

Помповая инсулиноterapia у детей и подростков, страдающих сахарным диабетом 1 типа, в московском регионе

Е.Е. Петрайкина¹, О.В. Духарева², И.Г. Рыбкина¹, Е.А. Пронина¹,
Т.Д. Михайлова¹, И.В. Гаряева³, Э.Т. Манджиева³, И.Э. Волков⁴, Н.М. Гренкова⁴

¹Морозовская детская городская клиническая больница ДЗ Москвы
(гл. врач — проф., засл. врач РФ, академик РАЕН М.А. Корнюшин)

²Эндокринологический диспансер ДЗ Москвы (гл. врач — М.Б. Анциферов)

³ГОУ ВПО Российский государственный медицинский университет, Москва (ректор — проф. Н.Н. Володин)

⁴Республиканская детская клиническая больница Росздрава, Москва (гл. врач — проф. Н.Н. Ваганов), Москва

Цель. Оценить динамику показателей гликированного гемоглобина и дозы инсулина на килограмм веса на фоне применения помповой инсулинотерапии у труднокомпенсируемых детей и подростков с сахарным диабетом 1 типа (СД1).

Материалы и методы. Проанализировали ретроспективно данные 105 детей с СД1 в возрасте от 2 до 17 лет с длительностью заболевания $5,3 \pm 3,1$ года до и в течение 18 месяцев после постановки инсулиновой помпы по динамическому мониторингу гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) и дозировок суточной дозы инсулина на 1 кг массы тела. В исследовании использовались инсулиновые помпы Medtronic Minimed 712 и 722 с инсулиновыми аналогами короткого действия Новоратид (Ново Нордиск) — 55 пациентов (52,4%) и Хумалог (Эли Лилли) — 50 пациентов (47,6%). Уровень HbA_{1c} и средняя суточная доза инсулина на кг массы тела определялась во время визитов пациентов к врачу каждые три месяца.

Результаты. При помповой инсулинотерапии у детей с изначально плохим контролем СД значительно снижается уровень HbA_{1c} (с $9,8 \pm 0,8\%$ до $7,8 \pm 0,5\%$ через 18 месяцев лечения, $p < 0,05$) при отсутствии тяжелых гипогликемий и эпизодов диабетического кетоацидоза с необходимостью госпитализаций. Отмечено снижение среднесуточной потребности в инсулине (особенно в группе больных 15–18 лет) при сравнении данных в начале и в конце исследования ($p < 0,05$). За время проведенного исследования и после его завершения никто из пациентов не отказался от помповой инсулинотерапии.

Заключение. Применение помповой инсулинотерапии — один из эффективных способов улучшения метаболического контроля при СД1 у плохо компенсированных детей и подростков, независимо от возраста и длительности заболевания.

Ключевые слова: сахарный диабет 1 типа, дети и подростки, помповая инсулиноterapia, гликированный гемоглобин, потребность в инсулине, эффективность лечения

Insulin pump therapy of type 1 diabetes mellitus in children and adolescents in the Moscow region

E.E. Petraykina¹, O.V. Dukhareva², I.G. Rybkina¹, E.A. Pronina¹, T.D. Mikhailova¹, I.V. Garyaeva³, E.T. Mandzhieva³, I.E. Volkov⁴, N.M. Grenkova⁴

¹Morozov Children's Clinical Hospital

²Endocrinological Dispensary, Moscow Health Department, Moscow

³Russian State Medical University, Moscow

⁴Republican Children's Clinical Hospital, Moscow

Aim of the study. To assess dynamics of glycated hemoglobin levels and insulin doses per kg bw in children and adolescents with poorly controlled type 1 diabetes mellitus using insulin pumps.

Materials and methods. Retrospective analysis of HbA_{1c} levels and insulin doses per kg bw in children aged 2–17 years with DM1 (mean duration 5.3 ± 3.1) before and 18 months after onset of insulin pump therapy (Medtronic Minimed 712 and 722) with a short-acting insulin analog Novopra-mid (Novo Nordisk) or Humalog (Ely Lilly) given to 55 (52,4%) and 50 (47,6%) of the patients respectively. HbA_{1c} level and mean daily insulin dose per kg bw were determined when a patient visited the doctor's office every 3 months.

