

Преимущество помповой инсулинотерапии и систем мониторингирования гликемии в реальном времени в отношении снижения частоты эпизодов гипогликемии у детей и подростков с сахарным диабетом 1-го типа

К.м.н. Д.Н. ЛАПТЕВ

ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России, Москва

Основной целью исследования являлся анализ преимуществ помповой инсулинотерапии и систем мониторингирования глюкозы в реальном времени в отношении снижения частоты эпизодов гипогликемии. В исследование вошли 190 детей и подростков с СД 1-го типа (СД1) в возрасте от 1 года до 18 лет, проходивших стационарное лечение в ФГБУ ЭНЦ и находящиеся на различных схемах инсулинотерапии: режим множественных инъекций инсулина (МИИ) или постоянная подкожная инфузия инсулина (ППИИ). Всем обследованным было проведено мониторингирование гликемии в течение 72 ч слепым методом (Blind-CGM) и в реальном времени (RT-CGM). В зависимости от способа инсулинотерапии, а также метода мониторингирования гликемии все обследованные были разделены на четыре группы. 1-я группа — «CGM+МИИ»: система мониторингирования гликемии слепым методом в сочетании с МИИ, 2-я группа — «CGM+ППИИ»: система мониторингирования гликемии слепым методом в сочетании с ППИИ, 3-я группа — «REAL+МИИ»: система мониторингирования гликемии в реальном времени в сочетании с МИИ, 4-я группа — «REAL+ППИИ»: система мониторингирования гликемии в реальном времени в сочетании с ППИИ. Во всех группах оценивали показатели гликемии, а также распространенность гипогликемии за время мониторингирования. За 3 дня мониторингирования частота гипогликемии была выше всего в группах Blind-CGM, а самая низкая — в группах RT-CGM. Несмотря на частый самоконтроль, примерно у половины обследованных в группе CGM+МИИ отмечался, по крайней мере, один эпизод гипогликемии как в ночное, так и в дневное время. При этом ежедневное время гипогликемии составляло в среднем более 1 ч. В группах Blind-CGM ППИИ была связана со снижением числа эпизодов гипогликемии как в дневное, так и в ночное время ($p<0,05$). В группах RT-CGM ППИИ в сочетании с RT-CGM в ночное время была связана со снижением средней продолжительности эпизода гипогликемии ($p<0,05$); в остальных группах достоверных различий выявлено не было. Таким образом, гипогликемия, в том числе ночная, является достаточно распространенной проблемой у детей и подростков с СД1. Использование инсулиновых помп, а также систем мониторингирования глюкозы в реальном времени (RT-CGM) позволяет значительно снизить частоту и продолжительность гипогликемии в этой популяции.

Ключевые слова: сахарный диабет, гипогликемия, длительное мониторингирование глюкозы, помповая инсулинотерапия, дети, подростки.

The advantages of insulin pump therapy and real time glucose monitoring systems as the tools for reducing the frequency of hypoglycemic episodes in the children and adolescents with type 1 diabetes mellitus

D.N. LAPTEV

Endocrinology Research Centre, Moscow, Russian Federation

The primary objective of the present study was to analyse the advantages of insulin pump therapy and real time glucose monitoring systems as the tools for reducing the frequency of hypoglycemic episodes. The study included 190 children and adolescents at the age varying from 1 to 18 years suffering from type 1 diabetes mellitus. All the patients were hospitalized at the Endocrinological Research Centre for the treatment the disease using different modalities of insulin therapy, such as multiple injections of insulin (MI) and its continuous subcutaneous infusion (CSII). The blood glucose level was monitored during 72 hours making use of the continuous blind and real time monitoring protocols (blind-CGM and RT-CGM respectively). All the patients were divided into 4 groups depending on the therapeutic modality and the mode of blood glucose monitoring. Group 1 was comprised of the patients given multiple insulin injections in combination with blind glucose monitoring ("blind-CGM + MI"), group 2 included the patients undergoing blind glucose monitoring in conjunction with continuous insulin infusion ("blind-CGM + CSII"), group 3 contained the patients treated by multiple insulin injections followed by real-time blood glucose monitoring ("RT-CGM + MI"), and group 4 was composed of the patients undergoing continuous subcutaneous infusion of insulin combined with real-time blood glucose monitoring ("RT-CGM + CSII"). In all the cases, the blood glucose levels were measured and the occurrence of hypoglycemia during the period of monitoring time was evaluated. It was shown that the highest frequency of hypoglycemia during 72 hours was recorded in the "blind-CGM" group and the lowest one in the RT-CGM groups. Despite adequate self-control, almost half of the patients in the "blind-CGM + MI" group reported at least one hypoglycemic episode either at the daytime or at night; the duration of such episode was more than 1 hour on the average. In the "blind-CGM" group, CSII resulted in the decrease of the number of hypoglycemic episodes both at night and daytime ($p<0.05$). In the "RT-CGM + CSII" group, continuous insulin infusion reduced the mean duration of nocturnal hypoglycemic episodes ($p<0.05$) whereas this parameter was not significantly different between the other groups. It is concluded that hypoglycemia especially nocturnal one is rather a common problem facing children and adolescents suffering from type 1 diabetes mellitus. The use of insulin pump

