

На правах рукописи

**ПРИХОДИНА
ОЛЬГА АНАТОЛЬЕВНА**

**МОНИТОРИНГ ГЛИКЕМИИ И ОПТИМИЗАЦИЯ ЛЕЧЕНИЯ ДЕТЕЙ
И ПОДРОСТКОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 1 ТИПА**

**АВТОРЕФЕРАТ
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук**

14.00.09 – педиатрия

Екатеринбург – 2008

Работа выполнена в Государственном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Сургутский государственный университет Ханты-Мансийского автономного округа»

Научный руководитель:

доктор медицинских наук

Гирш Яна Владимировна

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук,
профессор

Зеленцова Вера Леонидовна

доктор медицинских наук

Храмова Елена Борисовна

Ведущая организация: Государственное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Кемеровская государственная медицинская академия» Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию

Защита диссертации состоится « 16 » декабря 2008 г. в _____ часов на заседании совета по защите докторских диссертаций Д 208.102.02 при Государственном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Уральская государственная медицинская академия Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию» по адресу: 620028, г. Екатеринбург, ул. Репина, д. 3.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ГОУ ВПО УГМА Росздрава, по адресу: 620028 г. Екатеринбург, ул. Ключевская, д. 17, а с авторефератом на сайте академии www.usma.ru

Автореферат разослан « _____ » ноября 2008 г.

Ученый секретарь диссертационного совета
доктор медицинских наук, профессор

Гришина И.Ф.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы

Сахарный диабет 1 типа (СД 1 типа) на современном этапе продолжает оставаться одной из наиболее актуальных проблем мировой медицины. Значительное снижение возрастных границ, развитие множества осложнений определяют сахарный диабет в качестве первых приоритетов национальных программ здравоохранения всех без исключения стран мира, закрепленных нормативными актами ВОЗ (Касаткина Э.П., 2004; Балаболкин М.И., 2005; Дедов И.И., 2007).

На сегодняшний день единственным способом предотвратить или отсрочить развитие осложнений СД 1 типа, снизить темпы инвалидизации пациентов молодого возраста и приблизить качество жизни детей с сахарным диабетом к уровню здоровых сверстников, является достижение и поддержание состояния компенсации углеводного обмена. Современные технологии лечения сахарного диабета позволили значительно улучшить показатели метаболического контроля у больных, тем не менее, около 70% пациентов находятся в состоянии длительной декомпенсации обменных процессов (Болотская Л.Л., 2003; Андриянова Е.А., 2006). Применение современных интенсифицированных схем лечения СД в 3 раза увеличивает риск гипогликемий, зафиксировать которые, с помощью традиционных средств самоконтроля крайне сложно. Проблемы скрытых гликемий, выявление колебания гликемии в течение суток позволяют эффективно решить системы длительного мониторинга глюкозы (CGMS) (Емельянов А.О., 2005; Tanenberg S., 2004).

Значительные успехи в лечении СД 1 типа достигнуты за счет внедрения в практику аналогов инсулина ультракороткого и беспикового действия, максимально имитирующих физиологическую секрецию инсулина. Следующим шагом в достижении компенсации явилась разработка аналогов инсулина длительного действия, в связи с недостатками традиционных инсулинов: вариабельностью абсорбции, непредсказуемыми колебаниями гликемии, угрозой развития гипогликемических состояний (Heise T., 2004; Jackson A., 2004; Dixon B., 2005; Alemzadeh R., 2005). Учитывая малые сроки использования аналогов инсулина длительного беспикового действия в детской возрастной группе, в зарубежной и отечественной литературе не проводилась комплексная оценка эффективности их действия.

Все вышеизложенное свидетельствует об актуальности настоящей работы, направленной на разработку современных подходов и оптимизации терапии при сахарном диабете 1 типа у детей и подростков.

Цель исследования

Оптимизация лечения сахарного диабета 1 типа у детей и подростков путем использования аналогов базального инсулина и систем длительного мониторинга глюкозы.

Задачи исследования

1. Изучить заболеваемость и региональные особенности течения сахарного диабета 1 типа у детей и подростков г. Омска и Омской области.
2. Провести сравнительную оценку результатов лечения сахарного диабета 1 типа у детей и подростков при использовании различных типов инсулинов.
3. Оценить клиническую эффективность и влияние базальных аналогов инсулина на показатели углеводного и липидного обмена у пациентов с сахарным диабетом 1 типа.
4. Изучить возможности применения системы длительного мониторинга глюкозы для улучшения контроля заболевания и оптимизации терапии у детей и подростков с сахарным диабетом 1 типа.

Научная новизна исследования

Обосновано применение различных схем инсулинотерапии с включением базальных аналогов инсулина в детской возрастной группе. Проведен комплексный анализ эффективности и безопасности использования инсулинотерапии с применением базальных аналогов инсулина детемира и гларгина в сравнении с НПХ-инсулином у детей и подростков с сахарным диабетом 1 типа.

Доказана эффективность использования аналогов инсулинов для улучшения клинического состояния пациентов, уменьшения частоты гипогликемических реакций, метаболического контроля за счет снижения уровня гликированного гемоглобина и препрандиальной гликемии.

Изучены особенности липидного обмена у детей и подростков с сахарным диабетом 1 типа, получающих лечение аналогами базального инсулина, в сравнительном аспекте со степенью компенсации углеводного обмена, длительностью заболевания и выраженностью сосудистых осложнений. Обоснована необходимость динамического наблюдения за липидным спектром крови у пациентов и своевременной коррекции дислипидемий.

Выявлены основные причины длительной метаболической декомпенсации заболевания у детей и подростков с сахарным диабетом 1 типа и определены возможности их коррекции с помощью системы длительного мониторинга глюкозы.

Практическая значимость работы

1. Анализ данных диабетологического регистра позволяет провести всестороннюю оценку состояния здоровья детей и подростков с сахарным диабетом 1 типа в регионе для определения тактики ведения педиатрами и детскими эндокринологами.
2. Аналоги базального инсулина эффективны и безопасны в лечении сахарного диабета 1 типа у детей и подростков, их применение показано для достижения оптимальной компенсации углеводного обмена.
3. Исследование липидного спектра у детей и подростков с сахарным диабетом 1 типа необходимо для выявления группы риска по атерогенным

дислипидемиям и проведения своевременной коррекции лечения, направленной на профилактику сосудистых осложнений.

