

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ
УЗБЕКИСТАН
ТАШКЕНТСКИЙ ПЕДИАТРИЧЕСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИНСТИТУТ

На правах рукописи

УДК:.616.379-008.64-053.2/.6-085.27 (575.1)

АЗИМОВА ОЗОДА ТАЛЪАТОВНА

**КАЧЕСТВО ЖИЗНИ ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ С САХАРНЫМ
ДИАБЕТОМ 1 ТИПА, НАХОДЯЩИХСЯ НА СОВРЕМЕННЫХ
МЕТОДАХ ИНСУЛИНОТЕРАПИИ**
5А 510102 – «ЭНДОКРИНОЛОГИЯ»

Диссертация написана на получение
академической степени магистра

Научный руководитель:

к.м.н., доцент Ахмедова Ш.У

Научный консультант:

к.м.н., научный

сотрудник отдела детской

РСНПМЦЭ Алимова Н.У.

Ташкент – 2019 год

АННОТАЦИЯ

Актуальность. В 2017 г. по данным 8-го издания атласа IDF, общее количество пациентов с СД 1 в возрасте до 20 лет возросло до 1 млн 106 тыс., из них – 586 тыс. детей (возраст <15 лет) при общей численности детского населения в мире 1,94 млрд.

В целях развития высокоспециализированной педиатрической службы в рамках Государственной Программы «Года здорового ребенка» от 19 февраля 2014 года № ПП-2133 РСНПМЦ Эндокринологии совместно с Министерством здравоохранения Республики Узбекистан предложил внедрение в практику терапии сахарного диабета инсулиновых помп.

Цель исследования. Оценка качества жизни детей с сахарным диабетом 1 типа, находящихся на интенсифицированной и помповой инсулинотерапии.

Выводы: 1. Сравнительный анализ качества жизни детей находящихся на многократных инъекциях инсулина в течение 12 месяцев не смотря на стаж диабета показал, что качество жизни детей ухудшилось в среднем на 5 %:

2. При переходе на помповую инсулинотерапию родители и дети достоверно выше оценили все показатели: Восприятие здоровья изменилось в лучшую сторону на 2,3%, на помповой инсулинотерапии больше пациентов и родителей начали оценивать состояние здоровья детей хорошим и отличным.

3. На фоне интенсифицированной инсулинотерапии отмечается снижение HbA1c на 1,7% и на помповой инсулинотерапии 3%.

4. Частота кетоацидотических состояний в группе больных получающих помповую инсулинотерапию увеличилось на 7,5 %, что достоверно ниже по сравнению с группой находящихся на многократных инъекциях (10,0%).

5. В обеих группах тяжелых и средней тяжести гипогликемий не было выявлено у детей и у подростков, получавших многократную инсулинотерапию частота легких гипогликемий осталась достоверно выше (20,0%), в то время как в группе помповой инсулинотерапии этот показатель снизился в 2 раза с 32,5% до 16%.

ABSTRACT

In 2017, according to the 8th edition of the IDF Atlas, the total number of patients with DM 1 under the age of 20 years increased to 1 million 106 thousand, of which 586 thousand children (age <15 years) with a total child population of 1.94 billion.

Development of tertiary paediatric services in the framework of the State Program "Year of healthy child" on February 19, 2014 № PP-2133 RSNPC of Endocrinology jointly with the Ministry of health of the Republic of Uzbekistan suggested the implementation in practice of therapy of diabetes insulin pumps.

Purpose of research. Assessment of the quality of life of children with type 1 diabetes who are on intensified and pump insulin therapy.

Conclusions: 1. A comparative analysis of the quality of life of children who are on multiple insulin injections for 12 months despite the experience of diabetes showed that the quality of life of children deteriorated by an average of 5 %:

2. In the transition to pump insulin therapy, parents and children significantly higher estimated all indicators: the Perception of health has changed for the better by 2.3%, pump insulin therapy more patients and parents began to assess the health of children good and excellent.

3. Against the background of intensified insulin therapy, there was a decrease in HbA1c by 1.7% and pump insulin therapy by 3%.

4. The frequency of ketoacidotic States in the group of patients receiving pump insulin therapy increased by 7.5 %, which is significantly lower compared to the group being on multiple injections (10.0%).

5. In both groups of severe and moderate severity of hypoglycemia was not detected. In children and adolescents, receiving multiple insulin therapy, the frequency of light hypoglycemia remained significantly higher (20.0%), while in the group of pump insulin therapy, this figure decreased by 2 times from 32.5% to 16%.

ANNOTSIYA

2017 yilda IDF atlası 8-nashriga ko'ra, 20 yoshgacha bo'lgan qandli diabet 1 tur bemorlarining umumiy soni 1 million 106 ming kishiga yetdi – shundan 586 ming bola (yoshi <15 yil) dunyo aholisining umumiy soni 1,94 mlrd.

"Sog'lom bola yili" Davlat dasturi doirasida 2014-yil 19-fevraldagi PQ-2133-sonli yuqori ixtisoslashgan pediatriya xizmatini rivojlantirish maqsadida O'zbekiston Respublikasi Sog'liqni saqlash vazirligi bilan birgalikda insulin pompa orqali qandli diabet kasalligini davolash amaliyotini joriy etishni taklif qildi.

Tadqiqotning maqsadi. Qandli diabet 1 turi bo'lgan bolalar uchun intensiv va pompali insulin terapiyasida hayot sifatini baholash.

Natijalar: 1.Qiyosiy tahlil 12 oy davomida insulinning takroriy in'ektsiyasida bo'lgan bolalarning hayot sifati diabet tajribasiga qaramasdan, bolalarning hayot sifati o'rtacha 5% ga yomonlashganligini ko'rsatdi.

2.Pompali insulinoterapiyaga o'tishda ota-onalar va bolalar barcha ko'rsatkichlarni sezilarli darajada yuqori baholadilar: Sog'lomlik hissi 2,3% ga o'zgardi, pompali insulinoterapiyada ko'proq bemor va ota-onalar bolalarning sog'lig'ini yaxshi va a`lo baholay boshladilar.

3. Takroriy insulin terapiya fonida HbA1c 1,7% ga pasayishi va 3% pompali insulin terapiyasida pasayishi kuzatiladi.

4.Pompali insulinoterapiya olgan bemorlar guruhidagi ketoasidotik holatlar 7,5 % ga oshdi, bu esa takroriy inyeksiyalar guruhiga(10,0%) nisbatan ancha past.

5.Og'ir va o'rtacha og'ir gipoglikemik holatlar har ikki guruhda aniqlanmadi, yumshoq hipoglikemik holatlar takroriy insulinoterapiyada bo'lgan bemorlarda ancha yuqori (20,0%), pompali insulin guruhida esa, bu ko'rsatkich 2 marta (32,5% dan 16 ga) kamaydi.

СОДЕРЖАНИЕ

СПИСОК УСЛОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ	7
ВВЕДЕНИЕ	8
ГЛАВА I	12
ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	12
1.1. Реформирование сферы здравоохранения.....	12
1.2. Интенсифицированная базисно-болюсная инсулинотерапия путем постоянной подкожной инфузии инсулина с помощью носимого дозатора (помповая инсулинотерапия).	14
1.3. Качество жизни пациентов с сахарным диабетом 1 типа, находящихся на помповой инсулинотерапии.	29
Выводы к главе I	35
ГЛАВА II. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	36
2.1. Материал исследования.....	36
2.2. Методы исследования.....	346
Вывод к главе II.	47
ГЛАВА III. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ	48
3.1. Общая клиническая характеристика наблюдаемых больных.	48
3.2. Оценка результатов исследования качества жизни пациентов с сахарным диабетом 1 типа, находящихся на помповой и многократных методах инсулинотерапии.	55
3.3. Роль инсулинотерапии в достижении компенсации сахарного диабета 1 типа у детей и подростков при разных методах введения инсулина.....	64
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	69
ВЫВОДЫ	75
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	76
Список опубликованных работ.....	78
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	88

СПИСОК УСЛОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ

1. ИМТ – индекс массы тела
2. КЖ – качество жизни
3. HbA1c –гликированный гемоглобин
4. СД – сахарный диабет
5. УЗИ – ультразвуковое исследование
6. ХС – хаёт сифати
7. EQ-5D – Euro quality of life 5 D
8. ЖКТ - желудочно-кишечный тракт
9. ОРВИ – острая респираторно-вирусная инфекция
10. РКИ - рандомизированных контролируемых исследований
11. P - уровень значимости
12. CSII – Continuous Subcutaneous Insulin Infusion
13. GCIS (Glucose Controlled Insulin Infusion System).
14. r - коэффициент линейной корреляции
15. n – количество обследованных (больных)
16. NICE - National Institute for Health and Clinical Excellence
17. ИТ – инсулинотерапия
18. КБ-калькуляторы болюсов
19. МИТ – многократная инсулинотерапия
20. МИИ - многократные инъекции инсулина
21. НМГ- непрерывного мониторингования гликемии
22. НМГ РВ - непрерывное мониторингование гликемии в реальном времени
23. ППИИ - постоянная подкожная инфузия инсулина,
24. ПИТ - помповая инсулинотерапия.
25. ПК - персональный компьютер
26. СГК -самоконтроль глюкозы крови с помощью глюкометра

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность проблемы. В ряду пандемий хронических заболеваний на сегодняшний день особое место занимает сахарный диабет (СД), демонстрирующий стремительную распространенность. За последние три года еще 86 млн. людей пополнили ряды больных диабетом. Сегодня это 371 млн. больных, а к 2025 году ожидается рост до 552 млн. [78].

В детском возрасте сахарный диабет стоит в ряду первых приоритетов здравоохранения, что обусловлено такими причинами, как высокая распространенность, неуклонный рост заболеваемости, особенно в младшей возрастной группе, развитие диабетических осложнений, приводящих к инвалидизации и ранней смертности, медико-социальная значимость заболевания [11].

По данным исследований ученых [1,12] выявлена группа социально-неблагополучных детей и установлено, что качество жизни у них ниже, чем у социально благополучных. Выделены социальные и психологические факторы риска развития осложнений у детей с сахарным диабетом 1 типа. Высокотехнологические методы исследования, такие как помповая инсулинотерапия, адекватное обучение и реабилитация (санаторно-курортное лечение) детей с сахарным диабетом позволят повысить качество жизни больных и отсрочить развитие тяжелых осложнений.

Лечение диабета при помощи инсулиновой помпы на сегодняшний день получило широкое распространение во всем мире. Так, в США СД 1 типа страдают 80% детей, в Европе около 70%. Казахстан в 2012 году одним из первых среди стран СНГ внедрил проект по использованию систем непрерывной подкожной инфузии инсулина (или инсулиновых помп) в лечении детей с СД 1 типа в возрасте от 5 до 15 лет за счет средств государственного бюджета. Таким детям в настоящее время установлено 607 помп. В России количество детей с СД 1 типа, находящихся на помповой инсулинотерапии в последние 2 года возросло на 5 тысяч [78].

Помповая инсулиноterapia – способ терапии, осуществляемый путём постоянной инфузии инсулина с помощью индивидуального носимого дозатора (помпы).

Сейчас инсулиновые помпы – довольно компактное устройство – резервуар, в котором при заправке помпы набирается инсулин ультракороткого действия из расчета на 3 суток. Помпа состоит из катетеров разной длины, с возможностью отключения от помпы (например, на время купания), сертера - автоматического устройства для введения катетера, который обеспечивает практически безболезненное его введение под кожу, пульта дистанционного управления (собственно, сама помпа с программным обеспечением) и батарейки.

Ключевое отличие помповой терапии от режима многократных инъекций заключается в особенностях действия базального инсулина. Препарат ультракороткого действия с заданной скоростью вводится под кожу микродозами (0,025-0,1 ЕД). Модели помп последнего поколения позволяют индивидуально задать программу, управляющую основными параметрами введения базального инсулина (время/скорость/дозировка).

В работах, как отечественных, так и зарубежных исследователей СД различного генеза имеет разную степень тяжести и сопровождается многообразными проявлениями [16, 97, 112].

Несмотря на многочисленные работы, посвященные СД у детей, его распространенность, оценка тяжести носят выборочный и зачастую противоречивый характер [58, 63, 73].

На основании выше перечисленных данных, очевидна теоретическая и практическая значимость изучения СД у детей для разработки оптимально эффективных методов коррекции нарушений сахара и улучшения качества жизни детей. Следует отметить, что работ, посвященных изучению СД у детей и оценке качества жизни детей в доступной литературе найти нам не удалось. Все это определило задачи настоящего исследования и сформулировало его цель.

Целью исследования явилось сравнительное изучение и оценка качества жизни детей с сахарным диабетом 1 типа, находящихся на интенсифицированной и помповой инсулинотерапии методом опроса (по опросникам).

Задачи исследования.

1. Оценить качество жизни детей и подростков с сахарным диабетом 1 типа, находящихся в режиме интенсифицированной инсулинотерапии.

2. Оценить качество жизни детей и подростков с сахарным диабетом 1 типа, находящихся на помповой инсулинотерапии.

3. Изучить роль инсулинотерапии в достижении компенсации сахарного диабета 1 типа у детей и подростков при разных методах введения инсулина и оценить их КЖ в зависимости от выполненных рекомендаций.

Научная новизна исследования

Выделены высокотехнологические методы терапии, такие как помповая инсулинотерапия (ПИТ) у детей с сахарным диабетом 1 типа.

Обоснована целесообразность адекватного обучения применения ПИТ больным детям с сахарным диабетом 1 типа, что позволит повысить их качество жизни и отсрочить развитие тяжелых осложнений.

Практическая ценность работы.

Доказана необходимость изучения качества жизни детей с сахарным диабетом 1 типа с целью ранней диагностики, прогнозирования течения заболевания и выбора наиболее рационального метода лечения, а также улучшения всех аспектов качества жизни.

Показана целесообразность адекватного обучения больных детей с сахарным диабетом 1 типа и их родителей методам применения ПИТ, которая позволит повысить их качество жизни и отсрочить развитие тяжелых осложнений, что приводит к достоверному сокращению сроков лечения детей в стационаре.

В клиническую практику применяется довольно простой и надежный метод оптимизации качества жизни больных СД 1 типа, проживающих в условиях города на протяжении не менее 1 года, сочетающий воздействие на социальную обстановку и среду обитания больного с проведением лечения сахарного диабета 1 типа, что позволяет рекомендовать как обязательные процедуры оценку качества жизни по методикам, описанным в диссертации.

Публикации результатов исследования: по материалам диссертации опубликовано 6 печатных работ, из них 3 статьи (Украина, Будапешт, Ташкент), 3 тезиса.

Структура и объём магистерской диссертации.

Магистерская диссертация состоит из введения, обзора литературы, главы материалов и методов исследования, результатов собственных исследований и их обсуждений, выводов, практических рекомендаций и списка литературы.

Диссертация изложена на 98 страницах компьютерного текста, иллюстрирована 11 таблицами и 7 диаграммами, библиография содержит 135 источников, из них 35 русскоязычной и 100 зарубежной литературы.

ГЛАВА I

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ I.

1. РЕФОРМИРОВАНИЕ СФЕРЫ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

«Реформирование сферы здравоохранения является одним из важных направлений государственной политики», — сказал Шавкат Мирзиёев.

Президент отметил проведенную в стране работу по повышению уровня и качества жизни людей, охране материнства и детства, воспитанию здорового гармонично развитого поколения, повышению качества медицинских услуг. Затем он подробно остановился на ждущих своего решения проблемах. Особое внимание было уделено вопросам деятельности сельских врачебных пунктов (СВП).

«Довольствоваться достигнутым — это серьезное препятствие на пути дальнейшего развития», - заявил Шавкат Мирзиёев. Он подчеркнул, что более 7000 обращений в виртуальную приемную премьер-министра, открытую в конце сентября и впоследствии преобразованную в виртуальную приемную Президента, касались именно сферы медицины.

В настоящее время СВП в достаточной степени оснащены средствами лабораторного анализа, диагностическими аппаратами для проведения первичного медицинского осмотра. Однако до сих пор недостаточно квалифицированных специалистов, умеющих пользоваться этой современной медицинской аппаратурой.

Жителям некоторых отдаленных территорий для того, чтобы просто сдать анализ крови, приходится ехать в районный или областной центр.

Медицинские осмотры зачастую проводятся формально, продолжил Президент. Нехватка квалифицированных специалистов в отдаленных регионах говорит о том, что предстоит еще многое сделать для решения кадрового вопроса.

Сельские врачебные пункты должны работать круглосуточно, отметил руководитель страны. Для этого рядом с СВП необходимо построить дом для работающего в нем врача, сказал он.

Кардинальных изменений требует и служба скорой медицинской помощи. Сегодня нельзя сказать, что народ удовлетворен качеством этой службы, заявил глава государства.

Была также рассмотрена работа по исполнению постановления Президента «О мерах по дальнейшему улучшению обеспечения населения лекарственными средствами и изделиями медицинского назначения» от 31 октября 2016 года.

Далее глава государства заявил о необходимости организовать отдельные поликлиники для девушек и женщин. Рождение здорового поколения во многом зависит от здоровья женщин, отметил он.

«Когда речь идет о сфере здравоохранения, мы должны помнить одну истину: медицинские работники — это стражи нашего здоровья. Народ должен доверять им, а они — завоевать доверие народа», подчеркнул Шавкат Мирзиёев.

Много вопросов имеется к деятельности специализированных медицинских центров. Все действующие центры находятся в Ташкенте, что создает неудобства для сельского населения. Специалисты специализированных медцентров должны выезжать в регионы и оказывать людям медицинские услуги на местах, проводить хирургические операции, отметил Президент.

Соответствующим руководителям даны конкретные поручения, касающиеся развития сферы здравоохранения, повышения на уровень международных стандартов качества оказываемых медицинских услуг, широкого внедрения передовых образовательных технологий в процесс подготовки молодых специалистов, расширения сотрудничества с ведущими медицинскими центрами и учебными учреждениями мира, известными учеными и специалистами.

Актуальное значение приобретает разработка пакета актов законодательства, создающих правовую основу в решении важнейших государственных программ в сфере здравоохранения, охраны окружающей среды, обеспечения занятости, особенно среди молодежи, социальной поддержки уязвимых слоев населения и других проблем, имеющих большую социальную значимость [1, 2, 3].

1.2. Интенсифицированная базисно-болюсная инсулинотерапия путем постоянной подкожной инфузии инсулина с помощью носимого дозатора (помповая инсулинотерапия).

Сахарный диабет (СД) 1 типа – системное гетерогенное заболевание, обусловленное абсолютным дефицитом инсулина. По Республике Узбекистан на 01.01.2017 г. на диспансерном учете у педиатров-эндокринологов состоят 2532 больных сахарным диабетом 1-го типа. Среди них с СД 1-го типа 1791 детей и 741 подростков. За период с 2006 по 2016 годы распространенность СД 1 типа у детей по Республике увеличилась с 10,6 до 19,8 на 100 тыс. детского населения. У подростков данный показатель за период 2006-2016 годы возрос почти вдвое - с 22,2 - 41,2 на 100 000 подросткового населения. В 2016 году заболеваемость составила 2,3 на 100 000 детского населения, в то же время надо отметить, что заболеваемость среди подростков за 10 лет увеличилось в 3 раза. Так, если в 2006 году на 100 000 подросткового населения заболеваемость составляла 2,6, то в 2016 году этот показатель возрос до 6,9 [1].

В течение последних 30 лет для достижения строгого гликемического контроля у пациентов с СД 1 типа используются две основные схемы интенсифицированной инсулинотерапии: постоянная подкожная инфузия инсулина (ППИИ), также называемая помповой инсулинотерапией (ПИТ), и многократные инъекции инсулина (МИИ), известные как базисно-болюсная терапия. Обе схемы были введены в практику в конце 1970-х гг. [100, 101] и нацелены на достижение максимального гликемического контроля за счет имитации той секреции инсулина, которая наблюдается у здоровых людей:

медленное, базальное поступление инсулина на протяжении всех 24 часов и введение дополнительных доз (болюсов) во время приема пищи.

ППИИ подразумевает использование небольшой, портативной электромеханической помпы для введения инсулина короткого действия через имплантированный под кожу катетер с целью обеспечения как базальной, так и болюсной дозы инсулина [104], которая постепенно внедряется в клиническую практику, чему способствует доступность современных надежных помп, более широкий клинический опыт применения помповой терапии, наличие мощной базы доказательств эффективности помповой терапии, и разработка национальных руководств, описывающих оптимальное использование и наиболее подходящие клинические показания [106]. В мире помповая инсулиноterapia применяется довольно широко: в США до 34% взрослых больных с СД 1 и в Европе до 25% используют инсулиновые помпы для введения инсулина. В России количество пользователей помп также прогрессивно увеличивается и к 2014 году составило около 10 000 человек [32].

Впервые методика ППИИ была разработана и применена в 1970-х годах в качестве процедуры для проведения исследования, хотя в настоящее время этот метод стал традиционной практикой лечения отдельных пациентов с СД 1 типа [12]. Тридцать лет назад, во времена первого применения помповой инсулинотерапии, еще не было известно, являются ли микрососудистые осложнения СД неперенной составляющей диабетического процесса, или же являются прямым следствием длительной гипергликемии, поражающей мелкие кровеносные сосуды. Однако методы лечения, применявшиеся в то время, были недостаточно эффективны для поддержания нормального уровня глюкозы в крови в течение времени, достаточно длительного для экспериментальной оценки связи между плохим диабетическим контролем и тканевыми осложнениями. Поэтому было призвано начать разработку более физиологичных методов введения инсулина, улучшающих гликемический контроль [50].

