия с применением вспомогательных репродуктивных технологий. Улучшение качества лечения СД 1 типа, введение в практику интенсивной инсулинотерапии, постоянной подкожной инфузии инсулина и адекватного контроля гликемии в последние два десятилетия оказали положительное действие на показатели фертильности у больных СД 1 типа. Однако у части пациенток с СД 1 типа наблюдаются ановуляция, непроходимость маточных труб, мужской фактор бесплодия и другие причины бесплодия, требующие стимуляции овуляции и/или ЭКО. При выполнении ЭКО у женщин с СД 1 типа необходимо руководствоваться приказом Министерства здравоохранения РФ от 31 июля 2020 г. №803н «О порядке использования вспомогательных репродуктивных технологий, противопоказаниях и ограничениях к их применению» [27], клиническими рекомендациями «Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом» Министерства здравоохранения РФ (2021) [18].

У женщин с СД 1 типа, планирующих ЭКО, ПГП особенно важна. Есть данные, что гипергликемия оказывает негативное влияние на созревание и развитие ооцитов, а также эмбриона [28–30]. Как следствие, мы можем ожидать снижения числа успешных попыток ЭКО при некомпенсированном сахарном диабете. У женщин с СД 1 типа, планирующих беременность, риск неблагоприятных исходов беременности и родов снижается как минимум вдвое [31].

В Приказе Министерства здравоохранения № 803н от 31 июля 2020 г. «О порядке использования репродуктивных технологий, противопоказаниях и ограничениях к их применению» указывается, что выполнение ЭКО является возможным при неэффективном лечении бесплодия в течение 12 месяцев при возрасте женщины до 35 лет или в течение 6 месяцев при возрасте 35 лет и более. Это особенно важно для пациенток с СД 1 типа, у которых длительное течение заболевания нередко сопровождается развитием сосудистых осложнений. С учетом того, что длительность периода планирования беременности зависит от степени компенсации СД и в среднем составляет 6–9 месяцев, это требует от врача и пациентки реализации репродуктивных задач как можно раньше.

В Приказе № 803н перечислены осложнения СД, при которых применение вспомогательных репродуктивных технологий противопоказано [27].

Наименование заболевания	Форма, стадия, степень, фаза заболевания	Код заболевания по МКБ-10	Примечание
Сахарный диабет	Все формы	E10-E14.0 .0 с комой .1 с кетоацидозом	
	С терминальной почечной недостаточностью на заместительной почечной терапии при невозможности трансплантации почки	.2+ с поражением почек	Применение ВРТ возможно после трансплантации почки
	Все формы	3+С с поражением глаз	

- Особенностью подготовки у больных СД 1 типа, планирующих применение ВРТ, является достижение целевых показателей гликемии и HbA1c.
- Обязательным условием является комплексная ПГП. На этом этапе целесообразны перевод на постоянную подкожную инфузию инсулина (ППИИ), обучение навыкам помповой инсулинотерапии с целью

минимизации вариабельности гликемии на фоне проведения овариальной стимуляции и гормональной поддержки посттрансфертного периода [32].

- Пациентки должны находиться под наблюдением эндокринолога, так как в ходе стимуляции суперовуляции за счет дополнительной гормональной нагрузки отмечается выраженная вариабельность гликемии, требующая изменения режима и доз ППИИ.

Влияние протоколов ЭКО на уровень гликемии у больных СД 1 типа мало освещено в литературе. Есть данные, свидетельствующие о тенденции к гипергликемии в протоколах ЭКО у женщин, не имеющих нарушений углеводного обмена (преддиабет и СД) [33]. Согласно нашим данным, суточная доза инсулина в протоколах ЭКО увеличивается на 15–25% [34]. Отмечается увеличение болюсных доз инсулина в вечерние часы, что является характерным для пациенток с прегестационным СД (СД 1 и 2 типа), получающих препараты прогестерона [34]. Следует отметить, что при ведении протоколов ЭКО, у пациенток с СД 1 типа репродуктологи в протоколах ВРТ все чаще используют сегментированные циклы, что позволяет исключить неизбежные изменения суточной потребности в инсулине в процессе стимуляции суперовуляции за счет дополнительной гормональной нагрузки и выполнить перенос эмбрионов на фоне хорошей компенсации углеводного обмена.

