

Е.А. Будрейко

Будрейко Елена Анатольевна — доктор медицинских наук,
заведующая отделением эндокринологии Государственного учреждения

«Институт охраны здоровья детей и подростков Национальной академии медицинских наук Украины», Харьков

Сахарный диабет 1-го типа у детей: особый подход к инсулинотерапии с учетом патогенеза заболевания

Аутоиммунное воспаление как основа патогенеза СД 1-го типа у детей

Сахарный диабет (СД) 1-го типа — одно из наиболее распространенных эндокринных и метаболических состояний в педиатрии, ¼ всех случаев заболевания диагностируют у лиц в возрасте <18 лет (American Diabetes Association, 2017; Katsarou A. et al., 2017). У детей СД 1-го типа характеризуется выраженной лабильностью гликемии, трудностями в достижении компенсации углеводного обмена, склонностью к развитию аутоиммунных реакций на фоне повышенной реактивности иммунной системы.

Механизм развития СД 1-го типа представлен на рис. 1.



Рис. 1. Механизм развития СД 1-го типа (Lamb W.H., 2017)

У большинства (70–90%) пациентов потеря β-клеток поджелудочной железы является следствием аутоиммунного повреждения островкового аппарата (Katsarou A. et al., 2017). Наибольшее значение (как маркерам аутоиммунного инсулита) придают антителам к глутаматдекарбоксилазе (glutamate decarboxylase — GAD), тирозинфосфатазе (insulinoma-antigen (IA)-2α) и цитоплазматическому антигену (islet cell antibodies — ICA) (Pihoker C. et al., 2005). Наряду с антителами к антигенам островкового аппарата важное место в патогенезе СД 1-го типа отводят антителам к инсулину (insulin autoantibody — IAA), причем именно IAA, в отличие от других эпителиальных антител к инсулину, считают маркером антителообразования к секреторному продукту β-клеток, который одним из первых может быть выделен в бессимптомный период заболевания у детей младшего возраста (Potter K.N., Wilkin T.J., 2000). Отмечена тесная связь IAA с наличием других продиабетических антител (к GAD, IA2α, ICA) (Francis A.J. et al., 1985; Gray R.S. et al., 1985; Peters A. et al., 1995; Cinek O. et al., 2000; González de Pijem L., Nieves-Rivera F., 2001). При этом распространенность аутоиммунитета против инсулина и островковых антигенов более высока в регионах с высокой заболеваемостью СД 1-го типа независимо от генетической предрасположенности (van Haefen T.W. et al., 1987; Schlosser M. et al., 2005).

Отмечена более высокая частота выявления IAA у детей младшего возраста по сравнению со старшими возрастными группа-

ми (Francis A.J. et al., 1985; Waldhäusl W.K. et al., 1985; Peters A. et al., 1995; Bilbao J.R. et al., 2000; Kong Y.H. et al., 2013). Указанную ассоциацию объясняют наличием связи с иммуногенетическими маркерами и, соответственно, большей агрессивностью аутоиммунного процесса, а также с характером вскармливания ребенка в возрасте до 1 года, особенно с использованием продуктов на основе коровьего молока, ввиду значительной антигенной стимуляции и развития перекрестных реакций на животный белок и инсулин, что создает условия для повышенной продукции IAA при наличии генетической предрасположенности (Füchtbusch M. et al., 1997; Vaarala O. et al., 1999).

Показано, что с увеличением продолжительности заболевания и применением инсулинотерапии у детей и подростков уровень IAA повышается в течение 1–2-го года болезни с последующим снижением (Salardi S. et al., 1995). При этом антитела к островковым антигенам способны к длительной персистенции, особенно у пациентов с манифестацией заболевания после достижения возраста 7 лет, а в отдельных случаях отмечается повышение уровня диабетогенных антител у антителопозитивных лиц и/или их появление у антителонегативных в первые 4 года после манифестации СД и начала инсулинотерапии, что может быть следствием непрерывного введения инсулина как чужеродного белка (Descochez K. et al., 2000).