Обоснование использования постоянной инфузии инсулина вместо инъекций и концепция физиологичного введения инсулина возникла из идеи о том, что имитация секреции инсулина, наблюдаемой у здорового человека, значительно улучшит метаболический контроль при диабете. Физиологическая секреция инсулина включает три основных компонента: медленное и постоянное выделение в течение 24 часов (базальный инсулин), усиленное выделение во время приема пищи (прандиальный инсулин) и регулирование этих процессов по принципу обратной связи, когда секреция инсулина изменяется в зависимости от уровня глюкозы крови для поддержания постоянной эугликемии. С 1960-х годов принимались попытки сконструировать «искусственную поджелудочную железу» с введением инсулина в замкнутом контуре (Arnold Kadish, 1963), а в середине 1970-х годов исследователи разработали большой и достаточно сложный прикроватный аппарат для введения инсулина с обратной связью - Biostator® GCIS (Glucose Controlled Insulin Infusion System). Этот прибор воплотил идею создания искусственной поджелудочной железы, которая не требует участия пациента в ее работе. Такое устройство применяется и в настоящее время при проведении научных исследований и способно измерять концентрацию глюкозы в крови каждую минуту с помощью специального внутрисосудистого сенсора и, в зависимости от полученных результатов, изменять скорость введения инсулина и глюкозы для поддержания гликемии в заданном диапазоне [38,98].

Данную технологию невозможно было применять для ежедневного контроля диабета, поэтому была поставлена задача достижения практически столь же тщательного контроля без замыкания контура – просто вводя инсулин с базальной скоростью и болюсно, в соответствии с потребностями пациента. Это называется инфузией инсулина в «открытом цикле».

В исследовании, проведенном в Париже Slama et al. в 1974 году [123], семи пациентам с СД 1 типа проводились внутривенные инфузии обычного (регулярного) инсулина в течение 1-5 дней с помощью перистальтической

помпы, которую больные носили в сумке через плечо. При использовании этой пробной системы с «открытым циклом» был достигнут очень хороший гликемический контроль. Расширив эту идею и утверждая, что возможно внедрение более длительных периодов инфузий без риска развития тромбоза и септицемии в результате внутривенного введения препарата, начались исследования подкожного введения инсулина с разными скоростями в качестве подхода к достижению тщательного гликемического контроля при СД 1 типа. В первой статье, опубликованной в 1978 году, описывалось использование ППИИ у 12 пациентов с СД 1 типа в условиях стационара в течение 1 дня [101]. Портативная шприцевая помпа весом 159 г, работавшая от батарейки ('Mill Hill Infuser'), изначально разработанная для введения лекарственных препаратов животным, была адаптирована для введения препарата с двумя скоростями: базальная (фоновая) и в 8 раз более высокая болюсная, вводимая в течение 17 минут, которую пациент принимал перед приемом пищи. Монокомпонентный свиной инсулин короткого действия вводился помпой через тонкий нейлоновый катетер, конец которого был имплантирован в подкожные ткани. Эффективность ППИИ была быстро подтверждена другими исследователями [51, 128], после чего последовали многочисленные работы, в которых было подтверждено улучшение и оптимизация контроля диабета при использовании ППИИ, и изучены продолжительное использование ППИИ в амбулаторных условиях и безопасность метода [90,102].

Ранее было показано, что хороший гликемический контроль, достигаемый при использовании ППИИ, также сопровождается нормализацией показателей многих промежуточных метаболитов (лактат, кетоны, липиды и аминокислоты), обычно нарушенных при МДИ [102,128]. Важность результата заключалась в том, что он показывал вторичную природу этих метаболических нарушений при субоптимальном замещении инсулина у пациентов с СД.

Со временем инсулиновые помпы совершенствовались, становились все более компактными и удобными. К 1987 году в помпах уже была заложена возможность программирования различных скоростей введения инсулина.

В 2000 году появились системы для непрерывного мониторинга гликемии (НМГ) – continuous glucose monitoring system (CGMS), а в 2004 году – в режиме реального времени. В 2006 году разработчики объединили метод непрерывного мониторинга гликемии в режиме реального времени (НМГ-РВ) с инсулиновой помпой, так появилась первая интегрированная система.

В помпах последнего поколения заложены возможность самостоятельного (без участия пациента) реагирования на изменения концентрации глюкозы в крови: остановка подачи инсулина при снижении концентрации глюкозы в крови ниже гипогликемического порога. Возможно, в будущем будет создан носимый индивидуальный прибор, полностью выполняющий функцию поджелудочной железы и способный без участия пациента поддерживать идеальный уровень компенсации углеводного обмена.

С момента появления помповой инсулинотерапии проведено множество исследований для оценки ее эффективности в сравнении с МИИ. Является ли инсулиновая помпа «лучше», чем МИИ, требует аргументации, так как ППИИ дороже и сложнее, чем МИИ. В последние десятилетия схема МИИ значительно усовершенствована за счет введения в практику аналогов инсулина длительного действия с более предсказуемым профилем всасывания при подкожном введении и беспиковым профилем концентрации инсулина в крови по сравнению с традиционными препаратами инсулина длительного действия [73], а также за счет развития структурированных программ обучению больных с СД [68]. Вместе эти достижения обеспечили возможность достижения отличного гликемического контроля у многих лиц с СД 1 типа.

В ряде исследований проводились сравнение гликемического контроля при использовании ППИИ и МИИ; средняя разница в уровне HbA1c между двумя видами лечения составила около 0,5-0,6%, в пользу ППИИ [104,105,134]. В Кокрановском обзоре описана [91] несколько меньшая средняя разница (0,3%), однако в этот обзор были включены ранние краткосрочные исследования 1980-х годов, когда инсулиновые помпы были менее надежными и технически сложными (например, в отношении гибкости возможных настроек скорости инфузии).

Мета-регрессия средних уровней HbA1c в проведенных исследованиях [105] данных отдельных пациентов [70,103,144], показывают, что максимальное снижение уровня HbA1c при использовании ППИИ отмечается у лиц с самым высоким уровнем HbA1c на фоне МИИ в начале исследования.

Таким образом, несмотря на то, что средняя разница в уровне HbA1c между двумя видами лечения является довольно скромной (0,5 - 0,6%) для общей популяции больных с СД 1 типа и вряд ли будет экономически эффективной, у значительного количества пациентов с повышенным уровнем HbA1c на фоне МИИ, может произойти его заметное снижение, например, ~ 1,5-2,0%, если исходное значение HbA1c составляет 10%. В связи с наличием криволинейной взаимосвязи между уровнем HbA1c и риском микрососудистых осложнений, снижение уровня HbA1c по сравнению с высоким исходным значением обеспечивает более выраженное снижение риска осложнений СД и лучшую экономическую эффективность, чем возможно достичь для сплошной выборки пациентов с более низким средним уровнем HbA1c.

Национальный институт охраны здоровья и совершенствования медицинской помощи (National Institute for Health and Clinical Excellence - NICE) в Великобритании решил, что, наряду со снижением уровня HbA1c учитывается улучшение КЖ. Исследования NICE показали, что у пациентов с клинически значимыми эпизодами тяжелой гипогликемии (а именно

эпизодами, требующими помощи других лиц), частота таких эпизодов гипогликемии во время лечения ППИИ уменьшается в среднем на ~ 75% по сравнению с МИИ (уменьшение относительного риска в 4,19 раза, 95% ДИ 2,86–6,13) [105]. В данный мета-анализ были включены исследования с достаточной продолжительностью, в которых использованы современные инсулиновые помпы и мономерные инсулины. В этом анализе относительно мало рандомизированных контролируемых исследований (РКИ), в которых сравнивали частоту эпизодов тяжелой гипогликемии при использовании МИИ и ППИИ [54,75,133], по сравнению с большим количеством наблюдательных исследований. При использовании ППИИ частота эпизодов тяжелой гипогликемии максимально выражено уменьшалась у пациентов с самой большой частотой таких эпизодов, и соотношение частоты (гипогликемия при использовании МИИ:ППИИ) у пациентов с частыми эпизодами тяжелой гипогликемии на фоне МИИ могло достигать 10–20 [105]. Данный мета-анализ показал, что частота эпизодов тяжелой гипогликемии во время лечения ППИИ уменьшалась как у взрослых, так и у детей, однако у детей степень снижения эпизодов гипогликемии была несколько меньше, чем у взрослых (например, у десятилетнего ребенка среднее соотношение частоты эпизодов составляет около 3). Это связано с тем, что у детей более короткая продолжительность СД 1 типа, чем у взрослых, а, как известно, частота гипогликемии увеличивается по мере возрастания длительности заболевания [97]. Некоторые мета-анализы не показали достоверного уменьшения частоты эпизодов тяжелой гипогликемии во время лечения ППИИ в сравнении с МИИ [66, 96], но эти анализы включали краткосрочные исследования (<6 месяцев), в которых частоту таких эпизодов невозможно оценить точно, и исследования с очень низкой частотой эпизодов гипогликемии в начале исследования. Таким образом, результаты исследований могут быть ошибочны. Во время лечения ППИИ в сравнении с МИИ частота эпизодов легкой или среднетяжелой

гипогликемии ($<3,5$ ммоль/л по результатам СГК) также уменьшалась примерно на 75% [103].

Колебания уровня глюкозы в крови являются одной из основных причин разочарования или безысходности у пациентов с СД 1 типа, что препятствует логическому изменению схем инсулинотерапии в целях улучшения гликемического контроля. Высокая вариабельность гликемии коррелирует с увеличением частоты эпизодов гипогликемии [131], у лиц с самыми значительными колебаниями уровня глюкозы в крови сохраняется высокий уровень HbA1c на фоне МИИ, что, вероятно, обусловлено попытками избежать увеличения частоты эпизодов гипогликемии при улучшении гликемического контроля. ППИИ уменьшает вариабельность гликемии как в течение одного дня, так и в различные дни, согласно уменьшению средней амплитуды гликемических пиков [47] и стандартному отклонению или межквартальному диапазону суточных или последовательных уровней гликемии натошак [103]. Находясь под кожей, инсулин частично разрушается местными тканевыми ферментами. На всасывание инсулина влияет место и глубина введения, физическая активность, особенности локального кровотока, наличие местной липодистрофии, курение, приём вазоконстрикторов/вазодилататоров и др. Всё это создаёт вариабельность действия инсулина, которая достигает 52% в отношении инсулина продлённого действия (НПХ-инсулина) [86]. Инсулиновая помпа вводит только один вид инсулина (короткого или ультракороткого действия) в очень маленьких дозах, подкожное спонтанное депо инсулина составляет всего лишь около 1 единицы в любой момент времени в течение базальной инфузии, что позволяет снизить межиндивидуальную вариабельность действия инсулина до 3%.

Таким образом, эффект от введения инсулина с помощью помпы более предсказуем, чем при использовании шприцев или шприц-ручек.

Большинство исследований, сравнивавших гликемический контроль при использовании ППИИ или МИИ, в качестве базального компонента

схемы МИИ включали традиционные инсулины средней продолжительности действия (НПХ-инсулины), а не один из недавно появившихся аналогов инсулина длительного действия, гларгин или детемир, которые в настоящее время широко используются в схемах МИИ. Многие пациенты достигают превосходного гликемического контроля при использовании этих аналогов инсулина, однако у части пациентов так и не удается достичь индивидуальных целевых значений гликемии, и в соответствии с рекомендациями NICE в Великобритании, этим пациентам должно быть предложено пробное лечение ППИИ [94]. Группа из 16 пациентов с СД 1 типа с плохим гликемическим контролем при использовании МИИ на основе НПХ-20инсулинов и отсутствием улучшения при использовании МИИ на основе инсулинов гларгин, достигла улучшения в виде снижения уровня HbA1c с $8,7 \pm 1,2\%$ на фоне МИИ до $7,2 \pm 1,0\%$ после перевода на ППИИ [112,64,73].

Преимущество помповой инсулинотерапии перед МИИ, несколько нивелировалось с появлением аналогов инсулина длительного действия [67], в том смысле, что у меньшего количества пациентов стали отмечаться «неудачи на фоне МИИ» вследствие ночной гипогликемии или колебаний концентрации глюкозы в крови, которые часто улучшались при назначении инсулинов гларгин или детемир.

ППИИ обладает огромным преимуществом по сравнению с МИИ, так как базальная доза инсулина может быть установлена заранее таким образом, что будет повышена в определенное время ночи и компенсирует утренний феномен [84]. Даже при использовании одной и той же базальной дозы в течение 24 часов, феномен «утренней зари» встречается довольно редко при использовании ППИИ [41], что обусловлено тем, что постоянные уровни инсулина крови в ночное время позволяют избежать элементов гипергликемии перед завтраком, причиной появления которых является уменьшение концентрации введенного предыдущим вечером инсулина длительного действия.

Интенсифицированной инсулинотерапии – самостоятельная адаптация доз инсулина к количеству углеводов пищи, показателям самоконтроля гликемии, физической активности и другим состояниям, – создает необходимость проведения постоянных расчетов со стороны пациента. При этом, показано, что пациенты, проводящие подобные расчеты, ошибаются более, чем в 50% случаев, если делают это «в уме» [32,72,82,127]. Встроенные калькуляторы болюсов (КБ) или «помощники» болюсов появились в инсулиновых помпах в 2002 г. Их задача – рекомендовать пациенту болюсную дозу инсулина, которую необходимо ввести во время приема пищи, на основании уровня гликемии перед приемом пищи, предполагаемого количества углеводов в пище, целевой концентрации глюкозы в крови, коэффициента соотношения инсулина и углеводов, чувствительности к инсулину и количества инсулина, оставшегося после предыдущего приема пищи. Специалисты рассматривают данные приложения как самостоятельный инструмент улучшения показателей углеводного обмена у пациентов с СД: так, по данным ряда исследований, доказана эффективность и безопасность для оптимизации контроля гликемии [32,120]. Результаты исследования с оценкой эффективности одного из КБ показали, что при одинаковом улучшении показателей гликемии после структурированного терапевтического обучения пользователи КБ значительно больше удовлетворены лечением (показатель КЖ) [119]. Данные исследования дают основания полагать, что средняя постпрандиальная концентрация глюкозы в крови уменьшается у больных, использующих КБ в сравнении с ручным расчетом болюсной дозы инсулина. Так, *Sashaj и соавт.* [121] обнаружили, что средняя пиковая постпрандиальная концентрация глюкозы в крови у пациентов, рандомизированных в группу инсулиновой помпы с использованием КБ, составляла 9,2 ммоль/л по сравнению с 10,5 ммоль/л при использовании ППИИ без КБ.

В одном из первых исследований – КБ-рандомизированном контролируемом перекрестном исследовании с участием 49 пациентов с СД 1 типа на ППИИ – продемонстрировано, что при использовании «ручного» подсчета доз, по сравнению с КБ, больные достоверно чаще вводят инсулин на коррекцию гликемии, в основном – постпрандиальной гипергликемии из-за неадекватного прандиального болюса. Кроме того, не использующие КБ пациенты значительно чаще вынуждены принимать дополнительные углеводы для лечения гипогликемии (также из-за неадекватной дозы болюса перед приемом пищи и избыточной дозы болюса на коррекцию гипергликемии) [67]. Ни в одном из приведенных выше исследований не было обнаружено отрицательного влияния КБ на частоту гипогликемий [32].

В современных инсулиновых помпах есть функция, позволяющая снизить (до 1%) или увеличить (до 200%) подачу инсулина на период от 30 минут до 24 часов - временная базальная скорость. В исследованиях Battelino T. et al. продемонстрировано, что использование данной функции позволяет снизить частоту эпизодов гипогликемии и ассоциируется со снижением HbA1c [39]. При этом, у пациентов на ППИИ, использующих НМГ-РВ, частота использования временной базальной скорости выше в сравнении с группой пациентов с СГК (0.75 ± 1.11 vs 0.26 ± 0.47 ; $p < 0.0001$). Однако, доказательная база для оценки значимости временной базальной скорости на данный момент является относительно слабой.

Некоторые модели современных инсулиновых помп интегрированы с системой непрерывного мониторинга гликемии в режиме реального времени (НМГ-РВ). При ее использовании данные об уровне глюкозы в интерстициальной жидкости передаются от имплантированного в подкожную жировую клетчатку сенсора в инсулиновую помпу. НМГ-РВ позволяет получить представление о значениях и тенденциях изменения концентрации глюкозы, что позволяет пациенту оптимизировать контроль [56].

Изменения частоты гипогликемий во время использования НМГ-РВ в сравнении с СГК вместе с ППИИ или МИИ хуже изучены, чем изменения уровня HbA1c. Доказано достоверное уменьшение частоты измеренной сенсором легкой и среднетяжелой гипогликемии при использовании НМГ-РВ в сравнении с СГК [40,108]. Несмотря на то, что НМГ первоначально было разработано для решения клинической проблемы частых тяжелых гипогликемий, этот подход не оценивался в РКИ отдельно у пациентов с данной клинической проблемой. Таким образом, существует неопределенность в отношении эффекта использования этой технологии у пациентов с сохраняющимися эпизодами тяжелой гипогликемии на фоне ППИИ [106].

Однако частоту гипогликемии можно уменьшить с помощью использования другой технологии, связанной с НМГ: разработаны инсулиновые помпы, обладающие функцией защиты от тяжелой гипогликемии - автоматическое прекращение подачи инсулина при уровне гликемии ниже установленного предела (low-glucose suspend, LGS). Одна имеющаяся в настоящее время инсулиновая помпа обладает функцией LGS, в соответствии с которой значения НМГ-РВ, находящиеся ниже заданного порога гипогликемии, автоматически активируют прекращение базальной инфузии инсулина на срок до 2 ч, что позволяет уровню глюкозы вернуться в целевой диапазон. В краткосрочном исследовании продолжительность ночной гипогликемии при использовании ППИИ с активированной функцией LGS уменьшалась на 96% у пациентов из самого высокого квартиля исходной гипогликемии [52]. Эта технология является примером стратегии «регулирования диапазона» [107], при которой уровень глюкозы колеблется в рамках довольно широкого верхнего и нижнего пределов диапазона. Крупные международные обзоры ППИИ показывают, что большинство пациентов достигают хорошего гликемического контроля при использовании ППИИ; например, в Северной Америке и Европе почти у 15000 пациентов, находящихся на помповой инсулинотерапии, средний

уровень HbA1c составил 7,0% [71]. Однако у значительной доли больных при использовании ППИИ сохраняется субоптимальный гликемический контроль, хотя обычно контроль у них все же намного лучше, чем на фоне МИИ. При обследовании 104 пациентов с СД 1 типа, находящихся на ППИИ, у 27% уровень HbA1c составлял $\geq 8,5\%$ [95]. Причины невозможности улучшения гликемического контроля у некоторых лиц требуют дальнейшего анализа, и ряд возможных причин изучается в настоящее время. Страх гипогликемии часто сопровождает СД 1 типа, в том числе у пациентов, находящихся на ППИИ [95], и, некоторые пациенты могут сопротивляться улучшению гликемического контроля из-за страха гипогликемии, однако одно исследование показало отсутствие корреляции между уровнем HbA1c, достигнутым с использованием ППИИ, и страхом гипогликемии [95].

Другие психологические факторы, вероятно, играют более важную роль у пациентов с субоптимальным гликемическим контролем на фоне ППИИ, чем страх гипогликемии. Aberle и соавт. [36] обнаружили, что высокий уровень HbA1c при использовании ППИИ коррелирует с высоким внешним локусом контроля, когда люди считают, что заболевания и жизненные события зависят от внешних факторов и находятся вне их контроля, и не требуют никаких действий. Как правило, лучшим предиктором комфорта пациентов на фоне ППИИ является их уровень HbA1c при МИИ: лица с плохим контролем на фоне МИИ, скорее всего, будут находиться в подгруппе самого плохого контроля при назначении ППИИ [95], хотя у них будет максимальное изменение уровня HbA1c по сравнению с исходным значением. Таким образом, у пациента с уровнем HbA1c 10,5% на фоне МИИ после перевода на ППИИ ожидается польза в виде снижения уровня HbA1c на 1,7%, но результирующий уровень HbA1c 8,8% по-прежнему будет субоптимальным.

Исследования пациентов с СД 1 типа, получавших терапию ППИИ в течение нескольких лет, показывают, что средний уровень HbA1c для

группы максимально улучшается через 6-12 месяцев, а затем незначительно ухудшается, несмотря на сохранение хорошего гликемического контроля [49.77].

Опубликованы исследования экономической эффективности, сравнивающие ППИИ и МИИ [55,58,94,106,116,126], в том числе одно в Великобритании согласно рекомендациям NICE по использованию ППИИ [94]. Используемые модели экономической эффективности включали ожидаемое снижение уровня HbA1c при использовании ППИИ, и, следовательно, снижение риска микрососудистых осложнений и связанных с ними расходов на здравоохранение. Уменьшение частоты эпизодов гипогликемии оказывает меньшее влияние на затраты, но улучшает КЖ и может быть учтено в анализе экономической эффективности [94]. В этих моделях ППИИ, как правило, считалась экономически эффективной; коэффициент эффективности дополнительных затрат составлял примерно от 17000 фунтов стерлингов до 35000 фунтов стерлингов на год жизни с поправкой на ее качество по сравнению с МИИ, в зависимости от исходного уровня HbA1c на фоне МИИ. NICE указывает, что неофициальное пороговое значение для готовности пользователей платить составляет около 20000-30000 фунтов стерлингов на добавочный год жизни с поправкой на ее качество, и считает, что ППИИ является экономически эффективным вариантом использования ресурсов Национальной службы здравоохранения в Великобритании для двух клинических показаний – сохранение эпизодов тяжелой гипогликемии и уровень HbA1c $\geq 8,5\%$ на фоне МИИ. [96];

Инфекции кожи в месте инфузии встречаются редко и их риск сводится к минимуму с помощью стандартной практики смены инфузионных систем и мест их установки каждые 2-3 дня, а также использования специальных устройств для их установки [47].