4. Развернутое исследование фракций липидного спектра крови показано детям и подросткам с сахарным диабетом 1 типа вне зависимости от длительности заболевания при наличии одного или нескольких сосудистых осложнений и уровне гликированного гемоглобина $>7,5\%$.

5. С целью эффективной диагностики асимптоматических гипогликемий, феномена «утренней зари», оценки адекватности доз инсулина у пациентов с сахарным диабетом 1 типа рекомендовано использование системы длительного мониторинга глюкозы как на амбулаторном, так и на стационарном этапах лечения.

Внедрение результатов исследования

Результаты исследований внедрены в клиническую практику детских эндокринологов Городского эндокринологического диспансера и Областной детской клинической больницы г. Омска, детского стационара Клинической городской больницы г. Сургута, детских эндокринологов и педиатров лечебных учреждений Ханты-Мансийского автономного округа, эндокринологического отделения Областной детской клинической больницы г. Екатеринбурга: - схемы инсулинотерапии с применением базальных аналогов инсулина у детей и подростков с СД 1 типа; - показания для проведения длительного мониторинга глюкозы у детей с СД; - оценка показателей липидного спектра сыворотки крови в зависимости от степени компенсации углеводного обмена и выраженности сосудистых осложнений.

Результаты исследований используются при обучении специалистов в области педиатрии, эндокринологии, внутренних болезней на кафедрах педиатрии Омской государственной медицинской академии, на курсах детских болезней, эндокринологии и факультета повышения квалификации врачей медицинского института Сургутского государственного университета.

Апробация работы

Результаты диссертационного исследования изложены в 20 публикациях, из них 3 – в журналах, рекомендованных ВАК для изложения основных положений диссертации. Основные результаты исследований представлены на V Всероссийском конгрессе эндокринологов (Москва, 2006); II Международном молодежном медицинском Конгрессе (Санкт-Петербург, 2007); 8th International congress «Health and education millennium» (Москва, РУДН, 2007); First International EASD Postgraduate Course in Clinical Diabetes (Санкт-Петербург, 2007); на VI Всероссийской конференции по детской эндокринологии (Уфа, 2008).

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 166 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, 4 глав собственных исследований, заключения, выводов, практических

рекомендаций, библиографии, содержит 32 таблицы, 25 рисунков. Список литературы содержит 269 источников: 64 отечественных и 205 зарубежных.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Значительное число пациентов с сахарным диабетом 1 типа находятся в состоянии длительной метаболической декомпенсации, что определяет развитие и прогрессирование множественных сосудистых осложнений.
2. Использование аналогов базального инсулина в схемах терапии сахарного диабета 1 типа у детей и подростков способствует нормализации показателей углеводного и липидного обмена, эффективно и безопасно в сравнении с традиционным НПХ-инсулином.
3. Применение системы длительного мониторинга гликемии у детей и подростков с сахарным диабетом 1 типа позволяет выявить наиболее распространенные причины декомпенсации углеводного обмена: недостаточность дозы базального инсулина, феномен «утренней зари», асимптоматические гипогликемии, создающие трудности при достижении оптимальной компенсации заболевания.

СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

Материалы и методы

Исследование выполнено на базе эндокринологического отделения Омской областной детской клинической больницы (ОДКБ) (главный врач, заслуженный врач России, к.м.н. Адырбаев М.Ш., зав. отделением Алексюшина Л.А.) и состояло из четырёх этапов. На первом этапе для изучения заболеваемости, распространенности, структуры сосудистых осложнений и степени компенсации сахарного диабета у детей и подростков г. Омска и Омской области, проведен анализ диспансерной группы по данным диабетологического регистра за период с 2002 по 2007 гг. Общий объем выборки составил 2119 больных (рис. 1).

На втором этапе в открытое, проспективное исследование были включены 112 детей и подростков с сахарным диабетом 1 типа: 56 мальчиков и 56 девочек. Критерии включения: возраст 6-17 лет, продолжительность заболевания 12 месяцев и более, отсутствие хронической патологии в периоде обострения, регулярный самоконтроль глюкозы с самостоятельной коррекцией дозы инсулина. До перевода на аналоги инсулина базального действия все дети получали инсулин – нейтральный протамин Хагедорна (НПХ-инсулин) не менее 1 года. Изучение анамнестических данных осуществляли при личном контакте с родителями, а также при оценке регистрируемой документации. Всем пациентам проведено полное клинико-лабораторное обследование.

С помощью метода параллельных групп (3-ий этап исследования), дети были разделены по схемам терапии (рис. 1). В течение 14-дневного периода проводился подбор дозы базального инсулина по 8-точечному гликемическому профилю. У 39 пациентов применялась технология длительного мониторинга глюкозы (CGMS). Содержание

гликированного гемоглобина (HbA1c) контролировалось при включении в исследование, через 12 и 24 недели инсулинотерапии. Развернутая липидограмма оценивалась у всех пациентов до включения в исследование и через 24 недели терапии. Оценка и контроль ИМТ в группах проводилась перед включением в исследование и через 24 недели лечения.