Клиническая симптоматика

Симптомы СД 1-го типа у детей включают:

- гипергликемию;
- глюкозурию (повышение частоты мочеиспускания и объема мочи (полиурия), что особенно затруднительно в ночное время и часто приводит к энурезу у ребенка);
- полидипсию (повышенная, часто ненасытная жажда, которая вторична по отношению к осмотическому диурезу, вызываемому дегидратацией);
- необъяснимое уменьшение массы тела, которое может быть значительным (при обычно сохраненном хорошем аппетите);
- усталость, недомогание (могут отмечаться перед наступлением гипергликемии или как отдельный симптом гипергликемии);
- симптомы кетоацидоза (тяжелая дегидратация, кетоновый запах, ацидотическое дыхание (дыхание Куссмауля), боль в животе, рвота, сонливость, кома).

Дети, кроме того, могут проявлять раздражительность, становиться злобными. Гипергликемия снижает иммунитет, делая ребенка более восприимчивым к рецидивирующей инфекции, особенно мочевыводящих путей, кожи, дыхательной системы. Может развиваться кандидоз (Lamb W.H., 2017).

Диагностические критерии

Диагностические критерии Американской диабетической ассоциации (American Diabetes Association — ADA) включают уровень глюкозы в плазме крови натощак ≥ 126 мг/дл (7,0 ммоль/л) или 2-часовой уровень глюкозы в плазме крови ≥ 200 мг/дл (11,1 ммоль/л) во время перорального теста на толерантность к глюкозе (75 г) или случайно выявленный уровень глюкозы в плазме крови ≥ 200 мг/дл (11,1 ммоль/л) у пациента с классическими симптомами гипергликемии или гиперглике-

мического криза (American Diabetes Association, 2010). ADA, Европейская ассоциация по изучению сахарного диабета (European Association for the Study of Diabetes — EASD) и другие организации указывают на важность измерения уровня гликозилированного гемоглобина (HbA1c) для диагностики СД и с целью долгосрочного диабетического мониторинга (International Expert Committee, 2009).

Особенности лечения детей с СД 1-го типа

Участие членов семьи является жизненно важной составляющей оптимального менеджмента СД в детском и подростковом возрасте с периодической переоценкой подходов по мере взросления ребенка и появления потребности в самостоятельной реализации навыков и осуществлении ухода.

Диета и физическая активность

Цели диеты при СД — достижение баланса между потребляемой пищей и дозой, активностью вводимого инсулина и поддержание уровня глюкозы в крови как можно более приближенного к эталонным диапазонам, избегание развития эпизодов гипер- и гипогликемии. Углеводы (сахарозы и других рафинированных углеводов — не более 10%) должны обеспечивать 50–55%, жиры — 30–35%, белки — 10–15% ежедневного рациона (Pihoher C. et al., 2009).

Пациентов следует поощрять к регулярной физической активности как важному аспекту управления заболеванием.

Инсулинотерапия: основные задачи, возможные осложнения и ограничения

СД 1-го типа характеризуется абсолютной инсулиновой недостаточностью, такие больные нуждаются в обязательной заместительной инсулинотерапии (Katsarou A. et al., 2017). Большинству детей необходимы ≥ 2 инъекций инсулина ежедневно с коррекцией доз на основе самоконтроля уровня глюкозы в крови. При определении целей гликемического контроля следует учитывать возраст пациента. Согласно последним рекомендациям ADA, для детей и подростков с СД 1-го типа целевой уровень глюкозы в крови перед приемом пищи составляет 90–130 мг/дл (5,0–7,2 ммоль/л), перед сном/в ночное время — 90–150 мг/дл (5,0–8,3 ммоль/л), уровень HbA1c — 7,5% (58 ммоль/моль) (American Diabetes Association, 2017). Жесткий контроль гликемии позволяет снизить частоту микрососудистых осложнений в дальнейшем, а также значительно снизить показатели сердечно-сосудистых событий и общей смертности.

Эффективность инсулинотерапии во многом зависит от степени утраты секреции гормона, тяжести заболевания, возраста пациента, наличия сопутствующей патологии и других факторов.