therapy and real time glucose monitoring systems (RT-CGM) makes it possible to substantially decrease the frequency and duration of hypoglycemic episodes in this population group.

Key words: diabetes mellitus, hypoglycemia, long-term blood glucose monitoring, insulin pump therapy, children, adolescents.

Преимущества интенсифицированной инсулинотерапии установлены уже более 20 лет назад [1], однако она подвергает пациентов с сахарным диабетом (СД) повышенному риску гипогликемии [2]. Так, у взрослых пациентов с СД 1-го типа (СД1) на 1 человека приходится 42,9 эпизода гипогликемии в год, а у пациентов с СД2, находящихся на инсулинотерапии, — 16,4 эпизода гипогликемии в год [3]. При этом частота эпизодов гипогликемии, требующих постороннего вмешательства, т.е. тяжелой гипогликемии, составляет от 1,2 до 3,2 эпизода на 1 пациента с СД1 и от 3,5 до 7 эпизодов на 1 пациента с СД2 в год [3, 4]. У детей и подростков риск гипогликемии еще выше [5, 6]; при этом с увеличением стажа заболевания он значительно возрастает [7]. Многие эпизоды гипогликемии протекают скрыто и могут быть зарегистрированы только при проведении длительного мониторингирования гликемии (CGM). Частота эпизодов ночной гипогликемии у детей и подростков, по данным длительного мониторингирования гликемии, доходит до 68%, при этом 77% из них протекают скрыто [8]. У детей младшего возраста гипогликемия, в том числе бессимптомная, встречается гораздо чаще. Так, по данным R. Amin и соавт. [9], частота ночной гипогликемии у детей до 12 лет составляет 78%, при этом 91% из них протекает скрыто. Определение этих событий является важной задачей, так как повторные эпизоды гипогликемии приводят к нарушению контррегуляторного гормонального ответа при последующем снижении уровня глюкозы в крови, что значительно повышает риск развития тяжелой гипогликемии [10]. У пациентов с частыми эпизодами гипогликемии порог их ощущения значительно повышен, и первым признаком является спутанность сознания. Таким пациентам часто приходится полагаться на помощь окружающих, чтобы распознать или справиться с низким уровнем глюкозы в крови.

В последние годы намечается тревожный рост смертности в результате гипогликемии среди пациентов с СД. По данным разных авторов [11], смертность по причине гипогликемии до 2000-х годов составляла от 2 до 4%, а в исследованиях 2006—2008 гг. эта цифра увеличилась до 10%. О. Sovik и Н. Thordarson [12] обнаружили, что среди молодых пациентов с СД1 в возрасте до 40 лет, умерших за 10-летний период, 6% смертей были связаны с синдромом внезапной смерти (так называемый «dead-in-bed syndrome»), который, вероятней всего, является результатом тяжелой гипогликемии в ночное

время. Впоследствии подчеркивался аритмогенный потенциал гипогликемии [13, 14].

Проблема гипогликемии у детей и подростков стоит особенно остро. Для многих детей с СД1 гипогликемия является серьезной преградой на пути к достижению оптимального уровня метаболической компенсации [15]. Гипогликемии у детей сопровождаются снижением запоминания и трудностями обучения, а тяжелая гипогликемия связана со снижением вербальной функции и коэффициента интеллекта [16]. Наиболее подвержены тяжелым последствиям гипогликемии маленькие дети, так как она может приводить к развитию значительного когнитивного дефицита на фоне созревания центральной нервной системы [17]. Кроме того, у детей, которые подверглись гипогликемии в возрасте до 5 лет, когнитивная функция и церебральные структуры страдают в большей степени, чем у тех, кто подвергается этому явлению в более позднем возрасте [18].