За последние годы было сформулировано несколько национальных руководств по использованию ППИИ. Ярким примером является отчет NICE, опубликовавший обзор и оценку стоимости применения ППИИ в

2008 году [94]. Этот отчет являлся результатом детальной оценки доказательств, полученных от многих людей и организаций, включая пациентов и группы пациентов, диабетические и другие профессиональные организации, производителей, клинических экспертов, местные и централизованные управления здравоохранения, а также научно-исследовательские группы и подробный обзор клинической эффективности и рентабельности ППИИ, выполненный по заказу Health Technology Assessment Group (Группа по развитию технологий здравоохранения). Хотя руководство, созданное NICE, учитывает только применение ППИИ в Англии и Уэльсе, оно является надежным основанием для надлежащего применения помповой инсулинотерапии в большинстве стран [107,108].

NICE рекомендовал ППИИ в качестве экономически эффективного варианта лечения у взрослых с СД 1 типа в тех случаях, когда попытки достичь целевых уровней HbA1c с помощью МИИ приводили к тяжелой гипогликемии, когда, несмотря на все усилия, уровень HbA1c оставался высоким ($\geq 8,5\%$) [94]. У детей с СД 1 типа МИИ часто считаются нецелесообразными или неприемлемыми для использования в школе, потому что у детей может отсутствовать желание или они могут быть не в состоянии делать инъекции самостоятельно и необходимо, чтобы кто-то из родителей пришел в школу и сделал инъекцию во время ланча, или им могут запретить участвовать в школьных экскурсиях и различных мероприятиях в связи с необходимостью регулярных инъекций [94,109]. В таких случаях NICE рекомендовал использование ППИИ у детей, в иных случаях первым условием использования ППИИ является невозможность достижения адекватного гликемического контроля при использовании МИИ. Другие страны приняли аналогичные рекомендации для использования ППИИ [68, 85].

1.3. Качество жизни пациентов с сахарным диабетом 1 типа, находящихся на помповой инсулинотерапии.

Медицинские работники все больше осознают необходимость оценки и мониторинга КЖ как одного из важных результатов лечения диабета. КЖ является важным результатом как само по себе, так и потому что оно может повлиять на активность пациента в отношении самостоятельного управления заболеванием. Если требования по следованию схеме лечения не совпадают с тем, как пациенты хотят жить, то они могут выбрать менее строгий гликемический контроль для того, чтобы сохранить свое КЖ [122].

Формальные сравнения КЖ с помощью валидных показателей в некоторых исследованиях дали различные результаты, например, Tsui и соавт. [129] показали отсутствие преимуществ ППИИ в сравнении с МИИ, хотя в этом исследовании исходный уровень HbA1c опять же был относительно низким - 7,7% для ППИИ и 8,2% для МИИ, и не было обнаружено никакой разницы в качестве гликемического контроля между видами лечения. С другой стороны, многие исследования, как РКИ, так и наблюдательные, показали достоверное улучшение КЖ при использовании ППИИ в сравнении с МИИ [63, 87, 89, 93, 110]. Такое расхождение данных может быть связано с тем, что оценка КЖ, как известно, сложный процесс.

Наиболее популярные опросники, например, шкала оценки КЖ при диабете (Diabetes Quality of Life score), разработанная DCCT, содержит вопросы, касающиеся определенных областей, кажущихся важными клиницистам для оценки КЖ – боль, настроение, инъекции инсулина, жалобы и тому подобное. Ориентированные на пациента опросники по оценке КЖ, где человек, страдающий диабетом, определяет и оценивает то, что он сам считает важным, дают более высокую оценку КЖ при использовании ППИИ по сравнению с МИИ [110]. Опросник Аудит диабет-зависимого качества жизни (ADDQoL) является специфическим инструментом, который все чаще используется для оценки возможного влияния заболевания на КЖ людей с СД в целом ряде аспектов [57,125,132].

Knight и соавт. [83] показали, что улучшение уровня HbA1c у детей с СД 1 типа после перехода на ППИИ сопровождалось улучшением ряда когнитивных показателей, таких как сенсорное осмысление, избирательное внимание и кратковременная память. Родители сообщили об уменьшении симптомов, связанных с настроением, и уменьшении поведенческих проблем у детей. Известно, что улучшение КЖ распространяется как на родителей, так и на детей, которые получают ППИИ, что сопровождается снижением уровня стресса у родителей, беспокойства по поводу гипогликемии и уменьшением общего бремени СД [93].

В соответствии с «Сент-Винтсенской декларацией» основные направления медико-социальной политики в отношении СД должны быть направлены на минимизацию осложнений и улучшение качества жизни (КЖ) больных всех возрастных групп [1,18].

В ряде работ предпринималась попытка исследовать влияние заболевания на ключевые моменты жизнедеятельности больного, но при этом оставался неизученным вопрос влияния болезни на другие аспекты жизни больного, в первую очередь на его социальную сферу [26,93]. Поэтому одной из наиболее важных инициатив здравоохранения последнего десятилетия считается выработка консенсуса, касающегося сбора точек зрения пациентов на свое здоровье как мониторинга результатов здравоохранения, конечной целью которого является достижение более эффективной жизни пациентов, наряду с сохранением ими работоспособности и хорошего самочувствия [59]. Установлено, что, опираясь на оценку основных функций человека – таких как физическое, психологическое и социальное функционирование, – можно решать ряд важных задач и на индивидуальном уровне в интересах конкретного больного, и на системном – для определения эффективности новых стратегий в терапии различных заболеваний [2,113]. Такой подход был разработан и получил широкое распространение в медицине развитых стран мира в течение последних 20 лет.

Качество жизни (КЖ) - это интегральный показатель, включающий физическое, социальное и психоэмоциональное благополучие пациента и отражающий его физические, социальные, познавательные способности. Успехи современной медицины переместили акцент с проблемы выживания при многих хронических заболеваниях на проблему полноценного соматического и психосоциального функционирования больных, то есть, проблему улучшения и поддержания на приемлемом уровне качества жизни (КЖ) пациентов [43]. Особую актуальность проблема улучшения КЖ приобретает при хронических заболеваниях, физиологическую компенсацию которых позволяют обеспечить современные методы вторичной профилактики, что, однако, не уменьшает, а, скорее, лишь увеличивает значимость психической адаптации к жизни с бременем болезни. В структуре подобных заболеваний важное место занимает сахарный диабет (СД), рост заболеваемости которым по оценкам специалистов [7] составляет 5-7% ежегодно, приближаясь к масштабам эпидемии. Следует с сожалением отметить, что признание самостоятельного значения психосоциального аспекта в структуре КЖ при СД, признание, отраженное и в самом понятии КЖ, и в концепции психосоматических-соматопсихических соотношений [17] пока в недостаточной мере реализуется в практическом сотрудничестве специалистов в области физического и психического здоровья.

Вместе с тем ряд исследований убедительно свидетельствует о важной, а порой и решающей роли психологической составляющей КЖ в течении СД, [124] в успешной адаптации пациента к создаваемой болезнью жизненной ситуации, которая содержит в себе отчетливый элемент витальной угрозы, определяющей специфику реакции пациентов на заболевание и особенности приспособления. [93,8]

В 1982 г. А. Mc Sweeny предложил определять КЖ, основываясь на четырех аспектах: эмоциональное функционирование, социальное функционирование, повседневная активность и проведение досуга. N.

Wenger дал более расширенное описание КЖ с точки зрения трех основных (функциональная способность, восприятие, симптомы) и девяти дополнительных параметров (ежедневный режим, социальная деятельность, интеллектуальная деятельность, экономическое положение, восприятие общего здоровья, благосостояние, удовлетворенность жизнью, восприятие симптомов основного и сопутствующих заболеваний). Последующие исследователи старались сохранить такой всесторонний подход к исследованию КЖ [20].

В 1982 г. Kaplan Bush предложили термин «связанное со здоровьем качество жизни» для того, чтобы отличить аспекты качества жизни, относящиеся к состоянию здоровья и заботы о нем, от широкой общей концепции качества жизни [4].

С 1992 г. Выходит специальный журнал «Quality of Life Research Journal». Международное общество исследователей КЖ проводит ежегодные симпозиумы, конференции, съезды. Новые современные технологии, пришедшие в диабетологию в последние несколько лет, позволяют эффективно решать эти задачи. Одной из таких технологий является CGMS (continuous glucose monitoring system) – система длительного мониторинга гликемии, другой, позволяющей эффективно компенсировать углеводный обмен, – применение непрерывного подкожного введения инсулина (помповой инсулинотерапии) [21,92], состоящей из системы CGMS, включающей три части: сенсор, монитор и устройство передачи данных на компьютер.

Принципиально новым и прогрессивным шагом в лечении диабета стали аппараты для непрерывного подкожного введения инсулина – инсулиновые помпы, а помповая инсулинотерапия отнесена к новым высокотехнологичным видам медицинской помощи [14, 22, 23, 29, 37].

Для большинства больных СД удобство процесса подачи инсулина в организм становится решающим при выборе способа лечения. Подтверждена высокая эффективность помповой терапии при СД в

достижении наиболее высокой степени его компенсации, профилактики ранних осложнений и обеспечения лучшей социальной адаптации инсулинозависимых детей [9, 27, 29, 61, 75].

В комплексной оценке состояния больного все большее значение приобретает изучение КЖ, особенностей его личностных реакций на болезнь и лечение. Отечественными исследователями с этой целью ранее использовались различные психологические методики, такие как опросник Minnesota Multiphasic Personality Inventory (MMPI), тест Люшера, тест Кэттелла, рисуночные тесты и ряд других [13]. Однако, они ориентированы только на психологическую и эмоциональную жизнедеятельность и не могут быть использованы для оценки КЖ [18]. Оптимальным является использование зарубежных опросников, прошедших ратификацию и валидацию [2,18].

Исследователями Европейских государств показано, что КЖ зависит от многих факторов - возраста, пола, длительности заболевания, семейных взаимоотношений, методов лечения и других [65, 130].

Так, изучено, что качество жизни детей из неблагополучных семей оказалось ниже, чем у социально благополучных, о чем свидетельствовали более частая их госпитализация (более двух раз в год, по сравнению с социально-благополучными детьми – 1 раз в год). Причиной частых госпитализаций детей послужили такие неблагоприятные факторы как психологический климат в семье, потребность в психологической помощи, неучастие родителей в реабилитационных мероприятиях ребенка [25].

СД сам по себе оказывает выраженное негативное влияние на физическое, социальное и эмоциональное благополучие пациента, что и составляет КЖ [35] и многие авторы сообщают о более низком КЖ у людей с диабетом по сравнению с общей популяцией [80, 28]. Вполне очевидно, что длительное поддержание целевых показателей гликемии при низком КЖ или ценой его снижения (так, например, необходимость увеличения

частоты самоконтроля и количества ежедневных инъекций часто резко снижает КЖ.

Опубликовано только одно крупное многоцентровое проспективное исследование, в котором оценивались удовлетворенность лечением и КЖ у пациентов, использующих интегрированную систему RT-CGM/CSII в сравнении с теми пациентами, которые использовали MDI и самоконтроль гликемии [42].

В настоящее время поиск оптимальных способов инсулинотерапии до сих пор остается открытым [6, 38, 74, 73, 86, 91, 101, 135], несмотря на стремительное развитие Фарминдустрии и научно-технического прогресса. Наиболее физиологичным режимом введения инсулина на сегодняшний день является помповая инсулинотерапия.

Таким образом, CSII и RT-CGM могут быть дополнительным фактором, улучшающим КЖ пациентов с СД. В свою очередь, улучшение КЖ способно непосредственно позитивно влиять на степень компенсации углеводного обмена [16].

ВЫВОДЫ К ГЛАВЕ I.

Ответ на вопрос о том, является ли инсулиновая помпа эффективнее шприц-ручки, заключается в том, что для многих пациентов с СД 1 типа это не так, и такие пациенты могут достичь хорошего гликемического контроля, используя МИИ. Тем не менее, для значительного числа пациентов, которые не могут достичь целевых уровней HbA1c без развития тяжелой гипогликемии, получено достаточно данных, свидетельствующих о том, что инсулиновая помпа может улучшить гликемический контроль у значительной части больных, и им должна быть предоставлена возможность пробной терапии ППИИ.

Несомненно, что в повседневной клинической практике, гликемический контроль у некоторых пациентов, находящихся на МИИ, может достаточно близко привести к контролю, который достигается при использовании ППИИ, за счет более пристального внимания к обучению и поддержке со стороны медицинских работников. Результаты помповой инсулинотерапии могут дополнительно улучшены с помощью соответствующего обучения персонала, пациентов, а также описанных выше мероприятий - таких как КБ, оптимальные сроки, типы болюсов и загрузки данных помпы в компьютер.

Разработка специализированной структурированной программы обучения для пациентов с СД 1 типа на помповой инсулинотерапии позволит значительно повысить эффективность лечения и, следовательно, увеличить продолжительность жизни, снизить инвалидность и повысить КЖ людей с СД.

ГЛАВА II. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Материал исследования.

Под наблюдением находились 60 больных с СД 1 типа, обратившихся по поводу основного заболевания в РСНПЦЭ с 2016–2018 г. Общеклиническое обследование больных включало: сбор анамнеза, антропометрию с оценкой физического развития детей, объективные и лабораторно-инструментальные (общий и биохимический анализ крови, анализ мочи, ЭКГ и УЗИ, сердца по показаниям) данные. Обследованы 60 детей с СД 1 типа, находившиеся на многократных инъекциях инсулина и помповой инсулинотерапии. Больные были разделены на 2 группы: 1-группа состояла из 20 детей и подростков с СД 1 типа, находившихся на базис-болюсном режиме инсулинотерапии, 2-я группа – из 40 детей подростков, перешедших на помповую инсулинотерапию. Нами были исследованы больные дети и подростки с длительностью заболевания от 1 года до 6 лет (в среднем $4,9 \pm 0,7$). Средний возраст больных составил $15,3 \pm 0,7$ лет.

Критериями включения в исследования явились:

- сахарный диабет 1 типа;
- пациенты, находящиеся на базис-болюсном режиме;
- пациенты, находящиеся на помповой инсулинотерапии;
- возраст детей до 18 лет (4 группы: с 2-5, 5-9, 9-12 и 12-18 лет).

Критериями исключения были:

- выраженные стадии осложнений СД (синдром диабетической стопы, болевая нейропатия, автономная нейропатия, существенное снижение зрительной функции, СКФ ниже $30 \text{ мл/мин/1,73 м}^2$);
- тяжелые сопутствующие заболевания;
- пациенты, принимавшие ГКС за последний месяц;
- симптоматический диабет;

- диагноз психического расстройства и/или прием психотропных препаратов;
- стаж диабета менее 6 месяцев.

Группа больных СД 1 типа формировалась из числа пациентов, находящихся на диспансерном учете городского эндокринологического диспансера г. Ташкента и ОЭД Ташкентской области.

Все наблюдаемые больные посещали школу диабета, организованную в РСНПЦЭ. Оценивались КЖ больных с СД 1 типа с помощью опросников, до посещения школы диабета (первичное анкетирование) и через 6 и 12 месяцев после посещения с учетом выполнения рекомендации школы (вторичное анкетирование).

Анкетирование больных проводили дважды: до перехода на ПИТ, затем через 6 и 12 месяцев после его применения. Больные до 12 лет заполняли опросник и протокол при помощи их родителей, старше 12 лет самостоятельно. В дальнейшем проводился сбор сведений для исследования - анкетирование интервьюированием по телефону. Затем каждый раз анализировали показатели КЖ и наблюдали больных в динамике заболевания.

Изучался критерий качества жизни - интегральный показатель психоэмоционального состояния ребенка с помощью русской версии опросника Diabetes Quality of Life for Youth Pediatric Quality of Life (DQOLY-SF). Методика анкетирования стандартизирована, валидна, адаптирована к детскому и подростковому возрасту.

Дети и их родители заполняли отдельные формы опросника, отличающиеся грамматическими конструкциями вопросов.

Все больные были разделены по полу, возрасту, длительности заболевания, предрасполагающим факторам, перенесённым заболеваниям гликированному гемоглобину, методам терапии.

В возрастном аспекте из общего числа больных большинство (43,3%) были в возрасте от 9-12 лет, вместе с тем в 5-9 лет и на 12-18 году жизни

заболевание встречалось почти с одинаковой частотой (20,0% и 26,7% соответственно).

Таблица 2.1.

Распределение обследованных больных с сахарным диабетом 1 типа по категориям

Пациенты	N
Общее количество	60
Возраст в годах:	
2-5	6 (10,0%)
5-9	12 (20,0%)
9-12	26 (43,3%)
12-18	16 (26,7%)
Мальчики	26 (43,3%)
Девочки	34 (56,7%)
Длительность диабета:	
1 – 3 года	9 (15,0%)
3 - 5 лет	42 (70,0)
более 5 лет	9 (15,0)

2.2. Методы исследования.

Всем больным проводилось стандартное комплексное клинико-лабораторное обследование, включающее в себя сбор анамнеза, физикальный осмотр больного, лабораторно-инструментальные исследования. Общеклинические методы исследования включали:

а) анкетирование по разработанному протоколу исследования (Приложение 1,2)

б) антропометрический метод оценки физического развития включал измерение массы тела, SDS роста.

в) функциональные методы исследования (ЭКГ);

г) биохимические исследования (мочевина, креатинин)

д) консультация окулиста с прямой офтальмоскопией глазного дна;

Клинические методы исследования

Клиническое обследование проводилось в РСНПМЦ Эндокринологии МЗ РУз. Изучалось состояние больных - физикальное обследование (рост, вес, SDS роста, АД, ЧСС).

Рост - измерение роста производится при помощи ростомера. Обследуемый стоит спиной к измерительной линейке ростомера, касаясь ее межлопаточной областью, ягодицами, пятками. Голову держит прямо так, чтобы линия, соединяющая наружный угол глаза и козелок уха были на одной горизонтальной линии. Планку ростомера опускают до соприкосновения с верхушечной точкой головы. Результаты измерений заносятся в "Протокол исследования" в сантиметрах (без долей).

Вес - измеряется в легкой одежде и без обуви. Результаты измерений заносятся в "Протокол исследования" в килограммах (с округлением до целого).

Измерение АД проводили по стандартной методике (метод Короткова механический). Для измерения давления предусмотрен очень простой прибор, состоящий из механического манометра, манжеты с грушей и фонендоскопа. Метод основан на полном пережатии манжетой плечевой артерии и выслушивании тонов, возникающих при медленном выпуске воздуха из манжеты.

Биохимические методы исследования.

Содержание глюкозы в крови определяли глюкозооксидазным методом в капиллярной крови натощак и через 2 часа после теста на толерантность к глюкозе (ТТГ) с помощью наборов фирмы «Cypress Diagnostics» (Бельгия).

Оценка компенсации проводилась на основании определения уровня гликированного гемоглобина (HbA1c) иммунохимическим методом на автоматическом анализаторе DCA Vantage компании (Siemens Healthcare

Diagnostics, Германия). Методика определения HbA1c соответствует сертификату NGSP (The National Glycohemoglobin Standardization Program).

Общий анализ мочи и анализ мочи по Нечипоренко. Мочу для исследования берут утром, сразу после сна больного. Пациент должен быть подробно проинструктирован о порядке сбора мочи. Посуду для сбора мочи необходимо предварительно вымыть и высушить. На нее наклеить этикетку с указанием фамилии и инициалов, возраста пациента, номера медицинской карты, даты, номера палаты и отделения, а также вида исследования. Медицинская сестра должна обучить больного тщательной обработке наружных половых органов водой с мылом. Для общего клинического анализа пациент должен собрать 100-200 мл свежесобранной мочи. Для исследования по методу Нечипоренко необходимо собрать 2-3 мл мочи из средней утренней порции. Наряду с количественным определением эритроцитов, лейкоцитов, цилиндров, белка мочи, метод позволяет дифференцировать происхождение лейкоцитурии (с наружных половых органов или из мочевыводящих путей).

Диагноз диабетической нефропатии устанавливался на основании протеинурии по классификации диабетической нефропатии по Могенсену.

Диагностику диабетической ретинопатии проводили путем исследования глазного дна с помощью прямой офтальмоскопии после расширения зрачка, по предложенной классификации Kohner E. и Portae M., которая разделяла диабетическую ретинопатию на непролиферативную ретинопатию, препролиферативную ретинопатию и пролиферативную ретинопатию.

Протоколы для ИИТ включали демографические данные, продолжительность заболевания, инсулинотерапию, показатели гликемии натощак, постпрандиальную гликемию, наличие поздних сосудистых осложнений, перенесенные заболевания, вес при рождении, сопутствующие заболевания. Протокол включал суточную дозу, кратность введения, виды инсулина. Правильное соблюдение тактики инсулинотерапии мы

оценивали, если кратность инъекций составляла 3-4 раза, шло назначение базис-болюсной терапии (сочетание инсулина средней продолжительности и инсулина короткого действия, причем, если назначение вечернего инсулина короткого действия было перед ужином, а продленный назначался в 22-23 часа).