В исследовании DCCT (Diabetes Control and Complications Trial) показано, что нормализация уровня глюкозы в крови у подростков (возраст участников составил >13 лет) более труднодостижима, нежели у взрослых. Тем не менее применение базального-болюсного режима терапии, инсулиновой помпы, частый мониторинг уровня глюкозы в крови, постановка целей и обучение пациентов с раннего возраста позволяют повысить показатели достижения целевых уровней глюкозы в крови, рекомендованных ADA, особенно в семьях, где и родители, и ребенок с СД совместно участвуют в выполнении необходимых задач, связанных с контролем заболевания (Doyle E.A. et al., 2004; Nimri R et al., 2006; Rosenbauer J. et al., 2012; Cameron F.J. et al., 2013).

Главная задача лечения — воссоздание физиологического профиля секреции инсулина, решение которой возможно при условии применения препаратов нового поколения — аналогов инсулина, показатели фармакодинамики и фармакокинетики которых максимально приближены к физиологическому профилю действия человеческого инсулина. Комбинированное применение ультракоротких и беспиковых аналогов инсулина обеспечивает антигипергликемический эффект без повышения риска развития тяжелой гипогликемии, что дает основания считать аналоги инсулина терапией выбора у больных детского и подросткового возраста.

Наряду с обеспечением оптимального гликемического контроля необходимо недопущение образования антител к инсулину как основы иммуногенности и ее негативных последствий. У пациентов детского возраста решение этой проблемы особенно сложно ввиду незрелости иммунной системы, высокого уровня

антителообразования и склонности к развитию аутоиммунных реакций. В этой ситуации применение препаратов инсулина с недостаточно исследованными свойствами может привести к непредсказуемым клиническим эффектам — от аллергических реакций различной степени тяжести до неэффективности инсулинотерапии и лабильности гликемии с повышенным риском развития гипогликемии.

Необходимо понимать, что ежедневное поступление в организм чужеродного белка в ходе патогенетического лечения обуславливает высокий риск развития у больных СД 1-го типа осложнений, связанных с неизбежной иммуногенностью инсулинотерапии и образованием антител к инсулину. Возможны гипо- (инсулиновый аутоиммунный синдром) и гипергликемические реакции (иммуногенная инсулинорезистентность и повышение потребности в инсулине), нестабильность гликемии со значительными колебаниями различной продолжительности, реакции гиперчувствительности (анафилаксия, аллергия на инсулин).

В целом иммуногенность биофармацевтических лекарственных средств (БЛС) имеет многофакторную основу и связана с характеристиками применяемого препарата (формула молекулы, белковая последовательность и структура, модификации белка, наличие агрегации, посторонних примесей и загрязнений, биологическая активность), индивидуальными особенностями пациента (генетические факторы, особенности заболевания, наличие сопутствующих заболеваний, применение других препаратов), процессом лечения (дозы, их коррекция, частота и длительность применения препарата) (рис. 2).

Широкое применение аналогов инсулина ограничено их высокой (в десятки раз большей, чем у традиционных синтетических лекарств) стоимостью, объясняемой сложностью высокотехнологического способа производства. Большие надежды в решении проблемы обеспечения больных СД 1-го типа дорогостоящими инсулиновыми препаратами последнего поколения связывают сегодня с возможностью создания и массового производства более дешевых копий оригинальных фармакологических препаратов.

Биосимиляры инсулина

Под «биосимиляром» («биоаналогом», «биогенериком») подразумевают лекарственный препарат, созданный при помощи биотехнологий, сопоставимый с оригинальным БЛС и поданный на регистрацию после окончания срока действия патента последнего. Однако возможность такого замещения вызывает сегодня много споров ввиду того, что воспроизведение биотехнологических препаратов гораздо сложнее, чем копирование традиционных химических лекарственных средств. Это послужило причиной разработки комплекса последовательных регуляторных документов, на законодательном уровне регламентирующих возможность применения биосимиляров в лечении больных СД в странах Европейского Союза, США, в России, Украине (The Commission of the European Communities, 2003; Buehler G.J., Conner D., 2006; EMEA, 2012).