В арсенале врача-эндокринолога имеются средства достижения удовлетворительного уровня гликемической компенсации. Применение в педиатрической популяции устройств мониторингирования гликемии в реальном времени — Real-Time CGM (RT-CGM), а также инсулиновых помп позволяет заметно снизить уровень HbA_{1c} [19]. Эти средства особенно полезны у пациентов с частыми эпизодами гипогликемии и/или невосприимчивостью гипогликемии (hypoglycemia unawareness) [20]. Использование систем RT-CGM в педиатрической практике способствует снижению количества эпизодов гипогликемии, уменьшению времени гипогликемии и, что особенно важно, снижению частоты тяжелых эпизодов гипогликемии [21].

В последнее время метод постоянной подкожной инфузии инсулина (ППИИ) все шире используется во всем мире у пациентов с СД. ППИИ признана эффективным и безопасным методом, в том числе у детей и подростков с СД1 [22]. Одним из преимуществ данного метода по сравнению с режимом множественных инъекций инсулина (МИИ) является значительное снижение риска развития гипогликемии (в том числе эпизодов тяжелой гипогликемии) [23]. В соответствии с различными международными и Российскими рекомендациями частые эпизоды гипогликемии являются одним из показаний к переходу на ППИИ у детей и подростков с СД1 [24, 25]. Однако эффективность ППИИ и RT-CGM, отдельно или в сочетании, в отношении снижения риска гипогликемии в условиях стационара

точно не установлена. В связи с этим нами было проведено исследование, основной целью которого являлся анализ эффективности помповой терапии и систем мониторинирования гликемии в реальном времени в отношении снижения частоты эпизодов гипогликемии.

Материал и методы

Популяция

В исследование вошли 190 детей и подростков с СД1 в возрасте от 1 года до 18 лет, проходивших стационарное лечение в ФГБУ ЭНЦ. Всем обследованным было проведено стандартное обследование, включавшее в себя оценку антропометрических параметров, клинические исследования, исследование уровня HbA_{1c} .

Получаемое лечение

Все пациенты находились на интенсифицированной инсулинотерапии путем ППИИ ($n=90$) или МИИ ($n=100$). У пациентов на ППИИ длительность помповой терапии составляла не менее 6 мес. Все участники исследования получали инсулинотерапию генно-инженерными аналогами инсулина; пациенты на ППИИ использовали помпы различных моделей (Medtronic Paradigm MMT-712, MMT-722, MMT-754, Accu-Chek Spirit, Spirit Combo, D-Tron).

Мониторирование гликемии

Помимо стандартного обследования всем пациентам было проведено длительное мониторинирование гликемии в течение 72 ч (не менее 60 ч; средняя продолжительность записи 66 ± 10 ч) с использованием систем мониторинирования глюкозы слепым методом — Blind-CGM (iPro и CGMS Gold, «Medtronic», США) и в реальном времени — RT-CGM (Paradigm REAL-Time и Guardian REAL-Time, «Medtronic», США). В этих системах сенсор имплантируется подкожно и, поскольку показания уровня гликемии в интерстициальной жидкости аналогичны таковым в капиллярной крови, это позволяет применять общепризнанные стандарты к получаемым данным. Каждая из систем оценивает уровень глюкозы в крови за 5 мин; эти значения в дальнейшем используются для статистической обработки. Границы измерения уровня глюкозы данными приборами составляют от 2,2 до 22,2 ммоль/л. При использовании систем Blind-CGM пациент не имеет доступа к текущим показателям глюкозы по данным сенсора (ГС); по окончании исследования данные сенсора предоставляются лечащему врачу для ретроспективного анализа. В свою очередь системы мониторинирования RT-CGM предоставляют показатели глюкозы в реальном времени, т.е. пациент или врач в любой момент времени могут посмотреть текущий или предшествующий уровень глюкозы, что позволяет быстро корректировать проводимую инсулинотерапию.

Эпизоды гипогликемии

Эпизодом гипогликемии считалось снижение уровня глюкозы, по данным системы длительного мониторинирования, $\leq 3,9$ ммоль/л в течение 20 мин и более. Данное значение было выбрано, исходя из рекомендаций рабочей группы Американской Диабетической Ассоциации [11].

Дизайн исследования

В зависимости от способа проводимой инсулинотерапии (ППИИ или МИИ), а также метода мониторинирования гликемии все обследованные были разделены на четыре группы. 1-я группа — «CGM+МИИ»: система мониторинирования гликемии слепым методом в сочетании с МИИ, 2-я группа — «CGM+ППИИ»: система мониторинирования гликемии слепым методом в сочетании с ППИИ, 3-я группа — «REAL+МИИ»: система мониторинирования гликемии в реальном времени в сочетании с МИИ, 4-я группа — «REAL+ППИИ»: система мониторинирования гликемии в реальном времени в сочетании с ППИИ. Характеристика пациентов, включенных в исследование, представлена в **табл. 1**.