Results. Insulin pump therapy in patients with initially poorly controlled DM1 resulted in a decrease of HbA_{1c} from 9.8 ± 0.8 to $7.8 \pm 0.5\%$ within 18 months after its beginning ($p < 0,05$) in the absence of severe hypoglycemia and ketoacidosis requiring hospitalization. Simultaneously, mean daily insulin requirement reduced especially in patients aged 15–18 yr ($p < 0,05$). None of the patients wished to discontinue insulin pump therapy during the study and after its completion.

Conclusion. Insulin pump therapy is an efficacious tool for the improvement of metabolic control in children and adolescents with poorly compensated CD1 regardless of age and duration of the disease.

Key words: type 1 diabetes mellitus, children and adolescents, insulin pump therapy, glycated hemoglobin, insulin requirement, efficiency of therapy

Сахарный диабет 1 типа (СД1) — это наиболее частое эндокринно-обменное заболевание детей и подростков, заметно влияющее на их физическое и психоэмоциональное развитие. Ребенок с инсулинозависимым диабетом сталкивается с тяжким бременем, связанным с необходимостью ежедневного введения инсулина, проведения исследований энергетического обмена, постоянного и тщательного контроля за питанием [1]. Заболеваемость СД1 драматически увеличивается во всем мире, в том числе у детей и подростков. Эта ме-

дико-социальная проблема актуальна и для московского региона с 11-миллионным населением.

В Москве зарегистрировано увеличение заболеваемости за последние 20 лет с 5,2 случаев на 100000 детского населения в конце 1970-х годов до 9,7 в конце 1980-х и 13,4 в 2000 году. В 2005 году заболеваемость детей СД1 в московской популяции увеличивается до 16,2 случаев на 100 тыс. детей. В отличие от стран с высоким уровнем заболеваемости, в которых максимальный ее прирост приходится на младший возраст, в московской популяции нарас-

Таблица 1

Динамика показателей HbA _{1c} и доз инсулина на кг массы пациента до и через 18 месяцев после назначения помповой инсулинотерапии				
Группы детей и подростков по возрасту	До назначения помповой инсулинотерапии		Через 18 мес после помповой инсулинотерапии	
	HbA _{1c} %	Доза инсулина Ед/кг	HbA _{1c} %	Доза инсулина Ед/кг
Дошкольники	9,3±1,4	0,8±0,1	7,8±0,4 (p<0,05)	0,6±0,2 (p<0,25)
Дети школьного возраста	10,7±0,5	0,9±0,3	7,6±0,6 (p<0,05)	0,7±0,2 (p<0,25)
Подростки	9,65±0,6	1,1±0,6	8,1±0,4 (p<0,05)	0,8±0,2 (p<0,05)
Все пациенты	9,8±0,8	0,9±0,3	7,8±0,5 (p<0,05)	0,7±0,2 (p<0,25)

тание заболеваемости наблюдалась за счет подростков. На 01.01.2008 г. в Москве зарегистрировано 1,8 тысяч детей и подростков, страдающих сахарным диабетом 1 типа [2–9].

В настоящее время наибольшее распространение в детском и подростковом возрасте получила интенсифицированная инсулинотерапия, которая в значительной степени снижает риск ранних и поздних осложнений СД, помогает пациенту решать задачи самостоятельно, независимо от врача, дает относительную свободу в питании и режиме физических нагрузок, что повышает качество жизни больного.

Однако среди проблем, возникающих у пациентов на интенсифицированной инсулинотерапии, следует отметить: дефицит инсулина в утренние часы — «феномен утренней зари»; избыток инсулина после вечерней инъекции, в период высокой чувствительности к инсулину; депонирование инсулина и риск развития острых гипогликемий; большое количество инъекций, резко увеличивающих инвазивность лечения СД; введение базального инсулина, не совпадающее с физиологическим ритмом секреции; риск развития передозировки (инсулинорезистентности); прибавка в весе.