Молекулы БЛС имеют больший размер, структура их часто не до конца охарактеризована, что значительно затрудняет их точное воспроизведение. Активной субстанцией биотехнологических лекарственных средств являются белки, молекула которых значительно отличается от простых синтетических препаратов по целому ряду параметров (размеры, сложность структуры молекулы, наличие посттрансляционной модификации и микрорегетерогенности) (Bollig G. et al., 1983; Chen J.W. et al., 2005; Buehler G.J., Conner D., 2006; Chase H.P. et al., 2008). Даже высокоочищенный конечный белковый продукт по своей природе гетерогенен, будучи представлен не одним видом, а многими различными белковыми молекулами. Кроме того, при синтезе белка неизбежны процессы окисления, дезаминирования, денатурации, агрегации и другие, в результате чего может быть получен препарат с такой же молекулярной массой и даже с одинаковой пространственной структурой молекулы, но с другими биологическими свойствами. Следует также учитывать наличие структурно-функционального взаимодействия молекул БЛС, ведь в отличие от простых химических молекул, где каждый атом несет определенную функциональную нагрузку, структурно-функциональные отношения белков известны лишь частично.

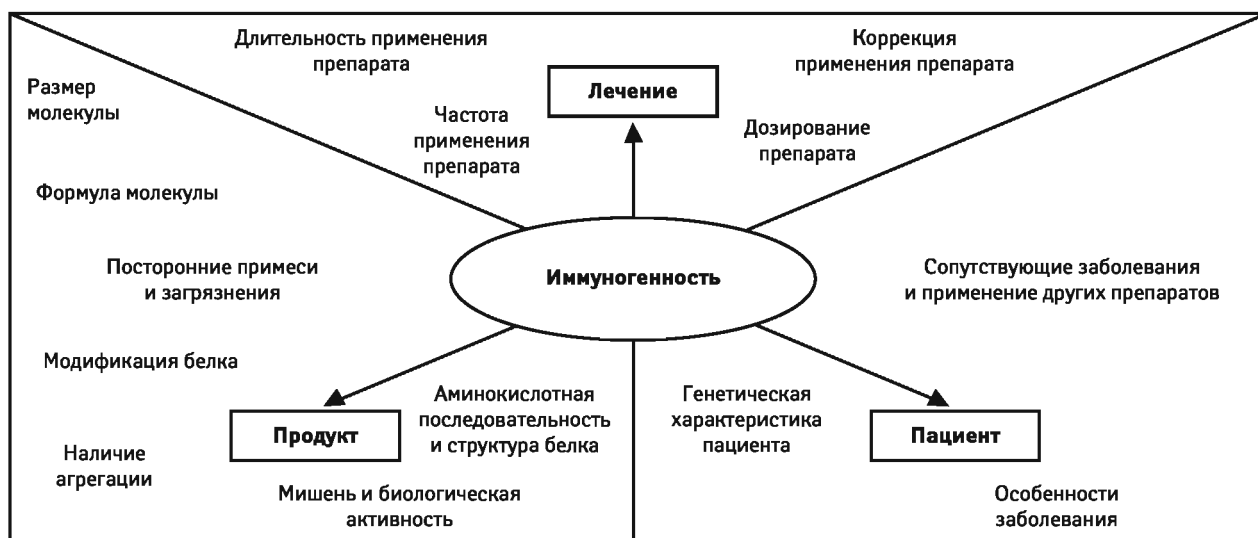


Рис. 2. Факторы, способные оказывать влияние на иммуногенность БЛС (Ratanji K.D. et al., 2014)

Таким образом, практически невозможно прогнозировать, какое влияние на свойства препарата могут иметь те или иные структурные изменения. Кроме того, известно, что молекулы белков нестабильны, их свойства могут изменяться, вплоть до полной потери биологической активности, под влиянием множества факторов.

