

Современная инсулиноterapia сахарного диабета у детей и подростков аналогами инсулина детемир и аспарт. Проблемы и пути их решения

Д.м.н. Т.А. КУРАЕВА

Modern insulin therapy with insulin analogues detemir and aspart in children and adolescents: The problems and solutions

T.L. KURAEVA

ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава РФ, Москва

Исследование DCCT (Diabetes Control and Complications Trial) продемонстрировало, что интенсифицированная инсулиноterapia способствует значительному снижению риска развития и прогрессирования сосудистых осложнений у пациентов с сахарным диабетом 1-го типа по сравнению с традиционной инсулиноterapiей. Современные стандарты терапии сахарного диабета у детей и подростков отражают необходимость достижения и длительного поддержания контроля гликемии, как можно более близкого к нормальным показателям. Аналоги инсулина имеют улучшенные фармакокинетические и фармакодинамические параметры, а также сниженную вариабельность действия по сравнению с человеческими инсулинами. Это определяет их более физиологичный и предсказуемый профиль действия и, следовательно, возможность достижения оптимального гликемического контроля при низком риске гипогликемии. Настоящий обзор показывает преимущества базис-болюсной терапии аналогами человеческого инсулина детемир (Левемир) и аспарт (НовоРapid), а также помповой терапии инсулином НовоРapid у детей и подростков с сахарным диабетом 1-го типа по сравнению с терапией человеческими инсулинами.

Ключевые слова: сахарный диабет, дети, подростки, аналоги инсулина, Левемир, НовоРapid.

DCCT (Diabetes Control and Complications Trial) study showed that intensified insulin therapy associates with significant reduction both of development and progression of vascular complications compared to conventional insulin therapy in type 1 diabetic patients. Modern algorithms of diabetes treatment in children and adolescents reflect the need to achieve and maintenance of glycemic control as closely as possible to normal level. Insulin analogues have improved pharmacokinetic and pharmacodynamic properties, and also have less variability than human insulin. So they have more physiologic and predictable profile actions and, therefore, provide the possibility to achieve optimal glycemic control with low risk of hypoglycemia. Current review demonstrates the benefits of basal-bolus therapy with insulin analogues detemir (Levemir) and aspart (NovoRapid) and advantages of insulin NovoRapid in the continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) compared with human insulin in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus.

Key words: diabetes mellitus, children, tanagers, Levemir, NovoRapid.

Лечение сахарного диабета (СД) у детей и подростков остается одной из серьезнейших проблем эндокринологии. Широкая распространенность и постоянный рост заболеваемости СД во всем мире — характерные тенденции не только для взрослой популяции, но и для детей первых лет жизни. Кроме того, особенностями диабета у детей и подростков являются сложность регуляции углеводного обмена, трудности в имитации физиологической секреции инсулина, при которой необходимо учитывать и особенности питания, физические нагрузки и стрессовые ситуации, а также индивидуальные различия в базальной секреции инсулина. Все это создает ряд серьезных проблем для компенсации СД. Выделение из поджелудочной железы собаки инсулина [1], 90-летие начала клинического использования которого отмечалось в 2011 г., явилось, по словам академика И.И. Дедова, «важнейшей вехой в истории лечения сахарного диабета, одним из фундаменталь-

ных открытий в медицине, которое сразу же вошло в клиническую практику, сохранив жизни миллионов людей» [2]. Необходимость постоянного совершенствования инсулинотерапии продиктована высокой частотой развития специфичных для СД 1-го типа (СД1) микрососудистых осложнений при увеличении продолжительности жизни пациентов. Получение с помощью ДНК-рекомбинантной технологии препаратов человеческого инсулина, а также разработка новых режимов инсулинотерапии и новых средств самоконтроля явилось настоящим прорывом в области возможностей достижения компенсации СД. Однако 10-летнее проспективное наблюдение в доаналоговую эпоху (1990—1999) показало, что если СД манифестирует в 10-летнем возрасте, то продолжительность жизни у лиц мужского пола сокращается на 18,7 года, а у лиц женского пола — на 19,0 лет. При этом продолжительность качественной жизни сокращается на 31 и на 32,8 года соответ-