В одном из исследований было показано, что применение микронизированного прогестерона не ассоциировано с повышением уровня гликемии в течение суток и уровня гликированного гемоглобина [35]. У больных СД 1 типа, применявших перорально дидрогестерон, отмечено повышение содержания глюкозы натощак и, в меньшей степени, постпрандиального ее уровня, что явилось основанием для увеличения суммарной дозы инсулина короткого и продленного действия [35].

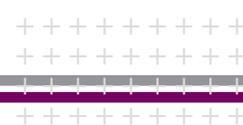
Другим важным аспектом является то, что часто результатом ЭКО становится многоплодная беременность, которая сама по себе является фактором риска неблагоприятных исходов. В Приказе № 803н оговаривается допустимость переноса в полость матки не более 2 эмбрионов; пациенткам с отягощенным акушерским анамнезом и патологией матки показан селективный перенос 1 эмбриона. У больных СД 1 типа важно исключить возможность развития многоплодной беременности, так как это может значительно повысить риски развития акушерских осложнений во время беременности и родов.

Таким образом, основными условиями к проведению ВРТ у больных СД 1 типа является полноценная прегравидарная подготовка: достижение физиологических показателей гликемии до протокола ЭКО, своевременная и адекватная оценка наличия микрососудистых и макрососудистых осложнений, достижение нормальной массы тела и контроль гипертензивных нарушений разрешенными при беременности препаратами. Использование современных методов лечения у женщин с СД 1 типа, таких как ППИИ, применение аналогов инсулина ультракороткого действия, непрерывного мониторинга гликемии или флэш-мониторинга, делает метод ВРТ эффективным и безопасным и позволяет женщинам с бесплодием и СД 1 типа на фоне совместного наблюдения акушера-гинеколога и эндокринолога, своевременной коррекции гликемии и профилактики осложнений успешно выносить беременность и родить здоровых детей.

Литература/References

1. Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К., Железнякова А.В., Исаков М.А. Эпидемиологические характеристики сахарного диабета в Российской Федерации: клиничко-статистический анализ по данным Федерального регистра сахарного диабета на 01.01.2021. Сахарный диабет. 2021; 24(3): 204–11. [Dedov I.I., Shestakova M.V., Vikulova O.K., Zheleznyakova A.V., Isakov M.A. Epidemiological characteristics of diabetes mellitus in the Russian Federation: clinical and statistical analysis according to the federal diabetes register data of 01.01.2021. Diabetes Mellitus. 2021; 24(3): 204–21 (in Russian)]. <https://doi.org/10.14341/DM12759>.
2. Guerin A., Nisenbaum R., Ray J.G. Use of Maternal GHb Concentration to Estimate the Risk of Congenital Anomalies in the Offspring of Women with Prepregnancy Diabetes. Diabetes Care. 2007; 30(7): 1920–5. <https://doi.org/10.2337/dc07-0278>.
3. Pinhas-Hamiel O., Levek-Motola N., Kaidar K. et al. Prevalence of overweight, obesity and metabolic syndrome components in children, adolescents and young adults with type 1 diabetes mellitus. Diabetes Metab Res Rev. 2015; 31: 76–84.
4. Driscoll K.A., Corbin K.D., Maahs D.M. et al. Biopsychosocial Aspects of Weight Management in Type 1 Diabetes: a Review and Next Steps. Curr Diab Rep. 2017; 17(8): 58.
5. Zhu Y., Chen Y., Feng Y., Yu D., Mo X. Association between maternal body mass index and congenital heart defects in infants: A meta-analysis. Congenit Heart Dis. 2018; 13(2): 271–81.