Все пациенты были предварительно обучены использованию системами длительного мониторинирования: калибровка приборов и получение информации о текущем уровне глюкозы в крови в реальном времени. Настройки предупреждающих сигналов RT-CGM производились индивидуально лечащим врачом в соответствии с рекомендованными возрастными целевыми значениями [24].

Все пациенты осуществляли самоконтроль глюкозы в крови не менее 9 раз в сутки в 9.00, 12.00, 14.00, 16.00, 18.00, 21.00, 24.00, 3.00 и 6.00 ч, а также по необходимости в любое время. Полученные данные фиксировались в дневнике мониторинирования с указанием точного времени измерения. В дальнейшем эти данные использовались для калибровки систем iPro и для выявления скрытых эпизодов гипогликемии.

Статистический анализ

Статистическая обработка полученных результатов проводилась с помощью пакета STATISTICA («StatSoft», «Tulsa», ОК, США). Для проверки различия признака использовался критерий Манна—Уитни, для нескольких групп — критерий Краскела—Уоллиса. Для анализа различия между группами по распределению качественных признаков использовался критерий хи-квадрат (χ^2). Значение $p < 0,05$ считалось достоверным. Использованные обозначения: M — среднее, SD — выборочное стандартное отклонение, p — уровень значимости различий.

Результаты

Пациенты обследованных групп не различались по возрасту, длительности заболевания, ИМТ, уровню HbA_{1c} , среднесуточной дозе инсулина (**см. табл. 1**).

Таблица 1. Сравнительная характеристика групп обследованных ($M \pm SD$)

Показатель	1-я группа CGM+МИИ (n=50)	2-я группа CGM+ППИИ (n=44)	3-я группа REAL+МИИ (n=50)	4-я группа REAL+ППИИ (n=46)	p
Возраст, годы	11,3±4,4	12,4±3,7	11,2±5,0	10,5±4,7	>0,05 ^{abcde}
Длительность СД, годы	3,7±3,3	4,2±2,6	3,8±3,3	4,5±2,9	>0,05 ^{abcde}
HbA _{1c} , %	9,2±2,0	8,9±1,3	9,0±2,0	9,0±1,5	>0,05 ^{abcde}
Длительность ППИИ, годы	—	1,8±1,3	—	2,2±1,3	>0,05 ^{abcde}
ИМТ, кг/м ²	17,9±3,5	19,4±4,6	18,9±3,1	17,7±3,0	>0,05 ^{abcde}
Среднесуточная доза инсулина, Ед/кг	0,84±0,31	0,83±0,23	0,77±0,25	0,78±0,18	>0,05 ^{abcde}

Примечание. Здесь и в табл. 2 и 3: ^a — уровень значимости различий между 1-й и 2-й группами; ^b — между 1-й и 3-й группами; ^c — между 1-й и 4-й группами; ^d — между 2-й и 3-й группами; ^e — между 2-й и 4-й группами; ^f — между 3-й и 4-й группами.

Таблица 2. Сравнительная распространенность эпизодов гипогликемии в обследованных группах

Показатель	1-я группа CGM+МИИ (n=50)	2-я группа CGM+ППИИ (n=44)	3-я группа REAL+МИИ (n=50)	4-я группа REAL+ППИИ (n=46)	p
Пациенты с гипогликемией ночью (23.00–7.00), %					
За 1 ночь*	52,0	45,5	18,0	23,9	<0,05 ^{bde}
За 2 ночи	18,0	9,1	6,0	4,3	<0,05 ^c
За 3 ночи	4,0	0,0	0,0	2,2	>0,05 ^{abcde}
Пациенты с гипогликемией днем (7.00–23.00), %					
За 1 день**	42,0	38,6	26,0	32,6	>0,05 ^{abcde}
За 2 дня	16,0	15,9	8,0	10,9	>0,05 ^{abcde}
За 3 дня	8,0	6,8	6,0	0,0	>0,05 ^{abcde}

Примечание. * — любая из 3 ночей; ** — любой из 3 дней.

Частота гипогликемии

Общее количество эпизодов гипогликемии за время исследования составило 104 и 191 в ночное и дневное время соответственно. Частота эпизодов гипогликемии достоверно выше была в 1-й группе по сравнению с остальными и не различалась между группами RT-CGM (см. рисунок). Доля скрытых эпизодов гипогликемии составила в 1-й группе 41,9% (18 из 43) и 42,0% (34 из 87), во 2-й группе 36,7% (11 из 30) и 46,7% (21 из 45) в ночное и дневное время соответственно ($p > 0,05$) (в 3-й и 4-й группах эпизоды скрытых гипогликемий не анализировались, так как у пациентов всегда была информация о текущем уровне гликемии).

