

Є.В. Глоба, Н.Б. Зелінська, Л.В. Ніфонтова, Н.Л. Погадаєва,  
Т.М. Бегутова, О.А. Хорошая

## ГОСТРІ УСКЛАДНЕННЯ ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ У ДІТЕЙ, ЯКІ ОТРИМУЮТЬ ПОМПОВУ ІНСУЛІНОТЕРАПІЮ

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

### ВСТУП

Пацієнти з цукровим діабетом (ЦД) постійно стикаються з труднощами підтримки оптимального рівня глюкози у крові, що, безперечно, справляє вплив на розвиток мікро- та макросудинних ускладнень, тяжких гіпоглікемічних епізодів і, зрештою, на якість і тривалість життя.

Головною умовою ефективності інсулінотерапії за ЦД є максимальне наближення схеми введення препаратів інсуліну до ритму його фізіологічної секреції. Новим і прогресивним методом, що допомагає хворим поліпшити глікемічний контроль, вважають помпову інсулінотерапію (ПІТ) – введення інсуліну у вигляді постійної підшкірної інфузії за допомогою інсулінової помпи. Перевагами ПІТ, продемонстрованими результатами багатьох досліджень [1-10], є поліпшення глікемічного контролю, зниження рівня глікованого гемоглобіну (HbA1c), кількості гострих ускладнень (гіпоглікемій і кетоацидозу), зменшення добової дози інсуліну. В Україні не проводилось досліджень, присвячених ПІТ, її впливу на розвиток гострих і хронічних ускладнень, глікемічний контроль, безпеку лікування тощо. Немає даних щодо спостереження понад 1 рік дітей із ЦД, які отримують ПІТ. Тобто сьогодні існує нагальна потреба у вивченні всіх аспектів використання ПІТ у дітей, хворих на ЦД-1 (безпеки, показань і протипоказань, ефективного дозування інсуліну тощо). Нові знання про особливості ПІТ у хворих на ЦД дітей дозволять поліпшити якість їх життя та лікування, завдяки чому запобігти розвитку ускладнень. Вибір оптимального лікування дозволить зменшити частоту випадків госпіталізації дітей у стаціонарні відділення з приводу погіршення стану їх здоров'я або скоротити термін перебування їх у лікувальних закладах.

### МАТЕРІАЛ І МЕТОДИ

Ми визначали вплив різних типів інсулінотерапії – інтенсивної із застосуванням багаторазових щоденних ін'єкцій інсуліну (БЩІІ) та ПІТ – на перебіг ЦД у дітей, які були обстежені під час стаціонарного лікування у відділенні ендокринології НДСЛ "ОХМАТДИТ" на початку дослідження і в подальшому – щонайменше 1 раз на рік протягом трьох років.

З огляду на незадовільний глікемічний контроль, лабільний перебіг ЦД, наявність тяжких хронічних, часті випадки тяжких гострих ускладнень на тлі лікування БЩІІ 54 дітям віком від 2 міс. до 17 років включно (12,0; 6,25; 14,0) – Me (25; 75) із тривалістю діабету від 2 тижнів до 15 років (3,0; 1,6; 5,7) було призначено ПІТ. Серед обстежених було 33 дівчинки та 21 хлопчик.

До групи порівняння увійшли 36 дітей віком від 3 до 15 років (11,5; 7,75; 13,0), які лікувалися за допомогою БЩІІ. Середня тривалість ЦД-1 у дітей цієї групи складала 4,0 року (1,75; 6,0). Серед них дівчинок було 15, хлопчиків – 21.

У дітей обох груп реєстрували частоту гострих ускладнень: кількість випадків діабетичного кетоацидозу (ДКА) за рік, епізодів гіпоглікемій за місяць; динаміку середньодобової дози інсуліну (СДІ), а також рівень HbA1c кожні 3 місяці.

Статистичне опрацювання матеріалу проведено за допомогою стандартного пакета статистичних розрахунків Statistica, Excel. Критичний рівень значущості для перевірки статистичних гіпотез у порівнянні груп приймали рівним 0,05. Вірогідність кількісних показників для порівняння двох незалежних вибірок оцінювали за допомогою U критерію Манна-Уїтні, а для аналізу якісних показників використовували двобічний критерій Фішера. Для попарного порівняння залежних вибірок у вивченні кількісних показників застосовували дисперсійний аналіз за Фрідманом із наступним використанням знакового критерію Вілкоксона (з поправкою Бонфероні), а для аналізу якісних показників використовували Q критерій Кохрана з наступним застосуванням критерію Мак-Немара.

**РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ**

Статистично вірогідної різниці між групами ПІТ і БЩІІ на початку дослідження за віком, тривалістю ЦД, статевим складом і рівнем HbA1c не виявлено ( $p > 0,05$ , U-критерій Манна-Уїтні).