Протоколы для помповой ИТ включали демографические данные, продолжительность заболевания, инсулинотерапию до помпы, показатели гликемии натощак, постпрандиальную гликемию, базальные и болюсные дозы инсулина, углеводный коэффициент, коэффициент чувствительности к инсулину, наличие острых и хронических сосудистых осложнений, перенесенные заболевания, вес при рождении, сопутствующие заболевания

Показатели компенсации углеводного обмена оценивали согласно рекомендациям ISPAD (International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes) за 2015 год.

Таблица 2.2.

Критерии компенсации углеводного обмена ISPAD 2015.

Показатели	Идеальный (недиабетический)	Оптимальный	Субоптимальный	Высокий риск (требуется вмешательство)
Гликемия натощак или до еды ммоль/л	3,6-5,6	4,0-8,0 ²	8,0	>9,0
Гликемия через 2 часа после еды ммоль/л	4,5-7,0	5,0-10,0	10,0-14,0	>14,0
Гликемия перед сном	4,0-5,6	6,7-10,0	<4,2 или	<4,0 или >11,0

(ммоль/л)			>9,0	
Гликемия ночью (ммоль/л)	3,6-5,6	4,5-9,0	<4,2 или >9,0	<4,0 или>11,0
НЬА1с (%)	<6,5	<7,5	7,5-9,0	>9,0

На первом этапе проводился отбор детей-кандидатов на помповую терапию в соответствии с показаниями, разработанными специалистами Центра на основе ведущих документов по помповой терапии. Учитывается место проживания пациента, возраст ребенка, длительность диабета, степень компенсации заболевания, владение навыками самоконтроля, готовность к использованию инсулиновой помпы на постоянной основе.

Важным моментом в назначении помповой инсулинотерапии является согласие и желание самого ребенка на этот вид лечения, поэтому в случаях сомнения пациенту предлагается временное пользование дозатором в течение 2 недель для принятия окончательного решения. В итоге первого этапа происходит заключение (подписание) договора (Приложение 3) между законными представителями ребенка и выдача помпы с подтверждением индивидуальной возможности использования инсулиновой помпы на постоянной основе.

На втором этапе осуществлялся перевод ребенка на помпу (Medtronic USA -715). С переходом на новый режим инсулинотерапии комбинация инсулинов у всех пациентов была заменена на постоянную подкожную инфузию исключительно инсулинами ультракороткого действия (в концентрации 100 Ед/мл): НовоРапид® (Novo Nordisk, Дания) и Хумалог® (Eli Lilly, США). При переводе на инсулиновую помпу использовались рекомендации Консенсуса «Использование инсулин-помповой терапии в педиатрии», совместно принятого ESPE, LPWES и ISPAD. Инсулиновая помпа – сложный технический прибор, требующий умения и определенных знаний, поэтому практическому обучению ребенка (и/или родителей)

отводится определенное время. Переводом на постоянную терапию инсулиновым дозатором занимаются специалисты – детские эндокринологи, с индивидуальным обучением и работой над навыками коррекции дозы инсулина и методами самоконтроля. Все пациенты прошли групповое обучение по специализированной структурированной программе для больных СД 1 на помповой инсулинотерапии. Длительность программы составила 5 дней, количество больных в группе 3-4 человек в течение которых врач и пациент постоянно находились на связи (очные визиты, консультации по телефону, переписка по электронной почте).

В ходе обучения пациенты получили необходимые знания о подсчете углеводов по системе «хлебных единиц», технике инъекций, о правилах самоконтроля гликемии, о принципах самостоятельной адаптации доз инсулина (в зависимости от показателей гликемии, количества углеводов пищи, физической нагрузки), о наиболее рациональных способах купирования гипо- и гипергликемических состояний. Все пациенты были обучены техническим аспектам помповой инсулинотерапии и алгоритмам самостоятельной коррекции настроек прибора. Период наблюдения составил 12 месяцев, в течение которых пациенты приходили на контрольные визиты не реже, чем 1 раз в 4 недели. Контроль показателей углеводного обмена, а также оценка комплаентности, уровня освоения прибора и адекватности настроек помпы осуществлялся ежемесячно с использованием программного обеспечения Care Link Professional ver. 2.4 (Medtronic, USA), другие методы дополнительного обследования проводились в течение первого месяца наблюдения и после завершения.

Для установки помпы нам необходимо: помпа, резервуар, катетер и ультракороткий инсулин. После установки настроек внутрь помпы вставляется пластмассовый резервуар с инсулином, емкостью от 1,8 до 3мл, из которого поршень подает инсулин в инфузионную систему и далее в подкожно-жировую клетчатку

Инфузионный набор, через который инсулин подается в подкожно-жировую клетчатку, представляет собой гибкую пластиковую трубочку, длиной от 30 до 110 см с пластиковым катетером, иглой и пластырем на конце. Игла после подкожного введения удаляется, и в подкожно-жировой клетчатке остается только катетер, который прочно фиксируется пластырем. Инфузионная система устанавливается раз в 2-3 дня, далее во избежание тромбирования катетера с прекращением подачи инсулина, рекомендуется установить новый инфузионный набор. Сама процедура установки в помпу резервуара, подключения и введения катетера очень проста, занимает не более 5 минут, и не создает проблем у пациентов.

Показания к переходу на помповую терапию

1. Невозможность достижения компенсации углеводного обмена, несмотря на проведение всего комплекса мероприятий, в том числе большая вариабельность гликемии в течение суток вне зависимости от уровня HbA1c.

2. Дети и подростки с «феноменом утренней зари».

3. Хороший контроль СД, но снижение качества жизни (негативное отношение к необходимости введения инсулина при посторонних людях, необходимость соблюдения жесткого пищевого режима, желание максимально разнообразить пищу).

4. Частые гипогликемии.

5. Дети младшего возраста с низкой потребностью в инсулине, особенно младенцы и новорожденные.

6. Дети с иглофобией.

7. Регулярные занятия спортом.

Условием перевода ребенка на помповую терапию является достаточный уровень исходных знаний у пациента и/или членов семьи по проведению самоконтроля заболевания и коррекции проводимой терапии для достижения компенсации заболевания.

Противопоказания для перевода на инсулиновую помпу.

1. Наличие тяжелых осложнений СД (терминальная стадия хронической почечной недостаточности, прогрессирующая пролиферативная ретинопатия, выраженная болевая дистальная полинейропатия или автономная нейропатия)
2. Наличие тяжелой сопутствующей соматической или психической патологии.
3. Низкая комплаентность (неадекватно редкий самоконтроль гликемии, отказ от выполнения рекомендаций врача в отношении настроек инсулиновой помпы, необоснованная неявка на очередной визит) или по собственному желанию

Прекращение помповой инсулинотерапии

Помповая терапия может быть приостановлена или прекращена при следующих обстоятельствах:

1. Ребенок или родители (опекуны) желают вернуться к традиционной терапии.
2. Медицинские показания:
 - частые эпизоды кетоацидоза или гипогликемии вследствие неправильного управления помпой;
 - неэффективность помповой терапии по вине пациента (частые пропущенные болюсы, неадекватная частота самоконтроля, отсутствие корректировок доз инсулина);
 - частое инфицирование в местах установки катетера. Своевременная смена катетера (не реже 1 раза в 3 дня) существенно снижает риск развития данного осложнения.

Анкетирование больных с сахарным диабетом 1 типа проведено с помощью специальных вопросников для оценки КЖ. (Приложение 3)

Всем больным при каждом обращении определялся уровень гликированного гемоглобина - (гемоглобин A1c, HbA1c), отражающий среднее содержание сахара в крови за длительный период (до трёх месяцев).

Международная федерация диабета рекомендует удерживать уровень HbA1c ниже 7,0 %. Значение HbA1c, превышающее 8 %, означает, что диабет контролируется неудовлетворительно и следует сменить терапию.

Превышение мочевины крови (допустимо 2,5 - 8,3 миллимолей на литр) свидетельствовало о нарушении выделительной и фильтрационной способности почек. Нарастание содержания мочевины в крови до 16 - 20 ммоль/л (в расчете на азот мочевины) классифицируется как нарушение функции почек средней тяжести, до 35 ммоль/л — как тяжелое; свыше 50 ммоль/л — очень тяжелое с неблагоприятным прогнозом. При острой почечной недостаточности концентрация мочевины в крови может достигать 50—83 ммоль/л[1].

Креатинин (норма 44-106 микромолей на литр) [2].

Методы статистической обработки

Обработка полученных результатов осуществляли с помощью компьютерных программ Microsoft Excel и STATISTICA_6 (Stat Soft, США) методами вариационной статистики (136-140). Различия между группами считали статистически значимыми при $P < 0,05$. Рассчитаны средние величины, их стандартные ошибки при уровне вероятности более 95%, то есть при $P < 0,05$, что, как известно, является необходимым и достаточным для медико-биологических исследований. Корреляционную связь между выборками данных оценивали с уровнем значимости 95% ($P < 0,05$), Статистически достоверными считались результаты при уровне значимости $P < 0,05$. Числовые данные представлены в виде средних значений ($M \pm m$). Количественный показатель «индекс здоровья» EQ-5D utility рассчитывали с помощью EQ 5D index calculator.

ВЫВОД К ГЛАВЕ II.

Таким образом, в диагностике сахарного диабета используется целый комплекс исследований. Приведенные данные свидетельствуют о том, что в настоящее время в области исследования КЖ при диабете не существует общепринятого «золотого стандарта» и опросника, который позволил бы всесторонне оценить все его аспекты. Каждый опросник предназначен для изучения определенного ряда уязвимых аспектов КЖ, специфического ущерба в одной или нескольких областях: физического, психологического и социального функционирования. Выбор одного или нескольких методов для оценки КЖ зависит от тех задач, которые ставятся в конкретном исследовании. Все вышесказанное послужило причиной для использования нами международного опросника DQOLY-SF.

ГЛАВА III. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

3.1. Общая клиническая характеристика наблюдаемых больных.

За период с 2016 по 2018 годы под наблюдением находились 60 детей с СД 1 типа в возрасте от 2 до 18 лет. Среди обследованных девочек было 34, мальчиков 26; в возрасте 2-5 лет года было 6 детей, 5-9 лет – 12 пациентов, 9-12 лет– 26 детей и 12-18 лет – 16 больных. В возрастном аспекте из общего числа больных большинство (43,3%) были в возрасте от 9-12 лет, вместе с тем в 5-9 лет и на 12-18 году жизни заболевание встречалось почти с одинаковой частотой (20,0% и 26,7% соответственно).

В группах обследования больных распределение детей по полу и возрасту представлено в таблице 3.1.1. и рисунках 1 и 2.

Таблица 3.1.1.

Распределение больных детей по полу и возрасту в группах обследования (в n).

Метод терапии	Количество обследованных N	Пол		Возраст			
		Девочки	Мальчики	2-5 лет	5-9 лет	9-12 лет	12-18 лет
МИТ	20	11	9	2	4	8	6
ПИТ	40	23	17	4	8	18	10
Всего	60	34	26	6	12	26	16
%		56,7%	43,3%	10,0%	20,0%	43,3%	26,7%

Рисунок 1.

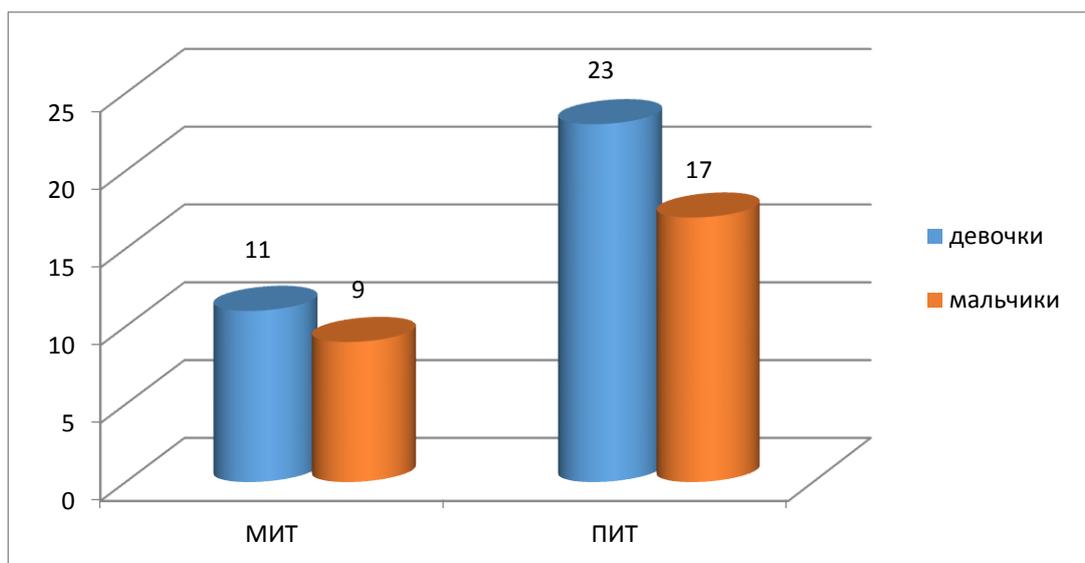
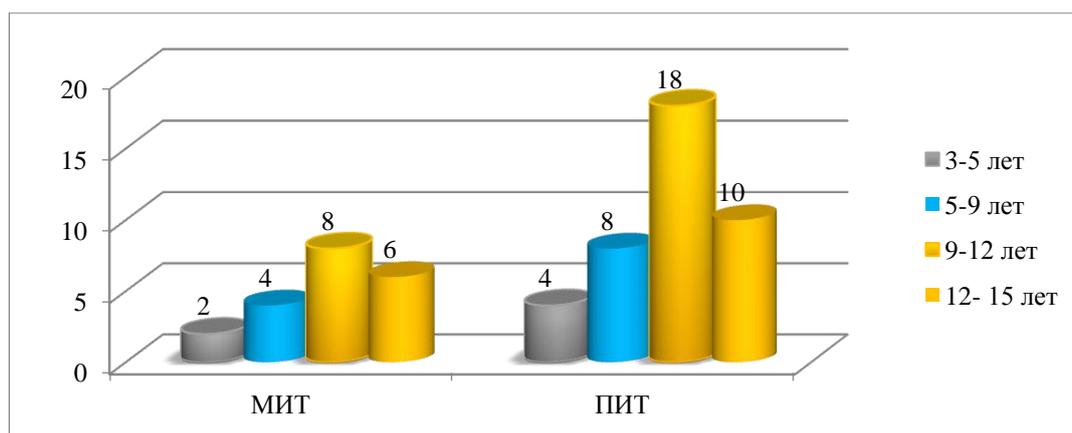


Рисунок 2.



У наблюдаемых больных детей и подростков стаж заболевания СД 1 типа был в среднем не менее 3 лет.

Распределение больных по длительности и тяжести заболевания представлено в таблице 3.1.2 и рисунке 3.

Таблица 3.1.2

Распределение обследованных больных детей по длительности заболевания

Длительность заболевания	Количество обследованных n (%)	
	МИТ (n=20)	ПИТ (n=40)

1-3 года	2 (3,3)	7 (11,7)
3- 5 лет	14 (23,3)	28 (46,7)
более 5 лет	4 (6,7)	5 (8,3)

Рисунок 3

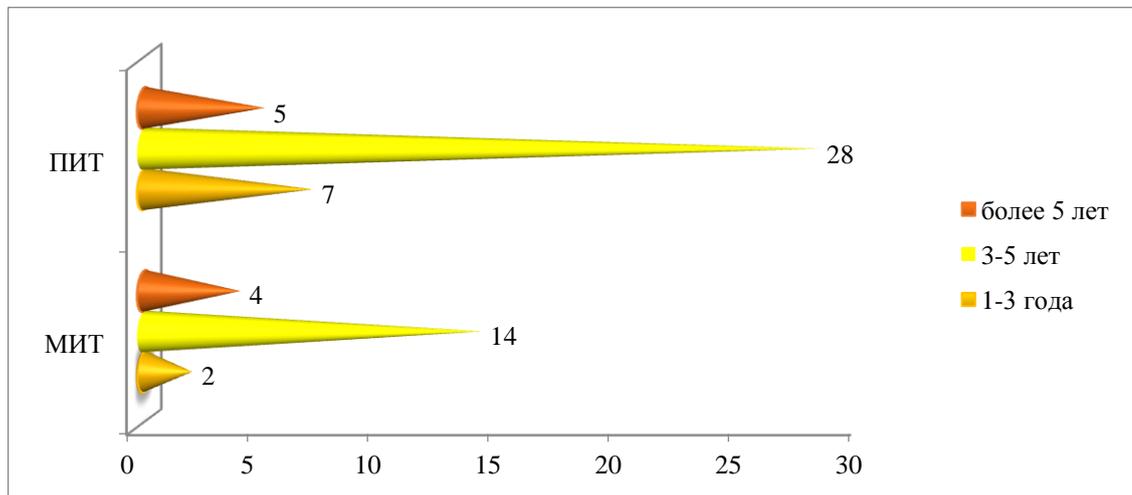


Рис. 3. Распределение обследованных больных детей по длительности заболевания (%)

Клиническая характеристика и диагностика наблюдаемых больных основывалась на изучении особенностей генеалогических данных, перенесенных заболеваний, физического состояния детей, тяжести течения и динамики заболевания, данных гемограммы и электрокардиографического обследования.

Генеалогический анализ родословных показал, что 46,7% больных детей имели наследственность, отягощенную по сахарному диабету; 8,3% - по заболеваниям сердечно-сосудистой системы (артериальная гипертензия, инфаркт, инсульт). Известно, что отягощенная наследственность по диабету может определять риск развития заболевания у детей [102].

Во случаях в обеих сравниваемых группах больных наблюдались типичные для заболевания клинические проявления. Матери детей в стадии компенсации не предъявляли жалобы, а при наличии каких-либо изменений состояния больного или показаний (частые гипогликемические и

кетацидотические состояния, нестабильность гликемического профиля, неудовлетворительный контроль диабета и др.), т.е. при суб- и декомпенсации, пациенты были переведены на ПИТ.

Анализ факторов, предрасполагающих к развитию СД у детей представлен в таблице 3.1.3.

Таблица 3.1.3.

Факторы, предрасполагающие к развитию СД 1 типа у детей.

Факторы	МИТ		ПИТ		Всего		Частота в популяции и
	n-20	%	n-40	%	n-60	%	
Макросомия (крупный плод)	8	13,3	7	11,7	15	25,0	0,8
Наследственность, отягощенная СД	1 2	20,0	20	33,3	32	53,3	1,7
Наследственность, отягощенная по аутоиммунным заболеваниям	2	3,3	7	11,7	9	15,0	3,5

Изучение акушерского и неонатального анамнеза, показало, что макросомия отмечалась почти одинаково часто в обеих группах.

При сравнительном анализе групп выявлено, что отягощенная наследственность по СД 1 и 2 типа, по аутоиммунным заболеваниям соответственно в 1,7 раз в 3,5 раз чаще встречалась во 2 группе детей, находящихся на ПИТ, по сравнению с 1 группой, где больные получали МИТ.

При исследовании семейного анамнеза и анамнеза жизни детей обеих групп с СД 1 типа, имело место нерациональное питание в 56,7% случаях.

58 (96,7%) детей родились доношенными, средняя масса их при рождении составляла 4150 ± 450 грамм, длина тела $54,6 \pm 0,8$ см. Период

новорожденности у них протекал без осложнений, и в годовалом возрасте их нервно-психическое развитие соответствовало сверстникам.

Данные клинического обследования жизненно-важных органов и систем организма больных детей при каждом осмотре соответствовали стадиям и степени тяжести СД.

Выяснено, что у 36,7% больных развитию заболевания предшествовали острые респираторно-вирусные инфекции, нарушения режима питания.

Из общего количества больных у 38 (63,3%) пациентов при первичном осмотре выявлена стадия компенсации, у 21 (35,0%) детей – стадия субкомпенсации и у 1 (1,7%) больного была декомпенсированная стадия, который был госпитализирован в отделение детской реанимации.

Кроме того, что у всех больных проведен анализ питания и уточнялся характер вскармливания, оценивалось физическое и нервно-психическое развитие ребенка, обращалось внимание на наличие хронической соматической патологии.

В анамнезе всех обследованных детей имелись указания на перенесенные инфекционные заболевания вирусной, бактериальной или смешанной этиологии. Частые ОРВИ (более 3 раз в год) имели место у 39 (65,0%) больных, повторные диареи у 13 (21,7%) детей (таблица 3.1.4).

Таблица 3.1.4.

Частота перенесенные заболевания у больных детей с МИТ и ПИТ

Перенесенные заболевания	МИТ		ПИТ		Всего	
	n =20	%	n=40	%	n=60	%
Частые ОРВИ	11	18,3	28	46,7	39	65,0
Повторные диареи	4	6,7	9	15,0	13	21,7

Гипертермический синдром	3	5,0	6	10,0	9	15,0
Пищевая аллергия	5	8,3	9	15,0	14	23,3
Атопический дерматит	10	16,7	13	21,7	23	38,3

Среди перенесенных заболеваний преобладали частые ОРВИ и атопический дерматит, причем они соответственно в 2,5 и 1,3 раз реже встречались у больных 1 группы.

Клинические симптомы, присущие синдрому раздраженной толстой кишки (запоры и метеоризм) встречались в обеих группах больных детей практически с одинаковой частотой, расстройство стула (диареи) вдвое чаще имелись у детей 2 группы.