Таким образом, производство БЛС — сложный высокотехнологический многостадийный процесс, охватывающий:

- синтез кода ДНК действующего вещества;
- подбор вектора и трансфекцию комплементарной ДНК в геном клетки-хозяина;
- скрининг и экспрессию рекомбинантных клеток — создание банка клеток;
- культивирование — наращивание необходимых объемов рекомбинантных клеток-продуцентов и получение биологического субстрата, содержащего биотехнологический продукт;
- выделение и очистку препарата;
- создание лекарственной формы.

Очистка и превращение конечного продукта в лекарственную форму также могут вносить дополнительную вариабельность.

Любые различия в процессе производства БЛС могут приводить к получению разных продуктов, что может обусловить изменения в клинических эффектах препарата, при этом прогнозировать характер изменений эффектов *in vivo* в зависимости от отклонений в технологии производства практически невозможно. В то же время даже полная идентичность молекулярной структуры оригинального БЛС и воссозданной копии (биосимиляра) не гарантирует идентичности клинических эффектов из-за возможности микрогетерогенности, особенностей структурно-функционального взаимодействия и склонности к нестабильности таких препаратов, как белковых молекул.

Непрогнозируемость клинических эффектов биосимиляров инсулина обуславливает значительную вероятность их недостаточного антигипергликемического эффекта и трудности в достижении оптимального гликемического контроля при СД 1-го типа. Пептидная природа биосимиляров инсулина является причиной значительной иммуногенности, степень которой широко варьирует и в значительной мере зависит от качества технологического процесса производства таких лекарственных средств.

Лантус® СолоСтар®

Одним из наиболее значимых достижений фармацевтической науки последних лет стала разработка первого беспикового аналога инсулина Лантус® СолоСтар® — золотого стандарта базальной инсулинотерапии на сегодняшний день. Устойчивый беспиковый эффект препарата обеспечивается путем модификации молекулы человеческого инсулина, в которой аминокислота аспарагин заменена на глицин в А-цепи, а также добавлены две аминокислоты аргинина в В-цепи. Такая модифицированная

молекула получила название «гларгин» и стала действующим веществом нового лекарственного препарата, созданного по принципу биотехнологии.

Высокая эффективность и безопасность применения инсулина гларгин подтверждена во многочисленных клинических исследованиях с участием разных групп пациентов (Chase H.P. et al., 2008; Cheng Sh.-W. et al., 2013; Liu M. et al., 2016).

Значительный успех препарата Лантус® СолоСтар® в диабетологии обусловил повышенный интерес к производству его копий и биосимиляров после окончания срока патентной защиты в 2015 г. Однако широкое применение биосимиляров инсулина гларгин требует взвешенного подхода и тщательного подтверждения их эффективности и безопасности, как и оригинального препарата. Среди существующих в настоящее время многочисленных копий инсулина гларгин большинство применяют в развивающихся странах по упрощенной процедуре регистрации, в ряде случаев выявлены несоответствия состава, эффективности и иммуногенности по сравнению с оригинальной молекулой. В то же время на первый взгляд незначительные различия могут вызывать иммуногенность препарата и иметь потенциальное негативное влияние на состояние пациента, что подтверждается отдельными сообщениями о случаях аллергических реакций у больных, применявших биосимиляры инсулина гларгин (García-Nares H. et al., 2015).

Заключение

СД 1-го типа у пациентов детского возраста характеризуется значительным напряжением аутоиммунных процессов и быстрой утратой секреции инсулина. Это обуславливает высокие требования к инсулинотерапии и качеству препаратов инсулина, применяемых в детской популяции пациентов. Решение этой сложной задачи возможно лишь при условии применения современных аналогов инсулина, профиль действия которых максимально приближен к физиологическому. Однако биосимиляры препаратов инсулина, в частности базального аналога инсулина гларгина (Лантус® СолоСтар®), у больных детского возраста можно применять только после подтверждения их истинного сходства с оригинальным препаратом и получения доказательств эффективности и безопасности применения у детей и подростков с СД 1-го типа. Невыполнение этих условий может привести к непрогнозируемым клиническим эффектам.