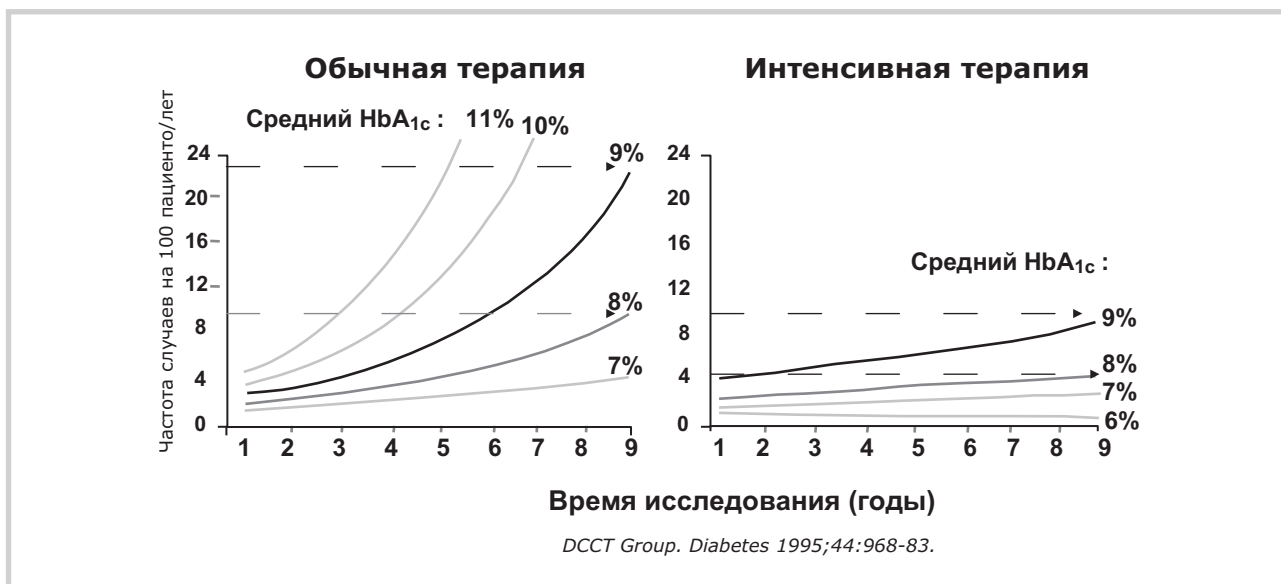


Рис. 1. Уровень гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) и частота развития диабетической ретинопатии у больных СД1 на традиционной и интенсифицированной инсулинотерапии.

ственно [3]. Данные о продолжительности жизни у пациентов, использующих наиболее современные средства для инсулинотерапии — инсулиновые аналоги и инсулиновые помпы, отсутствуют вследствие небольшого опыта их применения, однако значимое снижение распространенности микроангиопатий на фоне оптимизации инсулинотерапии вселяет надежды на улучшение прогноза для пациентов.

Компенсация углеводного обмена и специфические сосудистые осложнения СД

Результаты многочисленных исследований продемонстрировали, что снижение уровня гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) сопровождается снижением риска специфических сосудистых осложнений СД. Наиболее значимым является исследование DCCT (Diabetes Control and Complications Trial), проведенное в 1982—1989 гг. с участием большой группы пациентов, включая 195 подростков (13—17 лет). Было показано улучшение гликемического контроля при переходе с традиционной на интенсивную схему инсулинотерапии, которое сопровождалось снижением риска развития и прогрессирования сосудистых осложнений [4]. В начале наблюдения 125 подростков с СД не имели ретинопатии и у 70 отмечалась умеренно выраженная непролиферативная ретинопатия. Через 6,5 года в группе интенсивной терапии уровень HbA_{1c} был ниже (8,1% против 9,8% в контрольной группе; $p < 0,001$), а риск развития ретинопатии снизился на 53%. Одновременно у подростков с ретинопатией отмечалось замедление ее прогрессирования на 70%, а также снижение риска микроальбуминурии на 55%. К сожалению,

на фоне интенсивной терапии было зарегистрировано значительное увеличение риска тяжелой гипогликемии и индекса массы тела [5].

Исследование EDIC (The Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Research Study), явившееся продолжением исследования DCCT, продемонстрировало, что через 4 года после перевода всех пациентов на интенсифицированную схему инсулинотерапии на фоне достижения одинакового в обеих группах подростков гликемического контроля риск прогрессирования ретинопатии оставался ниже в группе, которая первоначально получила интенсивное лечение [6]. Этот феномен получил название «клеточная память». Результаты ретроспективного анализа показали, что частота диабетической ретинопатии была на 50% ниже у пациентов, исходно получавших интенсивную терапию, чем у подростков, в начале исследования получавших традиционную схему лечения [7].