Сопутствующая патология у обследованных больных наиболее часто была представлена анемией (88,3%) различной степени тяжести и атопическим дерматитом (46,7%). Аутоиммунный тиреоидит имелся у 21 (35,0%) больного (Таблица 3.1.5.). Согласно литературным данным анемия и атопический дерматит, являясь проявлением нарушения метаболизма основных нутриентов (белков, жиров и углеводов) у детей могут способствовать развитию формирования нарушений иммунной системы, опосредованно способствуя развитию СД и снижению функциональной активности органов и систем организма ребенка [135].

Таблица 3.1.5.

Сопутствующая патология у больных детей 1 и 2 групп

Сопутствующая патология	МИТ		ПИТ		Всего	
	n =20	%	n=40	%	n =60	%
Анемия	18	30,0	35	58,3	53	88,3

Атопический дерматит	7	11,7	21	35,0	28	46,7
Аутоиммунный тиреоидит	10	16,7	11	18,3	21	35,0

При изучении сопутствующих аллергических заболеваний у детей было установлено, что аллергопатология, проявляющаяся в виде атопического дерматита имела место практически почти у каждого второго пациента (46,7%), встречаясь втрое чаще во 2 группе больных.

Показатели общего анализа крови представлены в таблице 3.1.6. У обеих сравниваемых групп больных детей в показателях гемограммы особых отличий не наблюдалось.

Таблица 3.1.6.

Показатели общего анализа крови у больных сравниваемых групп

Показатель	1 группа (n = 20)	2 группа (n = 40)
Эритроциты, 10^{12} в 1 л	$3,8 \pm 0,2$	$3,5 \pm 0,2$
Лейкоциты, 10^9 в 1 л	$6,1 \pm 0,5$	$6,0 \pm 0,7$
СОЭ, мм/ч	$9,4 \pm 3,2$	$10,3 \pm 2,7$
Гемоглобин, г/л	107 ± 5	100 ± 7
Эозинофилы, %	$5,8 \pm 0,6$	$6,2 \pm 0,6$
Нейтрофилы палочкоядерные, %	$2,3 \pm 0,4$	$2,6 \pm 0,6$
Нейтрофилы сегментоядерные, %	$61,8 \pm 2,2$	$59,9 \pm 2,1$
Лимфоциты, %	$28,1 \pm 2,0$	$29,5 \pm 2,0$
Моноциты, %	$4,4 \pm 0,5$	$4,2 \pm 0,7$

Результаты УЗИ щитовидной железы показали наличие признаков аутоиммунного тиреоидита у 21 (35,0%) пациентов при СД 1 типа.

Электрокардиографическое обследование больных показало, что при СД 1 типа признаков поражения сердечно-сосудистой системы не выявлено.

СД 1 типа приобретает хронический характер у всех больных, что требует особого внимания к терапии у впервые выявленных детей.

Исследования показали, что первые проявления впервые выявленного СД 1 типа имеет сходство с целым рядом клинической картины других заболеваний, что создает определенные трудности в вопросах диагностики у значительной части больных детей.

Это касается клинических данных, картины периферической крови, данных инструментального обследования, частоты встречаемости и структуры сопутствующей патологии. Полученные данные диктовали необходимость поиска дополнительных критериев для повышения надежности диагностики СД 1 типа и методов его терапии.

Таким образом, вероятность развития СД 1 типа, скорее всего, зависит от совокупности разнообразных факторов, включающих не только экологические аспекты, но и генетические и иммунологические особенности.

В то же время до настоящего времени не разработаны достоверные критерии ранней диагностики заболевания, поэтому нами предпринята попытка на основании комплекса клинико-лабораторных методов исследования, выделить факторы, способствующие развитию заболевания у детей, в частности и его грозных осложнений. Полученные данные диктуют необходимость поиска дополнительных критериев для повышения ранней диагностики и терапии СД с целью предупреждения его осложнений, а также профилактики инвалидности детей, что имеет важное социально-экономическое значение. Результаты данного исследования будут представлены в главе 3.

3.2. Оценка результатов исследования качества жизни пациентов с сахарным диабетом 1 типа, находящихся на помповой и многократных методах инсулинотерапии.

В наших исследованиях оценка диабет-специфического КЖ у пациентов с СД 1 типа проводилась с помощью русской версии опросника

Diabetes Quality of Life for Youth Pediatric Quality of Life (DQOLY-SF), отличающейся высокой надежностью, валидностью и чувствительностью, что позволяло объективно оценить качество жизни больных детей и подростков.

Опросник был разработан с помощью исследования Hvidøre Study

Group on Childhood Diabetes. В данный момент опросник используется для проведения оценки КЖ при диабете в рамках DAWN Youth, также инициатива Novo Nordisk в партнерстве с Международной Федерацией Диабета (IDF) и ISPAD. Молодежная инициатива DAWN направлена на улучшение психосоциальной поддержки молодежи с диабетом и их семей через улучшения базовых знаний и разработки стратегии для управления психосоциального статуса детей с диабетом.

Опросник DQOLY-SF включает 22 вопроса, относящихся к шкалам, оценивающим факторы качества жизни:

- влияние симптомов сахарного диабета,
- влияние лечения,
- влияние на повседневную деятельность,
- отношения с родителями,
- переживания, связанные с диабетом,
- восприятие здоровья.

В процессе опроса результат тестирования представлен в баллах и проведен подсчет суммарных баллов по различным шкалам опросника.

Оценка каждого из пунктов осуществляется по пятибалльной шкале от 0 = «никогда» до 4 = «почти всегда». Общее количество баллов после перекодирования (перевод необработанных данных в баллы качества жизни) рассчитывалось по 100-балльной шкале: чем ниже величина, тем выше качество жизни ребенка. Более высокий балл свидетельствует о более негативном влиянии диабета и о более худшем качестве жизни, более низкие баллы связаны с хорошим КЖ. При этом были использованы формулы, предоставленные в пояснении к опроснику. Оценка каждого

подраздела производилась отдельно посредством суммирования баллов за каждый вопрос. Акцент на сумму баллов в каждом подразделе, в отличие от общей суммы баллов, даёт возможность более детально оценить проблему в отдельной области.

Опросник для заполнения был предоставлен пациентам до начала исследования и после завершения годового периода наблюдения. Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании (Приложение № 3- Опросник).

Сбор данных по опроснику осуществлялся путем заполнения респондентом. Дети и родители заполняли отдельные формы опросника, отличающиеся грамматическими конструкциями вопросов, с сохранением их общего смысла. Опросник прост в использовании. В среднем его заполняют в течение 5 минут. Опросник представляется перспективным для рутинного использования специалистами общей практики.

Был проведен сравнительный анализ качества жизни пациентов с СД 1 типа, находящихся на помповой инсулинотерапии при первичном и повторном анкетировании (таблица 3.2.1.).

Таблица 3.2.1.

Сравнительный анализ качества жизни пациентов с СД 1 типа, находящихся на помповой инсулинотерапии (ПИТ) при первичном и повторном анкетировании.

Параметры качества жизни	Длительность заболевания	Баллы до ПИТ (%)	Баллы через 1 год на ПИТ (%)	Балл %
		23	18	
Влияние симптомов сахарного диабета	1-3 года	15	10	↓5
	3-5 лет	5	5	
	Более 5 лет	3	3	

Влияние лечения		27,8	19,6	↓8,2
	1-3 года	17,4	14,1	
	3-5 лет	6,4	3,5	
	Более 5 лет	4	2	
Влияние на повседневную деятельность		13,6	5,9	↓7,7
	1-3 года	5	2	
	3-5 лет	2	1	
	Более 5 лет	6,6	2,9	
Отношения с родителями		62	47,7	↓14,3
	1-3 года	30	21	
	3-5 лет	2	2	
	Более 5 лет	30	24,7	
Беспокойство, связанное с диабетом		40	22,4	↓17,6
	1-3 года	12	1,7	
	3-5 лет	12	2,2	
	Более 5 лет	16	3,2	
Восприятие здоровья		50	47,2	↓2,3
	1-3 года	30	29,5	
	3-5 лет	14	15,2	
	Более 5 лет	6	3	
Общая оценка КЖ		29,5	22,3	↓7,2
	1-3 года	20,3	18,1	
	3-5 лет	6,2	3,2	
	Более 5 лет	3	1	

Как видно из таблицы, у больных, находящихся на ПИТ влияние симптомов сахарного диабета на КЖ зависело от длительности заболевания и было различным до и через год. Сравнительный анализ у больных показал снижение баллов на 5% через год, причем, чем короче была длительность

заболевания (1–3 года), тем выше эффективность ПИТ. Так, при длительности заболевания от 1 года до 3 лет отмечалось улучшение КЖ в 1,5 раза, тогда как при длительности 3-5 лет и в группе больных, страдающих СД более 5 лет показатели КЖ не изменились. Возможно этот факт связан с тем, что со временем больные адаптируются к течению заболевания, а для вновь заболевших ПИТ является более адаптированным методом терапии.

Влияние лечения в течении года также показало снижение баллов на 8,2%, причем оно было более выраженным (соответственно в 1,8 и 2 раза) у больных с длительностью заболевания 3-5 лет и более 5 лет, что свидетельствует об эффективности ПИТ.

Годовая ПИТ оказала положительные сдвиги и на повседневную деятельность детей и подростков, снижаясь до 7,7%, т.е. в 2,5; 2 и 2,3 раз в зависимости от длительности заболевания. Чем короче длительность заболевания, тем выше и эффективнее было влияние ПИТ на повседневную жизнь пациентов.

У детей и подростков, находившихся на ПИТ, в течении года отношения с родителями значительно улучшились, о чем свидетельствует снижение баллов на 14,3%, особенно при длительности заболевания 1-3 года и более 5 лет.

У больных, получавших ПИТ, беспокойство, связанное с диабетом, снизилось до 17,6% (соответственно в 7,1; 5,4 и 5 раз) и коррелировало от длительности заболевания: чем короче длительность болезни, тем меньше было беспокойств.

ПИТ улучшило восприятие здоровья на 2,3%, причем в большей степени у больных с длительностью заболевания более 5 лет.

Общая оценка КЖ у больных при ПИТ также снизилось на 7,2% и в большей степени (в 3 раза) у детей с длительностью заболевания более 3 лет.

Путем первичного и повторного анкетирования нами также проведен сравнительный анализ качества жизни пациентов с СД 1 типа, находящихся на многократной инсулинотерапии (таблица 3.2.2.).

Таблица 3.2.2.

Сравнительный анализ качества жизни пациентов с СД 1 типа, находящихся на многократных инъекциях инсулина при первичном и повторном анкетировании.

Параметры качества жизни	Длительность заболевания	Баллы на начало исследования (%)	Баллы через 1 год (%)	Балл %
		26	30	
Влияние симптомов сахарного диабета	1-3 года	14	19	↑4
	3-5 лет	6	5	
	Более 5 лет	6	6	
Влияние лечения		18	22	↑4
	1-3 года	9	15	
	3-5 лет	6	4	
	Более 5 лет	3	3	
Влияние на повседневную деятельность		15,6	20,4	↑4,8
	1-3 года	5	8	
	3-5 лет	6,6	10,2	
	Более 5 лет	4	2,2	
Отношения с родителями		54	62,2	↑8,2
	1-3 года	18	24	
	3-5 лет	15	23	
	Более 5 лет	21	15,2	
Беспокойство,		37	35	↓2

связанное с диабетом	1-3 года	12	17	
	3-5 лет	12	10	
	Более 5 лет	13	8	
Восприятия здоровья		62	58	↓4
	1-3 года	30	25	
	3-5 лет	15	16	
	Более 5 лет	17	17	
Общая оценка КЖ		30,2	47,3	↑17,1
	1-3 года	16,2	18,1	
	3-5 лет	15	15,2	
	Более 5 лет	14	14	

При изучении параметров опросника исходили из разницы в длительности заболевания. Выяснилось, что в группе пациентов, страдающих СД 1 типа от 1 года до 3 лет, при годовой МИТ получены наиболее высокие значения и рост таких параметров качества жизни, как влияние симптомов сахарного диабета (с 14% до 19%), влияние лечения (с 18% до 22%) и влияние на повседневную деятельность (с 15,6% до 20,4%), т.е. наблюдался рост баллов на 4%, что свидетельствует о том, что детей в большей степени волновали симптомы основного заболевания и проблемы, связанные проведением ежедневной многократной инсулинотерапии, а также болезненные реакции и ощущения.

При таком методе терапии, отношения с родителями и общая оценка КЖ ухудшились соответственно на 8,2% и 17,1%.

Несмотря на это беспокойство, связанное с диабетом и восприятие здоровья в баллах, снизились лишь на 2% и 4%.

При годовой МИТ у больных с длительностью заболевания от 1 до 5 лет при повторном анкетировании на первый план выступили сложности в лечении, связанные с необходимостью самоконтроля гликемии, своевременного выполнения режимных моментов.

У этой категории пациентов, особенно в подростковом возрасте, выявлены нарушения функционирования адаптационно-компенсаторной системы.

Таким образом, исследования показали наличие преимуществ при применении ПИТ по сравнению с МИТ у детей и подростков с различной длительностью заболевания, что обусловлено перенапряжением и последующим истощением адаптационно-компенсаторных механизмов в различных возрастных группах пациентов.

Через 6 месяца после перевода на больных с МИТ на ПИТ и обучения в школе диабета среднее значение по шкале «КЖ в настоящее время» (т.е. на момент заполнения) не различалось между группами: в группе ПИТ оно составило $0,81 \pm 1,11$ балла, в группе МИТ $0,93 \pm 1,12$ балла. Значения по шкале варьировали от -3 до 3 баллов. Положительные значения по шкале означали благоприятную оценку пациентом своего КЖ (от «хорошего» до «отличного»), отрицательные – негативную оценку (от «плохого» до «крайне плохого»).

Анализ отдельных шкал опросника в обеих группах показал, что СД оказывает негативное влияние на все аспекты КЖ (значения по шкалам варьируют от 2 до 12 баллов), оцениваемые опросником. При этом более высокие показатели по всем аспектам КЖ были получены среди пациентов, переведенных на ПИТ в рамках индивидуального обучения, в сравнении с группой МИТ.

Таким образом, в наибольшей степени страдают такие стороны КЖ как влияние симптомов сахарного диабета (с 14% до 19%), влияние лечения (с 18% до 22%) и влияние на повседневную деятельность (с 15,6% до 20,4%) как в группе ПИТ, так и в группе МИТ независимо от способа оценки гликемии. Вероятно, знания об угрозе развития осложнений СД в наибольшей степени негативно влияют на КЖ в аспектах уверенности в будущем, физических возможностей, будущей трудовой жизни, семейной жизни и финансовом положении.

Причин, определяющих наибольшую значимость аспекта свободы питания, может быть несколько. Это и не всегда обоснованные диетические ограничения, и необходимость учета целого ряда условий в связи с приемом пищи (количества потребляемых углеводов, уровня глюкозы крови, времени начала действия инсулина и др.). Однако, у пациентов, прошедших структурированное обучение, КЖ в данных аспектах страдает в меньшей степени по сравнению с группой контроля. Вероятно, положительное влияние данных аспектов на КЖ оказали полученные во время структурированного обучения знания о правилах профилактики развития и прогрессирования осложнений СД, правилах рационального питания и количественной оценки углеводов.

Таким образом, в группе МИТ КЖ в большей степени страдает в аспектах диабет-специфического КЖ, семейной, общественной жизни, уверенности в будущем, свободы питания и реакции общества, что также связано со снижением физического функционирования и психологического благополучия. Снижение КЖ в этих аспектах, возможно, связано с наличием или угрозой развития поздних осложнений диабета, длительная декомпенсация углеводного обмена, ограничение социальных контактов в той или иной степени в детских учреждениях. Одним из факторов, снижающих физическое функционирование, может быть длительная гипергликемия. Так же на ограничение физических возможностей, влияет необходимость соблюдения определенных требований по самоконтролю заболевания.

В свою очередь психологическое благополучие может так же влиять на физическое функционирование: чувство подавленности или тревоги вызывают нежелание учиться и заниматься повседневными делами, в том числе управлением своего заболевания. Снижение психологического благополучия, вероятно, обусловлено необходимостью соблюдения рекомендаций по самостоятельному управлению заболеванием, неудачами в достижении целевых показателей гликемии, несмотря на прилагаемые

усилия, ограничения в питании и употреблении напитков, взаимоотношения с окружающими, а также частые звуковые сигналы тревоги, получаемые при мониторинговании гликемии в режиме реального времени.

3.3. Роль инсулинотерапии в достижении компенсации сахарного диабета 1 типа у детей и подростков при разных методах введения инсулина.

Перевод пациента на помповую инсулинотерапию — весьма трудоемкий процесс, требующий большого внимания, как самого пациента, так и лечащего врача и протекает в 3 этапа.

На первом этапе происходил непосредственно переход на использование инсулиновой помпы. На этом этапе проводился отбор пациентов с учетом показаний и противопоказаний, расчёт стартовых настроек инсулиновой помпы и организация технического тренинга для пациента. Технический тренинг по обращению с инсулиновой помпой осуществлен сертифицированным тренером (врачом, средним медицинским персоналом или представителем фирмы-производителем); в большинстве случаев он занимал ~ 3 часов, но иногда проводится в несколько этапов, длящихся несколько дней. После завершения технического тренинга происходило подключение инсулиновой помпы пациенту. При наличии функции НМГ-РВ в помпе обучение техническим аспектам непрерывного мониторингования проводилось в другой день и занимало 1,5-2 часа. Первый этап проводился амбулаторно и в стационаре; подключение помпы осуществлялось в рамках медицинского учреждения под контролем врача.

На втором этапе проведена коррекция индивидуальных настроек инсулиновой помпы, разрешение всех сложных ситуаций, связанных с ношением прибора, дополнительное обучение правилам адекватного самостоятельного обращения с устройством (в том числе, самостоятельного изменения настроек). Второй этап длился не менее 7 рабочих дней, в течение которых пациент ежедневно имел контакт с врачом, проводилась проверка адекватности настроек помпы. Этот этап завершался после

достижения стабильных целевых показателей гликемии при условии отсутствия необходимости в дальнейшем интенсивном наблюдении за состоянием здоровья пациента. Данный этап проводился как в условиях стационара, так и амбулаторно.

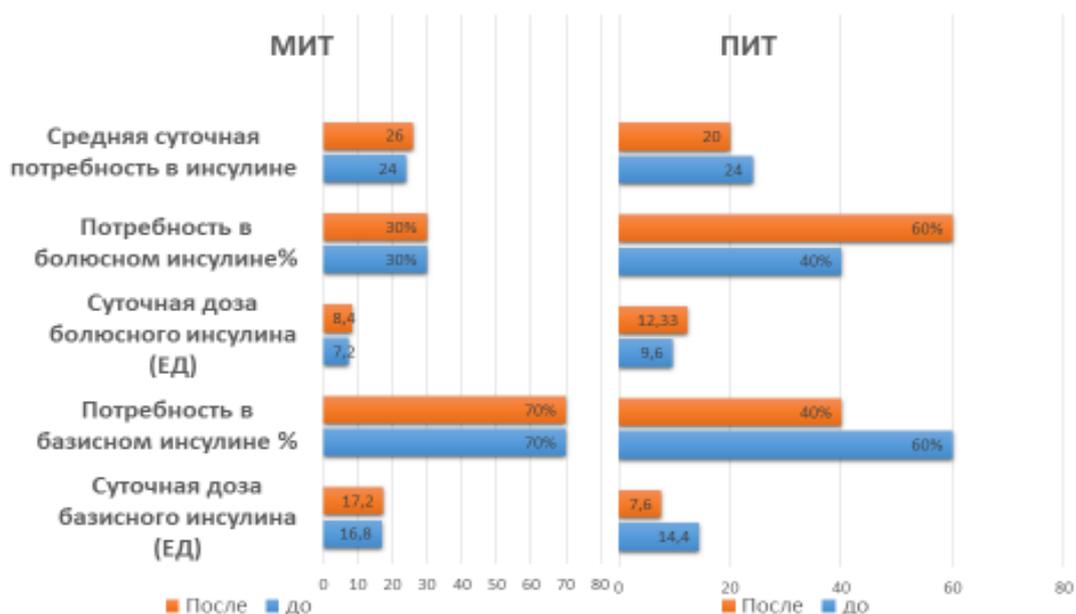
Третий этап заключался в динамическом наблюдении за пациентом, использующим помповую инсулинотерапию. Задача врача состояла в динамической оценке степени компенсации углеводного обмена, эффективности использования инсулиновой помпы (в том числе, необходимо выявлять и исправлять технические ошибки использования помпы со стороны пациента), коррекции настроек инсулиновой помпы и дополнительном обучении пациентов при необходимости. При признании неэффективности помповой инсулинотерапии проводился перевод пациента на режим МИИ.

Динамика потребности в инсулине за сутки у детей с СД 1 типа до, на фоне применение помповой инсулинотерапии и в течение 12 месяцев

Нами также было проанализировано динамика потребности в инсулине за сутки у детей с СД 1 типа до, на фоне применение помповой инсулинотерапии и в течение 12 месяцев, где было выявлено что суточная доза базисного инсулина у детей в группе МИТ увечилась на 1,2 ЕД, в то время как во второй группе этот показатель снизился приблизительно на 40%, что связано с тем что в помповой инсулинотерапии базистная порция инсулина дается ежесекундно имитируя искусственную поджелудочную железу. Что касается болюсной порции инсулина то тенденция к росту в группе ПИТ связано, с тем что помповая инсулина терапия требует инсулин ультра-короткого действия для компенсации базистной порции секреции инсулина.