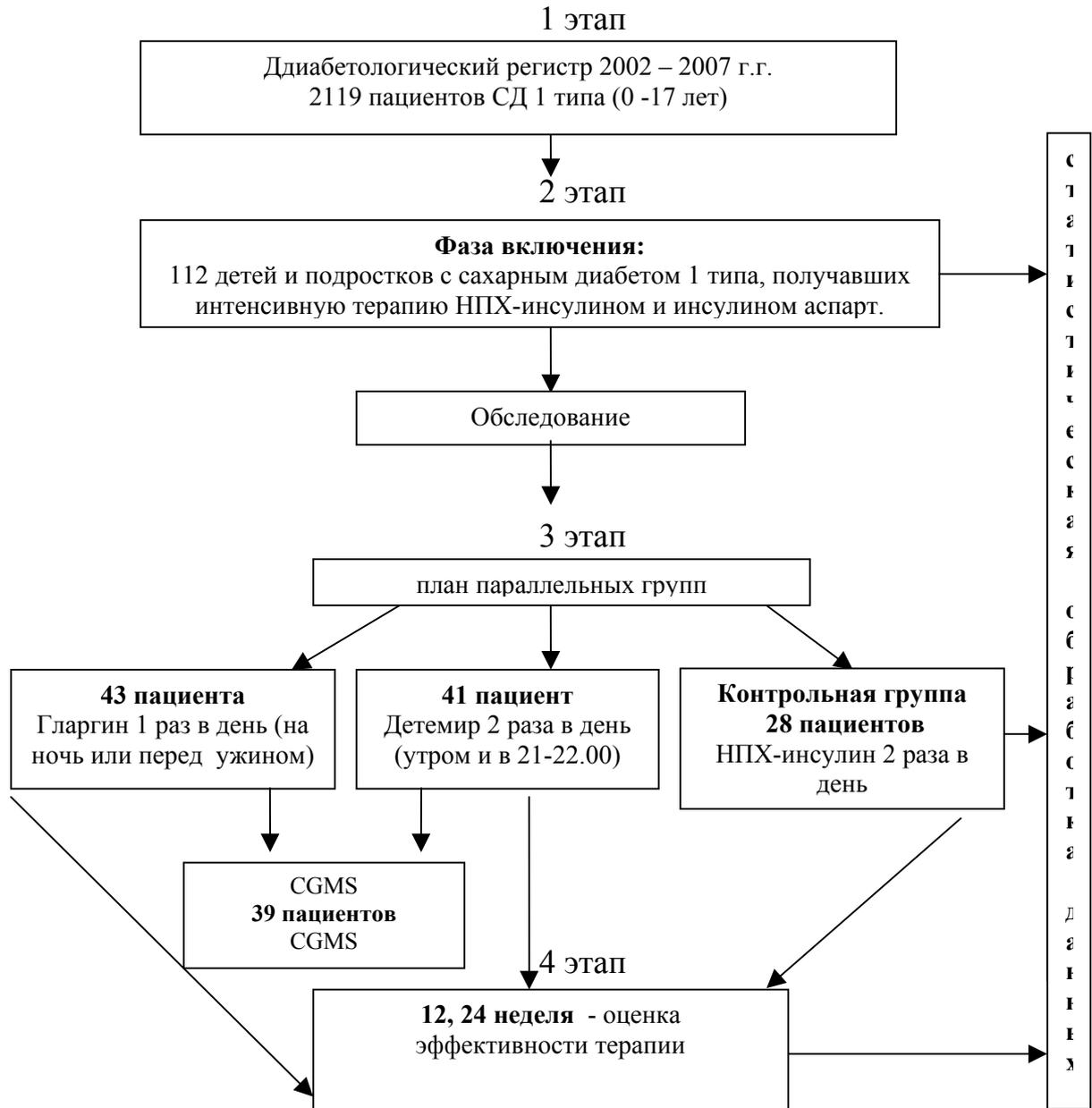


Рис. 1. Дизайн исследования

Средний возраст пациентов и длительность СД 1 типа ($4,3 \pm 2,7$ года) в сравниваемых группах лечения достоверно не различался.

На заключительном (4-ом) этапе проведена оценка эффективности схем терапии в выделенных группах детей через 12 и 24 недели наблюдения. Эффективность терапии оценивалась по компенсации углеводного и жирового обмена. При оценке степени компенсации СД 1 типа учитывались следующие параметры: уровень гликированного гемоглобина, данные

гликемического профиля, результаты CGMS. Определение HbA1c проводилось на анализаторе «ДСА 2000+» фирмы «Bayer» (Германия) методом ингибирования реакции латекс-агглютинации. Критерии компенсации: HbA1c < 7,5% - оптимальная, 7,6-9,0% – субоптимальная, > 9,0% – неудовлетворительная компенсация углеводного обмена (ISPAD Consensus Guidelines, 2000). Мониторинг глюкозы крови в условиях стационара проводился глюкозо-оксидантным методом в 8 стандартных точках: перед основными приемами пищи, через 2 часа после еды, в 24.00 и 3.00 ночи, дополнительный контроль по показаниям на приборе Biosen. В домашних условиях самоконтроль проводился в 100% случаев глюкометром One Touch® Ultra™, фирмы «Джонсон и Джонсон» (США) с ведением дневника самоконтроля стандартного образца. Фиксировалась средняя гликемия натощак за 4 недели перед визитом.

Оценка липидного обмена проводилась ферментативным методом с помощью наборов фирмы "Bioson" (Германия) на биохимическом автоанализаторе FP-900 (Labsystem, Финляндия): содержание общего холестерина (ХС), холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС ЛВПВ), триглицеридов (ТГ). Содержание холестерина липопротеинов очень низкой плотности (ХС ЛПОНП) вычисляли по формуле $ХС\ ЛПОНП = ТГ / 218$; холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП) - по формуле $ХС\ ЛПНП = ХС - (ХС\ ЛВПВ + ХС\ ЛПОНП)$; холестериновый коэффициент (индекс) атерогенности (ИА) рассчитывали: $ИА = ХС - ХС\ ЛВПВ / ХС\ ЛВПВ$ с учетом нормативных значений Рекомендаций АТР-III (2001) и Совета по сердечно-сосудистым заболеваниям, комитета по атеросклерозу, гипертензии, сахарному диабету и ожирению у детей и подростков (ВОЗ, 2003).

Диагностика диабетической нефропатии (ДН) осуществлялась определением уровня микроальбумина в утренней порции мочи на биохимическом анализаторе «ДСА 2000+» фирмы «Bayer» (Германия). Тест положителен при концентрации альбумина выше 30 мг/л, концентрация свыше 300 мг/л расценивалась, как макропротеинурия.

Диагностику диабетической ретинопатии (ДР) проводили прямой и обратной офтальмоскопией при расширенных зрачках. ДР разделялась по стадиям по классификации Е.М. Kohner, M. Porte: препролиферативная (ДР 1), непролиферативная (ДР 2) и пролиферативная (ДР 3).

Диагностика диабетической полинейропатии (ДПН) проводился путем исследования вибрационной, температурной, болевой и тактильной чувствительности. Вибрационную чувствительность оценивали градуированным неврологическим камертоном 128 Гц Riedel-Sieffer фирмы «Kircher & Wilhelm» (Германия) в стандартных точках (медиальная лодыжка и основание 1-го пальца), температурную - стандартным цилиндром Tip-Term (фирма «Neue Medizintechnik GmbH», Германия), тактильную – стандартным монофиламентом весом 10г (North Coast Medical, Inc., США), болевую чувствительность определяли уколom тупой булавкой. Диагноз подтверждался электромиографией (электронейромиограф-о1-МБН, Россия).