Возрастающие требования к компенсации углеводного обмена для предотвращения развития сосудистых осложнений в последние годы касаются не только пересмотра целевых уровней HbA_{1c}, но и стремления к снижению амплитуды колебаний гликемии в течение суток, поскольку именно большие перепады гликемии, наряду с гипергликемией, являются одним из мощных стимуляторов оксидативного стресса, лежащего в основе развития микрососудистых осложнений. Согласно данным исследования DCCT, при одинаковом с традиционной терапией уровне гликемического контроля интенсивная терапия ассоциируется с более низкой частотой микрососудистых осложнений (**рис. 1**) [8].

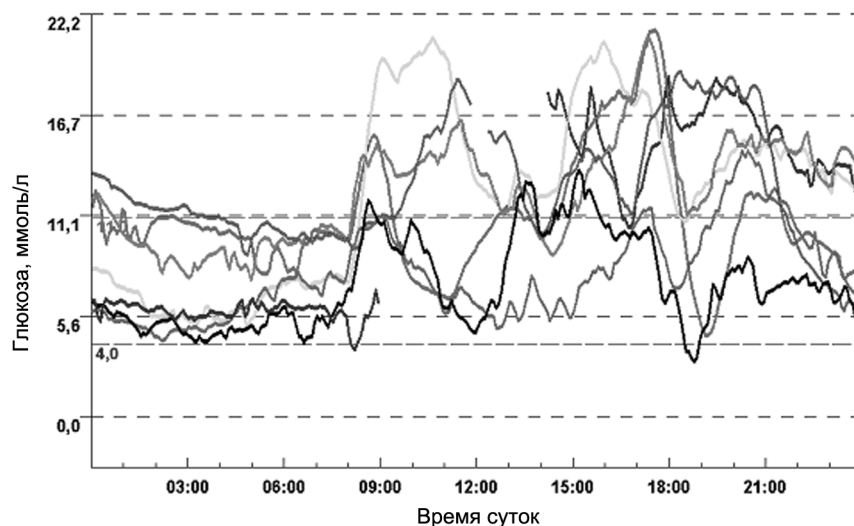


Рис. 2. Гликемический профиль (по данным CGMS) у ребенка 4 лет с уровнем HbA_{1c} 7,8%.

Вариабельность гликемии, по данным ряда авторов [9], ведет к повышению риска гипогликемий, в том числе тяжелых, большому набору массы тела, нестабильности аппетита, снижению мотивации пациента, повышению риска развития осложнений. В основе вариабельности гликемии у детей и подростков с СД1 могут лежать многочисленные факторы: непостоянство аппетита и физических нагрузок, недостаточное следование требованиям самоконтроля, стрессовые ситуации и т.д. Особое место среди этих причин занимает стремление к достижению нормогликемии (что приводит к частым гипогликемиям с последующими гипергликемическими реакциями), фармакокинетические и фармакодинамические характеристики применяемых инсулиновых препаратов, а также нестабильность концентрации инсулина в определенных временных точках.

Целевые значения показателей углеводного обмена, индивидуализированные по возрасту: Российский консенсус по терапии СД у детей и подростков

Амплитуда колебаний гликемии у детей с СД1 может достигать больших значений даже при адекватном уровне HbA_{1c} . На рис. 2 представлены результаты 6-суточного мониторингирования гликемии у ребенка 4 лет с уровнем HbA_{1c} 7,8%.

В то же время современные стандарты терапии СД у детей и подростков отражают необходимость поддержания гликемии как можно более близкой к норме. Согласно последним рекомендациям ISPAD (The International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes), при оптимальной компенсации СД уровень препрандиальной гликемии у больных СД дол-