Список использованной литературы

- American Diabetes Association (2010) Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*, 33(Suppl. 1): S62–S69.
- American Diabetes Association (2017) Standards of Medical Care in Diabetes 2017. *Diabetes Care*, 40 (Suppl. 1): 135.
- Bilbao J.R., Rica I., Vázquez J.A. et al. (2000) Influence of sex and age at onset on autoantibodies against insulin, GAD65 and IA2 in recent onset type 1 diabetic patients. *Horm. Res.*, 54(4): 181–185.

- Bolli G., de Feo P., Compagnucci P. et al.** (1983) Abnormal glucose counterregulation in insulin-dependent diabetes mellitus. Interaction of anti-insulin antibodies and impaired glucagon and epinephrine secretion. *Diabetes*, 32(2): 134–141.
- Buehler G.J., Conner D.** (2006) The FDA Process for Approving Generic Drugs. FDA Office of Generic Drugs (<https://www.fda.gov/downloads/Training/.../ucm090413.ppt>).
- Cameron F.J., de Beaufort C., Aanstoot H.J. et al.; Hvidoere International Study Group** (2013) Lessons from the Hvidoere International Study Group on childhood diabetes: be dogmatic about outcome and flexible in approach. *Pediatr. Diabetes*, 14(7): 473–480.
- Chase H.P., Arslanian S., White N.H., Tamborlane W.V.** (2008) Insulin glargine versus intermediate-acting insulin as the basal component of multiple daily injection regimens for adolescents with type 1 diabetes mellitus. *J. Pediatr.*, 153(4): 547–553.
- Chen J.W., Frystyk J., Lauritzen T., Christiansen J.S.** (2005) Impact of insulin antibodies on insulin aspart pharmacokinetics and pharmacodynamics after 12-week treatment with multiple daily injections of biphasic insulin aspart 30 in patients with type 1 diabetes. *Eur. J. Endocrinol.*, 153(6): 907–913.
- Cheng Sh.-W., Lu J.M., Pan Ch.-Yu. et al.** (2013) Studies of pharmacokinetic, pharmacodynamic properties and bioequivalence of recombinant insulin glargine injection in healthy man (http://www.jpma.org.pk/supplement_details.php?article_id=132).
- Cinek O., Pechová M., Kolousková S. et al.** (2000) Autoantibodies to GAD65, IA2 and insulin in Czech children with type 1 diabetes. *Cas. Lek. Cesk.*, 139(19): 599–603.
- Decochez K., Tits J., Coolens J.L. et al.** (2000) High frequency of persisting or increasing islet-specific autoantibody levels after diagnosis of type 1 diabetes presenting before 40 years of age. The Belgian Diabetes Registry. *Diabetes Care*, 23(6): 838–844.
- Doyle E.A., Weinzimer S.A., Steffen A.T. et al.** (2004) A randomized, prospective trial comparing the efficacy of continuous subcutaneous insulin infusion with multiple daily injections using insulin glargine. *Diabetes Care*, 27(7): 1554–1558.
- EMA** (2012) Questions and answers on generic medicines. European Medicines Agency, London (http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Medicine_QA/2009/11/WC500012382.pdf).
- Francis A.J., Hanning I., Alberti K.G.** (1985) The influence of insulin antibody levels on the plasma profiles and action of subcutaneously injected human and bovine short acting insulins. *Diabetologia*, 28(6): 330–334.
- Füchtenbusch M., Karges W., Standl E. et al.** (1997) Antibodies to bovine serum albumin (BSA) in type 1 diabetes and other autoimmune disorders. *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes*, 105(2): 86–91.
- García-Nares H., Leyva-Carmona M.I., Pérez-Xochipa N., Chiquete E.** (2015) Hypersensitivity reaction to a biosimilar insulin glargine. *J. Diabetes*, 7(2): 155–157.
- González de Pijem L., Nieves-Rivera F.** (2001) Insulin autoantibodies: evidence of autoimmune disease among a group of Puerto Rican children with newly diagnosed type 1 diabetes mellitus. *P. R. Health Sci. J.*, 20(2): 161–164.