Ограничение подвижности суставов кистей рук определяли сложением

ладонных поверхностей при поднятых локтях, образующих прямую линию, с оценкой плотности смыкания суставных поверхностей - «поза молящегося».

Длительное мониторирование глюкозы крови (continuous glucose monitoring system) проводилось с помощью CGMS Gold (Medtronic MiniMed, США). На протяжении всего исследования и лечения регистрировались любые нежелательные явления, даже не имеющие отношения к используемым препаратам.

Статистический анализ проводился на ПК Pentium III с применением пакета программ STATISTICA, версия 6.0 (Stat-Soft, 2001) и программ статистического анализа Microsoft Excel, версия 7.0. Для оценки нормальности распределения признаков использовался метод Шапиро-Уилко. Для проверки однородности групп лечения различными базальными аналогами использовался метод Mann-Whithei. Описательная статистика для величин HbA1c, глюкозы крови, дозы инсулина, количества гипогликемий была представлена в виде точечных характеристик: среднее арифметическое значение, стандартное отклонение, медиана, минимальное и максимальное значение. Для определения момента наступления отличий использовался метод множественных сравнений – критерий Ньюмена–Кейсла. Для получения оценки вероятности p использованы непараметрические критерии Mann-Whithei, Wilcoxon's test, Fisher test. Для оценки эффекта лечения был использован двусторонний критерий значимости для разности частот. Для выявления корреляционной зависимости вычислялся коэффициент корреляции рангов Спирмена (r), как непараметрический аналог коэффициента Пирсона для интервальных и порядковых переменных, не подчиняющихся нормальному распределению. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимался равным 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Региональные особенности течения сахарного диабета 1 типа у детей и подростков

Заболеваемость СД 1 типа у детей и подростков на территории Омской области приближается к средней статистической по сравнению с данными по России (10-12 случаев на 100 тысяч детского населения). Минимальная заболеваемость за изучаемый период зарегистрирована в 2004 году - 9,73, максимальная - в 2006 году – составила 11,92 на 100 тыс. детского населения.

За период с 2002 по 2007 гг. отмечено улучшение показателей компенсации углеводного обмена в детской популяции. В 2002 году средний показатель гликированного гемоглобина составил 10,4%, в 2003 г. - 10,1%, в 2004 г. – 9,3%, 2005 г. – 9,5%, в 2006 г. – 9,3% и в 2007 г. – 9,2% ($p < 0,05$). Однако у большинства детей к 2007 году уровень HbA1c не соответствовал интервалу удовлетворительных значений. Только 19,6% пациентов имели оптимальные показатели углеводного обмена ($HbA1c < 7,6\%$) (рис. 2).

Отмечена прямая корреляция уровня HbA1c с длительностью заболевания. При длительности СД 1 типа до 1 года HbA1c составил 7,1% и был существенно ниже, чем у пациентов со стажем заболевания 5-10 лет и

более 10 лет, 10,9% ($r = \text{от } +0,57; p > 0,05$) и 11,3% ($r = \text{от } +0,63; p > 0,05$), соответственно.

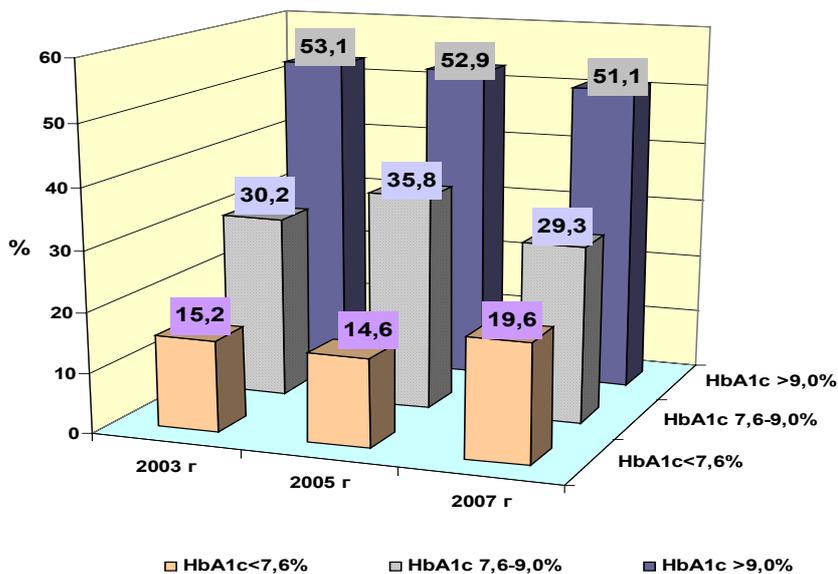


Рис. 2. Распределение детей и подростков с СД 1 типа по степени компенсации углеводного обмена (HbA1c) за период 2003-2007 гг.

Актуальной проблемой диабетологии остаются вопросы ранней диагностики и своевременного лечения специфических осложнений диабета. (Петеркова В.А., 2003; DCCT Research Group, 1991).

За 6 лет наблюдения в структуре осложнений произошли значительные изменения. Самым распространенным осложнением на протяжении всего периода наблюдения явилась дистальная полинейропатия нижних конечностей: в 2002 году - 22,4% пациентов, в 2007 г. - 17,6% (табл.1), что согласуется с данными литературы (Сивоус Г.И., 2002; Сунцов Ю.И., 2008; Andrew J., 2002).

Таблица 1
Структура осложнений СД 1 типа у детей и подростков (0-17 лет) за период 2002 - 2007 гг (%)

Осложнения	2002 г (N=307)	2003 г (N=370)	2004 г (N=340)	2005 г (N=384)	2006 г (N=366)	2007 г (N=352)
Нефропатия	20,2	29,5	15,9	14,8	13,9*	12,5^
Дистальная полинейропатия	22,4	33,0	20,0	23,2	20,8	17,6
Автономная нейропатия	6,8	4,3	1,8	3,4	2,7	3,3
Ретинопатия	9,4	8,9	10,9	8,3	6,9	6,2
Катаракта	5,9	8,9	8,5	5,2	3,8	3,5
Задержка физ. развития	7,5	8,4	10,1	9,1	4,6	5,3
Остеоартропатия	14,7	14,3	8,4	7,3	5,7**	6,0^ ^

Примечание: * $p < 0,05$ между 2002 и 2006 гг.; ** $p < 0,01$ между 2002 и 2006 гг.
^ $p < 0,05$ между 2002 и 2007 гг.; ^ ^ $p < 0,01$ между 2002 и 2007 гг.