Також на початку дослідження вірогідної різниці у частоті гострих ускладнень у дітей двох груп не було ( $p > 0,05$ , критерій Фішера двобічний). Аналіз частоти гострих ускладнень ЦД у дітей групи ПІТ виявив чітку тенденцію до значного зменшення протягом 3 років лікування кількості як тяжких гіпоглікемій (із вірогідним зменшенням через 2 роки та цілковитим зникненням через 3 роки,  $p < 0,05$ ), так і ДКА II-III – їх частота зменшилася у 3 рази (табл. 1).

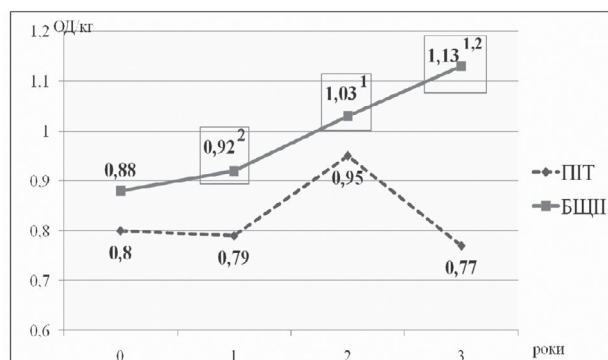
Частота легких гіпоглікемій мала тенденцію до помірного зростання через 2 і 3 роки. Найбільш суттєве зменшення кількості випадків ДКА I у дітей відбулося протягом першого ( $p < 0,05$ ) і другого років ПІТ: рідше відзначали епізоди ДКА I на 24% і 13% відповідно. Наприкінці третього року лікування частота ДКА I у дітей зросла, проте не перевищила вихідну, на початку ПІТ. Вірогідних змін частоти гострих ускладнень у дітей групи БЩІІ не відбулося.

За результатами опитування пацієнтів щодо можливих причин виникнення гострих ускладнень з'ясувалося, що частіше ДКА розвивався у підлітків, які порушували самоконтроль, дієту або не вводили болюси на приймання їжі. Зрідка спостерігалися випадки тромбування катетера або технічних несправностей помпи, але все ж таки ДКА розвивався найчастіше внаслідок неадекватно тривалого часу очікування батьками (або дитиною) після проведення неефективних корекцій дози інсуліну. Тяжкі гіпоглікемії розвивалися внаслідок введення неадекватно високого болюса на приймання їжі або в результаті самостійно некоректно збільшеної базальної дози інсуліну.

Вірогідної різниці в СДІ на початку лікування між групами зафіксовано не було ( $p > 0,05$ , U-критерій Манна-Уїтні). СДІ перед початком ПІТ складала 0,8 (0,7; 1,02) МО/кг, на початку ПІТ – 0,72 (0,61; 0,88) МО/кг ( $p < 0,05$ ). Далі ж, протягом всього періоду спостереження, зміни СДІ відносно початкової не були статистично значущими ( $p > 0,05$ , рис. 1).

У дітей, які отримували лікування БЩІІ, спостерігалось зростання СДІ протягом усього періоду дослідження з вірогідним збільшенням дози вже на 2-му та 3-му роках дослідження ( $p < 0,05$ ).

Порівняння змін СДІ між групами протягом лікування показало, що через 1 і 3 роки СДІ у дітей, які отримували ПІТ, стала вірогідно нижчою, ніж у групі БЩІІ ( $p < 0,01$ , U-критерій Манна-Уїтні).



**Рис. 1.** Динаміка середньодобової дози інсуліну (МО/кг) у дітей, які отримували різні типи інсулінотерапії: 1 – вірогідна різниця з показником на початку дослідження у відповідній групі ( $p < 0,05$ , знаковий критерій Вількоксона); 2 – вірогідна різниця показників у групах ПІТ і БЩІІ ( $p < 0,01$ , U-критерій Манна-Уїтні).

На початку дослідження у групі БЩІІ у 44,4% випадків застосовувались аналоги інсуліну короткої дії, у 16,7% – тривалої. Пацієнтам із ла-

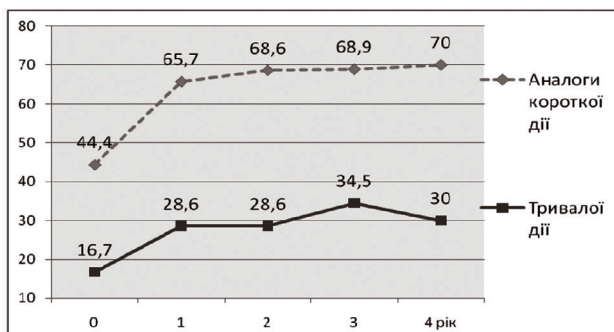
Таблиця 1

**Частота (%) гострих ускладнень цукрового діабету серед дітей, які отримували різні типи інсулінотерапії**

Гострі ускладнення	На початку дослідження		Через 1 рік		Через 2 роки		Через 3 роки	
	ПІТ	БЩІІ	ПІТ	БЩІІ	ПІТ	БЩІІ	ПІТ	БЩІІ
Легкі гіпоглікемії	84,0	81,0	85,71	83,4	96,55	79,3	94,74	76,8
Тяжкі гіпоглікемії	19,6	20,5	6,25	22,3	3,49*	17,9	0*	18,3
ДКА I	88,8	91,2	65,21*	85,3	75,86	95,1	84,21	89,1
ДКА II-III	31,25	26,5	20,83	24,3	16,13	25,1	10,53	22,3