Несмотря на свои преимущества, этот вид инъекционной инсулинотерапии не решает всех поставленных перед ней задач («физиологичность», безопасность, удобство). Более того, широкое внедрение данной терапии в практику принесло новые проблемы («депонирование инсулина», инсулинорезистентность и др.). Многие пациенты из-за ее трудоемкости и инвазивности, не достигая быстрого видимого результата, отказываются от нее или выполняют требования инсулинотерапии нерегулярно, ухудшая компенсацию заболевания. Труднокомпенсируемые дети, подростки и члены их семей с низкой комплаентностью, в том числе из-за разочарованности в возможностях инъекционной интенсифицированной инсулинотерапии, крайне лабильным течением заболевания, склонностью к гипогликемиям, острому кетозу и кетоацидозу, инфекционным заболеваниям — самый тяжелый контингент при амбулаторном наблюдении педиатром-эндокринологом, группа риска по раннему развитию осложнений СД1, ранней инвалидизации и смертности.

В настоящее время широкое распространение во многих странах получила помповая инсулинотерапия. Самостоятельное проведение самоконтроля заболевания ребенком на помповой инсулинотерапии и дополнительное внимание, в том числе своевременное вмешательство со стороны родителей к ребенку, может привести к улучшению показателей HbA_{1c} на фоне использования инсулиновой помпы [10].

Инсулиновая помпа обеспечивает круглосуточное подкожное введение ультракороткого/короткого инсулина малыми дозами по базисно-болюсному принципу. Это позволяет более точно имитировать секрецию здоровой поджелудочной железы и поддерживать нормальный уровень глюкозы. Внешний вид современной инсулиновой помпы представлен на рис. 1.

Помповая инсулинотерапия на сегодняшний день — в большей степени физиологичный и наименее инвазивный метод инсулинотерапии, наиболее отвечающий отношению к диабету как к образу жизни. Тем не менее, в практике детского и подросткового эндокринолога этот метод инсулинотерапии используется недостаточно широко.



Рис. 1. Внешний вид современной инсулиновой помпы

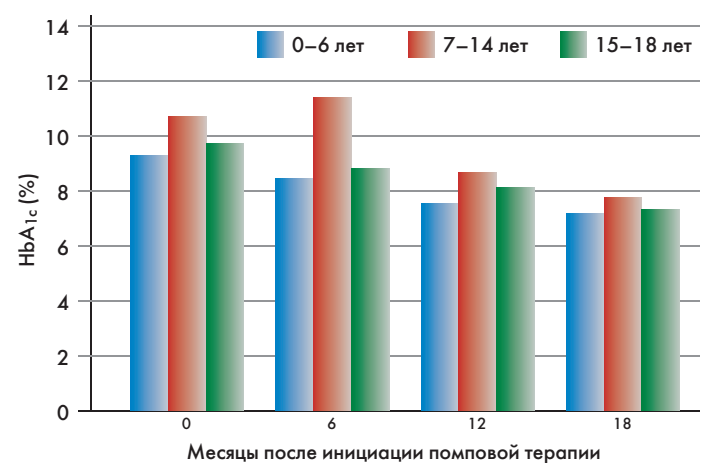
Целью данного исследования является оценка эффективности длительного применения помповой инсулинотерапии в популяции детей и подростков, страдающих СД1, с плохим контролем заболевания.

Материалы и методы

Проведен ретроспективный анализ динамики HbA_{1c} и потребности в инсулине на 1 килограмм массы тела у 105 детей и подростков, страдающих СД1, в течение 18 месяцев после постановки инсулиновой помпы.

Характеристика пациентов: возраст от 2 до 17 лет (средний возраст 13,8±1,7 лет), 68 мальчиков (65%), 37 девочек (35%). Средняя длительность СД1 составляла 5,3±3,1 год. Распределение возрастных групп детей и подростков в исследовании: дошкольники — 16 детей (15,2%) в возрасте от 2 до 6 лет (средний возраст в группе 4,3±2,1 год), 43 ребенка (41%) — школьники от 7 до 14 лет (средний возраст в группе — 10,5±2,9 лет), 46 подростков (43,8%) от 15 до 17 лет (средний возраст в группе — 16,4±0,8 лет).