жен находиться в пределах 5–8 ммоль/л, постпрандиальной — 5–10 ммоль/л, перед сном — 6,7–10,0 ммоль/л, ночью — 4,5–9,0 ммоль/л, HbA_{1c} — <7,5%. При уровне HbA_{1c} $\geq 9\%$ риск осложнений высок [10]. Однако близкие к норме показатели гликемии в детском возрасте в большинстве случаев достижимы только в начале заболевания, особенно в период ремиссии. При стабильном течении заболевания возможно достижение достаточно близкого к норме уровня гликемии, однако такие пациенты составляют лишь небольшую часть детей и подростков с СД. В детском возрасте существует высокий риск развития гипогликемических реакций, в большинстве случаев препятствующих достижению оптимальной компенсации углеводного обмена. Поэтому у детей и подростков так значима индивидуализация целей гликемического контроля, особенно актуальная у маленьких детей, а также у пациентов с бессимптомными или частыми тяжелыми гипогликемиями. В связи с этим в 2006–2009 гг. ADA (American Diabetes Association) предложила новые индивидуализированные по возрасту цели контроля гликемии для детей и подростков [11].

Учитывая важность использования в клинической практике обоих подходов при оценке целевых уровней гликемии (по степени компенсации, согласно рекомендациям ISPAD, а также с учетом возраста, согласно ADA), российскими эндокринологами были разработаны рекомендации, объединяющие эти два подхода (см. таблицу) [12].

Инсулиновые аналоги в решении проблем инсулинотерапии СД у детей и подростков

Исследования DCCT стимулировали разработку совершенно нового направления в диабетологии —

Целевые значения показателей углеводного обмена, индивидуализированные по возрасту [12]

Возрастные группы	Степень компенсации углеводного обмена	Сахар в крови перед едой, ммоль/л	Сахар в крови после еды, ммоль/л	Сахар в крови перед сном/ ночью, ммоль/л	HbA _{1c} , %
Дошкольники (0—6 лет)	Компенсация	5,5—9,0	7,0—12,0	6,0—11,0	<8,5 (но >7,5)
	Субкомпенсация	9,0—12,0	12,0—14,0	<6,0 или >11,0	8,5—9,5
	Декомпенсация	>12,0	>14,0	<5,0 или >13,0	>9,5
Школьники (6—12 лет)	Компенсация	5,0—8,0	6,0—11,0	5,5—10,0	<8,0
	Субкомпенсация	8,0—10,0	11,0—13,0	<5,5 или >10,0	8,0—9,0
	Декомпенсация	>10,0	>13,0	<4,5 или >12,0	>9,0
Подростки (13—19 лет)	Компенсация	5,0—7,5	5,0—9,0	5,0—8,5	<7,5
	Субкомпенсация	7,5—9,0	9,0—11,0	<5,0 или >8,5	7,5—9,0
	Декомпенсация	>9,0	>11,0	<4,0 или >10,0	>9,0

фармакокинетической оптимизации с помощью инсулиновых аналогов, позволяющих улучшить контроль гликемии и обеспечить более высокое качество жизни пациентов. Высокотехнологичные генно-инженерные методы получения аналогов человеческих инсулинов ознаменовали новую эру в инсулинотерапии.

Особенностью современных аналогов инсулина является улучшенный профиль действия, наиболее приближенный к физиологическому. Различают ультракороткие инсулиновые аналоги, имитирующие секрецию инсулина в ответ на прием пищи у здорового человека, и аналоги пролонгированного, почти беспикового действия, имитирующие собственную достаточно ровную базальную секрецию инсулина. К первой группе аналогов относятся инсулины аспарт (НовоРапид), лизпро (Хумалог) и глулизин (Апидра). Ко второй группе — инсулины детемир (Левемир) и гларгин (Лантус).

Кроме улучшенных фармакодинамических и фармакокинетических характеристик инсулиновых аналогов, отличающих их от традиционных человеческих инсулинов, огромным их преимуществом является сниженная вариабельность действия, определяющая более стабильный и предсказуемый уровень инсулина в крови, что позволяет назначать наиболее адекватную дозу препарата. Так, присоединение жирной миристиновой кислоты к В-цепи инсулина при создании инсулина Левемир позволило добиться особых фармакодинамических и фармакокинетических свойств препарата. Обусловленные миристиновой кислотой самоассоциация гексамеров инсулина в дигексамеры и связь в подкожной клетчатке с альбумином, а также последующее соединение молекул инсулина Левемир с альбумином в плазме после всасывания препарата из подкожножировой клетчатки определяют длительное беспиковое, маловариабельное действие инсулина. Благодаря модификации молекулы инсулина, Левемир характеризуется наиболее воспроизводимым фармакокинетическим профилем действия, в том числе у детей и подростков с СД [10, 13]. Более фи-