В группах RT-CGM по сравнению с группами CGM было достоверно меньше пациентов с гипогликемией за 1 из 3 ночей мониторингирования (табл. 2). Также отмечалось достоверное снижение количества пациентов с гипогликемией за 2 ночи мониторингирования в группе «REAL+ППИИ» по сравнению с группой «CGM+МИИ». В дневное время достоверных различий в количестве пациентов с эпизодами гипогликемии выявлено не было.

Основные результаты мониторингирования уровня глюкозы

Средние уровни глюкозы, по данным сенсора, достоверно не различались между группами (табл. 3).

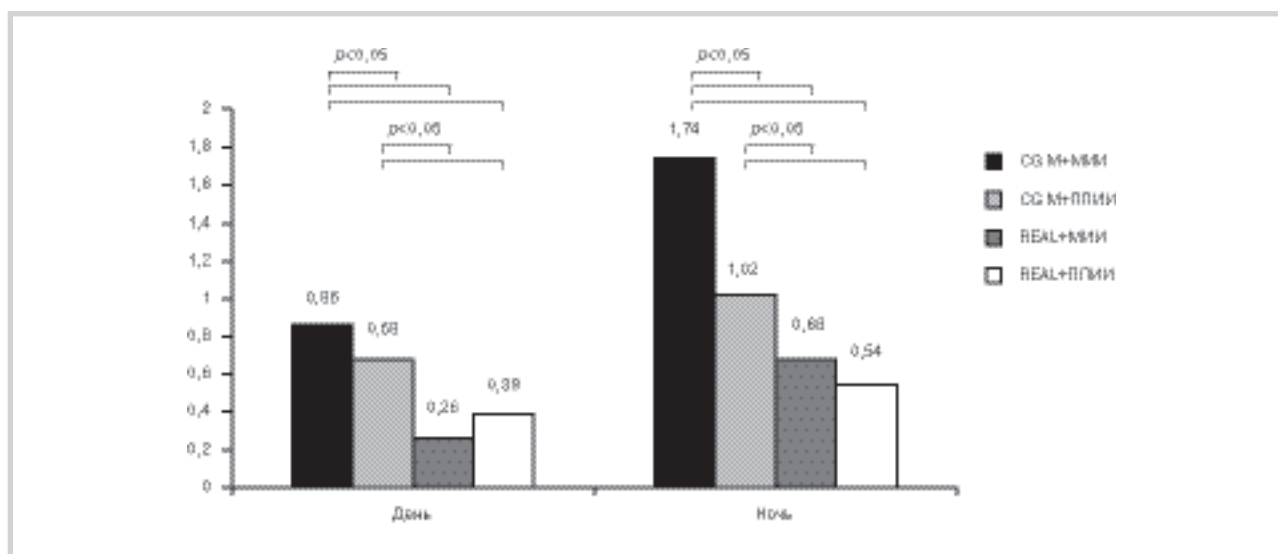
В группах RT-CGM отмечалось достоверное снижение времени гипогликемии, как в относительных значениях (%) за все время, так и в абсолютных (минуты) за сутки мониторингирования.

Средняя продолжительность эпизодов гипогликемии

Только использование ППИИ в сочетании с RT-CGM и только в ночное время было связано со снижением средней продолжительности эпизода гипогликемии ($p < 0,05$); в остальных группах достоверных различий выявлено не было (группа, день/ночь ($M \pm SD$): «CGM+МИИ» — 97±98/60±30 мин; «CGM+ППИИ» — 75±57/62±41 мин; «REAL+МИИ» — 70±29/47±33 мин; «REAL+ППИИ» — 47±42/39±19 мин).

Обсуждение

Многими исследованиями показано, что использование ППИИ связано со снижением уровня HbA_{1c} [22]. Одинаковый уровень HbA_{1c} в разных группах объясняется тем, что в стационар поступают преимущественно пациенты с декомпенсацией углеводного обмена (недостаточно обученные самоконтролю, с недостаточно подобранной дозой инсулина, те, у кого не удавалось добиться удовлетворительных показателей гликемии по месту житель-



Среднее количество эпизодов гипогликемии на одного пациента за 72 ч.

Данные представлены в виде средних значений.

ства). Системы мониторингирования в реальном времени чаще применяются у маленьких детей в связи с высоким риском гипогликемии. Поэтому средний возраст у пациентов в группах RT-CGM был несколько меньше. Большая длительность СД в группах ППИИ связана с тем, что переход на ППИИ обычно осуществляется не менее чем через 6 мес с момента манифестации СД.