- Gray R.S., Cowan P., di Mario U. et al.** (1985) Influence of insulin antibodies on pharmacokinetics and bioavailability of recombinant human and highly purified beef insulins in insulin dependent diabetics. *Br. Med. J. (Clin. Res. Ed)*, 290(6483): 1687–1691.
- International Expert Committee** (2009) International Expert Committee report on the role of the A1C assay in the diagnosis of diabetes. *Diabetes Care*, 32(7): 1327–1334.
- Katsarou A., Gudbjörnsdóttir S., Rawshani A. et al.** (2017) Type 1 diabetes mellitus. *Nat. Rev. Dis. Primers*, 3: 17016.
- Kong Y.H., Kim M.S., Lee D.Y.** (2013) Comparison of the prevalence of islet autoantibodies according to age and disease duration in patients with type 1 diabetes mellitus. *Ann. Pediatr. Endocrinol. Metab.*, 18(2): 65–70.
- Lamb W.H.** (2017) Pediatric Type 1 Diabetes Mellitus. *Medscape*, Apr. 27 (<http://emedicine.medscape.com/article/919999-overview>).
- Liu M., Zhou Z., Yan J. et al.** (2016) A randomised, open-label study of insulin glargine or neutral protamine Hagedorn insulin in Chinese paediatric patients with type 1 diabetes mellitus. *BMC Endocr. Disord.*, 16(1): 67.
- Nimri R., Weintrob N., Benzaquen H. et al.** (2006) Insulin pump therapy in youth with type 1 diabetes: a retrospective paired study. *Pediatrics*, 117(6): 2126–2131.
- Peters A., Klose O., Hefty R. et al.** (1995) The influence of insulin antibodies on the pharmacokinetics of NPH insulin in patients with type 1 diabetes treated with human insulin. *Diabet. Med.*, 12(10): 925–930.
- Pihoker C., Forsander G., Wolfsdorf J., Klingensmith G.J.** (2009) The delivery of ambulatory diabetes care to children and adolescents with diabetes. *Pediatr. Diabetes*, 10 Suppl. 12: 58–70.
- Pihoker C., Gilliam L.K., Hampe C.S., Lernmark A.** (2005) Autoantibodies in diabetes. *Diabetes*, 54 Suppl. 2: S52–S61.
- Potter K.N., Wilkin T.J.** (2000) The molecular specificity of insulin autoantibodies. *Diabetes Metab. Res. Rev.*, 16(5): 338–353.
- Ratanji K.D., Derrick J.P., Dearman R.J., Kimber I.** (2014) Immunogenicity of therapeutic proteins: influence of aggregation. *J. Immunotoxicol.*, 11(2): 99–109.
- Rosenbauer J., Dost A., Karges B. et al.; DPV Initiative and the German BMBF Competence Network Diabetes Mellitus** (2012) Improved metabolic control in children and adolescents with type 1 diabetes: a trend analysis using prospective multicenter data from Germany and Austria. *Diabetes Care*, 35(1): 80–86.
- Salardi S., Cacciari E., Steri L. et al.** (1995) An 8-year follow-up of anti-insulin antibodies in diabetic children: relation to insulin autoantibodies, HLA type, beta-cell function, clinical course and type of insulin therapy. *Acta Paediatr.*, 84(6): 639–645.
- Schlosser M., Koczwaro K., Kenk H. et al.** (2005) In insulin-autoantibody-positive children from the general population, antibody affinity identifies those at high and low risk. *Diabetologia*, 48(9): 1830–1832.
- The Commission of the European Communities** (2003) Commission Directive 2003/63/EC (<http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2003:159:0046:0094:EN:PDF>).
- Vaara O., Knip M., Paronen J. et al.** (1999) Cow's milk formula feeding induces primary immunization to insulin in infants at genetic risk for type 1 diabetes. *Diabetes*, 48(7): 1389–1394.
- van Haeften T.W., Helling V.J., Gerich J.E.** (1987) Adverse effects of insulin antibodies on postprandial plasma glucose and insulin profiles in diabetic patients without immune insulin resistance. Implications for intensive insulin regimens. *Diabetes*, 36(3): 305–309.
- Waldhäusl W.K., Bratusch-Marrain P., Kruse V. et al.** (1985) Effect of insulin antibodies on insulin pharmacokinetics and glucose utilization in insulin-dependent diabetic patients. *Diabetes*, 34(2): 166–173.

