

Є.В. Глоба, Н.Б. Зелінська, Н.Л. Погадаєва

ПОМПОВА ІНСУЛІНОТЕРАПІЯ У ДІТЕЙ ІЗ ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ 1-го ТИПУ: КЛІНІЧНІ СПОСТЕРЕЖЕННЯ

Український науково-практичний центр ендокринної хірургії,
трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України, Київ

ВСТУП

Протягом останнього десятиріччя все більшої популярності в лікуванні хворих на цукровий діабет, надто дітей, набуває використання помпової інсулінотерапії (ПІТ) (табл. 1). Цей метод полягає у введенні інсуліну у вигляді постійної підшкірної інфузії за допомогою інсулінової помпи. ПІТ відносять до прогресивних і ефективних методів поліпшення глікемічного контролю у хворих на цукровий діабет 1-го типу (ЦД-1), оскільки він є найбільш фізіологічним з усіх існуючих нині методів введення інсуліну. Він дозволяє досить точно імітувати нормальну добову динаміку секреції інсуліну завдяки можливості постійно керувати введенням препарату протягом доби, забезпечуючи потрібний базальний рівень інсуліну та додаткові болкуси на приймання їжі. Також ПІТ дає можливість гнучкішого та точнішого дозування інсуліну порівняно з багаторазовими його ін'єкціями протягом доби

(БІІ). Разом із тим, серед ендокринологів досі тривають суперечки щодо переваг ПІТ перед БІІ відносно впливу на показники HbA1c, частоту епізодів тяжких гіпоглікемій, діабетичного кетоацидозу (ДКА) і частоту госпіталізації дітей з діабетом [1].

Причинами широкого розповсюдження інсулінових pomp у світі є зростання вимог до якості лікування ЦД, накопичення доказів ефективності та безпечності застосування ПІТ у клінічній практиці, технічне, функціональне, естетичне вдосконалення сучасних pomp. Має також чимале значення підвищення уваги органів охорони здоров'я до того факту, що завдяки поліпшенню ефективності лікування хворих за допомогою інсулінових pomp у загальній структурі витрат на лікування діабету зменшується їх частина, спрямована на лікування гострих і хронічних ускладнень ЦД.

Сучасний світовий досвід засвідчує певні

Таблиця 1

Використання помпової інсулінотерапії в деяких країнах світу

| Країна | Кількість хворих на ЦД-1 | З них на ПІТ (%) | Кількість pomp |
|----------------|--------------------------|-------------------------|----------------|
| США | 1 260 000 | 38 | 478 800 |
| Ізраїль | 20 000 | 30 | 6 000 |
| Голландія | 74 000 | 24 | 17 400 |
| Норвегія | 24 390 | 22 | 5 300 |
| Германія | 268 760 | 20 | 53 700 |
| Франція | 130 990 | 21 | 28 180 |
| Швейцарія | 15 480 | 21 | 3 300 |
| Австрія | 18 910 | 20 | 3 700 |
| Словенія | 6 100 | 19 (серед дітей – 95) | 1 159 |
| Чехія | 54 600 | 9 | 4 900 |
| Польща | 159 000 | 4,4 (серед дітей – >20) | 7 000 |
| Словаччина | 28 850 | 5 | 1 442 |
| Угорщина | 35 400 | 4,2 | 467 |
| Росія | 256 000 | 1,1 | 2 800 |
| Україна | 186 000 | 0,19 | 350 |

переваги ПІТ перед багаторазовими щоденними ін'єкціями, а саме:

- максимальне наближення режиму введення інсуліну до його фізіологічної секреції завдяки можливості комбінації різних режимів введення інсуліну з більш гнучкою корекцією глікемії у разі зміни режиму харчування, фізичних навантажень тощо;
- висока прогнозованість дії введеного у базальному режимі інсуліну або аналога інсуліну короткої дії порівняно з інсуліном тривалої дії: якщо варіативність всмоктування інсуліну тривалої дії становить приблизно 50%, то використання ПІТ дозволяє знизити цю характеристику до 2,8-3%;
- зменшення кількості ін'єкцій інсуліну, оскільки інсулін вводиться через катетер протягом декількох днів в одне і те ж місце, що можна порівняти з однією ін'єкцією; завдяки цьому зникають ліподистрофії;
- точність дозування завдяки мінімальній дозі на одне введення – 0,025 МО або 0,05 МО;
- зменшення частоти та тяжкості гіпоглікемій і ДКА, насамперед за умови адекватного базального профілю та дотримання рутинних методів самоконтролю; внаслідок цього скорочується термін перебування у стаціонарі, зменшуються витрати на лікування цих гострих ускладнень та утримання ліжка [2-4];
- скорочення діапазону коливань глікемії завдяки оптимальній та індивідуальній схемі введення інсуліну;
- зменшення периферичної гіперінсулінемії, що дозволяє попередити інсулінорезистентність і, як наслідок, передозування інсуліну;
- наявність таких функцій у помпах, як калькулятор болюсів, звукові сповіщення про пропущені болюси і вимір глікемії, пам'ять, що містить інформацію щодо базальних і болюсних введень (час введення і дози);
- відсутність вікових обмежень із можливістю застосування за неонатального діабету [5];
- можливість не лише затримки виникнення, але й зворотного розвитку низки хронічних ускладнень ЦД [6, 7] за умови адекватної ПІТ.

У нашій країні ще недостатньо активно застосовується ПІТ, що пов'язано із високою вартістю інсулінових помп і витратних матеріалів до них, відсутністю державних програм і системи компенсацій, невеликою кількістю хворих, які використовують помпи і могли б бути позитив-

ним прикладом у їх використанні для інших пацієнтів, а також необхідністю проведення регулярного, навіть більш частого самоконтролю.

МАТЕРІАЛ І МЕТОДИ

Для дослідження впливу ПІТ на розвиток і прогресування гострих і хронічних ускладнень ЦД, стан глікемічного контролю, добову дозу інсуліну (ДДІ) тощо на базі дитячого ендокринологічного відділення НДСЛ "ОХМАТДИТ" 2006 року було створено базу даних (реєстр) дітей, хворих на ЦД, віком від 0 до 17 років включно, в т.ч. тих, хто лікується за допомогою ПІТ.

Інсулінова помпа – це мобільний електронний прилад, розмірами у середньому $8 \times 5 \times 2$ см, вагою від 65 до 103 грамів, який дозволяє вводити інсулін із кроком від 0,01 до 0,1 МО і точністю $\pm 5\%$. У помпу встановлено резервуар з інсуліном місткістю від 1,8 мл до 3 мл, від якого поршень подає інсулін в інфузійну систему і далі – у підшкірно-жирову клітковину. Для зручності використання інсулінова помпа має звуковий, вібраційний і візуальний режими для сповіщення про процес подачі та завершення болюсної дози, вичерпання інсуліну в резервуарі, розрядження елементів живлення, появу різних несправностей. Для ПІТ рекомендують використовувати аналоги інсуліну ультракороткої дії (у концентрації 100 МО/мл).

Перед встановленням інсулінових помп усі діти та їх батьки проходили навчання з користування помпами, методик підрахунку та корекції базальних і болюсних режимів, профілактики та лікування гострих ускладнень ЦД (гіпоглікемії та ДКА).

Для лікування використовувалися інсулінові помпи виробництва Medtronic MiniMed (США), а також Suoіl (Корея). За допомогою помп вводили лише аналоги інсуліну ультракороткої дії (Хумалог, НовоРапід, Епайдра).

Ефективність лікування за допомогою БІІ та ПІТ оцінювали наприкінці кожного року – за частотою гострих (ДКА і гіпоглікемій різного ступеня) і хронічних ускладнень, випадків госпіталізації з приводу погіршення перебігу ЦД, а також за результатами визначення глікованого гемоглобіну (HbA1c) – кожні 3 місяці. Також аналізували динаміку добової дози інсуліну (ДДІ).

Добова доза інсуліну – це загальна кількість інсуліну, що вводиться за допомогою помпи щодоби. Зазвичай 40-50% добової дози інсуліну складає базальний інсулін, а 50-60% – інсу-

лін, що вводиться болюсами (тобто на їду або на корекцію глікемії).