6. *Persson M., Razaz N., Edstedt Bonamy A.K., Villamor E., Cnattingius S.* Maternal Overweight and Obesity and Risk of Congenital Heart Defects. *J Am Coll Cardiol.* 2019; 73(1): 44-53.
7. *Wahabi H.A., Fayed A., Esmail S.* et al. Systematic review and meta-analysis of the effectiveness of pre-pregnancy care for women with diabetes for improving maternal and perinatal outcomes. *PLoS One.* 2020; 15: e0237571. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0237571>.
8. *Ornoy A., Becker M., Weinstein-Fudim L., Ergaz Z.* Diabetes during Pregnancy: A Maternal Disease Complicating the Course of Pregnancy with Long-Term Deleterious Effects on the Offspring. A Clinical Review. *Int J Mol Sci.* 2021; 22(6): 2965. <https://doi.org/10.3390/ijms22062965>.
9. *Murphy H.R., Howgate C., O'Keefe J.* et al. Characteristics and outcomes of pregnant women with type 1 or type 2 diabetes: a 5-year national population-based cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2021; 9(3): 153-64. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(20\)30406-X](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(20)30406-X).
10. *Айламазян Э. К., Боровик Н.В., Потин В.В., Тиселько А.В.* Подготовка женщин с сахарным диабетом к беременности. *Доктор.Ру.* 2014; 12(100): 34-8. [Ailamazian E.K., Borovik N.V., Potin V.V., Tiselko A.V. Preparing women with diabetes for pregnancy. *Doctor.Ru. Gynecology Endocrinology.* 2014; 12(100): 34-8. (in Russian)].
11. *Ludvigsson J.F., Neovius M., Söderling J.* et al. Periconception glycaemic control in women with type 1 diabetes and risk of major birth defects: population based cohort study in Sweden. *BMJ.* 2018; 362: k2638. <https://doi.org/10.1136/bmj.k2638>.
12. *Schaefer-Graf U., Napoli A., Nolan C.J.* Diabetes in pregnancy: a new decade of challenges ahead. *Diabetologia.* 2018; 61(5): 1012-21. <https://doi.org/10.1007/s00125-018-4545-y>.
13. *Wahabi H.A., Alzeidan R.A., Esmail S.A.* Pre-pregnancy care for women with pre-gestational diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *BMC Public Health.* 2012; 12: 792. <https://doi.org/10.1186/1471-2458-12-792>.
14. NICE. Diabetes in pregnancy: management of diabetes and its complications from preconception to the postnatal period. 2015; Available at <https://www.nice.org.uk/guidance/ng3>. Last accessed 1 June 2015.
15. *Peterson C., Grosse S.D., Li R., Sharma A.J., Razzaghi H., Herman W.H.* et al. Preventable health and cost burden of adverse birth outcomes associated with pregestational diabetes in the United States. *Am J Obstet Gynecol.* 2015; 212(1): 74e1-9. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2014.09.009>.
16. *Тиселько А.В.* Сахарный диабет 1 типа и беременность: оценка variability гликемического профиля как основа стратегии инсулинотерапии: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Санкт Петербург; 2018. Доступно по: https://vmeda.mil.ru/upload/site56/document_file/3uQ3oKxJNZ.pdf. Ссылка активна на 14.01.2022. [Tisel'ko A.V. Tiselko A.V. Type 1 diabetes mellitus and pregnancy: assessment of the variability of the variability of the strategy of insulin therapy [dissertation abstract]. Saint Petersburg, 2018. (in Russian). Available at: https://vmeda.mil.ru/upload/site56/document_file/3uQ3oKxJNZ.pdf. (cited 14.01.22)].
17. *Egan A.M., Danyliv A., Carmody L., Kirwan B., Dunne F.P.* A Prepregnancy Care Program for Women with Diabetes: Effective and Cost Saving. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016; 101:1807-15. <https://doi.org/10.1210/jc.2015-4046>.
18. *Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю.*, ред. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. 10-й выпуск. Сахарный диабет. М.; 2021. [Dedov I.I., Shestakova M.V., Mayorov A.Yu. Standards of specialized diabetes care. 10th Edition. M.; 2021. (in Russian)]. <https://doi.org/10.14341/DM12802>.
19. *Айламазян Э.К.*, ред. Сахарный диабет и репродуктивная система женщины: руководство для врачей. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2017. 432 с. [Ailamazyan E.K., ed. Diabetes mellitus and a woman's reproductive system: a guide for doctors. Moscow: GEOTAR-Media; 2017. 432 p. (in Russian)].
20. *Nielsen G.L., Møller M., Sørensen H.T.* HbA1c in early diabetic pregnancy and pregnancy outcomes: a Danish population-based cohort study of 573 pregnancies in women with type 1 diabetes. *Diabetes Care.* 2006; 29(12): 2612-6. <https://doi.org/10.2337/dc06-0914>.
21. *Guerin A., Nisenbaum R., Ray J.G.* Use of Maternal GHb Concentration to Estimate the Risk of Congenital Anomalies in the Offspring of Women with Prepregnancy Diabetes. *Diabetes Care.* 2007; 30(7): 1920-5. <https://doi.org/10.2337/dc07-0278>.
22. *Damm J.A., Ashjörnsdóttir B., Callesen N.F., Mathiesen J.M., Ringholm L., Pedersen B.W., Mathiesen E.R.* Diabetic nephropathy and microalbuminuria in pregnant women with type 1 and type 2 diabetes: prevalence, antihypertensive strategy, and pregnancy outcome. *Diabetes Care.* 2013; 36(11): 3489-94. <https://doi.org/10.2337/dc13-1031>.
23. *Nevis I.F., Reitsma A., Dominic A., McDonald S., Thabane L., Akl E.A., Hladunewich M., Akbari A., Joseph G., Sia W., Iansavichus A.V., Garg A.X.* Pregnancy outcomes in women with chronic kidney disease: a systematic review. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2011; 6(11): 2587-98. <https://doi.org/10.2215/CJN.10841210>.
24. *Zhang J.J., Ma X.X., Hao L., Liu L.J., Lv J.C., Zhang H.* A Systematic Review and Meta-Analysis of Outcomes of Pregnancy in CKD and CKD Outcomes in Pregnancy. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2015; 10(11): 1964-78. <https://doi.org/10.2215/CJN.09250914>.
25. *Фадеев В.В.* По материалам клинических рекомендаций Американской тиреоидной ассоциации по диагностике и лечению заболеваний щитовидной железы во время беременности 2017 года. Клиническая и экспериментальная тиреология. 2018; 14(3): 128-39. [Fadееv V.V. Review of American thyroid association guidelines for the diagnosis and management of thyroid disease during pregnancy and the postpartum. *Clinical and experimental thyroidology.* 2018; 14(3): 128-39. (in Russian)]. <https://doi.org/10.14341/ket9794>.
26. *Eroglu A., Layman L.C.* Role of ART in imprinting disorders // *Science Reprod. Med.* 2012; 30(2): 92-104. <https://doi.org/10.1055/s-0032-1307417>.
27. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 31 июля 2020 г. N803н «О порядке использования вспомогательных репродуктивных технологий, противопоказаниях и ограничениях к их применению». [Order of the Ministry of Health of the Russian Federation dated July, 31, 2020 N803n «On the procedure for the use of assisted reproductive technologies, contraindications and restrictions their use» (in Russian)].
28. *Chang A.S., Dale A.N., Moley K.H.* Maternal Diabetes Adversely Affects Preovulatory Oocyte Maturation, Development, and Granulosa Cell Apoptosis. *Endocrinology.* 2005; 146(5): 2445-53. <https://doi.org/10.1210/en.2004-1472>.
29. *Fraser R.B., Waite S.L., Wood K.A., Martin K.L.* Impact of hyperglycemia on early embryo development and embryopathy: in vitro experiments using a mouse model. *Hum Reprod.* 2007; 22(12): 3059-68. <https://doi.org/10.1093/humrep/dem318>.
30. *Scott-Drechsel D.E., Rugonyi S., Marks D.L., Thornburg K.L., Hinds M.T.* Hyperglycemia Slows Embryonic Growth and Suppresses Cell Cycle via Cyclin D1 and p21. *Diabetes.* 2012; 62(1): 234-42. <https://doi.org/10.2337/db12-0161>.
31. *Pearson D.W., Kernaghan D., Lee R., Penney G.C.*; Scottish Diabetes in Pregnancy Study Group. The relationship between pre-pregnancy care and early pregnancy loss, major congenital anomaly or perinatal death in type I diabetes mellitus. *BJOG.* 2007; 114(1): 104-7.