В исследовании использовались инсулиновые помпы Medtronic Minimed 712 и 722 с инсулиновыми аналогами короткого действия Новорапид (Ново Нордиск) — 55 пациентов (52,4%)

Рис. 2. Динамика уровня HbA_{1c} в разных возрастных группах

и Хумалог (Эли Лилли) — 50 пациентов (47,6%). Уровень HbA_{1c} и средняя суточная доза инсулина на кг массы тела определялась во время визитов пациентов к врачу каждые 3 месяца.

Результаты и их обсуждение

В таблице 1 и на рисунке 2 представлена динамика показателей уровня HbA_{1c} и среднесуточной дозы инсулина на кг массы тела за время исследования во всех возрастных группах до и через 18 месяцев назначения помповой инсулинотерапии.

Динамика средних доз инсулина на кг массы/сутки во всех возрастных группах за время исследования продемонстрирована в таблице 1 и на рисунке 3.

Среднее снижение уровня HbA_{1c} и средних доз инсулина в каждой возрастной группе за время проведения исследования показано на рисунках 4 и 5.

Следует отметить, что во время проведения исследования, несмотря на проблемы медицинского (неправильный расчет доз пациентами и возникновение кетоза, присоединение интеркуррентных инфекций) и технического (проблемы проходимости катетера, неправильная смена расходных материалов) характера, не было ни одного пациента или члена его семьи, которые после перевода на помповую инсулинотерапию пожелали бы прервать помповое введение инсулина и перейти на использование шприц-ручек для введения инсулина в рамках интенсифицированной схемы инсулинотерапии. Также ни один пациент, включенный в наше исследование, за все время его проведения не был госпитализирован по поводу выраженной декомпенсации СД1 (диабетического кетоацидоза — ДКА или тяжелой гипогликемии), в то время как до начала помповой терапии средняя частота госпитализаций по тяжести декомпенсации СД1 у детей и подростков, включенных в исследование, составляла $3,3 \pm 2,5$ в год.

Из представленных данных видно, что при помповой инсулинотерапии у детей с изначально плохим контролем СД1 (в среднем 9,8% во всех возрастных группах) за время длительного наблюдения, независимо от возраста, улучшается контроль заболевания, достоверно снижается уровень HbA_{1c} при практическом исчезновении тяжелых гипогликемий и эпизодов ДКА с необходимостью госпитализаций (рис. 2, 4). При этом достигается снижение среднесуточной потребности в инсулине, особенно в подростковой группе (рис. 3, 5). Сравнительный анализ HbA_{1c} у пациентов в начале и в конце исследования дают нам убедительные факты об эффективности помповой инсулинотерапии у детей и подростков с плохим контролем заболевания. В настоящее время данное исследование продолжено с целью достижения всеми пациентами целевых показателей гликемического контроля при СД1.

В аналогичных нерандомизированных крупных исследованиях, проведенных в мире и в РФ [11–13] с включением большого числа пациентов, также показано улучшение метаболического контроля заболевания — снижение HbA_{1c} и потребности в инсулине. Кроме того, было продемонстрировано снижение уровней среднесуточной гликемии и вариабельности ее показателей с увеличением продолжительности эугликемии в динамических наблюдениях при назначении помповой инсулинотерапии. Показано улучшение качества жизни пациентов [11]: гибкость режима дня в отношении времени приемов пищи и физических нагрузок, уменьшение количества инъекций до одного раза в три дня, уменьшение риска развития гипогликемий при физических нагрузках. Таким образом, были продемонстрированы эффективность и безопасность помповой инсулинотерапии.