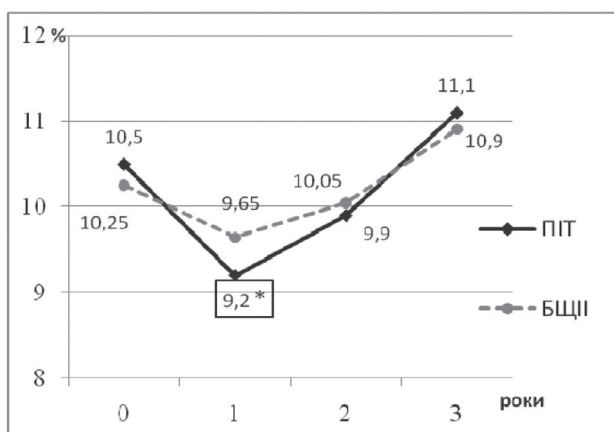
**Примітка:** \* – вірогідна різниця з показником на початку дослідження у відповідній групі ( $p < 0,05$ ).

більшим перебігом ЦД, частими гіпоглікеміями, неможливістю поліпшення глікемічного контролю призначали аналоги інсуліну. Наприкінці четвертого року дослідження відсоток пацієнтів, які отримували в режимі БЩІІ аналоги інсуліну короткої дії, збільшився до 70%, тривалої – до 30% (рис. 2).



**Рис. 2.** Частка дітей (%), які отримували аналоги інсулінів у режимі багаторазових щоденних ін'єкцій протягом періоду дослідження.

На початку дослідження та протягом всього періоду лікування рівень HbA1c вірогідно не різнився між групами дітей, які отримували різні типи інсулінотерапії – ПІТ і БЩІІ. Наприкінці першого року спостереження та лікування медіана річного показника HbA1c вірогідно знизилась у групі ПІТ ( $p < 0,05$ , рис. 3). Протягом подальших років відбувалося поступове зростання показників HbA1c у дітей обох груп.



**Рис. 3.** Динаміка показників HbA1c (%) у дітей, які отримували різні типи інсулінотерапії: \* – вірогідна різниця ( $p < 0,05$ ) з показником на початку дослідження у відповідній групі.

Для пояснення динаміки рівня HbA1c протягом дослідження ми проводили опитування дітей, які отримували ПІТ, щодо оцінки якості їх

життя та прихильності до лікування, а також їх батьків. З'ясувалося, що після початку ПІТ впродовж першого року лікування зацікавленість пацієнта та мотивація до позитивних змін були найбільшими, діти відзначали значне поліпшення якості свого життя, полегшувалось управління ЦД. Надалі, очевидно, у зв'язку з тривалими (протягом року) позитивними змінами спостерігалось ослаблення настороги щодо необхідності частого самоконтролю, правильного підрахунку хлібних одиниць тощо.

### ВИСНОВКИ

1. Частота тяжких гострих ускладнень у групі ПІТ значно знижувалася з набуттям вірогідності різниці для тяжких гіпоглікемій вже на 2-му році лікування і для ДКА I – на першому. У групі БЩІІ значної динаміки частоти гострих ускладнень не відбулося.

2. У дітей, які отримували ПІТ, рівень HbA1c мав тенденцію до зниження та вірогідно зменшився через 12 місяців лікування. У дітей, які лікувалися за допомогою БЩІІ, рівень HbA1c вірогідно не змінювався, незважаючи на зростання частоти застосування цими дітьми аналогів інсуліну короткої й тривалої дії та вірогідне збільшення СДІ на 2-му і 3-му роках лікування.