Получено 06.10.2017

□

SAUA.GLA.17.11.0788

ТЕСТОВЫЕ ВОПРОСЫ

(один или несколько правильных вариантов ответов на каждый вопрос)

1. СД 1-го типа у детей характеризуется:

- быстрой утратой секреции инсулина
- выраженной лабильностью гликемии
- как правило, отсутствием значительных трудностей в достижении стабильной гликемии
- трудностями в достижении компенсации углеводного обмена
- более легким достижением компенсации углеводного обмена по сравнению со взрослыми пациентами
- значительным напряжением аутоиммунных процессов

2. У большинства пациентов потеря β -клеток поджелудочной железы является следствием:

- токсического повреждения
- травматического повреждения
- аутоиммунного повреждения
- острого и хронического панкреатита
- перенесенного вирусного гепатита
- бактериального повреждения

3. Симптомы СД 1-го типа у детей включают:

- гипергликемию
- гипогликемию
- глюкозурию
- полиурию
- никтурию
- полидипсию
- как правило, уменьшение массы тела
- как правило, увеличение массы тела
- усталость, недомогание
- симптомы кетоацидоза
- раздражительность
- симптомы, связанные со снижением иммунитета

4. Обязательно ли соблюдение диеты больными СД 1-го типа детского возраста?

- да, больным СД 1-го типа необходимо соблюдение диеты и режима питания независимо от возраста
- нет, дети могут питаться обычно в соответствии с возрастными рекомендациями, особое внимание соблюдению диеты следует уделять только в подростковом и взрослом возрасте
- нет, но характер и режим питания следует корректировать в зависимости от уровня глюкозы в крови или при ухудшении симптомов

5. Нуждаются ли все больные СД 1-го типа в обязательной заместительной инсулинотерапии?

- да
- нет, вопрос о целесообразности назначения инсулинотерапии решается индивидуально в зависимости от возраста пациента, тяжести клинических симптомов, наличия сопутствующих заболеваний, отказа пациента (родителей ребенка) от инсулинотерапии и других факторов

6. Каковы главные задачи лечения при СД 1-го типа?

- воссоздание физиологического профиля секреции инсулина
- обеспечение оптимального гликемического контроля (показан жесткий контроль гликемии)
- недопущение развития гипер- и гипогликемии
- недопущение образования антител к инсулину как основы иммуногенности и ее негативных последствий
- все вышеперечисленное

7. К факторам, способным оказывать влияние на иммуногенность БЛС, относят:

- характеристики применяемого препарата
- индивидуальные особенности пациента
- особенности процесса лечения

8. При выполнении каких условий возможно применение биосимиляров инсулина, в частности гларгина, в детской популяции пациентов с СД 1-го типа?

- применение биосимиляров инсулина, в том числе гларгина, у детей и подростков с СД 1-го типа не рекомендовано
- при условии применения современных аналогов инсулина, профиль действия которых максимально приближен к физиологическому
- только после подтверждения их истинного сходства с оригинальным препаратом
- только после получения доказательств эффективности и безопасности применения у детей и подростков с СД 1-го типа

9. Аналог инсулина Лантус® СолоСтар® обладает следующими характеристиками:

- обеспечивает устойчивый беспиковый эффект
- является золотым стандартом базальной инсулинотерапии на сегодняшний день
- имеет доказанную эффективность и безопасность применения в различных группах пациентов
- все вышеперечисленное

Для получения сертификата ответьте на тестовые вопросы в режиме on-line на сайте журнала www.umj.com.ua или отправьте ксерокопию страниц с ответами вместе с контактной информацией по адресу: 01001, Киев-1, а/я «В»-82, ООО «МОРИОН»

КОНТАКТНЫЕ ДАННЫЕ:

ФИО _____

Почтовый адрес: индекс _____

область _____

район _____

город _____

улица _____

дом _____

квартира _____

Телефон _____

E-mail _____