Данные мировых рандомизированных исследований, проведенных с включением больших групп пациентов в течение длительного времени, противоречивы [14–16]. Неизменно отмечая очевидные достоинства помповой инсулинотерапии (физиологический ритм поступления в организм инсулина, отсутствие ежедневных инъекций и депонирования инсулина), некоторые

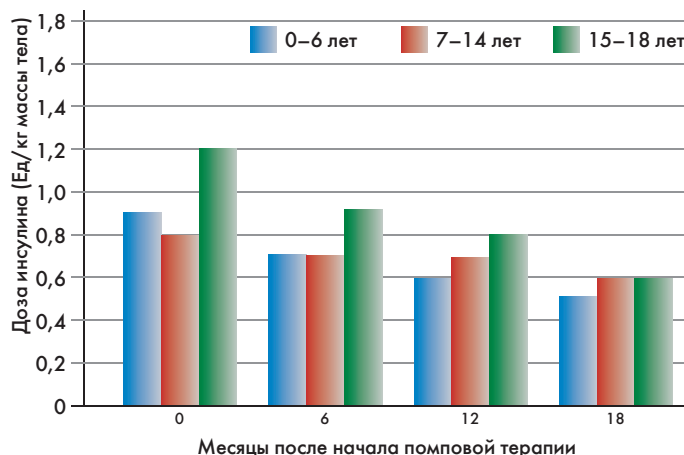


Рис. 3. Динамика средних доз инсулина на кг массы тела в разных возрастных группах

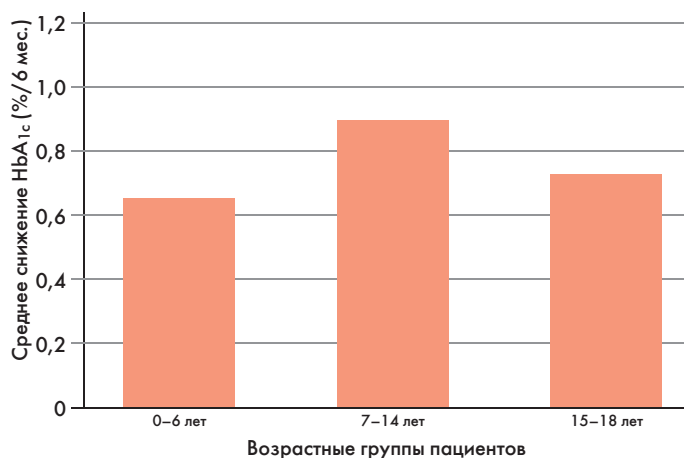


Рис. 4. Среднее снижение уровня HbA_{1c} за 18 месяцев

исследователи указывают на недостоверность снижения показателей HbA_{1c}, доз инсулина на кг массы тела пациентов, индекса массы тела (ИМТ), частоты гипогликемий, а также отсутствие достоверных различий в физическом, психоэмоциональном и интеллектуальном развитии детей и подростков при практически достоверно не отличающихся показателях параметров стресса, оцениваемых с помощью специально разработанных психологами опросников у родителей пациентов. Авторы, демонстрируя недостоверность улучшения параметров метаболического контроля заболевания и психосоциальной адаптации, указывают на существенное удорожание стоимости лечения при назначении помповой инсулинотерапии. Для доказательства, является ли помповая инсулинотерапия лучше интенсифицированной, а также роли постоянного мониторинга глюкозы в улучшении метаболического контроля у детей и подростков, необходимо продолжение проведения рандомизированных мультицентровых исследований. Только такие исследования могут доказать эффективность и безопасность помповой инсулинотерапии с позиции доказательной медицины.

Возможно, более длительные исследования применения продолженного мониторинга глюкозы при помповой инсулинотерапии у детей и подростков с менее жестким протоколом смогут пролить дополнительный свет на эту проблему [17].