### ЛІТЕРАТУРА

1. Sulli N. Long-term benefits of continuous subcutaneous insulin infusion in children with type 1 diabetes: a 4-year follow-up / N. Sulli, B. Shashaj // *Diabet. Med.* – 2006. – №23. – P. 900-906.
2. *Continuous* subcutaneous insulin infusion in children with type 1 diabetes / W. Tamborlane, K. Sikes, A. Steffen [et al.] // *Diabetes Res. Clin. Pract.* – 2006. – №74. – P. 112-115.
3. Garcia-Garcia E. Intensive insulin treatment in the first four years of type 1 diabetes in children / E. Garcia-Garcia, R. Galera, P. Aguilera // *Pediatric Diabetes.* – 2007. – №8(7). – P. 45.
4. *Continuous* subcutaneous insulin infusion therapy in children and adolescents with diabetes mellitus type 1: a systematic review / T. Gratzner, K. Jeitler, A. Berghold [et al.] // *Pediatric Diabetes.* – 2007. – №8(7). – P. 45.
5. *Effect* and safety of subcutaneous insulin infusion in patient with juvenile-onset type 1 diabetes-indications for pump therapy / J. Suzuki, H. Saitoh, S. Morimoto [et al.] // *Pediatric Diabetes.* – 2007. – №8(7). – P. 47.
6. King B. In children with diabetes under 5 years old CS2 gives significantly better glycemic control than conventional insulin regimes without side effects such as hypoglycemia / B. King, P. Crock,

- D. Anderson // *Pediatric Diabetes*. – 2007. – №8(7). – P. 47.
7. *Beaufort C.* Intensive insulin management – An attitude not a regimen: The Hvidoere study group for childhood diabetes: center differences study / C. Beaufort, C. Skinner, P. Swift // *Hormone Research*. – 2008. – №70(1). – P. 202.
  8. *Continuous* subcutaneous insulin infusion versus multiple daily insulin injections in patients with diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis / K. Jeitler, K. Horvath, A. Berghold [et al.] // *Diabetologia*. – 2008. – №51(6). – P. 941-951.
  9. *Sulli N.* Continuous subcutaneous insulin infusion in children and adolescents with diabetes mellitus: decreased HbA1c with low risk of hypoglycemia / N. Sulli, B. Shashaj // *J. Pediatr. Endocrinol. Metab.* – 2003. – №16(3). – P. 393-399.
  10. *Insulin Pump Therapy* in Youth with Type 1 Diabetes: A Retrospective Paired Study / R. Nimri, N. Weintrob, H. Benzaquen [et al.] // *Pediatrics*. – 2006. – Vol. 117. – №6. – P. 2126-2131.

### РЕЗЮМЕ

**Острые осложнения сахарного диабета у детей, которые получают помповую инсулинотерапию**

**Е.В. Глоба, Н.Б. Зелинская, Л.В. Нифонтова, Н.Л. Погадаева, Т.М. Бегутова, О.А. Хорошая**

Исследование посвящено влиянию разных типов инсулинотерапии на развитие острых осложнений сахарного диабета (СД) у детей. Обследованы 2 группы детей с СД-1, которые использовали помповую терапию (ПИТ) и многократные ежедневные инъекции инсулина (МЕИИ). Изучали частоту острых осложнений, суточную дозу инсулина (СДИ), состояние гликемического контроля. Частота тяжелых острых осложнений в группе ПИТ значительно уменьшалась с достоверным снижением количества тяжелых гипогликемий уже на 2-м году лечения и ДКА I – на первом. В группе МЕИИ значительной динамики частоты острых осложнений не произошло. У

детей, получавших ПИТ, уровень HbA1c имел тенденцию к уменьшению и достоверно снизился через 12 месяцев лечения. У детей, получавших МЕИИ, уровень HbA1c достоверно не изменялся, несмотря на увеличение частоты использования этими детьми аналогов инсулина короткого и длительного действия и достоверное увеличение СДИ на 2-м и 3-м годах лечения.

**Ключевые слова:** сахарный диабет, острые осложнения, помповая инсулинотерапия, многократные ежедневные инъекции инсулина.

### SUMMARY

**Acute diabetes complications in children with type 1 diabetes mellitus treated by continuous subcutaneous insulin infusion**

**Y. Globa, N. Zelinska, N. Nifontova, N. Pogadaeva, T. Begutova, O. Khoroschaya**

We investigated the influence of different types of insulinotherapy on development of acute diabetes complications in children. Were examined 2 groups of children with diabetes mellitus (DM), which were treated by continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) and multiple daily insulin injections (MDII), in which we studied the frequency of acute complications, daily dose of insulin, glycemic control. The frequency of severe acute complications in group CSII considerably decreased with a significant reduction for severe hypoglycemia already on the second year of treatment and for diabetic ketoacidosis (DKA) – on the first. In a MDII group significant dynamics of frequency of acute complications did not occur. In children who received CSII, the level of HbA1c tended to decrease and significantly decreased about 12 month of treatment. Children who were treated by MDII, HbA1c levels did not change significantly despite the increase of the frequency of use of these children insulin analogues short and long action and significant increasing insulin daily dose on the 2nd and 3rd years of treatment.

**Key words:** diabetes mellitus, acute diabetes complications, continuous subcutaneous insulin infusion, multiply daily insulin injections.

Дата надходження до редакції 17.09.2012 р.