В настоящей работе средний уровень глюкозы, по данным сенсора, не различался между группами; при этом время в гипогликемическом диапазоне было достоверно больше в группах Blind-CGM, что может быть связано с более выраженной вариабельностью показателей глюкозы сенсора в этих группах. Для подтверждения этих данных требуются дальнейшие исследования на большей популяции.

Эпизоды гипогликемии у детей и подростков — достаточно распространенное явление. Частота гипогликемии выше всего была в 1-й группе, а самая низкая частота гипогликемии отмечалась в группах REAL-Time. За 3 дня мониторингирования, несмотря на частый самоконтроль, примерно у половины обследованных в группе CGM+МИИ отмечался, по крайней мере, один эпизод гипогликемии как в ночное, так и в дневное время. При этом ежедневное время гипогликемии составляло в среднем более 1 ч. В группах CGM использование ППИИ было связано со снижением количества эпизодов гипогликемии как в дневное, так и в ночное время. Эти данные подтверждают результаты других исследований, в которых показано снижение частоты гипогликемии на фоне ППИИ [23, 26]. Снижение частоты эпизодов гипогликемии у пациентов на ППИИ объясняется рядом обстоятельств. Помповая терапия

позволяет вводить инсулин очень маленькими дозами, необходимыми для небольших перекусов у маленьких детей. Имеются сообщения, что больные, разделяющие суточную дозу инсулина на большее количество болюсных доз, имеют достоверно более низкий уровень HbA_{1c} и меньше эпизодов гипогликемии по сравнению с теми, кто делает меньшее количество инъекций [26]. Снижению эпизодов гипогликемии способствует также отмена инсулина НПХ, имеющего вариабельный ночной пик действия [27]. Врач и родители ребенка обладают возможностью оптимальной настройки базального профиля введения инсулина в соответствии с индивидуальными потребностями [28]. Использование временного базального профиля позволяет значительно снизить количество эпизодов гипогликемии при физических нагрузках, а также может с успехом использоваться при внезапном начале болезни или необъяснимой низкой гликемии в течение дня [29].

Как следует из полученных нами данных, системы мониторингирования в реальном времени RT-CGM позволяют достаточно эффективно предотвращать эпизоды гипогликемии не ухудшая показатели гликемии. Использование RT-CGM способствует снижению как количества, так и длительности эпизодов гипогликемии. Снижение риска гипогликемии связано с тем, что пациенту и лечащему врачу в любое время предоставляются данные о текущем уровне глюкозы сенсора в сочетании с предупреждающими сигналами, что позволяет предотвратить возможный эпизод гипогликемии. Эффективность применения RT-CGM для снижения риска гипогликемии подтверждена и другими исследованиями [30].

Таблица 3. Результаты мониторингирования гликемии за все время мониторингирования (72 ч) ($M \pm SD$)

Показатель	1-я группа CGM+МПИИ (n=50)	2-я группа CGM+ППИИ (n=44)	3-я группа REAL+МПИИ (n=50)	4-я группа REAL+ППИИ (n=46)	p
Уровень гликемии, ммоль/л	9,3 $\pm$ 2,3	10,0 $\pm$ 2,0	10,0 $\pm$ 2,2	10,1 $\pm$ 2,6	>0,05 ^{abcde}
Время гипогликемии $\leq$ 3,9 ммоль/л, %	5,1 $\pm$ 7,3	3,2 $\pm$ 5,0	1,1 $\pm$ 2,5	1,1 $\pm$ 1,8	<0,05 ^{bcd}
Время гипогликемии $\leq$ 3,9 ммоль/л, мин/сут	66 $\pm$ 98	42 $\pm$ 67	16 $\pm$ 34	14 $\pm$ 23	<0,05 ^{bcd}

Хотя не было установлено достоверных различий между частотой и общей продолжительностью гипогликемии в группах RT-CGM, в группе REAL+ППИИ отмечалась меньшая средняя продолжительность эпизодов гипогликемии в ночное время, что также подтверждает преимущество использования ППИИ для снижения частоты гипогликемии.

Заключение

Гипогликемия, в том числе ночная, является достаточно серьезной и распространенной проблемой

у детей и подростков с СД 1-го типа. Использование инсулиновых помп, а также систем мониторингирования глюкозы в реальном времени (RT-CGM) позволяет значительно снизить частоту и продолжительность гипогликемии, что может быть особенно актуально у детей и подростков с СД 1-го типа в связи с негативными последствиями и высокой частотой гипогликемии в этой популяции.

Автор декларирует отсутствие конфликта интересов, связанных с изложенными в статье данными.