В комментариях к изложенному следует подчеркнуть, что активное участие семьи, которое происходит при инициации помповой инсулинотерапии у детей и подростков, меняет

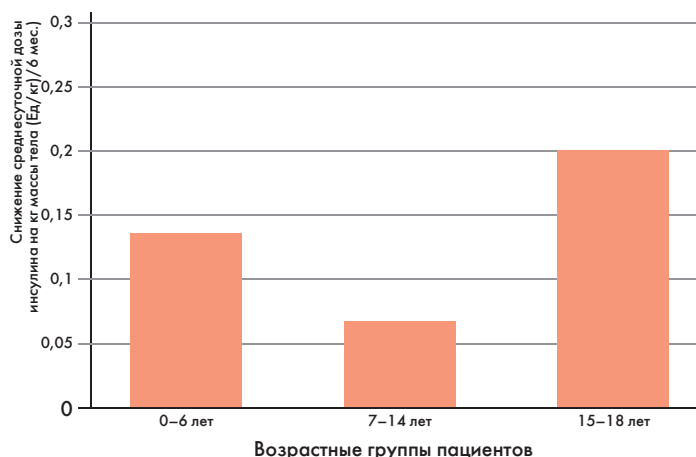


Рис. 5. Снижение уровня среднесуточной дозы инсулина на кг массы тела в различных возрастных группах

их поведение с улучшением, в том числе и в результате этого факта, самоконтроля заболевания. Известно, что мониторинг уровня глюкозы более 4 раз в сутки и активное участие родителей ассоциировано с низким уровнем HbA_{1c} [10]. Лич-

ное поведение, а не только способ введения инсулина, оказывается наиболее важным и требует обсуждения при выборе метода введения инсулина у детей и подростков, страдающих СД1.

Полученные в исследовании данные говорят о том, что применение помповой инсулинотерапии у детей и подростков с плохим контролем СД1 приводит к улучшению клинко-метаболической компенсации заболевания.

Назначение помповой инсулинотерапии на настоящий момент — это наиболее оптимальный путь для ребенка или подростка, страдающего СД1, с плохим гликемическим контролем, независимо от возраста пациента и длительности заболевания. Современный дизайн и уникальные возможности инсулиновой помпы мотивируют более старших детей к правильному лечению и облегчают жизнь маленьким пациентам.

Выводы

1. Назначение помповой инсулинотерапии улучшает показатели гликемического контроля (HbA_{1c}) у детей и подростков с неудовлетворительным контролем СД1 в течение 1,5 лет наблюдения.

2. При назначении помповой инсулинотерапии наблюдается снижение среднесуточной дозы инсулина на килограмм массы тела у детей и подростков с неудовлетворительным контролем СД1 в течение 1,5 лет наблюдения.