32. Kekäläinen P, Juuti M., Walle T., Laatikainen T. Pregnancy planning in type 1 diabetic women improves glycemic control and pregnancy outcomes. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2016; 29(14): 2252-8. <https://doi.org/10.3109/14767058.2015.1081888>.
33. Szymanska M., Horosz E., Szymusik I., Bomba-Opon D., Wielgos M. Gestational diabetes in IVF and spontaneous pregnancies. *Neuro Endocrinol Lett.* 2011; 32(6): 885-8.
34. Мишарина Е.В., Тиселько А.В., Ярмолинская М.И., Коган И.Ю., Абашова Е.И., Боровик Н.В. Экстракорпоральное оплодотворение как метод лечения бесплодия у женщин с сахарным диабетом I типа. *Сахарный диабет.* 2018; 21(5): 425-30. [Misharina E.V., Tiselko A.V., Yarmolinskaya M.I., Kogan I.Y., Abashova E.I., Borovik N.V. In vitro fertilization as a method of infertility treatment in women with type 1 diabetes mellitus. *Diabetes Mellitus.* 2018; 21(5): 425-30 (in Russian)]. <https://doi.org/10.14341/DM9573>.
35. Григорян О.Р., Андреева Е.Н. Использование микронизированного натурального прогестерона в терапии нарушений менструального цикла у девушек с сахарным диабетом I-го типа в сочетании с гипертриглицеридемией. *Сахарный диабет.* 2008; 11(2): 51-4. [Grigoryan O.R., Andreeva E.N. The use of micronized natural progesterone in the treatment of menstrual disorders in girls with type 1 diabetes mellitus in combination with hypertriglyceridemia. *Diabetes mellitus.* 2008; 11(2): 51-4. (in Russian)]. <https://doi.org/10.14341/2072-0351-5760>.