Базальний режим передбачає введення певної дози інсуліну постійно протягом доби, імітуючи базальну секрецію інсуліну. Інсулін короткої дії, що вводиться за допомогою помпи у режимі постійної підшкірної крапельної інфузії, виконує роль пролонгованого інсуліну, як за інтенсивної інсулінотерапії. Дозування інсуліну програмується з урахуванням показників глікемії поза прийманнями їжі, і його можна змінювати щогодини залежно від глікемії та режиму дня. За утримання глікемії в межах оптимального діапазону відбувається пригнічення глюконеогенезу та кетогенезу.

Болюсний режим забезпечує введення необхідної дози інсуліну залежно від приймання їжі (з імітацією харчової секреції інсуліну), глікемії та очікуваного рівня фізичної активності. Дозування інсуліну розраховується на кожне приймання їжі, залежно від показників глікемії та харчового навантаження. У разі необхідності (гіперглікемії) можливо введення коригуючих болюсів. Режими введення болюсного інсуліну залежать від складу їжі та тривалості її приймання.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

Наводимо два випадки клінічного спостереження дітей із ЦД-1, які були переведені на ПІТ.

Клінічний випадок 1. Дівчинка К., 15 років, хворіє на ЦД-1 протягом 13 років. Перебіг хвороби тяжкий. На момент обстеження діагностовано низку хронічних ускладнень: діабетичну ретинопатію 1 ст.; діабетичну нефропатію IV ст. із вторинною артеріальною гіпертензією, набряковим синдромом; діабетичну дистальну моторну полінейропатію; діабетичний гепатоз; синдром Нобекура (нанізм соматогенний із затримкою зросту -4 SD, затримкою статевого розвитку 2 ст. за Таннером). Відзначено також гіперліпідемію: холестерин – 7,8 ммоль/л, тригліцериди – 3,2 ммоль/л. "Кістковий вік" відповідає 12 рокам (дефіцит осифікації – 3 роки). Протягом останнього року показники HbA1c у межах 11-13%. Впродовж останніх років хвору щорічно 5-6 разів госпіталізували з приводу ДКА. Дівчинка отримувала інтенсивну інсулінотерапію, ДДІ складала 1,4 МО/кг. З урахуванням наявності тяжких хронічних ускладнень, частого ДКА дитину перевели на ПІТ (помпа Minimed 712 "Medtronic MiniMed", США) з використанням анало-

га інсуліну ультракороткої дії. Через 2 роки лікування методом ПІТ після ретельного обстеження було відзначено регрес низки хронічних ускладнень: діабетична ретинопатія, діабетичний гепатоз були відсутні, діабетична нефропатія перейшла з IV стадії у II стадію – показники мікроальбумінурії (МАУ) за результатами трикратного дослідження та проби Реберга нормалізувалися, за даними УЗД – нирки без патологічних змін; показники ліпідного обміну також нормалізувалися. Дитина виросла на 15 см за 2 роки (-2,5 SD), встановився регулярний менструальний цикл. Динаміка HbA1c протягом року (кожні 3 місяці): 13,2%, 11%, 7% і 17%. ДДІ зменшилася і складала 0,6 МО/кг. За 2 роки дівчинка лише тричі була госпіталізована у плановому порядку. Динаміку показників глікемії перед початком і під час ПІТ за даними постійного глюкозного моніторингу (ПГМ) наведено на рис.1.