Литература

- Бергман Р.Е., Воган В.К. Эндокринология. Том № 6. М. Медицина. 1987. — 160 с.
- Щербачева Л.Н., Кураева Т.Л., Ширяева Т.Ю., Емельянов А.О., Петеркова В.А., главные детские эндокринологи РФ. Эпидемиологическая характеристика сахарного диабета 1 типа у детей в Российской Федерации (предварительные данные) // Сахарный диабет. — 2004. — 3. — С. 2–6.
- Щербачева Л.Н., Сунцов Ю.И., Рыжкова С.Г., Дедов И.И., Петеркова В.А. Мониторинг основных эпидемиологических характеристик сахарного диабета у детей в Москве // Сахарный диабет. — 1999. — 1(2). — С. 13–17.
- Дедов И.И., Кураева Т.Л., Петеркова В.А., Щербачева Л.Н. Сахарный диабет у детей и подростков. Руководство для врачей. М., «Универсум публишинг». — 2002. — С. 15–23, Р. 201–222.
- Трофименко Е.В. Некоторые эпидемиологические и иммунологические показатели инсулинзависимого сахарного диабета у детей г. Москвы. // Диссертация. канд. мед. наук. М., 1995.
- Анциферов М.Б., Дорофеева Л.Г., Духарева О.В. Организация специализированной помощи больным эндокринными заболеваниями в Москве. // Материалы 6 Московского городского съезда эндокринологов (18–19 марта 2008 года). — С. 14–17.
- Petryaykina E.E., Pronina E.A., Antsiferov M.B., Dukhareva O.V., Petrone A., Buzzetti R., Pozzilli P. A 10-year (1996–2005) prospective study of the incidence of Type 1 diabetes in Moscow in the age group 0–14 years. // Diabetic Medicine 2008, 25:8, P. 956–959.
- Diabetes Control and Complications Trial Research Group: Effect of intensive diabetes treatment on the development and progression of long-term complications in adolescents with insulin-dependent diabetes mellitus: Diabetes Control and Complications Trial // J. Pediatr 1994 Aug; 125(2); P. 177–88.
- Rewers M., Pihoker C., Donaghue K., Hanas R., Swift P., Klingensmith G.J. Assessment and monitoring of glycemic control. ISPAD. Consensus guidelines 2007 // Pediatric Diabetes, 2007, 8, P. 25–29.
- Safety and Effectiveness of Insulin Pump Therapy in Children and Adolescents with Type 1 Diabetes // Diabetes Care 2003; 26: P. 1142–1146.
- Емельянов А.О., Петеркова В.А., Кураева Т.Л. Инсулиновая помпа в лечении сахарного диабета у детей и подростков // Методическое пособие для врачей под ред. академика РАН и РАМН И.И. Дедова. М. — С. 20–25.
- Jeha C.S., Karaviti L.P., Anderson B. et al. Insulin pump therapy in preschool children with type 1 diabetes mellitus improves glycemic control and decreases glucose excursions and the risk of hypoglycemia // Diabetes Technol. Ther. 2005; 7: P. 876–884.
- Danne T., Battelino T., Kordonouri O. et al. A cross-sectional international survey of continuous subcutaneous insulin infusion in 377 children and adolescents with type 1 diabetes mellitus from 10 countries // Pediatr. Diabetes 2005; 6: P. 193–198.
- DiMeglio L.A., Pottorff T.M., Boyd S.R., France L., Fineberg N., Eugster E.A. A randomized, controlled study of insulin pump therapy in diabetic preschoolers // J. Pediatr. 2004; 145: P. 380–384.
- Wilson D.M., Buckingham B.A., Kunselman E.L., Sullivan M.M., Paguntalan H.U., Gitelman S.E. A two-center randomized controlled feasibility trial of insulin pump therapy in young children with diabetes // Diabetes Care 2005; 28: P. 15–19.
- Nabhan Z.M., Kreher N.C., Greene D.M., Eugster E.A., Kronenberger W., DiMeglio L.A. A randomized prospective study of insulin pump vs insulin injection therapy in very young children with type 1 diabetes: 12-months glycemic, BMI, and neurocognitive outcomes // Pediatric Diabetes 2009; 10: P. 202–208.
- Battelino T. Prolonged use of continuous glucose monitoring: kids do not listen — says who? // Pediatric Diabetes, 2009; 10:2: P. 89–90.

Петряйкина Елена Ефимовна

Духарева Ольга Викторовна

Рыбкина Ирина Георгиевна

Пронина Екатерина Александровна

Михайлова Татьяна Дмитриевна

Гаряева Ирина Викторовна

Манджиева Элеонора Тавановна

Волков Игорь Эдуардович

Гренкова Наталья Михайловна

к.м.н., заведующая отделением эндокринологии Морозовской детской городской больницы, Москва
E-mail: lepet_morozko@mail.ru

к.м.н., Главный детский эндокринолог ДЗ Москвы, заместитель Главного врача Эндокринологического Диспансера ДЗ Москвы

врач отделения эндокринологии Морозовской детской городской клинической больницы Департамента Здравоохранения Москвы

врач отделения эндокринологии Морозовской детской городской клинической больницы Департамента Здравоохранения Москвы

врач отделения эндокринологии Морозовской детской городской клинической больницы Департамента Здравоохранения Москвы

врач отделения эндокринологии Морозовской детской городской клинической больницы Департамента Здравоохранения Москвы

к.м.н., доцент кафедры детских болезней лечебного факультета Российского государственного медицинского университета Росздрава, Москва

к.м.н., заведующий отделением диабетологии Республиканской детской клинической больницы Росздрава, Москва

врач отделения диабетологии Республиканской детской клинической больницы Росздрава, Москва