зиологичный профиль действия и более низкая вариабельность действия приводят к снижению частоты всех видов гипогликемий (в том числе и тяжелых), одного из основных факторов, ограничивающих возможности компенсации диабета. Крупномасштабные международные, в том числе с участием России, исследования аналогов инсулина, а также наши собственные наблюдения в реальной клинической практике показали высокую эффективность и безопасность терапии аналогами инсулина у детей и подростков. Применение аналогов инсулина обеспечивает улучшение показателей углеводного обмена при одновременном снижении риска гипогликемий, что чрезвычайно важно для этого контингента пациентов. Терапия аналогами инсулина позволяет использовать более гибкий режим дозирования и улучшить качество жизни как маленьких пациентов, так и их родителей (уменьшить ограничения в питании, успешнее заниматься спортом, получить профессию и улучшить социальную адаптацию) [14—17]. Однако отсутствие данных по безопасности аналогов инсулина длительного действия у детей младшего возраста (молочные 7 лет) ограничивало возможность применения данных инсулинов у маленьких пациентов. В то же время, учитывая наиболее высокие темпы роста заболеваемости СД среди детей первых лет жизни, а также максимальную продолжительность заболевания у них к достижению зрелого возраста, именно у этой возрастной категории больных СД проблема максимальной компенсации является наиболее актуальной.

Недавно опубликовано исследование, в котором принимали участие 348 детей и подростков 2—16 лет из 35 центров в 11 странах, в том числе и России [18, 19]. Было продемонстрировано, что 52-недельная базис-болюсная терапия инсулинами Левемир и НовоРапид в сравнении с человеческим инсулином НПХ (+ НовоРапид) при использовании эквивалентных доз инсулина ассоциировалась с достоверно более низким риском гипогликемических состояний, в том числе ночных гипогликемий (рис. 3), при достижении сопоставимого гликемического

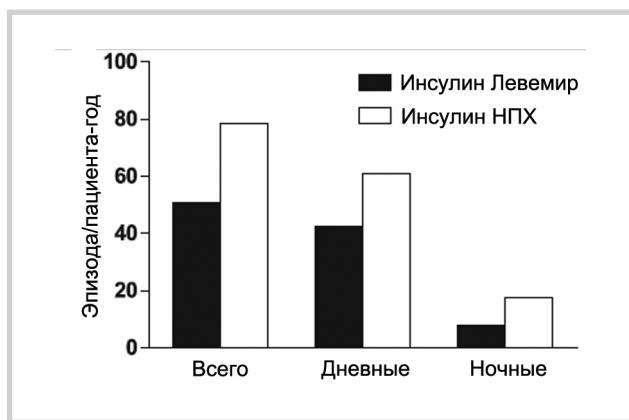


Рис. 3. Частота гипогликемии на фоне терапии инсулином Левемир в сравнении с инсулином НПХ (оба + инсулин НовоРapid) у детей и подростков.

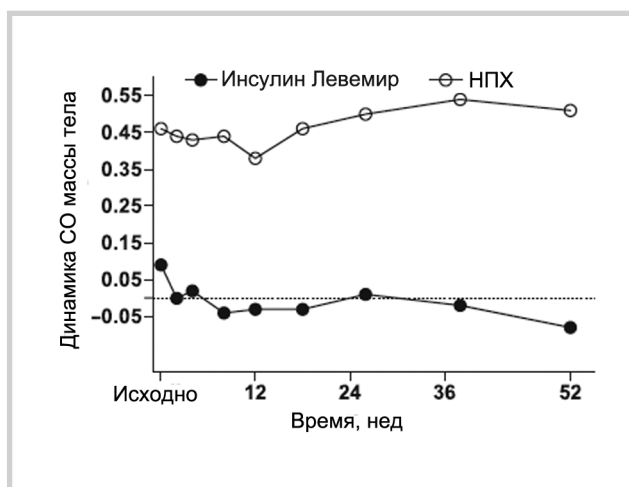


Рис. 4. Динамика прибавки массы тела на фоне терапии инсулином Левемир в сравнении с инсулином НПХ (оба + инсулин НовоРapid) у детей и подростков.

СО — стандартное отклонение

контроля у подростков и детей с СД1, в том числе у детей в возрасте младше 6 лет.

Терапия инсулином Левемир сопровождалась меньшей прибавкой массы тела, ассоциированной с инсулинотерапией, которая, в целом, соответствовала росту и возрасту детей (рис. 4).