Клінічний випадок 2. Дівчинка Т., 16 років, хворіє на ЦД-1 впродовж 15 років. На момент обстеження діагностовано низку хронічних ускладнень: діабетичну нефропатію III ст.; діабетичну сенсорно-моторну полінейропатію; діабетичну ангіопатію нижніх кінцівок; діабетичний гепатоз; затримку статевого розвитку, аменорею I. Глікемічний контроль незадовільний: глікемія коливалася в діапазоні 15-20 ммоль/л, HbA1c – 13,4%, тяжкі гіпоглікемії траплялися щотижня, ДКА різного ступеня – 26 випадків за рік; ДДІ була високою – 1,9 МО/кг. Для поліпшення глікемічного контролю дівчинці було встановлено інсулінову помпу (Minimed 712 "Medtronic MiniMed", США). На ПІТ протягом року спостереження рівень HbA1c зменшився і становив через 6 міс. 8% та через 12 міс. – 8,3%. ДДІ скоротилась: на початку ПІТ вона складала 0,85 МО/кг і через 1 рік спостереження – 0,94 МО/кг. Протягом року зафіксовано лише 1 епізод тяжкої гіпоглікемії і 4 випадки ДКА. Через 6 міс. від початку ПІТ у дівчинки розпочалися менархе, надалі – регулярний менструальний цикл. За період спостереження не відбулося ані прогресування хронічних ускладнень, ані виникнення нових.

Обидві дитини відзначили поліпшення якості життя за використання ПІТ.

Отже, наведені клінічні спостереження продемонстрували позитивний ефект ПІТ, що проявлявся у зменшенні кількості випадків гострих ускладнень ЦД, відсутності прогресування хронічних ускладнень і навіть їх регресу, зменшен-

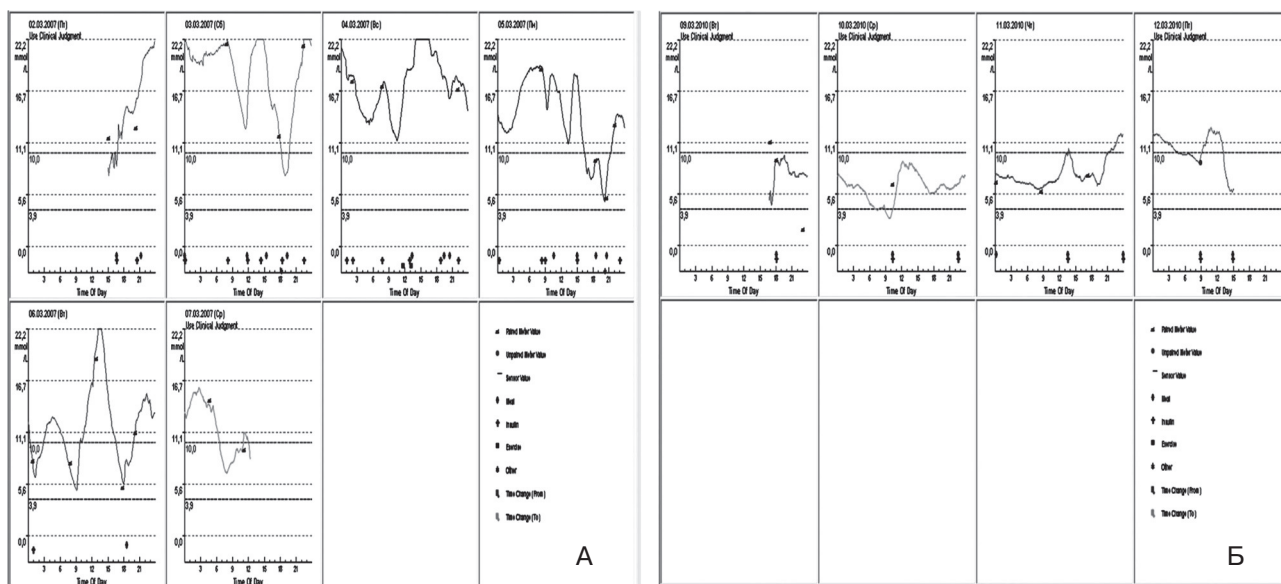


Рис. 1. Дінаміка глікемії на тлі лікування багаторазовими ін'єкціями інсуліну (А) та помповою інсулінотерапією (Б) за даними постійного глюкозного моніторингу.