ЛИТЕРАТУРА

1. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993; 329: 977–986.
2. Shalitin S, Phillip M. Hypoglycemia in type 1 diabetes: a still unresolved problem in the era of insulin analogs and pump therapy. *Diabet Care* 2008; 31(Suppl. 2): S121–S124.
3. Donnelly LA, Morris AD, Frier BM, Ellis JD, Donnan PT, Durrant R, Band MM, Reekie G, Leese GP. DARTS/MEMO Collaboration. Frequency and predictors of hypoglycaemia in type 1 and insulin-treated type 2 diabetes: a population-based study. *Diabet Med* 2005; 22: 749–755.
4. U.K. Hypoglycaemia Study Group: Risk of hypoglycaemia in type 1 and 2 diabetes: effects of treatment modalities and their duration. *Diabetologia* 2007; 50: 1140–1147.
5. 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; 125: 177–188.
6. Bulsara MK, Holman CDJ, Davis EA, Jones TW. The impact of a decade of changing treatment on rates of severe hypoglycemia in a population-based cohort of children with type 1 diabetes. *Diabet Care* 2004; 27: 2293–2298.
7. Cryer PE, Davis SN, Shamoon H. Hypoglycemia in diabetes. *Diabet Care* 2003; 26: 1902–1912.
8. Ahmet A, Dagenais S, Barrowman NJ, Collins CJ, Lawson ML. Prevalence of Nocturnal Hypoglycemia in Pediatric Type 1 Diabetes: A Pilot Study Using Continuous Glucose Monitoring. *J Pediatr* 2011; 159(2): 297–302.e1. doi: 10.1016/j.jpeds.2011.01.064.
9. Amin R, Ross K, Acerini CL, Edge JA, Warner J, Dunger DB. Hypoglycemia prevalence in prepubertal children with type 1 diabetes on standard insulin regimen: use of continuous glucose monitoring system. *Diabet Care* 2003; 26: 3: 662–667.
10. Cryer PE. Diverse causes of hypoglycemia-associated autonomic failure in diabetes. *N Engl J Med* 2004; 350: 2272–2279.
11. Seaquist ER, Anderson J, Childs B, Cryer P, Dagogo-Jack S, Fish L, Heller SR, Rodriguez H, Rosenzweig J, Vigersky R. Hypoglycemia and diabetes: a report of a workgroup of the American Diabetes Association and the Endocrine Society. *Diabet Care* 2013; 36(5): 1384–1395. doi: 10.2337/dc12-2480.
12. Sovik O, Thordarson H. Dead-in-bed syndrome in young diabetic patients. *Diabet Care* 1999; 22(Suppl. 2): B40–B42.
13. Лантев Д.Н., Рябыкина Г.В., Сеид-Гуссейнов А.А. Изменение длительности интервала QT у детей и подростков, больных сахарным диабетом 1-го типа. *Кардиология* 2007; 47(12): 35–39. [Laptev DN, Ryabykina GV, Seid-Guseinov AA. Changes of QT-Interval Duration in Children and Adolescents Suffering From Type 1 Diabetes Mellitus. *Kardiologiya* 2007; 47(12): 35–39.]
14. Лантев Д.Н., Шмушкович И.А. Аритмогенный эффект гипогликемии. *Сахарный диабет* 2012; 1: 25–30. [Laptev DN, Shmushkovich IA. Arrhythmogenic effects of hypoglycemia. *Diabetes mellitus* 2012; (1): 25–30.] doi: 10.14341/2072-0351-5975.
15. Haugstvedt A, Wentzel-Larsen T, Graue M, Søvik O, Rokne B. Fear of hypoglycaemia in mothers and fathers of children with type 1 diabetes is associated with poor glycaemic control and parental emotional distress: a population-based study. *Diabet Med* 2010; 27(1): 72–78.
16. Northam EA, Anderson PJ, Jacobs R, Hughes M, Warne GL, Werther GA. Neuropsychological profiles of children with type 1 diabetes 6 years after disease onset. *Diabet Care* 2001; 24(9): 1541–1546.
17. Hannonen R, Tupola S, Ahonen T, Riikonen R. Neurocognitive functioning in children with type-1 diabetes with and without