Высокая выявляемость и распространенность диабетической дистальной полинейропатии связана с появлением стандартизированных методов клиничко-диагностического обследования. В тоже время выявлено снижение частоты автономной кардиальной нейропатии: в 2002 году - у 6,8% пациентов, в 2007 - в 3,3% случаев.

На 2 месте по распространенности находится диабетическая нефропатия. В 2002 году в общей когорте пациентов диабетическая нефропатия фиксировалась у 20,2%, в 2007 году у 12,5% подростков ($p < 0,05$), преимущественно ($89 \pm 2,6\%$) на стадии микроальбуминурии. Достоверное уменьшение случаев ДН связано с увеличением количества пациентов с оптимальным метаболическим контролем. С 2005 года стационарное наблюдение подростков 15–17 лет проводится в условиях эндокринологического и поликлинического отделения ГУЗОО ОДКБ, что обеспечивает качественный контроль не только состояния углеводного обмена, но и единый подход к диагностике, лечению, наблюдению.

Анализ структуры осложнений СД 1 типа в старших возрастных группах показывает высокий удельный вес остеоартропатий. За 5 лет произошло достоверное снижение распространенности остеоартропатий с 14,7% в 2002 году до 6,0% в 2007 году ($p < 0,01$). Данный факт можно связать с увеличением группы детей с небольшим, до 5 лет, стажем заболевания и сокращением группы подростков с тяжелой декомпенсацией СД (табл. 1).

Ретинопатия и катаракта являются типичными осложнениями сахарного диабета. Распространенность ДР у пациентов с СД 1 типа Омской области не высокая, стабильная, без тенденции к росту: 9,4% в 2002 году, 8,3% в 2005 году и 6,2% в 2007 году. Анализ распространенности диабетической ретинопатии по стадиям показал, что в 95,3% случаев осложнение представлено у детей непролиферативной стадией. Препролиферативная стадия выявлена у 4,2% обследованных, пролиферативная – в 0,5% случаев. Распространенность диабетической катаракты стабильная, с тенденцией к сокращению этого осложнения: 2002 год – 5,9%, 2007 – 3,5%, что связано с увеличением количества детей в состоянии длительной компенсации.

Физическое и половое развитие детей считается чувствительным индикатором здоровья ребенка и компенсации СД 1 типа. По данным регистра произошло некоторое улучшение параметров физического и полового развития детей и подростков за последние 6 лет, что связано с уменьшением количества пациентов в состоянии длительной и тяжелой декомпенсации. Так, в 2002 году задержка роста и полового развития диагностированы у 7,5% подростков, к 2007 г эта цифра снизилась до 5,3%.

Таким образом, за период с 2002 по 2007 гг. наметилась положительная динамика по уровню компенсации углеводного обмена, и как следствие, произошло снижение распространенности некоторых сосудистых осложнений. Однако, в настоящее время, подавляющее большинство детей и подростков (80,4%) продолжают оставаться в группе пациентов с неудовлетворительной компенсацией углеводного обмена, что и определяет необходимость поиска новых вариантов наблюдения и лечения.

Анамнестические факторы, клиническая характеристика обследованных детей

Под нашим наблюдением находилось 112 детей и подростков от 6 до 17 лет с сахарным диабетом 1 типа. Акушерско-гинекологический анамнез был отягощен у 45,5% матерей.

Большинство детей с СД 1 типа (77,7%) имели оптимальную массу тела при рождении (от 2501 до 4000 гр), 7,1% - низкую (2500 гр и менее), 15,2% - высокую (4000 гр и более). Неблагоприятное течение неонатального периода отмечалось у 12,5% детей.

Более половины детей (60,7%) находились на грудном вскармливании до 9-12 месяцев, частично грудном 17,0%, на искусственном 22,3%. Коровье молоко получали 8,9% детей с 3-х месячного возраста. Роль вскармливания коровьем молоком на первом году жизни в развитии СД 1 типа у генетически предрасположенных лиц подтверждена эпидемиологическими исследованиями (Дедов И.И., 2004).

В 17,6% случаев перед манифестацией диабета диагностированы вирусные или кишечные инфекции, стрессовые ситуации, которые у детей являются наиболее вероятными факторами, инициирующими разрушение островковых клеток поджелудочной железы (Касаткина Э.П., 1994; Петеркова В.А. 2002).

Показатели резистентности организма у 67% детей наблюдаемой группы были удовлетворительными. Только у 20,5% детей респираторные заболевания регистрировались 4 раза в год и более. Сопутствующая хроническая патология на стадии ремиссии была выявлена у 51,1% больных СД 1 типа, вошедших в исследование. Характер и частота встречаемости хронической патологии была сопоставима в группах лечения.

Отягощенный наследственный анамнез по сахарному диабету 1 типа зафиксирован у 6,2% пациентов.

Сравнительная характеристика использования аналогов инсулина длительного действия и традиционной терапии НПХ-инсулином у детей и подростков с сахарным диабетом 1 типа

Оценка эффективности и безопасности аналогов базального инсулина гларгина и детемира у детей и подростков с СД 1 типа, была проведена на основании анализа клинического состояния, HbA_{1c}, частоты гипогликемий, показателей гликемии натощак, индекса массы тела (ИМТ), изменений уровня, доз инсулина, числа неотложных состояний за 6 месяцев лечения. Сравнительное исследование проведено с контрольной группой, пациенты которой получали НПХ-инсулин. Группы пациентов перед переводом на базальные аналоги были сопоставимы по основным параметрам, кроме дозы базального инсулина (табл. 2). Возраст пациентов в среднем составил 11,8±3,3 года, продолжительность заболевания 4,3±2,7 лет. У 55% пациентов диабет протекал стабильно, у 45% детей имело место лабильное течение СД с возникновением острых метаболических расстройств, трудностями в подборе дозы инсулина, необходимость стационарного наблюдения.