Сведения об авторах:

Мишарина Елена Владимировна, к.м.н., с.н.с. отдела гинекологии и эндокринологии, НИИ акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта, mishellena@lmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-0276-7112>, 199034, Россия, Санкт-Петербург, Менделеевская линия, д. 3.

Ярмолинская Мария Игоревна, д.м.н., профессор, профессор РАН, руководитель отдела гинекологии и эндокринологии, руководитель центра «Диагностика и лечение эндометриоза», НИИ акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта; профессор кафедры акушерства и гинекологии, Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова МЗ РФ, m.yarmolinskaya@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-6551-4147>, 199034, Россия, Санкт-Петербург, Менделеевская линия, д. 3.

Боровик Наталья Викторовна, к.м.н., врач эндокринолог, Многопрофильная клиника Сестрорецкая, Borovik1970@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0003-0835-6741>, 199034, Россия, Санкт-Петербург, ул. Пограничников, д. 2.

Authors' information:

Elena V. Misharina, PhD, Senior Researcher at the Department of Gynecology and Endocrinology, D.O. Ott Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology, mishellena@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-0276-7112>, 199034, Russia, St. Petersburg, Mendeleevskaia line, 3.

Maria I. Yarmolinskaya, Dr. Med. Sci., Professor of Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Gynecology and Endocrinology, Head of the Center "Diagnostics and treatment of endometriosis", D.O. Ott Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology; Professor at the Department of Obstetrics and Gynecology, I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, m.yarmolinskaya@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-6551-4147>, 199034, Russia, St. Petersburg, Mendeleevskaya Line, 3.

Nataliya V. Borovik, PhD, endocrinologist at Multidisciplinary Sestroretsk Clinic, Borovik1970@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0003-0835-6741>, Russia, St. Petersburg, Pogranichnikov str., 2.