Таким образом, суточная потребность в базисном и болюсном инсулине в группе МИТ в течение года не изменилось, в то время как в группе ПИТ потребность в базисном инсулине снизилась на 20% и покрывалась за счет увеличения потребности болюсного инсулина.

Сравнение динамики потребности в инсулине за сутки на фоне применения помповой инсулинотерапии и многократных инъекции инсулина в течение 12 месяцев



Антропометрические показатели обследованных при различных методах терапии.

Динамика роста-весовых показателей также является необходимым элементом оценки компенсаторных механизмов в организме что не мало важно особенно для детей и подростков. В связи с этим было анализирована динамика антропометрических показателей.

Таблица 3.3.2

Антропометрические показатели обследованных при различных методах терапии.

Динамика роста в течение года (см)					Динамика веса в течение года (кг)		
		До	После	↑(см)	До	После	↑ (кг)
МИТ n=20	Д=11	149	153	4	42	45	3
	М=9	150	152	2	44	46	2

ПИТ n=40	Д=23	152	156	4	40	43,3	3,3
	М=17	155	158	3	38	42	4

При анализе роста-весовых показателей (таблица 3.3.2) отмечалось улучшение в обеих группах, особенно у девочек. Так у больных, находившихся на ИИТ динамика роста в течении года выросла в среднем на 4+0,7 см (с 149 до 153 см), тогда как у группы, получавших ПИТ - на 3+0,5 см (с 155 до 158 см). В группе детей, получающих ИИТ отмечалось увеличение роста на 3,9%, веса на 14,4%, а в группе находящиеся на ПИТ, рост увеличился на 3,2%, вес на 11,8%.

Показатели гликированного гемоглобина

Одним из важнейших индикаторов компенсации СД является значения гликированного гемоглобина. Нами был проведен анализ компенсации этого показателя в течение года. Так, на фоне интенсифицированной инсулинотерапии препаратами Инсулотард+Актропид отмечается снижение HbA1c на 1,5%, а у детей, находящихся на ПИТ – на 2,3%. Целевые значения гликированного гемоглобина достигали 50% у исследуемых в обеих группах, что особенно важно для предотвращения развития сосудистых осложнений.

Рисунок 5.

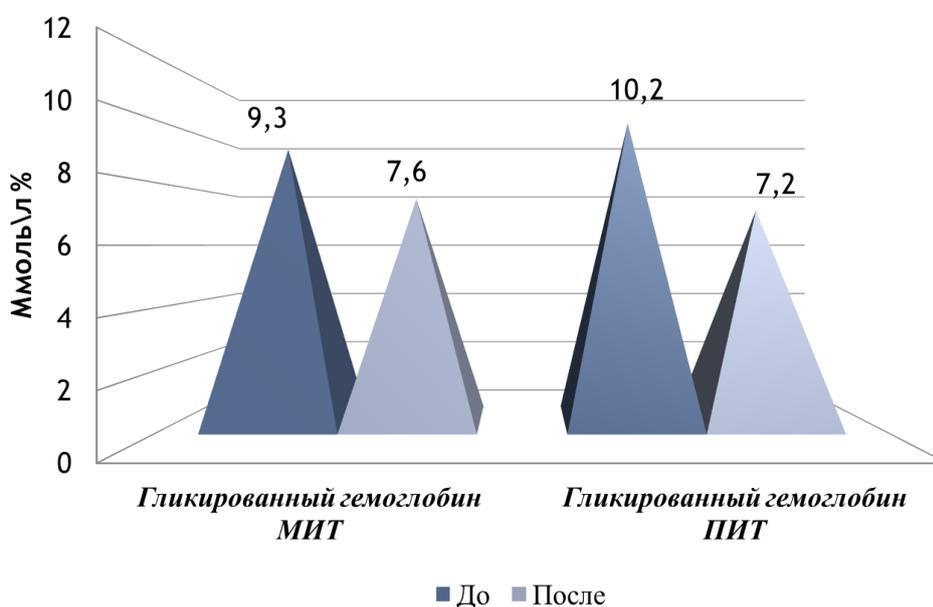


Рис.5. Показатели гликированного гемоглобина при различных методах терапии.

Сравнительный анализ острых осложнений при использовании ПИТ и МИТ.

Сравнительный анализ развития острых осложнений у детей с СД 1 типа при различных методах терапии показал, что гипогликемия встречается реже у больных при ПИТ, тогда как при МИТ количество таких больных возросло. Вместе с тем выявлен рост числа пациентов с кетоацидозом при ПИТ, а при МИТ отмечалось снижение такого осложнения.

Сравнительный анализ острых осложнений при использовании ПИТ и МИТ.

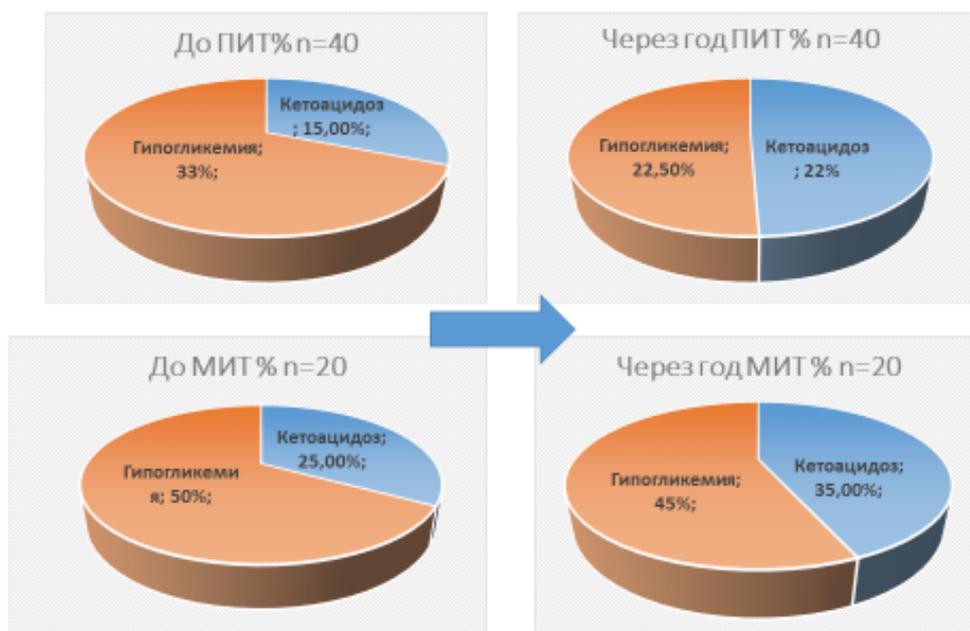


Рис. 6. Сравнительный анализ острых осложнений при терапии ПИТ и МИТ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В ряду пандемий хронических заболеваний на сегодняшний день особое место занимает сахарный диабет (СД), демонстрирующий стремительную распространенность. За последние три года еще 86 млн. ID пополнили ряды больных диабетом. Сегодня это 371 млн. больных, а к 2025 году ожидается рост до 552 млн. [78]. В детском возрасте сахарный диабет стоит в ряду первых приоритетов здравоохранения, что обусловлено такими причинами, как высокая распространенность, неуклонный рост заболеваемости, особенно в младшей возрастной группе, развитие диабетических осложнений, приводящих к инвалидизации и ранней смертности, медико-социальная значимость заболевания [11]. По данным исследования ученых [1] выявлена группа социально-неблагополучных детей и установлено, что качество жизни у них ниже, чем у социально благополучных. Выделены социальные и психологические факторы риска развития осложнений у детей с сахарным диабетом 1 типа. Высокотехнологические методы исследования, такие как помповая инсулинотерапия, адекватное обучение и реабилитация (санаторно-курортное лечение) детей с сахарным диабетом позволят повысить качество жизни больных и отсрочить развитие тяжелых осложнений.

Лечение диабета при помощи инсулиновой помпы на сегодняшний день получило широкое распространение во всем мире. Так, в США СД 1 типа страдают 80% детей, в Европе около 70%. Казахстан в 2012 году одним из первых среди стран СНГ внедрил проект по использованию систем непрерывной подкожной инфузии инсулина (или инсулиновых помп) в лечении детей с СД 1 типа в возрасте от 5 до 15 лет за счет средств государственного бюджета. Таким детям в настоящее время установлено 607 помп. В России количество детей с СД 1 типа, находящихся на помповой инсулинотерапии в последние 2 года возросло на 5 тысяч [78].

Помповая инсулиноterapia – способ терапии, осуществляемый путём постоянной инфузии инсулина с помощью индивидуально носимого дозатора (помпы). Введение инсулина короткого или ультракороткого действия с использованием инсулиновой помпы, позволяет максимально имитировать физиологическую секрецию инсулина.

Сейчас инсулиновые помпы – резервуар, в котором при заправке помпы набирается инсулин ультракороткого действия из расчета на 3 суток с автоматическим введением катетера и пультом дистанционного управления. Препарат ультракороткого действия с заданной скоростью вводится под кожу микродозами (0,025-0,1 ЕД). Ключевое отличие помповой терапии от режима многократных инъекций заключается в особенностях действия базального инсулина. Модели помп последнего поколения позволяют индивидуально задать программу, управляющую основными параметрами введения базального инсулина (время/скорость/дозировка).

В работах, как отечественных, так и зарубежных исследователей СД различного генеза имеет разную степень тяжести и сопровождается многообразными проявлениями [16,112]. Несмотря на многочисленные работы, посвященные СД у детей, его распространенность, оценка тяжести носят выборочный и зачастую противоречивый характер [58].

На основании выше перечисленных данных, очевидна теоретическая и практическая значимость изучения СД у детей для разработки оптимально эффективных методов коррекции нарушений сахара и улучшения качества жизни детей. Следует отметить, что работ, посвященных изучению СД у детей, и оценки качества жизни детей в доступной литературе найти нам не удалось. Все это определило задачи настоящего исследования и сформулировало его цель.

Цель исследования. Сравнительное изучение и оценка качества жизни детей с сахарным диабетом 1 типа, находящихся на

интенсифицированной и помповой инсулинотерапии (CSII-Continuous Subcutaneous Insulin Infusion) методом опроса (по опросникам).

Задачи исследования.

1. Оценить качество жизни детей и подростков с сахарным диабетом 1 типа, находящихся в режиме интенсифицированной инсулинотерапии.

2. Оценить качество жизни детей и подростков с сахарным диабетом 1 типа, находящихся на помповой инсулинотерапии.

3. Изучить роль инсулинотерапии в достижении компенсации сахарного диабета 1 типа у детей и подростков при разных методах введения инсулина и оценить их КЖ в зависимости от выполненных рекомендаций.

Группа больных СД 1 типа формировалась из числа пациентов, находящихся на диспансерном учете городского эндокринологического диспансера г. Ташкента и ОЭД Ташкентской области. Все наблюдаемые больные посещали школу диабета, организованную в РСНПЦЭ. Оценивались КЖ больных СД 1 типа с помощью опросников до посещения школы диабета (первичное анкетирование) и через 6 и 12 месяцев после посещения с учетом выполнения рекомендации школы (вторичное анкетирование). Больные старше 12 лет заполняли опросник и протокол самостоятельно, а в возрасте до 12 лет - при помощи родителей. В дальнейшем проводился сбор сведений для исследования - анкетирование интервьюированием по телефону. Каждый раз анализировали показатели КЖ и наблюдали больных в динамике заболевания.

Изучался критерий качества жизни - интегральный показатель психоэмоционального состояния ребенка с помощью русской версии опросника Diabetes Quality of Life for Youth Pediatric Quality of Life (DQOLY-SF). Методика анкетирования стандартизирована, валидна, адаптирована к детскому и подростковому возрасту. Дети и их родители

заполняли отдельные формы опросника, отличающиеся грамматическими конструкциями вопросов.

Все больные были разделены по полу, возрасту, длительности заболевания, предрасполагающим факторам, перенесённым заболеваниям, гликированному гемоглобину, методам терапии.

Больным проводилось стандартное комплексное клиничко-лабораторное обследование, включающее в себя сбор анамнеза, физикальный осмотр больного, лабораторно-инструментальные исследования.

Оценка компенсации проводилась на основании определения уровня гликированного гемоглобина (HbA1c) иммунохимическим методом на автоматическом анализаторе DCA Vantage компании (Siemens Healthcare Diagnostics, Германия). Методика определения HbA1c соответствует сертификату NGSP (The National Glycohemoglobin Standardization Program).

Генеалогический анализ родословных показал, что 46,7% больных детей имели наследственность, отягощенную по сахарному диабету; 8,3% - по заболеваниям сердечно-сосудистой системы (артериальная гипертензия, инфаркт, инсульт). При сравнительном анализе групп выявлено, что отягощенная наследственность по СД и аутоиммунным заболеваниям соответственно в 1,7 раз и 3,5 раз чаще встречалась во 2 группе детей, находящихся на ПИТ, по сравнению с 1 группой, где больные получали МИТ.

При исследовании семейного анамнеза и анамнеза жизни детей 1 и 2 групп с СД 1 типа, имело место нерациональное питание в 56,7% случаях.

96,7% детей родились доношенными, средняя масса их при рождении составляла 4150 ± 450 грамм, длина тела $54,6 \pm 0,8$ см. Период новорожденности у них протекал без осложнений, и в годовалом возрасте их нервно-психическое развитие соответствовало сверстникам. Сопутствующая патология у обследованных больных наиболее часто была представлена анемией (88,3%) различной степени тяжести и атопическим

дерматитом (46,7%). Аутоиммунный тиреоидит имелся у 35,0% больного. Таким образом, вероятность развития СД 1 типа, скорее всего, зависит от совокупности разнообразных факторов, включающих не только экологические аспекты, но и генетические и иммунологические особенности.

Сравнительный анализ показал у больных снижение баллов на 5% через год, причем, чем короче была длительность заболевания (1–3 года), тем выше эффективность ПИТ. Так, при длительности заболевания от 1 года до 3 лет отмечалось улучшение КЖ в 1,5 раза, тогда как при длительности 3–5 лет и в группе больных, страдающих СД более 5 лет показатели КЖ не изменились. Возможно этот факт связан с тем, что со временем больные адаптируются к течению заболевания, а для вновь заболевших ПИТ является более адаптированным методом терапии.

Влияние лечения в течении года также показало снижение баллов на 8,2%, причем оно было более выраженным (соответственно в 1,8 и 2 раза) у больных с длительностью заболевания 3–5 лет и более 5 лет, что свидетельствует об эффективности ПИТ.

Годовая ПИТ оказала положительные сдвиги и на повседневную деятельность детей и подростков, снижаясь до 7,7%, т.е. в 2,5; 2 и 2,3 раз в зависимости от длительности заболевания. Чем короче длительность заболевания, тем выше и эффективнее было влияние ПИТ на повседневную жизнь пациентов.

Через 6 месяца после перевода на больных с МИТ на ПИТ и обучения в школе диабета среднее значение по шкале «КЖ в настоящее время» (т.е. на момент заполнения) существенно не различалось между группами: в группе ПИТ оно составило $0,81 \pm 1,11$ балла, в группе МИТ $0,93 \pm 1,12$ балла. Значения по шкале варьировали от -3 до 3 баллов. Положительные значения по шкале означали благоприятную оценку пациентом своего КЖ (от «хорошего» до «отличного»), отрицательные – негативную оценку (от «плохого» до «крайне плохого»).

Таким образом, проведенные исследования позволяют сделать соответствующие выводы и внедрить их в практическое здравоохранение.

ВЫВОДЫ.

1. Сравнительный анализ качества жизни детей, находящихся на многократной инсулинотерапии в течение 12 месяцев независимо от стажа диабета, показал его ухудшение в среднем на 5 % (влияние симптомов сахарного диабета увеличилось на 4 %, влияние лечения на 4%, влияние на повседневную деятельность на 4,8%, отношения с родителями ухудшилось на 8,2%, беспокойства, связанные с диабетом, уменьшились практически на 2%, восприятие здоровья изменилось в худшую сторону на 4 %).

2. При переходе на помповую инсулинотерапию родители оценили достоверно выше показатели качества жизни (влияние симптомов сахарного диабета снизились на 5 %, влияние лечения на 8,2%, влияние на повседневную деятельность улучшилось на 7.7%, отношения с родителями стали лучше на 14,3%, беспокойства, связанные с диабетом, уменьшились практически в 2 раза, восприятие здоровья изменилось в лучшую сторону на 2,3%) и состояние здоровья детей чаще как хорошее и отличное.

3. На фоне интенсифицированной инсулинотерапии отмечается снижение HbA1c на 1,5%, при помповой инсулинотерапии – на 2,3%.

4. Частота кетоацидотических состояний в группе, получавших помповую инсулинотерапию увеличилось на 7,5 %, что достоверно ниже по сравнению с группой, находившихся на многократной инсулинотерапии (20,3%).

5. У детей и у подростков, получавших помповую инсулинотерапию, частота гипогликемий снизилась в 2,5 раза, тогда как в группе пациентов, получавших многократную инсулинотерапию этот показатель был достоверно выше (20,0%).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. С целью улучшения КЖ детей и подростков с СД 1 типа рекомендуется переход на помповую инсулинотерапию.

2. Для достижения компенсации СД 1 типа у детей и подростков и предотвращения развития сосудистых осложнений рекомендуется переход на помповую инсулинотерапию.

3. У детей со склонностью к гипогликемии с целью минимизации гипогликемических эпизодов и предотвращения их последствий рекомендуется переход на помповую инсулинотерапию.

4. При ведении пациентов, получавших помповую инсулинотерапию, необходимо тщательное обучение больных правилам соблюдения эксплуатации и их использования в особых режимах (физическая активность, стресс, болезнь и т. д).

<p>Обследование больных с сахарным диабетом 1 типа на помповой инсулинотерапии</p>	
<p>I. Идентификационный номер</p>	
<p>Ф.И.О. _____</p>	
<p>_____</p>	
<p>Пол _____ Дата рождения: число _____ месяц _____ год _____</p>	
<p>Адрес _____</p>	
<p>_____</p>	
<p>II. Сведения о заболевании и лечении сахарного диабета</p>	
<p>1. Год установления диагноза _____</p>	
<p>2. Год начала инсулинотерапии _____</p>	
<p>3. Наследственность по сахарному диабету: 1. Есть; 2. Нет</p>	
<p>4. Осложнения диабета _____</p>	
<p>_____</p>	
<p>5. Вес при рождении: 1. Менее 2200; 2. 2200 – 4000; 3. Более 4000</p>	
<p>6. Рост _____ см; Вес _____ кг</p>	
<p>7. Перенесенные заболевания _____</p>	
<p>8. Учёба в школе самоконтроля: 1. Да; 2. Нет</p>	
<p>9. Самоконтроль: 1. Да; 2. Нет.</p>	
<p>10. Занятия спортом 1. Да. 2 Нет; Если Да, то вид спорта _____ Частота _____ раз в неделю по _____ часа _____ минут</p>	
<p>Объективно щитовидная железа _____</p>	
<p>Половое развитие: _____</p>	
<p>11. Инсулинотерапия:</p>	
<p>название продленного инсулина _____</p>	
<p>название простого инсулина _____</p>	

Инсулины продленного действия: утр. _____ ЕД; веч. _____ ЕД					
Инсулины простого действия: утр. _____ ЕД; днем _____ ЕД; веч. _____ ЕД					
III. Лабораторные данные					
Лабораторные показатели:	0	3 мес	6 мес	1 год	
НbA1c					
Креатинин (ммоль/л)					
АД (мм.рт.ст.) диастолическое					
ЭКГ					
Рост					
Вес					
Частота гипогликемий					
Частота кетоацидоза					

Обследование больных с сахарным диабетом 1 типа на помповой инсулинотерапии
III. Идентификационный номер
Ф.И.О. _____ _____ _____
Пол _____ Дата рождения: число _____ месяц _____ год Адрес _____ _____
IV. Сведения о заболевании и лечении сахарного диабета
12. Год установления диагноза _____ 13. Год начала инсулинотерапии _____ 14. Наследственность по сахарному диабету: 1. Есть; 2. Нет 15. Осложнения диабета _____ _____
16. Вес при рождении: 1. Менее 2200; 2. 2200 – 4000; 3. Более 4000 17. Рост _____ см; Вес _____ кг 18. Перенесенные заболевания _____ 19. Учёба в школе самоконтроля: 1. Да; 2. Нет 20. Самоконтроль: 1. Да; 2. Нет. 21. Занятия спортом 1. Да. 2 Нет; Если Да, то вид спорта _____ Частота _____ раз в неделю по _____ часа _____ минут Объективно щитовидная железа _____ Половое развитие: _____
22. Инсулинотерапия: название продленного инсулина _____

название простого инсулина _____

Инсулины продленного действия: утр. _____ ЕД;
веч. _____ ЕД

Инсулины простого действия: утр. _____ ЕД; днем _____ ЕД;
веч. _____ ЕД

23. Помпа: № _____ Дата установки помпы _____
Помповая суточная доза инсулина: _____ Доза инсулина за час _____

Вид инсулина: _____

I I. Лабораторные данные

Лабораторные показатели:	0	3м	6 мес	1 год	
	ес				
HbA1c					
Креатинин (ммоль/л)					
АД (мм.рт.ст.) диастолическое					
ЭКГ					
Рост					
Вес					
Частота гипогликемий					
Частота кетоацидоза					

Фамилия, Дата Дата консультации:
 имя заполнения:
 пациента:

	Н иногда	О очень редко	и иногда	Часто	Постоянно	Общий балл 0–12
Влияние симптомов сахарного диабета						
<i>Как часто Ваш ребенок...</i>						
1. Чувствует себя больным?	0	1	2	3	4	
2. Плохо спит по ночам?	0	1	2	3	4	
3. Пропускает занятия в школе из-за диабета?	0	1	2	3	4	
Влияние лечения						0–12
<i>Как часто...</i>						
4. Ребенок испытывает боль, связанную с лечением?	0	1	2	3	4	
5. Диабет мешает Вашей семейной жизни?	0	1	2	3	4	
6. Ваш ребенок чувствует, что диета мешает ему жить полноценной	0	1	2	3	4	

жизнью?									
Влияние на повседневную деятельность									0–20
<i>Как часто диабет...</i>									
7. Ограничивает социальные контакты и дружеское общение ребенка?	0	1	2	3				4	
8. Не позволяет ребенку ездить на велосипеде или пользоваться техникой (например, компьютером)?	0	1	2	3				4	
9. Нарушает привычный ребенку режим физических упражнений?	0	1	2	3				4	
10. Не позволяет ребенку проводить свободное время так, как ему хочется?	0	1	2	3				4	
11. Не позволяет ребенку участвовать в повседневных школьных делах?	0	1	2	3				4	
Отношения с									0–12

родителями						
<i>Как часто ребенок чувствует, что Вы...</i>						
12. Чрезмерно его опекаете?	0	1	2	3	4	
13. Слишком беспокоитесь по поводу его заболевания?	0	1	2	3	4	
14. Ведете себя так, как будто сахарным диабетом болен не он, а Вы?	0	1	2	3	4	
Беспокойство, связанное с диабетом						0–28
<i>Как часто Вы беспокоитесь о том, (что)...</i>						
15. Ваш ребенок не сможет создать семью?	0	1	2	3	4	
16. Будут ли у Вашего ребенка дети?	0	1	2	3	4	
17. Ребенок не получит работу, которая ему нравится?	0	1	2	3	4	
18. Ребенок упадет в	0	1	2	3	4	

обморок или потеряет сознание?							
19. Смогут ли ребенок завершить образование?	0	1	2	3		4	
20. Диабет изменяет внешность ребенка?	0	1	2	3		4	
21. Диабет приведет к осложнениям?	0	1	2	3		4	
Восприятие здоровья							0–4
22. Как Вы оцениваете состояние здоровья своего ребенка по сравнению с его ровесниками?		Отлично1	Хорошо2	Удовлетворительно3		Плохо4	

Список опубликованных работ

№	Публикации	Название	Название журнала	Сборник	Авторы	стр.
1	Статья	«Оценка качества жизни у детей и подростков с сахарным диабетом 1-го типа, находящихся на помповой инсулинотерапии, с учетом углеводной	Международный эндокринологический журнал, Украина, Киев,	2018 Том 14, № 1 (online)	АкбаровЗ.С., ИсмаиловС.И., РахимоваГ.Н., АлимоваН.У., КаюмоваД.Т., СадыковаА.С., АлиеваА.В., ТохироваФ.А., ГулямоваХ.Р., АзимоваО.Т.	3

		ценности в блюдах узбекской национальной кухни»				
2	Статья	“Comparative assessment of quality of life of the children and adolescents with diabetes mellitus type 1 on pump insulin therapy. “	Ology press. Open access Journal of obesity and metabolic Disorders	Online	Ismailov S.I Alimova N.U Azimova O.T	5
3	Статья	«Показатели углеводного обмена у детей с сахарным диабетом 1 типа, находящихся на помповой инсулинотерапии»	Журнал «Педиатрия» Ташкент	2018 № 1	Рахимова Г.Н., Исмаилов С.И., Алимова Н.У., Ахмедова Ш.У., Гулямова Х.Р., Азимова О.Т.	2
4	Тезис	«Помповая инсулинотерапия у детей и подростков с сахарным диабетом 1 типа в Узбекистане»	Сборник тезисов Республиканская Научно-практическая конференции «Состояние и перспективы оказания	2017 -9 стр	Акбаров З.С., Рахимова Г.Н., Исмаилов С.И., Алимова Н.У., Гулямова Х.Р., Садыкова А.С., Мусоханова Ч.А., Азимова О.Т.	1

			<p>медицинской помощи детям в регионах Узбекистана. Инновационные вопросы в педиатрии»</p> <p>Республиканский Специализированный Научно-практический Медицинский Центр Педиатрии, Ассоциация Педиатров Узбекистана, Ташкент</p>			
5	Тезис	Показатели гликемии у детей с сахарным диабетом 1 типа, находящихся на помповой инсулинотерапии	Сборник тезисов: Всероссийский конгресс Боткинские Чтения, Санкт-Петербург	2018 – 12 стр	Алимова Н.У., Ахмедова Ш.У., Гулямова Х.Р., Азимова О.Т., Водовская А.В	1
6	Тезис	«Опыт применения инсулиновых помп	Биология в тиббиет	2018 № 2.1	Азимова О.Т. Исмаилов С.И	1

	у детей и подростков с сахарным диабетом 1 типа в Узбекистане»	муамолари. Халқаро Илмий Журнал. Самарқанд	(101) 2018, -197 стр	Ахмедова Ш.У.	
--	--	---	----------------------------	---------------	--

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

I. Произведения президента Республики Узбекистан

1.1. Мирзиёев Шавкат Миромонович. Критический анализ, жесткая дисциплина и персональная ответственность должны стать повседневной нормой в деятельности каждого руководителя. Доклад на расширенном заседании Кабинета Министров, посвященном итогам социально-экономического развития страны в 2016 году и важнейшем приоритетном направлении экономической программы на 2017 год. / Ш.М. Мирзиёев. – Ташкент : Ўзбекистон, 2017. - 104 с.

1.2. Мирзиёев Шавкат Миромонович. Мы все вместе построим свободное, демократическое и процветающее государство Узбекистан. Выступление на торжественной церемонии вступления в должность Президента Республики Узбекистан на совместном заседании палат Олий Мажлиса / Ш.М. Мирзиёев. – Ташкент: Ўзбекистон, 2016. - 56 с.

II. ОСНОВНАЯ ЛИТЕРАТУРА

1. Акбаров З.С, Рахимова Г.Н, Исмаилов С.И, и др. Карта регистра больных сахарным диабетом и ее заполнение: Методическое пособие. - Ташкент. РНПМЦЭ МЗ.РУз.2016.28-29 с.

2. А.А. Новик, Т.И. Ионова, Руководство по исследованию качества жизни в медицине. — М.: ОЛМА медиагрупп, 2007. — 314 с. 2007;

3. А.С. Белевский. Исследование качества жизни больных бронхиальной астмой в России. Текст. А.С. Белевский // Качество жизни. Медицина. 2004.-№1(4).- С.72-75.)

4. А. Ю. Татькова, С. М. Чечельницкая, А. Г. Румянцев // Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины. - 2009. - № 6. - С. 46-51.

5. Аметов А.С, Дедов И.И. //Эндокринология вчера, сегодня, завтра. //Русский Медицинский Журнал. - 2005. - № 6. - С. 287-288.

6. Аметов А.С., Авакова К.А. Комплексный подход к ведению пациентов, получающих помповую инсулинотерапию. //Русский Медицинский Журнал. 2007. - т. 15, №27. - С. 2050-2052.6. Аметов А.С, Дедов И.И. Эндокринология вчера, сегодня, завтра. //Русский Медицинский Журнал. - 2005. - № 6. - С. 287-288
7. Балаболкин М.И., 1994; Ефимов А.С., Скробонская Н.А., 1998; Доклад о состоянии здравоохранения в Европе, 2002;
8. Белевский А.С Исследование качества жизни больных бронхиальной астмой в России. Текст. А.С. Белевский // Качество жизни. Медицина. 2004.-№1(4) - С.72-75.)
9. Болотова Н. В., Компаниец О. В., Филина Н.Ю., Николаева Н. В. Оценка качества жизни как составляющая мониторинга состояния детей и подростков с сахарным диабетом 1 типа // Сахарный диабет. – 2009. – № 3. – С. 57–59.
10. Воробьева В.А, Е.А. Азова, Е.В. Колбасина, Н.Е. Крюкова Новые технологии в практике детских эндокринологов.
11. Дедов И.И., Петеркова В.А., КураеваТ.Л. Российский консенсус по терапии сахарного диабета у детей и подростков// Фарматека. 2010. №3. С. 7-14.
12. Дедов И.И., Шестакова М.В., Андреева Е.Н., Юшков Ш.К. САХАРНЫЙ ДИАБЕТ: диагностика. 2011. №3. – С.8-11.
13. Дедов И.И. Сахарный диабет: развитие технологий в диагностике, лечении и профилактике (пленарная лекция)//Сахарный диабет, 2010. №3. – С.6-13.
14. Емельянова А.О., Кураева Т. Л., Петеркова В. А. Инсулин лизпро и помповая терапия у детей и подростков // Рус. мед. журн. –2007. Т.15, № 11. – С. 929–931.
15. Емельянова А.О., Петрайкина Е.Е., Духарева О.В., Рыбкина И.Г., Пронина Е.А. Помповая инсулинотерапия у детей и

подростков, страдающих сахарным диабетом 1 типа, в московском регионе. Сахарный диабет. – 2012. – № 1. – С. 35-40.

16. Ибрагимова Л.И., Филиппов Ю.И., Майоров А.Ю. Эффективность обучения и качество жизни у больных сахарным диабетом 1 типа на помповой инсулинотерапии. // Сахарный диабет. – 2012. – № 1. – С. 35-40. DOI: 10.14341/2072-0351-5977.

17. Исаев Д.Н., Эмоциональный стресс. Психосоматические и соматопсихические расстройства у детей. // Мэтры мировой психологии. М.,2000. С.24-45.

18. Компаниец О.В. Качество жизни и оптимизация тактики лечения детей с сахарным диабетом 1 типа. Автореф...к.м.н., Саратов, 2010, стр.23.

19. Майоров А.Ю., Галстян Г.Р., Двойнишникова О.М., Анциферов М.Б., Дедов И.И. Терапевтическое обучение в России: результаты 15-летнего наблюдения больных сахарным диабетом 1 типа. // Сахарный диабет. – 2005. – № 3. С. 52-58.

20. Мещерекова Н.Н, Овчаренко С.И., Шмелев Р.О //Пульмонология 2005;7(12):996-1000. 13.

21. Новые технологии в практике детских эндокринологов В.А. Воробьева, Е.А. Азова, Е.В. Колбасина, Н.Е. Крюкова,

22. Петеркова В. А., Кураева Т. Л., Титович Е. В. Современная инсулинотерапия сахарного диабета 1-го типа у детей и подростков //Лечащий врач. – 2003. – № 10. – С. 16–25.

23. Петеркова В. А., Кураева Т.Л., Емельянов А. О. Помповая инсулинотерапия в педиатрической практике // Педиатрия. – 2008.– Т. 87, № 5. – С. 46–50.

24. Приходина О.А., Алексюшина Л.А., Синевич О.Ю., Сурикова С.В., Приходина Т.Я. Опыт применения непрерывного мониторинга глюкозы при лечении сахарного диабета у детей и подростков Омской области//Мать и дитя в Кузбассе.- 2007.- №1(28).- С.31-34.

25. Рыбочкина А.В., Романова Т.А., Петрова Л.М. // Сахарный диабет как медико-социальная проблема в детском возрасте. Научные ведомости. Серия Медицина. Фармация. 2014. № 11 (182). Выпуск 26
26. С.А. Межидов. Качество жизни // Медицина. №1. Стр 40. М.,2010
27. Самойлова Ю. Г., Олейник О. А. Интегральные показатели качества жизни детей и подростков с сахарным диабетом 1 типа // Педиатрия. – 2010. – Т. 89, № 5. – С. 57–63.
28. Старостина ЕГ. Биомедицинские и психосоциальные аспекты сахарного диабета и ожирения: взаимодействие врача и пациента и пути его оптимизации. Автореф. дисс. д.м.н. М,2003
29. Таранушенко Т.Е, В. Н. Панфилова, О. А. Терентьева, Н. Д. Корешкова, М. Н. Петрова. Помповая инсулинотерапия у детей с сахарным диабетом.
30. Татькова, А. Ю. К вопросу о методике оценки качества жизни, обусловленного здоровьем / А. Ю. Татькова, С. М. Чечельницкая, А. Г. Румянцев // Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины. - 2009. - № 6. - С. 46-51.
31. Терентьева, Н.Д., Т.Д. Михайлова, И.В. Гаряева, Э.Т. Манджиева, И.Э. Волков, Н.М. Гренкова. Помповая инсулинотерапия у детей и подростков с сахарным диабетом 1 типа. Москва. ЭФФЕКТИВНАЯ ФАРМАКОТЕРАПИЯ. «Эндокринология». №5 //2008
32. Филиппов Ю.И., Ибрагимова Л.И., Пекарева Е.В. Расчет доз инсулина с помощью инсулиновой помпы: оптимизация настроек «калькуляторов боллосов». // Сахарный диабет. – 2012. – № 3. – Р. 74-80. DOI: 10.14341/2072-0351-6089.
33. Филиппов Ю.И., Пекарева Е.В., Майоров А.Ю. Некоторые аспекты помповой инсулинотерапии и непрерывного мониторинга гликемии в режиме реального времени (ответ на письмо Е.Д. Горбачева). //

Сахарный диабет. – 2010. – № 4. – С. 119-124. DOI: 10.14341/2072-0351-6074.

34. Шишкова Ю.А. Клинические, психологические и социально-демографические аспекты качества жизни у больных сахарным диабетом 1 типа. М.2007// Педиатрия № 3.

35. Шишкова Ю.А, Мотовилин О.Г., Дивисенко С.И., Суркова Е.В., Майоров А.Ю. Качество жизни больных сахарным диабетом 1 типа молодого возраста. Сахарный диабет. 2010;(4):43-47

36. Aberle I., Scholz U., Bach-Kliegel B., Fischer C., Gorny M., Langer K., Kliegel M. Psychological aspects in continuous subcutaneous insulin infusion: a retrospective study. // J Psychol. – 2009. – Vol. 143. – N 2. – P. 147-160. DOI: 10.3200/jrlp.143.2.147-160.

37. Ahern J., Boland E., Doane R. et al. Insulin pump therapy in pediatrics: a therapeutic alternative to safely lower therapy HbA1c levels across all age groups // *Pediatr. Diabet.* – 2002. – Vol. 3. – P. 10–15.].

38. Albisser A., Leibel B., Ewart T., Davidovac Z., Botz C., Zingg W. An artificial endocrine pancreas. // *Diabetes.* – 1974. – Vol. 23. – N 5. – P. 389-396.

39. Battelino T., Conget I., Olsen B., Schütz-Fuhrmann I., Hommel E., Hoogma R., Schierloh U., Sulli N., Bolinder J. The use and efficacy of continuous glucose monitoring in type 1 diabetes treated with insulin pump therapy: a randomised controlled trial. // *Diabetologia.* – 2012. – Vol. 55. – N 12. – P. 3155-3162.

40. Battelino T., Phillip M., Bratina N., Nimri R., Oskarsson P., Bolinder J. Effect of continuous glucose monitoring on hypoglycemia in type 1 diabetes. // *Diabetes Care.* – 2011. – Vol. 34. – N 4. – P. 795-800. DOI: 10.2337/dc10-1989.

41. Bending J.J., Pickup J.C., Collins A.C., Keen H. Rarity of a marked “dawn phenomenon” in diabetic subjects treated by continuous subcutaneous insulin infusion. // *Diabetes Care.* – 1985. – Vol. 8. – N 1. – P. 28-33.

42. Bergenstal RM, Tamborlane WV, Ahmann A, Buse JB, Dailey G, Davis SN, Joyce C, Peoples T, Perkins BA, Welsh JB, Willi SM, Wood MA, for the STAR 3 Study Group*. Effectiveness of Sensor-Augmented Insulin-Pump Therapy in Type 1 Diabetes. *N Engl J Med.* 2010 Jul 22;363(4):311-20.].
43. Birnbacher D., Kaplan R., 2003Kaplan, R.The significance of quality of life in health care / R. Kaplan // *Quail Life Res.* 2003. - Vol.12, Suppl 1. - P.3-16.
44. Boland E.A., Grey M., Oesterle A., Fredrickson L., Tamborlane W.V. Continuous subcutaneous insulin infusion. A new way to lower risk of severe hypoglycemia, improve metabolic control, and enhance coping in adolescents with type 1 diabetes. // *Diabetes Care.* – 1999. – Vol. 22. – N 11. – P. 1779-1784.
45. Bolli G.B., Kerr D., Thomas R., Torlone E., Sola-Gazagnes A., Vitacolonna E., Selam J.L., Home P.D. Comparison of a Multiple Daily Insulin Injection Regimen (Basal Once-Daily Glargine Plus Mealtime Lispro) and Continuous Subcutaneous Insulin Infusion (Lispro) in Type 1 Diabetes A randomized open parallel multicenter study. // *Diabetes Care.* – 2009. – Vol. 32. – N 7. – P. 1170-1176.
46. Bradley C., Speight J. Patient perceptions of diabetes and diabetes therapy: assessing quality of life. // *Diabetes Metab Res Rev.* – 2002. – Vol. 18. – N Suppl 3. – P. S64-69. DOI: 10.1002/dmrr.279.
47. Bruttomesso D., Costa S., Baritussio A. Continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) 30 years later: still the best option for insulin therapy. // *Diabetes Metab Res Rev.* – 2009. – Vol. 25. – N 2. – P. 99-111. DOI: 10.1002/dmrr.931.
48. Bruttomesso D., Crazzolara D., Maran A., Costa S., Dal Pos M., Girelli A., Lepore G., Aragona M., Iori E., Valentini U. In Type 1 diabetic patients with good glycaemic control, blood glucose variability is lower during continuous subcutaneous insulin infusion than during multiple daily injections

with insulin glargine. // *Diabetic Medicine*. – 2008. – Vol. 25. – N 3. – P. 326-332.

49. Bruttomesso D., Pianta A., Crazzolara D., Scaldaferrì E., Lora L., Guarneri G., Mongillo A., Gennaro R., Miola M., Moretti M., Confortin L., Beltramello G.P., Pais M., Baritussio A., Casiglia E., Tiengo A. Continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) in the Veneto region: efficacy, acceptability and quality of life. // *Diabet Med*. – 2002. – Vol. 19. – N 8. – P. 628-634.

50. Cahill Jr G.F., Etwiler L., Freinkel N. Editorial: "Control" and diabetes. // *N Engl J Med*. – 1976. – Vol. 294. – N 18. – P. 1004-1005.

51. Champion M., Shepherd G., Rodger N., Dupre J. Continuous subcutaneous infusion of insulin in the management of diabetes mellitus. // *Diabetes*. – 1980. – Vol. 29. – N 3. – P. 206-212.

52. Choudhary P., Shin J., Wang Y., Evans M.L., Hammond P.J., Kerr D., Shaw J.A., Pickup J.C., Amiel S.A. Insulin pump therapy with automated insulin suspension in response to hypoglycemia: reduction in nocturnal hypoglycemia in those at greatest risk. // *Diabetes Care*. – 2011. – Vol. 34. – N 9. – P. 2023-2025. DOI: 10.2337/dc10-2411.

53. Clark M. Diabetes self-management education: a review of published studies. // *Prim Care Diabetes*. – 2008. – Vol. 2. – N 3. – P. 113-120.

54. Cohen D.E.A. Continuous subcutaneous insulin infusion versus multiple daily injections in adolescents with type I diabetes mellitus: a randomized open crossover trial. // *J. Pediatr. Endocrinol. Metab*. – 2003. – Vol. 16. – P. 1047–1050

55. Cohen N., Minshall M.E., Sharon-Nash L., Zakrzewska K., Valentine W.J., Palmer A.J. Continuous subcutaneous insulin infusion versus multiple daily injections of insulin: economic comparison in adult and adolescent type 1 diabetes mellitus in Australia. // *Pharmacoeconomics*. – 2007. – Vol. 25. – N 10. – P. 881-897.

56. Corriveau E.A., Durso P.J., Kaufman E.D., Skipper B.J., Laskaratos L.A., Heintzman K.B. Effect of Carelink, an internet-based insulin pump

monitoring system, on glycemic control in rural and urban children with type 1 diabetes mellitus. // *Pediatr Diabetes*. – 2008. – Vol. 9. – N 4 Pt 2. – P. 360-366. DOI: 10.1111/j.1399-5448.2008.00363.x.

57. Costa F.A., Guerreiro J.P., Duggan C. An audit of diabetes dependent quality of life (ADDQoL) for Portugal: exploring validity and reliability. // *Pharmacy Practice*. – 2006. – Vol. 4. – N 3. – P. 123-128.

58. Cummins E., Royle P., Snaith A., Greene A., Robertson L., McIntyre L., Waugh N. Clinical effectiveness and cost-effectiveness of continuous subcutaneous insulin infusion for diabetes: systematic review and economic evaluation. // *Health Technol Assess*. – 2010. – Vol. 14. – N 11. – P. iii-iv, xi-xvi, 1-181. DOI: 10.3310/hta14110.

59. D.F.Cella, Lee-Riordan, D, Silberman, M, Tulskey, DS. Quality of life: three new disease-specific measures (abstract). in: *Proc Am Soc Clin Oncol*. 8. ; 1989:315

60. DAFNE randomised controlled trial. // *BMJ: British medical journal*. – 2002. – Vol. 325. – N 7367.– P. 746-749.

61. Danne T., Aman J., Schober E. et al. A comparison of postprandial and preprandial administration of insulin aspart in children and adolescents with type 1 diabetes // *Diabetes Care*. – 2003. – Vol. 26.(suppl. 8). – P. 2359–2364.