Из 348 детей и подростков 82 были в возрасте 2—5 лет, и у них базис-болюсная терапия инсулином Левемир (+ инсулин НовоРapid) в сравнении с инсулином НПХ сопровождалась более выраженным снижением глюкозы плазмы натощак, меньшей частотой гипогликемий, отсутствием нежелательной прибавки массы тела, меньшей частотой побочных явлений.

Таким образом, внедрение аналогов человеческих инсулинов Левемир и НовоРapid расширяет возможности безопасного достижения компенсации углеводного обмена и улучшения течения заболевания у детей с СД1 с первых лет жизни.

Инсулиновые помпы в лечении СД у детей и подростков

Инсулиновые шприц-ручки, пришедшие на смену традиционным инсулиновым шприцам, значительно повысили точность дозирования и удобство использования инсулина. Однако с разработкой и совершенствованием инсулиновых помп появились новые возможности достижения компенсации и повышения качества жизни больных СД. Особый прогресс в помповой терапии был достигнут с началом использования в них вместо простого человеческого инсулина ультракоротких аналогов, что приблизило эффективность подкожного введения инсулина к внутривенному.

К основным техническим преимуществам помповой инсулинотерапии следует отнести следующее:

1) использование только одного вида инсулина — аналога инсулина ультракороткого действия (который вводится в двух режимах — базисном и болюсном), что значительно снижает вариабельность его действия;

2) гибкий режим подачи инсулина обеспечивает возможность многократно в течение суток изменять базисную дозу инсулина в соответствии с индивидуальной потребностью пациента, а также устанавливать временную базисную дозу или даже временно отключать функцию введения базисного инсулина при физических нагрузках. Имеются сообщения, что использование большего числа базальных скоростей приводит к достижению лучшего гликемического контроля [20]. Кроме того, при правильном подборе временной базальной скорости можно ожидать снижения частоты гипогликемий во время и после физической нагрузки. В свою очередь, болюсная доза инсулина также может подаваться в нескольких режимах в зависимости от состава пищи и продолжительности ее приема. Использование нескольких болюсов также ассоциируется с достижением более низкого уровня HbA_{1c} [21];

3) одним из важнейших преимуществ для маленьких детей является возможность подачи малых доз инсулина, с меньшим шагом, чем это позволяют делать шприц-ручки. Это полезно также у более взрослых пациентов в начале заболевания при небольшой потребности в инсулине, а также у пациентов, стремящихся достичь и максимально длительно поддерживать целевой уровень гликемии;

4) уменьшение количества инъекций — с 4—5 и более в течение суток при использовании шприц-ручек (3 и более инъекции болюсного инсулина и 1—2 инъекции базисного инсулина) до введения катетера 1 раз в 3 дня, что особенно актуально у маленьких детей. Однако, как показывает практика, и более старшие дети положительно воспринимают существенное снижение количества инъекций.

Вопрос о необходимости или целесообразности перевода на инсулиновую помпу решается врачом