Сравнительная характеристика пациентов 3-х групп в зависимости от типа инсулина на момент включения в исследование

Показатель	Инсулин гларгин/аспарт, (n=43)	Инсулин детемир/аспарт, (n=41)	НПХ-инсулин /аспарт, (n=28)	p
Возраст, лет, средняя величина, (\pm SD)	12,1 (\pm 2,5)	11,8 (\pm 3,1)	11,8 (\pm 3,3)	0,705
ИМТ (кг/м ²), Ме (P16÷P84)	19,0 (15,1÷22,0)	18,0 (15,0÷21,0)	18,0 (16,0÷21,0)	0,723
Стаж диабета, годы	4,2 (\pm 2,6)	4,3 (\pm 2,7)	4,5 (\pm 2,8)	0,335
Содержание HbA1c, (%), Ме (P16÷P84)	9,3 (8,17÷10,7)	9,0 (7,7÷11,06)	10,1 (6,96÷11,8)	0,574
Концентрация глюкозы в плазме крови натощак, ммоль/л, Ме (P16÷P84)	10,6 (7,5÷12,4)	9,9 (7,2÷12,8)	10,2 (6,9÷12,8)	0,965
Суммарная доза инсулинов, Ед/кг, Ме (P16÷P84)	0,90 (0,77÷1,11)	1,05 (0,70÷1,31)	1,00 (0,65÷1,21)	0,180
Доза базального инсулина Ед/кг; Ме (P16÷P84)	0,4 (0,32÷0,50)	0,54** (0,32÷0,75)	0,44 (0,30÷0,56)	0,003
Доза пищевого инсулина Ед/кг; Ме (P16÷P84)	0,50 (0,39÷0,61)	0,51 (0,32÷0,68)	0,56 (0,39÷0,75)	0,222
Суммарное количество гипогликемий (за 4 недели), Ме (P16÷P84)	4 (3,4÷12,0)	8 (2,0÷20,8)	6 (4,0÷12,0)	0,470
Ночные гипогликемии, абс., (%)	14 (33 %)	19 (46 %)	10 (36 %)	0,335
Дополнительная инъекция в 6.00 абс., (%)	17 (40%)	8 (20%)	6 (21%)	0,560

Примечание: ** p<0,01 между дозой базального инсулина в группе гларгин/аспарт и детемир/аспарт

Сосудистые осложнения имели 66% детей: 34% – диабетическую сенсорно-моторную нейропатию нижних конечностей, 26% – нефропатию, преимущественно в стадии микроальбуминурии, 13% – остеоартропатию, 7% – катаракту, 5% - непролиферативную и препролиферативную стадию ретинопатии, 8% – жировой гепатоз, 11% задержку физического развития.

Достоверное снижение HbA1c было зафиксировано в группе пациентов, получавших детемир, и составило 8,6% (7,3÷12,0) через 12 недель и 8,5% (7,4÷10,1) через 24 недели терапии, в сравнении с 9,0% (7,7÷11,06) от исходного значения на момент перевода на базальный аналог (p=0,007). У детей, которые получали базальный аналог гларгин, имелась тенденция к улучшению показателей HbA1c с 9,3% (8,17÷10,7) до 9,0% (7,74÷9,9) к конечной точке исследования. Подобная динамика была отмечена и у пациентов контрольной группы, получавших НПХ-инсулин, где произошло снижение HbA1c с 10,1% (6,96÷11,8) до 9,6% (7,63÷12,4) через 24 недели лечения (табл. 3).

Динамика HbA1c в группах за 24 недели наблюдения

Тип инсулина	HbA1c до включения (%)	HbA1c через 12 недель (%)	HbA1c через 24 недели (%)	p
Гларгин Me (P ₁₆ ÷P ₈₄)	9,3 8,17÷10,7	9,2 7,67÷10,73	9,0 7,74÷9,9	0,116
Детемир Me (P ₁₆ ÷P ₈₄)	9,0 7,7÷11,06	8,6** 7,3÷12,0	8,5** 7,4÷10,1	0,007
НПХ-инсулин Me (P ₁₆ ÷P ₈₄)	10,1 6,96÷11,8	9,8 6,93÷12,0	9,6 7,63÷12,4	0,256

Примечание: ** p<0,01 между исходным уровнем и через 12 и 24 недели

Таким образом, максимальная положительная динамика была отмечена у пациентов, длительно получавших детемир в схеме интенсифицированной инсулинотерапии.

Одним из важных критериев эффективности и адекватности дозы базального инсулина является уровень гликемии натощак. Статистически значимое снижение уровня гликемии натощак произошло уже к 12 неделе терапии базальными аналогами (рис. 3).

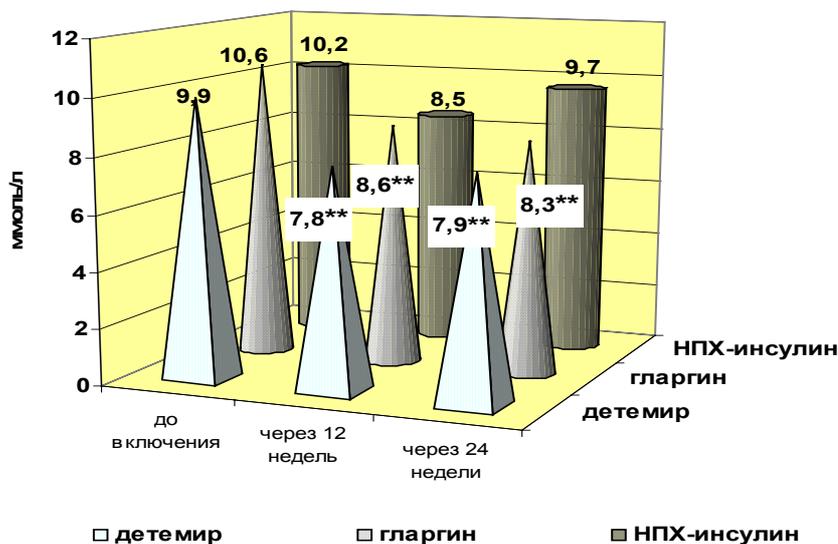


Рис. 3. Динамика глюкозы плазмы крови натощак за 24 недели в группах лечения детемиром, гларгином, НПХ-инсулином