ні ДДІ. Хоча зниження рівня HbA1c було непереконливим, але результати ПГМ продемонстрували зниження варіативності глікемії. Можливо, покращання перебігу ЦД завдяки ПІТ і регрес деяких хронічних ускладнень можна пояснити саме зменшенням діапазону коливань глікемії, а не зниженням (інколи навіть невірогідним) вмісту HbA1c, який є орієнтовним середнім показником глікемії протягом останніх 3 місяців. Саме тому ПІТ рекомендується дітям зі значними коливаннями глікемії незалежно від рівня HbA1c [8].

ВИСНОВКИ

Наведені клінічні випадки свідчать про те, що помпова інсулінотерапія може бути методом вибору в лікуванні дітей і підлітків, хворих на цукровий діабет 1-го типу, надто за незадовільного глікемічного контролю, наявності частих гострих і хронічних ускладнень діабету.

ЛІТЕРАТУРА

1. Use of insulin pump therapy in the pediatric age-group. Consensus statement / [Phillip M., Battelino T., Rodriguez H. et al.] // *Diabetes Care.* – 2007. – Vol. 30. – P. 1653-1662.
2. Phillips G. Continuous Subcutaneous Insulin Infusion for Children with Type 1 Diabetes: an Audit of the Singleton Hospital Pediatric / Phillips G., Evans D., Pritchard L. // *Pediatric Diabetes.* – 2009. – Vol. 10 (suppl. 11). – P. 100.
3. Predictors of glycemic control in patients with type 1 diabetes switched to insulin pump therapy / [Sha-

- litin S., Gil M., Nimri R., Vries L. et al.] // *Pediatric Diabetes.* – 2009. – Vol. 10 (suppl.11). – P. 20.
4. Insulin Pump Therapy in Youth With Type 1 Diabetes: A Retrospective Paired Study / [Nimri R., Weintrob N., Benzaquen H. et al.]. // *Pediatrics.* – 2006.- Vol. 117, № 6. – P. 2126-2131.
5. Zelinska N. Experience of use insulin pump in treatment of 0-3-years children with DM 1 / Zelinska N., Nifontova L. // *Pediatric Diabetes.* – 2009. – Vol. 10 (suppl. 11). – P. 101-102.
6. Back to the Future: A Case of Diabetic Retinopathy Regression after 6 Months of Insulin Pump Signals / [Frontino G., Rigamonti A., Piscopo1 M. et al.]. // *Pediatric Diabetes.* – 2009. – Vol. 10 (suppl. 11). – P. 32-33.
7. Pogadayeva N. Influence of insulin pump-therapy on diabetes complications at child with DM1 (clinical case) / Pogadayeva N., Zelinska N., Nifontova L. // *Pediatric Diabetes.* – 2009. – Vol. 10 (suppl. 11). – P. 103.
8. Glycemic patterns detected by continuous subcutaneous glucose sensing in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus treated by multiple daily injections vs continuous subcutaneous insulin infusion / [Weintrob N., Schechter A., Benzaquen H. et al.] // *Arch. Pediatr. Adolesc. Med.* – 2004. – No. 158. – P. 677-684.

РЕЗЮМЕ

Помповая инсулинотерапия у детей с сахарным диабетом 1-го типа: клинические наблюдения
Е.В. Глоба, Н.Б. Зелинская, Н.Л. Погадаева

В статье приведены случаи положительного клинического опыта применения помповой инсулино-

терапії у дітей, больных сахарным диабетом 1-го типа, которые были переведены на этот вид лечения в связи с неудовлетворительным гликемическим контролем, частыми острыми и тяжелыми хроническими осложнениями на стандартной инсулинотерапии.

Ключевые слова: сахарный диабет, помповая инсулинотерапия, осложнения диабета.

SUMMARY

Continuous subcutaneous insulin infusion in children with type 1 diabetes mellitus: clinical cases

Y. Globa, N. Zelinska, N. Pogadaeva

In the article the clinical cases of positive clinical experience in patients with diabetes mellitus type 1 are given. Continuous subcutaneous insulin infusion was prescribed in connection with glycemic control with high risk, often acute and heavy chronic complications in children with multiple daily insulin injections.

Key words: diabetes mellitus, continuous subcutaneous insulin infusion, diabetes complications.

Дата надходження до редакції 28.02.2011 р.