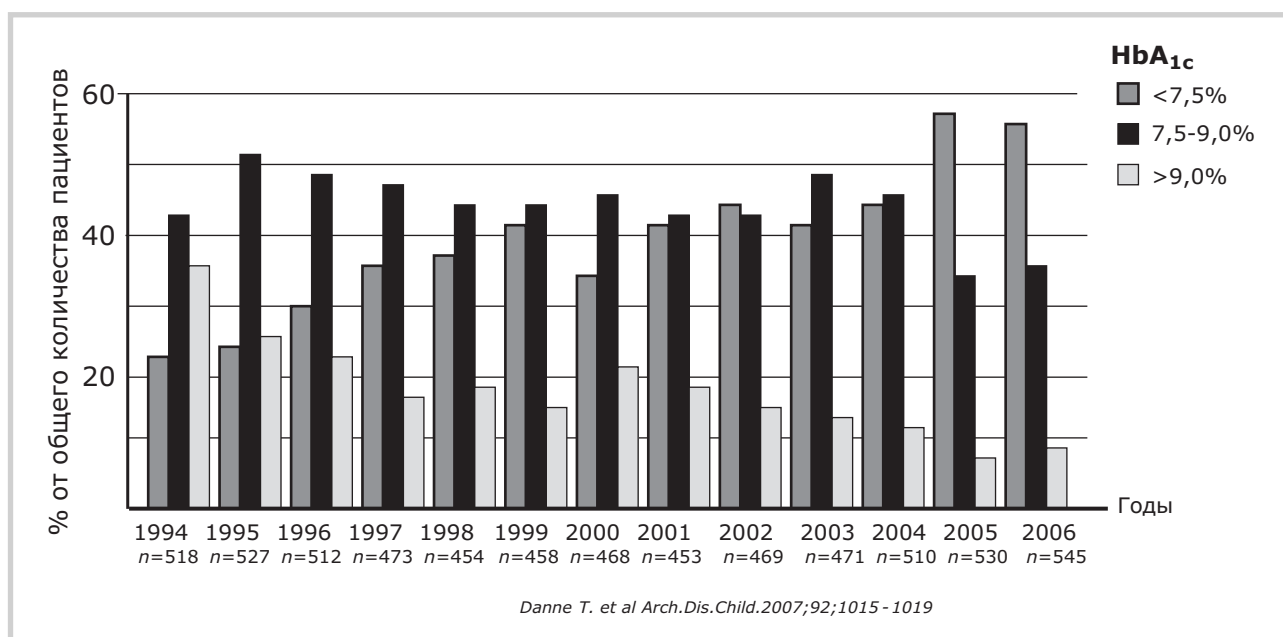


Рис. 5. Динамика гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) в исследовании Hvidovre (10 лет спустя, эпоха аналогов).

совместно с родителями и пациентами. Лабильность течения СД, невозможность добиться компенсации с помощью традиционных методов введения инсулина, разная потребность в базальном инсулине в течение суток, маленький возраст ребенка, свободный режим жизни и занятия спортом у подростков — вот тот далеко не полный перечень показаний для перевода на терапию с помощью инсулиновой помпы [22].

По нашим данным, частота отказа от помповой терапии после перевода составляла 7,2%, из них 3 человека спустя 4—24 мес вновь вернулись к помпе. В последнее время частота отказов от помповой терапии снижается (с 15,6% 7—8 лет назад до 2,9% в последние годы). По данным литературы, частота отказов в Европейских и Американских исследованиях в среднем составляет 5%.

Как показывают наши и зарубежные данные, эффективность помповой терапии наиболее высока в первые 2—3 года после ее начала. К настоящему времени в НИИ детской эндокринологии (ЭНЦ) на инсулиновую помпу переведены около 230 пациентов в возрасте от 8 мес до 23 лет. Уровень HbA_{1c} в среднем исходно составлял 9,4%, спустя 1 год — 8,6%, следующие 2 года — 8,7%, затем 8,9—9,0%. Одной из причин снижения эффективности помповой терапии является снижение мотивации к самоконтролю у подростков, что требует поиска новых подходов для решения данной проблемы.

Подводя итог 90-летнему опыту совершенствования инсулинотерапии у больных СД1, необходимо отметить большие достижения послед-

них двух десятилетий, позволивших значительно повысить степень гликемического контроля и качество жизни детей и подростков с СД1. В РФ более 90% детей и подростков получают инсулиновые аналоги, все больше детей переводится на инсулиновые помпы, расходы частично взяло на себя государство и местные органы здравоохранения. Эти инновации привели к снижению уровня HbA_{1c} (рис. 5), а также распространенности специфических микрососудистых осложнений в общей популяции больных [23].