- episodes of severe hypoglycaemia. *Dev Med Child Neurol* 2003; 45(4): 262–268.
18. *Perantie DC, Lim A, Wu J, Weaver P, Warren SL, Sadler M, White NH, Hershey T.* Effects of prior hypoglycemia and hyperglycemia on cognition in children with type 1 diabetes mellitus. *Pediatr Diabet* 2008; 9(2): 87–95. doi: 10.1111/j.1399-5448.2007.00274.x.
19. Juvenile Diabetes Research Foundation Continuous Glucose Monitoring Study Group. The effect of continuous glucose monitoring in well-controlled type 1 diabetes. *Diabet Care* 2009; 32: 1378–1383.
20. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes — 2010. *Diabet Care* 2010; 33(Suppl. 1): S11–S61.
21. *Kordonouri O, Pankowska E, Rami B et al.* Sensor-augmented pump therapy from diagnosis of childhood type 1 diabetes: results of the Paediatric Onset Study (ONSET) after 12 months of treatment. *Diabetologia* 2010; 53: 2487–2495.
22. *Емельянов А.О., Кураева Т.Л., Лантев Д.Н., Петеркова В.А.* Проспективное наблюдение эффективности и безопасности помповой инсулинотерапии у детей и подростков. Сахарный диабет 2010; (3): 143–146. [*Emel'yanov AO, Kuraeva TL, Laptev DN, Peterkova VA.* Prospective study of efficacy and safety of insulin pump therapy in children and adolescents. *Diabetes mellitus* 2010; (3): 143–146.] doi: 10.14341/2072-0351-5503.
23. *Лантев Д.Н.* Помповая инсулинотерапия с функцией автоматического прекращения подачи инсулина в ответ на гипогликемию. Пробл эндокринологии 2012; 58(3): 70–74. [*Laptev DN.* Insulin pump therapy with the function of automatic stopping delivery of insulin in response to hypoglycemia. *Problemy endocrinologii* 2012; 58(3): 70–74.] doi: 10.14341/probl201258370-74.
24. *Дедов И.И., Петеркова В.А., Кураева Т.Л., Емельянов А.О., Андрианова Е.А., Лантев Д.Н.* Помповая инсулинотерапия сахарного диабета у детей и подростков. Российский консенсус детских эндокринологов. Пробл эндокринологии 2012; 58(2): 3–18. [*Dedov II, Peterkova VA, Kuraeva TL, Emel'yanov AO, Andrianova EA, Laptev DN.* A consensus on «Insulin pump therapy of diabetes mellitus using in the children and adolescents». *Problemy Endocrinologii* 2012; 58(2): 3–18.]
25. *Phillip M, Battelino T, Rodriguez H, Danne T, Kaufman F.* Use of Insulin Pump Therapy in the Pediatric Age-Group: Consensus statement from the European Society for Paediatric Endocrinology, the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society, and the International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes, endorsed by the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabet Care* 2007; 30(6): 1653–1662. doi: 10.2337/dc07-9922.
26. *Danne T, Battelino T, Jarosz-Chobot P, Kordonouri O, Pankowska E, Ludvigsson J, Schober E, Kaprio E, Saukkonen T, Nicolino M, Tubiana-Rufi N, Klinkert C, Haberland H, Vazeou A, Madacsy L, Zangen D, Cherubini V, Rabbone I, Toni S, de Beaufort C, Bakker-van Waarde W, van den Berg N, Volkov I, Barrio R, Hanas R, Zumsteg U, Kuhlmann B, Aebi C, Schumacher U, Gschwend S, Hindmarsh P, Torres M, Shehadeh N, Phillip M.* PedPump Study Group. Establishing glycaemic control with continuous subcutaneous insulin infusion in children and adolescents with type 1 diabetes: experience of the PedPump Study in 17 countries. *Diabetologia* 2008; 51(9): 1594–1601.
27. *Волеводз Н.Н., Лантев Д.Н., Шестакова М.В.* Современные подходы к базисно-болюсной инсулинотерапии с использованием аналогов инсулина гларгин и глутизин в разных возрастных группах. Сахарный диабет 2013; 1: 83–90. [*Volevodz NN, Laptev DN, Shestakova MV.* Modern approach to basal-bolus therapy with glargine and glulisine insulin analogues in various age groups. *Diabetes mellitus* 2013; (1): 83–90.] doi: 10.14341/2072-0351-3602.
28. *Scheiner G, Boyer BA.* Characteristics of basal insulin requirements by age and gender in Type-1 diabetes patients using insulin pump therapy. *Diabet Res Clin Pract* 2005; 69: 14–21.
29. *Wilkinson J, Chase HP, McFann K.* Factors affecting improved glycemic control in youth using insulin pumps. *Diabetes* 2009; 58(Suppl. 1): A459.
30. *Phillip M, Danne T, Shalitin S, Buckingham B, Laffel L, Tamborlane W, Battelino T.* Use of continuous glucose monitoring in children and adolescents. *Pediatr Diabet* 2012; 13(3): 215–228. doi: 10.1111/j.1399-5448.2011.00849.x.