К 24 недели у пациентов, получавших гларгин, отмечено дальнейшее снижение уровня гликемии до 8,3 ммоль/л (6,7÷9,8) от начального уровня 10,6 ммоль/л (7,5÷12,4) и гликемии на 12 неделе 8,6 ммоль/л (6,7÷9,8) (p<0,001). В группе детей, которые использовали в лечении инсулин детемир, гликемия с 12 по 24 недели осталась неизменной и составила 7,8 ммоль/л (6,2÷9,1) и 7,9 ммоль/л (6,5÷9,4), соответственно, в сравнении с исходным значением 9,9 ммоль/л (7,2÷12,8) (p<0,001). Напротив, у детей, получавших

традиционный НПХ-инсулин, отмечена тенденция к уменьшению гликемии натощак с 10,2 ммоль/л ($6,9 \div 12,8$) до 8,5 ммоль/л ($6,9 \div 12,8$) к 12 неделе наблюдения. Однако к 24 неделе наблюдения произошел рост уровня глюкозы крови в утренние часы до уровня, соответствующего моменту включения в исследование (9,7 ммоль/л; $5,8 \div 12,8$).

Немаловажен и тот факт, что для поддержания удовлетворительного уровня глюкозы натощак у пациентов контрольной группы (ПНХ-инсулин) требовалась утренняя дополнительная инъекция инсулина аспарт в 25% случаев к 24 неделе терапии. У детей, получающих базальные аналоги инсулина, улучшение гликемии натощак произошло на фоне практически полной отмены дополнительных инъекции в утренние часы. Таким образом, терапия базальными аналогами приводит к достоверному улучшению гликемии натощак, в большинстве случаев решает проблему феномена «утренней зари» и, как следствие, дополнительных утренних инъекций у детей и подростков с СД 1 типа.

Проводимая инсулиноterapia повлекла за собой изменений доз вводимого инсулина. В каждой из групп статистически значимые изменения претерпела доза базального инсулина. Так, доза детемира возросла с 0,53 ЕД/кг/сут ($0,32 \div 0,75$) до 0,60 ЕД/кг/сут ($0,38 \div 0,90$) ($p=0,000$), и была максимальной по сравнению с потребностью в гларгине и НПХ-инсулине ($p<0,01$). Доза гларгина и НПХ-инсулина увеличилась за 24 недели до 0,44 ЕД/кг/сут ($0,29 \div 0,56$) ($p<0,05$) и 0,47 ЕД/кг/сут ($0,34 \div 0,59$) ($p<0,01$), соответственно. Изменений в суточной дозе ультракороткого инсулина аспарт не потребовалось ни в одной из групп. При сравнении потребности в инсулине ультракороткого действия между группами, она была наименьшей у пациентов, которые получали детемир, и на 24 неделе составила 0,47 ЕД/кг/сут ($p=0,025$). Таким образом, наблюдение показало, что частой причиной неудовлетворительных показателей углеводного обмена, пре- и постпрандиальной гипергликемии является недостаток или несвоевременная коррекция дозы базального инсулина. При переводе с НПХ-инсулина на детемир требуется увеличение дозы базального инсулина на 10-15%.

Компенсация углеводного обмена подразумевает не только качественный контроль гликемии, но и сокращение эпизодов гипогликемий, которые определяют качество жизни пациентов. Известно, что интенсифицированное лечение в 3 раза увеличивает частоту развития гипогликемии (DCCT Research Group, 1997; Grey M., 1999). По данным литературы, терапия аналогами инсулина базального действия сокращает количество гипогликемических эпизодов (Robertson K., 2004; Pieber T., 2005). Так, медиана гипогликемических эпизодов, зарегистрированных за 4 недели до лечения базальными аналогами и через 12 и 24 недели терапии, достоверно снизилась (табл. 4), что согласуется с данными работ К. Kolendorf (2004), Т. Danne (2003). Количество пациентов, испытывающих ночные гипогликемии, за 24 недели терапии детемиром сократилась с 44% до 19% ($p<0,001$). Подобная тенденция наметилась и в группе гларгина. У

детей, получавших НПХ-инсулин, достоверного снижения эпизодов гипогликемий получено не было.

Таблица 4

Динамика случаев гипогликемий у детей за 24 недели наблюдения

Тип инсулина	Гипогликемии до включения Ме (P ₁₆ ÷P ₈₄)	Гипогликемии через 12 недель Ме (P ₁₆ ÷P ₈₄)	Гипогликемии через 24 недели Ме (P ₁₆ ÷P ₈₄)	p
Гларгин	4,0 3,4÷12,0	5,0 2,0÷12,0	3,0* 2,0÷10,0	0,034
Детемир	8,0 2,0÷20,8	4,0* 2,0÷10,0	6,0* 2,0÷12,0	0,010
НПХ-инсулин	6,0 4,0÷12,0	6,0 2,6÷14,7	5,0 2,0÷13,4	0,300

Примечание: * p<0,05 между исходным количеством гипогликемий и через 12 и 24 недели лечения

Кетоацидоз и диабетическая кома - состояния, угрожающие жизни пациентов при сахарном диабете. За 24 недели наблюдения у детей, которые получали лечение базальными аналогами, кетоацидоз развился в 7,3% случаев. Причинами явились интеркуррентные заболевания, нарушения диеты, отсутствие адекватного самоконтроля и своевременной коррекции дозы инсулина. У детей, получавших терапию НПХ-инсулином, кетоацидоз зафиксирован в 13% случаев (p<0,001). Гипогликемическая кома была зарегистрирована дважды у одного пациента (5%) в группе лечения гларгином и однократно (2%) в группе лечения детемиром. У пациентов, получавших НПХ-инсулин, тяжелые гипогликемии не фиксировались.

По данным литературы, единственным аналогом базального инсулина, практически не влияющим на индекс массы тела при параллельном улучшении метаболического контроля, является детемир (Heise T., 2001; Hermansen K., 2004; Meneghini L., 2007). Интенсивная инсулиноterapia в течение 24 недель у пациентов, получающих детемир, не привела к увеличению ИМТ (p=0,668) при достоверном улучшении показателей углеводного обмена, тогда как применение гларгина и НПХ-инсулина сопровождалось увеличением ИМТ у детей (p=0,013 и p=0,028 соответственно).