62. Devries J.H. Will long acting insulin analogs influence the use of insulin pump therapy in type 1 diabetes? // *Curr Diabetes Rev*. – 2005. – Vol. 1. – N 1. – P. 23-26.

63. Devries J.H., Snoek F.J., Kostense P.J., Masurel N., Heine R.J. A randomized trial of continuous subcutaneous insulin infusion and intensive injection therapy in type 1 diabetes for patients with long-standing poor glycemic control. // *Diabetes Care*. – 2002. – Vol. 25. – N 11. – P. 2074-2080.

64. Doyle E.A., Weinzimer S.A., Steffen A.T., Ahern J.a.H., Vincent M., Tamborlane W.V. A randomized, prospective trial comparing the efficacy of continuous subcutaneous insulin infusion with multiple daily injections using insulin glargine. // *Diabetes Care*. – 2004. – Vol. 27. – N 7. – P. 1554-1558.

65. Eiser C, Morse R. Quality of life in chronic diseases of childhood. *Health Technol Assess.* 2001;5:1–157. [PubMed]
66. Fatourechi M.M., Kudva Y.C., Murad M.H., Elamin M.B., Tabini C.C., Montori V.M. Hypoglycemia with intensive insulin therapy: a systematic review and meta-analyses of randomized trials of continuous subcutaneous insulin infusion versus multiple daily injections. // *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.* – 2009. – Vol. 94. – N 3. – P. 729-740.
67. Gross T.M., Kayne D., King A., Rother C., Juth S. A bolus calculator is an effective means of controlling postprandial glycemia in patients on insulin pump therapy. // *Diabetes Technol Ther.* – 2003. – Vol. 5. – N 3. – P. 365-369. DOI: 10.1089/152091503765691848.
68. Group D.S. Training in flexible, intensive insulin management to enable dietary freedom in people with type 1 diabetes: dose adjustment for normal eating (DAFNE) randomised controlled trial. // *BMJ.* – 2002. – Vol. 325. – N 7367. – P. 746-749.
69. Group D.T.R. 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. Diabetes Control and Complications Trial Research Group. // *J Pediatr.* – 1994. – Vol. 125. – N 2. – P. 177-188.
70. Hammond P. NICE guidance on insulin pump therapy: time for a re-appraisal? // *Practical Diabetes International.* – 2005. – Vol. 22. – N 4. – P. 115-116.
71. Hammond P., Liebl A., Grunder S. International survey of insulin pump users: Impact of continuous subcutaneous insulin infusion therapy on glucose control and quality of life. // *Prim Care Diabetes.* – 2007. – Vol. 1. – N 3. – P. 143-146.
72. Heinemann L. Insulin pump therapy: what is the evidence for using different types of boluses for coverage of prandial insulin requirements? //

Journal of diabetes science and technology. – 2009. – Vol. 3. – N 6. – P. 1490-1500.

73. Hirsch I.B. Insulin analogues. // N Engl J Med. – 2005. – Vol. 352. – N 2. – P. 174-183. DOI: 10.1056/NEJMra040832.

74. Home P.D., Pickup J.C., Keen H., Alberti K.G., Parsons J.A., Binder C. Continuous subcutaneous insulin infusion: comparison of plasma insulin profiles after infusion or bolus injection of the mealtime dose. // Metabolism. – 1981. – Vol. 30. – N 5. – P. 439-442.

75. Hoogma R. P., Hammond R. J., Gomis R. et al. Comparison of the effects of continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) and NPH -based multiple daily insulin injection (MDI) on glycaemic control and quality of life: results of 5-national trial // Diabet. Med. – 2006.– Vol. 23. – P. 141–147.].

76. Hoogma R., Hammond P., Gomis R., Kerr D., Bruttomesso D., Bouter K., Wiefels K., De La Calle H., Schweitzer D., Pfohl M. Comparison of the effects of continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) and NPH-based multiple daily insulin injections (MDI) on glycaemic control and quality of life: results of the 5-nations trial. // Diabetic Medicine. – 2006. – Vol. 23. – N 2. – P. 141-147.

77. Hughes C.R., McDowell N., Cody D., Costigan C. Sustained benefits of continuous subcutaneous insulin infusion. // Arch Dis Child. – 2012. – Vol. 97. – N 3. – P. 245-247. DOI: 10.1136/adc.2010.186080.

78. IDF Diabetes Atlas 5th edition. 2012. Available from: <http://www.diabetesatlas.org/>

79. J. Insulin Pump Therapy and Continuous Glucose Monitoring: Oxford University Press, Incorporated; 2009. 118 p.

80. Jacobson AM, de Groot M, Samson JA. The evaluation of two measures of quality of life in patients with type I and type II diabetes. Diabetes Care. 1994 Apr;17(4):267-274.

81. Jervell J., Abdul-Rahim, H.F., Hussein, A., Giacaman, R., & Bjertness, 2000; Quality of life. *European Society of Endocrinology*//Volume 152.Issue 2.

82. Jones S.M., Quarry J.L., Caldwell-McMillan M., Mauer D.T., Gabbay R.A. Optimal insulin pump dosing and postprandial glycemia following a pizza meal using the continuous glucose monitoring system. // *Diabetes Technology & Therapeutics*. – 2005. – Vol. 7. – N 2. – P. 233-240. DOI: 10.1089/dia.2005.7.233.

83. Knight S., Northam E., Donath S., Gardner A., Harkin N., Taplin C., Joy P., Cameron F.J., Ambler G.R. Improvements in cognition, mood and behaviour following commencement of continuous subcutaneous insulin infusion therapy in children with type 1 diabetes mellitus: a pilot study. // *Diabetologia*. – 2009. – Vol. 52. – N 2. – P. 193-198. DOI: 10.1007/s00125-008-1197-3.

84. Koivisto V.A., Yki-Järvinen H., Helve E., Karonen S.-L., Pelkonen R. Pathogenesis and prevention of the dawn phenomenon in diabetic patients treated with CSII. // *Diabetes*. – 1986. – Vol. 35. – N 1. – P. 78-82.

85. Lassmann-Vague V., Clavel S., Guerci B., Hanaire H., Leroy R., Loeuille G.A., Mantovani I., Pinget M., Renard E., Tubiana-Rufi N. When to treat a diabetic patient using an external insulin pump. Expert consensus. *Societe francophone du diabete (ex ALFEDIAM) 2009*. // *Diabetes Metab*. – 2010. – Vol. 36. – N 1. – P. 79-85. DOI: 10.1016/j.diabet.2009.09.002.

86. Lauritzen T., Pramming S., Deckert T., Binder C. Pharmacokinetics of continuous subcutaneous insulin infusion. // *Diabetologia*. – 1983. – Vol. 24. – N 5. – P. 326-329.

87. Linkeschova R., Raoul M., Bott U., Berger M., Spraul M. Less severe hypoglycaemia, better metabolic control, and improved quality of life in Type 1 diabetes mellitus with continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) therapy; an observational study of 100 consecutive patients followed for a mean of 2 years. // *Diabetic Medicine*. – 2002. – Vol. 19. – N 9. – P. 746-751..

88. Ludwig-Seibold C.U., Holder M., Rami B., Raile K., Heidtmann B., Holl R.W., Initiative D.P.V.S., German Working Group for Insulin Pump Treatment in Pediatric P., German B.C.N.D. Continuous glucose monitoring in children, adolescents, and adults with type 1 diabetes mellitus: analysis from the prospective DPV diabetes documentation and quality management system from Germany and Austria. // *Pediatr Diabetes*. – 2012. – Vol. 13. – N 1. – P. 12-14. DOI: 10.1111/j.1399-5448.2011.00835.x.

89. McMahon S.K., Airey F.L., Marangou D.A., McElwee K.J., Carne C.L., Clarey A.J., Davis E.A., Jones T.W. Insulin pump therapy in children and adolescents: improvements in key parameters of diabetes management including quality of life. // *Diabet Med*. – 2005. – Vol. 22. – N 1. – P. 92-96. DOI: 10.1111/j.1464-5491.2004.01359.x.

90. Mecklenburg R.S., Benson Jr J.W., Becker N.M., Brazel P.L., Fredlund P.N., Metz R.J., Nielsen R.L., Sannar C.A., Steenrod Jr W.J. Clinical use of the insulin infusion pump in 100 patients with type I diabetes. // *New England Journal of Medicine*. – 1982. – Vol. 307. – N 9. – P. 513-518.

91. Misso M.L., Egberts K.J., Page M., O'connor D., Shaw J. Continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) versus multiple insulin injections for type 1 diabetes mellitus. // *Cochrane Database Syst Rev*. – 2010. – Vol. 1. – N 1. – P. CD005103. DOI: 10.1002/14651858.CD005103.pub2.

92. Mlcak P. et al. A continuous glucose monitoring system (CGMS): a promising approach for improving metabolic control in persons with type 1 diabetes mellitus treated by insulin pumps. *Biomed. Pap. Med. Fac. Univ. Palacky Olomouc. Czech. Repub.* 2004. Vol. 148. P. 33–38.

93. Muller-Godeffroy E., Treichel S., Wagner V.M. Investigation of quality of life and family burden issues during insulin pump therapy in children with Type 1 diabetes mellitus--a large-scale multicentre pilot study. // *Diabet Med*. – 2009. – Vol. 26. – N 5. – P. 493-501. DOI: 10.1111/j.1464-5491.2009.02707.x.

94. National Institute for Health and Clinical Excellence. Continuous Subcutaneous Insulin Infusion for the Treatment of Diabetes Mellitus. Technology Appraisal Guidance 151 (Review of Technology Appraisal Guidance 57). London: NICE; 2008. 30 p.

95. Nixon R., Pickup J.C. Fear of hypoglycemia in type 1 diabetes managed by continuous subcutaneous insulin infusion: is it associated with poor glycemic control? // *Diabetes Technology & Therapeutics*. – 2011. – Vol. 13. – N 2. – P. 93-98. DOI: 10.1089/dia.2010.0192

96. Pańkowska E., Błazik M., Dziechciarz P., Szypowska A., Szajewska H. Continuous subcutaneous insulin infusion vs. multiple daily injections in children with type 1 diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomized control trials. // *Pediatr Diabetes*. – 2009. – Vol. 10. – N 1. – P. 52-58.

97. Pedersen-Bjergaard U., Pramming S., Heller S.R., Wallace T.M., Rasmussen A.K., Jorgensen H.V., Matthews D.R., Hougaard P., Thorsteinsson B. Severe hypoglycaemia in 1076 adult patients with type 1 diabetes: influence of risk markers and selection. // *Diabetes Metab Res Rev*. – 2004. – Vol. 20. – N 6. – P. 479-486. DOI: 10.1002/dmrr.

98. Pfeiffer E., Thum C., Clemens A. The artificial beta cell—a continuous control of blood sugar by external regulation of insulin infusion (glucose controlled insulin infusion system). // *Horm Metab Res*. – 1974. – Vol. 6. – N 5. – P. 339-342.

99. 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. // *Diabetes Care*. – 2007. – Vol. 30. – N 6. – P. 1653-1662.

100. Phillips M., Simpson R.W., Holman R.R., Turner R.C. A simple and rational twice daily insulin regime. Distinction between basal and meal insulin requirements. // *Q J Med.* – 1979. – Vol. 48. – N 191. – P. 493-506.

101. Pickup J., Keen H., Parsons J., Alberti K. Continuous subcutaneous insulin infusion: an approach to achieving normoglycaemia. // *Br Med J.* – 1978. – Vol. 1. – N 6107. – P. 204.

102. Pickup J., Keen H., White M., Parsons J., Alberti K. Long-term continuous subcutaneous insulin infusion in diabetics at home. // *The Lancet.* – 1979. – Vol. 314. – N 8148. – P. 870-873.

103. Pickup J., Kidd J., Burmiston S., Yemane N. Effectiveness of continuous subcutaneous insulin infusion in hypoglycaemia-prone type 1 diabetes. // *Practical Diabetes International.* – 2005. – Vol. 22. – N 1. – P. 10-14.

104. Pickup J., Mattock M., Kerry S. Glycaemic control with continuous subcutaneous insulin infusion compared with intensive insulin injections in patients with type 1 diabetes: meta-analysis of randomised controlled trials. // *BMJ.* – 2002. – Vol. 324. – N 7339. – P. 705.

105. Pickup J., Sutton A. Severe hypoglycaemia and glycaemic control in Type 1 diabetes: meta-analysis of multiple daily insulin injections compared with continuous subcutaneous insulin infusion. // *Diabetic Medicine.* – 2008. – Vol. 25. – N 7. – P. 765-774.

106. Pickup J.C. Management of diabetes mellitus: is the pump mightier than the pen? // *Nat Rev Endocrinol.* – 2012. – Vol. 8. – N 7. – P. 425-433. DOI: 10.1038/nrendo.2012.28.

107. Pickup J.C. Semi-closed-loop insulin delivery systems: early experience with low-glucose insulin suspend pumps. // *Diabetes Technol Ther.* – 2011. – Vol. 13. – N 7. – P. 695-698. DOI: 10.1089/dia.2011.0103.

108. Pickup J.C., Freeman S.C., Sutton A.J. Glycaemic control in type 1 diabetes during real time continuous glucose monitoring compared with self monitoring of blood glucose: meta-analysis of randomised controlled trials using

individual patient data. // BMJ: British medical journal. – 2011. – Vol. 343. – P. d3805. DOI: 10.1136/bmj.d3805.

109. Pickup J.C., Hammond P. NICE guidance on continuous subcutaneous insulin infusion 2008: review of the technology appraisal guidance. // Diabet Med. – 2009. – Vol. 26. – N 1. – P. 1-4. DOI: 10.1111/j.1464-5491.2008.02617.x.

110. Pickup J.C., Harris A. Assessing quality of life for new diabetes treatments and technologies: a simple patient-centered score. // J Diabetes Sci Technol. – 2007. – Vol. 1. – N 3. – P. 394-399.

111. Pickup J.C., Kidd J., Burmiston S., Yemane N. Determinants of glycaemic control in type 1 diabetes during intensified therapy with multiple daily insulin injections or continuous subcutaneous insulin infusion: importance of blood glucose variability. // Diabetes Metab Res Rev. – 2006. – Vol. 22. – N 3. – P. 232-237. DOI: 10.1002/dmrr.614.

112. Pickup J.C., Renard E. Long-acting insulin analogs versus insulin pump therapy for the treatment of type 1 and type 2 diabetes. // Diabetes Care. – 2008. – Vol. 31 Suppl 2. – P. S140-145. DOI: 10.2337/dc08-s235.

113. R.P. McQuellon, McQuellon RP(1), Russell GB, Cella DF, Craven BL, Brady M, Bonomi A, Hurd DD. Comprehensive Cancer Center, Wake Forest et al. // Bone Marrow Transplant. Feb;19(4):357-68 1996;

114. Retnakaran R., Hochman J., Devries J.H., Hanaire-Broutin H., Heine R.J., Melki V., Zinman B. Continuous subcutaneous insulin infusion versus multiple daily injections: the impact of baseline A1c. // Diabetes Care. – 2004. – Vol. 27. – N 11. – P. 2590-2596.

115. Riveline J.-P. Is continuous glucose monitoring (CGM) for everyone?: To whom should CGM be prescribed and how? // Diabetes & Metabolism. – 2011. – Vol. 37. – N Suppl 4. – P. S80-S84. DOI: 10.1016/S1262-3636(11)70971-5.

116. Roze S., Valentine W.J., Zakrzewska K.E., Palmer A.J. Health-economic comparison of continuous subcutaneous insulin infusion with multiple

daily injection for the treatment of Type 1 diabetes in the UK. // *Diabet Med.* – 2005. – Vol. 22. – N 9. – P. 1239-1245. DOI: 10.1111/j.1464-5491.2005.01576.x.

117. Rubin R.R., Borgman S.K., Sulik B.T. Crossing the Technology Divide Practical Strategies for Transitioning Patients From Multiple Daily Insulin Injections to Sensor-Augmented Pump Therapy. // *Diabetes Educ.* – 2011. – Vol. 37. – N 1 Suppl. – P. 5S-18S.

118. Rubin R.R., Peyrot M. Quality of life and diabetes. // *Diabetes Metab Res Rev.* – 1999. – Vol. 15. – N 3. – P. 205-218.

119. Schmidt S., Meldgaard M., Serifovski N., Storm C., Christensen T.M., Gade-Rasmussen B., Norgaard K. Use of an Automated Bolus Calculator in MDI-Treated Type 1 Diabetes: The BolusCal Study, a randomized controlled pilot study. // *Diabetes Care.* – 2012. – Vol. 35. – N 5. – P. 984-990. DOI: 10.2337/dc11-2044.

120. Schwartz F.L., Guo A., Marling C.R., Shubrook J.H. Analysis of use of an automated bolus calculator reduces fear of hypoglycemia and improves confidence in dosage accuracy in type 1 diabetes mellitus patients treated with multiple daily insulin injections. // *J Diabetes Sci Technol.* – 2012. – Vol. 6. – N 1. – P. 150-152.

121. Shashaj B., Busetto E., Sulli N. Benefits of a bolus calculator in pre-and postprandial glycaemic control and meal flexibility of paediatric patients using continuous subcutaneous insulin infusion (CSII). // *Diabetic Medicine.* – 2008. – Vol. 25. – N 9. – P. 1036-1042.

122. Singh H., Bradley C. Quality of life in diabetes. // *Int J Diab Dev Ctries.* – 2006. – Vol. 26. – N 1. – P. 7-10.

123. Slama G., Hautecouverture M., Assan R., Tchobroutsky G. One to five days of continuous intravenous insulin infusion on seven diabetic patients. // *Diabetes.* – 1974. – Vol. 23. – N 9. – P. 732-738.

124. Snoek F., Busetto E., Sulli N. Benefits of a bolus calculator pre-and postprandial glycaemic control and meal flexibility of paediatric patients using

continuous subcutaneous insulin infusion (CSII). // *Diabetic Medicine*. – 2008. – Vol. 25. – N 9. – P. 1036-1042. 2002.

125. Soon S.S., Goh S.Y., Bee Y.M., Poon J.L., Li S.C., Thumboo J., Wee H.L. Audit of Diabetes-Dependent Quality of Life (ADDQoL)[Chinese version for Singapore] questionnaire. // *Applied health economics and health policy*. – 2010. – Vol. 8. – N 4. – P. 239-249.

126. St Charles M.E., Sadri H., Minshall M.E., Tunis S.L. Health economic comparison between continuous subcutaneous insulin infusion and multiple daily injections of insulin for the treatment of adult type 1 diabetes in Canada. // *Clin Ther*. – 2009. – Vol. 31. – N 3. – P. 657-667. DOI: 10.1016/j.clinthera.2009.03.013.

127. Sussman A., Taylor E.J., Patel M., Ward J., Alva S., Lawrence A., Ng R. Performance of a Glucose Meter with a Built-In Automated Bolus Calculator versus Manual Bolus Calculation in Insulin-Using Subjects. // *J Diabetes Sci Technol*. – 2012. – Vol. 6. – N 2. – P. 339-344.

128. Tamborlane W.V., Sherwin R.S., Genel M., Felig P. Reduction to normal of plasma glucose in juvenile diabetes by subcutaneous administration of insulin with a portable infusion pump. // *New England Journal of Medicine*. – 1979. – Vol. 300. – N 11. – P. 573-578.

129. Tsui E., Barnie A., Ross S., Parkes R., Zinman B. Intensive insulin therapy with insulin lispro: a randomized trial of continuous subcutaneous insulin infusion versus multiple daily insulin injection. // *Diabetes Care*. – 2001. – Vol. 24. – N 10. – P. 1722-1727.

130. Weinberger M, Kirkman MS, Samsa GP, et al. The relationship between glycemic control and health-related quality of life of patients with non-insulin dependent diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 1994;32:1173–82. [PubMed]

131. Wass J.a.H., Stewart P.M. *Oxford Textbook of Endocrinology and Diabetes*: OUP Oxford; 2011.

132. Wee H.-L., Tan C.-E., Goh S.-Y., Li S.-C. Usefulness of the Audit of Diabetes-Dependent Quality-of-Life (ADDQoL) questionnaire in patients with

diabetes in a multi-ethnic Asian country. // *Pharmacoeconomics*. – 2006. – Vol. 24. – N 7. – P. 673-682.

133. Weintrob N., Benzaquen H., Galatzer A., Shalitin S., Lazar L., Fayman G., Lilos P., Dickerman Z., Phillip M. Comparison of continuous subcutaneous insulin infusion and multiple daily injection regimens in children with type 1 diabetes: a randomized open crossover trial. // *Pediatrics*. – 2003. – Vol. 112. – N 3 Pt 1. – P. 559-564.

134. Weissberg-Benchell J., Antisdel-Lomaglio J., Seshadri R. Insulin pump therapy a meta-analysis. // *Diabetes Care*. – 2003. – Vol. 26. – N 4. – P. 1079-1087.

135. Wu Y.P., Graves M.M., Roberts M.C., Mitchell A.C. Is insulin pump therapy better than injection for adolescents with diabetes? // *Diabetes Res Clin Pract*. – 2010. – Vol. 89. – N 2. – P. 121-125. DOI: 10.1016/j.diabres.2010.04.010