Заключение

Важность метаболической компенсации для профилактики развития специфических осложнений с самого начала заболевания требует от врача большого внимания к достижению целевых уровней углеводного обмена и индивидуального подхода к выбору препаратов инсулина и методов его введения. Внедрение в клиническую практику современных инсулинов Левемир и НовоРapid, а также новых средств и методов введения инсулина, таких как инсулиновые помпы, позволяет безопасно достичь значимого улучшения компенсации углеводного обмена и длительно поддерживать индивидуальные цели гликемического контроля при существенном снижении суточной вариабельности гликемии и, как следствие, частоты всех видов гипогликемий. Все это существенно улучшает качество жизни пациентов, включая подростков и детей с СД1, в том числе детей первых лет жизни.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Banting F.G., Best C.H.* The internal secretion of pancreas. *J Lab Clin Med* 1922; 7: 251—266, <http://www.biology.buffalo.edu/courses/biol30/medler/banting.pdf>
2. Дедов И.И. История открытия инсулина. *Вестн РДА* 2011; 15.
3. *Narayan K.M.V., Boyle J.P., Thompson T.J., Sorensen S.W., Williamson D.F.* Lifetime risk for diabetes mellitus in the United States. *JAMA* 2003; 290: 14: 1884—1890.
4. 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.
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—178.
6. *White N.H., Cleary P.A., Dahms W. et al.* Beneficial effects of intensive therapy of diabetes during adolescence: outcomes after the conclusion of the Diabetes Control and Complications Trial (DCCT). *J Pediatr* 2001; 139: 804—812.
7. *White N.H., Sun W., Cleary P.A., Tamborlane W.V., Danis R.P., Hainsworth D.P., Davis M.D., and for the DCCT-EDIC Research Group.* Effect of prior intensive therapy in Type 1 diabetes on 10-year progression of retinopathy in the DCCT/EDIC: Comparison of adults and adolescents. *Diabetes* 2010; 59: 1244—1253, doi:10.2337/db09-1216.
8. Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) Research Group. The relationship of glycaemic exposure (HbA1c) to the risk of development and progression of retinopathy in the diabetes control and complications trial. *Diabetes* 1995; 44: 968—983.
9. *Hirsch I.B., Brownlee M.* Should minimal blood glucose variability become the gold standard of glycaemic control? *Diabetes Complications* 2005; 19: 178—181.
10. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines, 2009. Compendium. *Pediatr Diabet* 2009; 10: Suppl 12: 210.
11. American Diabetes Association (ADA) Standards of Medical Care in Diabetes 2006. *Diabet Care* 2006; 29: Suppl 1: S4—S42.
12. Дедов И.И., Петеркова В.А., Кураева Т.Л. Российский консенсус по терапии сахарного диабета у детей и подростков. *Сахарный диабет* 2010; 1—8 (спецвыпуск).
13. *Danne T., Datz N., Endahl L. et al.* Insulin detemir is characterized by a more reproducible pharmacokinetic profile than insulin glargine in children and adolescents with type 1 diabetes: results from a randomized, double-blind, controlled trial. *Pediatr Diabet* 2008; 9: 554—560.
14. Петеркова В.А., Кураева Т.Л., Андрианова Е.А., Емельянов А.О. Инсулиновые аналоги в лечении сахарного диабета 1 типа у детей и подростков. Пособие для врачей. Под ред. И.И. Дедова. М: Институт проблем управления здравоохранением 2009.
15. *Hirsch I.B.* Insulin analogues. *N Engl J Med* 2005; 352: 174—183.
16. *Garg S., Moser E., Dain M.P., Rodonova A.* Clinical experience with insulin glargine in Type 1 diabetes. *Diabetes Technol Ther* 2010; 12: 11: 835—846.
17. *Danne T., Rastam J., Odendahl R., Nake A., Schimmel U., Szczepanski R., Moeller J., Deiss D.* Parental preference of prandial insulin aspart compared with preprandial human insulin in a basal-bolus scheme with NPH insulin in a 12-wk crossover study of preschool children with type 1 diabetes. *Pediatr Diabet* 2007; 8: 278—285.
18. *Thalange N., Bereket A., Larsen J., Hiort L.C., Peterkova V.* Treatment with insulin detemir or NPH insulin in children aged 2—5 yr with type 1 diabetes mellitus. *Paediatr Diabet* 2011; 21: 1399—1448.
19. *Thalange N., Bereket A., Larsen J., Hiort L.C., Peterkova V.* Insulin analogues in children with Type 1 diabetes: a 52-week randomized clinical trial. *Diabet Med* 2013; 30: 216—225.
20. *Scheiner G., Boyer B.F.* 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.
21. *Wilkinson J., Chase H.P., McFann K.* Factors affecting improved glycemic control in youth using insulin pumps. *Diabetes* 2009; 58: Suppl: A 459.
22. Петеркова В.А., Кураева Т.Л., Емельянов А.О. и др. Помповая инсулиноterapia сахарного диабета у детей и подростков (Методическое пособие для педиатров-эндокринологов). М 2011.
23. Андрианова Е.А., Ширяева Т.Ю., Александрова И.И., Сунцов Ю.И. Оценка степени метаболической компенсации и распространенности диабетических осложнений в Российской популяции детей и подростков (итоги проекта «Скрининг осложнений сахарного диабета и оценка лечебной помощи больным»). *Сахарный диабет* 2009; 3: 37—42.