Таким образом, после 24 недель лечения базальными аналогами инсулина длительного действия, в сравнении с традиционным НПХ-инсулином, выявлено, что применение базальных аналогов инсулина улучшает состояние углеводного обмена (HbA1c), однако, статистически значимые изменения HbA1c зафиксированы только у пациентов, получавших детемир. Использование гларгина и детемира приводит к нормализации гликемии натощак и не требует дополнительных ранних инъекций аспарта в утренние часы. Наиболее частой причиной декомпенсации углеводного обмена является недостаточная доза базального инсулина. Терапия базальными аналогами уменьшает количество гипогликемий, достоверно

сокращает число неотложных состояний. Лечение детемиром не ведет к увеличению ИМТ у пациентов.

У 112 пациентов с СД 1 типа проведен анализ частоты встречаемости и выраженности нарушений липидного спектра крови в зависимости от длительности заболевания, наличия или отсутствия сосудистых осложнений, компенсации углеводного обмена. На этапе включения в исследование, повышение уровня холестерина у пациентов с СД 1 типа выявлено в 28,2% случаев. Снижение ЛПВП зарегистрировано у 38,5% пациентов с длительностью диабета до 3 лет, у 23,3% больных при длительности 3-5 лет, и у 28,2% детей при стаже заболевания более 5 лет. Корреляционный анализ зависимости нарушений липидного обмена от длительности СД 1 типа выявил слабую положительную связь: более 3 лет ($r =$ от +0,23 до +0,27; $p > 0,05$), при стаже от 3 до 5 лет - ($r =$ +0,21 до +0,24; $p > 0,05$), более 5 лет ($r =$ +0,24 до +0,29; $p > 0,05$). Таким образом, длительность сахарного диабета (от 1 до 10 лет) не является определяющим фактором в развитии и прогрессировании патологических изменений жирового обмена у детей и подростков с сахарным диабетом 1 типа.

У пациентов с СД 1 типа, имеющих сосудистые осложнения (одно и более), выявлены атерогенные изменения в липидограмме. Установлены максимальные прямые корреляционные связи с показателям ХС и ЛПНП ($r =$ +0,68, $p < 0,05$ и $r =$ +0,78, $p < 0,05$, соответственно) и средние корреляционные связи в отношении ЛПНП у детей с множественными сосудистыми осложнениями ($r =$ +0,57, $p < 0,05$).

Корреляционный анализ степени метаболической компенсации диабета с показателями липидного обмена выявил умеренную и сильную положительную связь уровня HbA1c с ХС ($r =$ +0,88, $p < 0,01$), ТГ ($r =$ +0,73 – +0,80; $p < 0,01$), ЛПНП ($r =$ +0,64; $p < 0,05$), ЛПОНП ($r =$ +0,61; $p < 0,05$). Увеличение уровня гликированного гемоглобина усугубляет липидные нарушения и создает предпосылки к формированию и дальнейшему прогрессированию микроангиопатий.

Таким образом, декомпенсация углеводного обмена у пациентов с сахарным диабетом 1 типа сопровождается и значительными нарушениями в липидном спектре крови, замыкая патологический круг обменных нарушений. Независимо от длительности СД 1 типа при наличии сосудистых осложнений и HbA1c > 7,5% необходимо проводить развернутое исследование фракций липидного спектра крови пациентам для выявления патологических отклонений и проведения своевременной коррекции.

Значение непрерывного мониторинга глюкозы в оптимизации инсулинотерапии аналогами базального инсулина

Интенсифицированная терапия аналогами инсулина позволяет значительно улучшить метаболический контроль у детей с сахарным диабетом 1 типа (Russell-Jones D., 2004; Dixon N., 2005). Однако в клинической практике встречаются проблемы, которые трудно решить врачу и пациенту при стандартном контроле глюкозы крови. В арсенале детского

эндокринолога появились системы длительного мониторинга глюкозы (CGMS), помогающие при подборе дозы инсулина, частых гипогликемиях с эффективным обучением пациента и членов семьи (Weintrob N., 2004; Kerksen A., 2004).

Исследование CGMS проведено у 39 пациента с СД 1 типа в возрасте 6 – 17 лет ($10,97 \pm 3,79$), с уровнем гликированного гемоглобина $9,63 \pm 1,68\%$. Длительность заболевания на момент проведения мониторинга составила $6,37 \pm 1,9$ лет, продолжительность мониторинга $6,5 \pm 1,9$ суток. По состоянию углеводного обмена по HbA1c до проведения мониторинга дети были распределены следующим образом: подгруппа компенсации (7,7%), субкомпенсации (28,2%), декомпенсации (64,1%). На момент проведения суточного мониторинга все пациенты получали интенсивную инсулинотерапию аналогами базального инсулина: 54% – гларгином, 46% – детемиром. В качестве болюсного инсулина у всех пациентов использовался инсулин аспарт. Метаболические, клинические параметры, удовлетворенность лечением оценивались повторно через 3 месяца после проведения мониторинга.

Анализ колебаний уровня глюкозы плазмы в зависимости от времени суток показал, что гликемия ниже $3,9$ ммоль/л статистически чаще ($6,7 \pm 0,36\%$ случаев; $p=0,0001$) фиксировалась в ночное время. Напротив, достоверно большее количество эпизодов гипергликемии (выше $10,0$ ммоль/л) было зафиксировано у детей в утренние часы, и составило $63,9 \pm 0,77\%$ ($p=0,0001$). Достоверной разницы в регистрации эпизодов гипо- или гипергликемий у пациентов в зависимости от уровня HbA1c не отмечено.

Во время проведения CGMS были выявлены проблемы, которые стали причинами жалоб пациентов, неудовлетворенностью лечением и длительной декомпенсации углеводного обмена.

Недостаточная доза базального аналога длительного действия была зафиксирована у 78% пациентов. Детям с декомпенсацией углеводного обмена потребовалось статистически значимое увеличение дозы базального инсулина с $0,52 \pm 0,15$ Ед/кг массы тела до $0,60 \pm 0,18$ Ед/кг массы тела ($p=0,002$). У детей с субкомпенсацией заболевания так же была отмечена тенденция к увеличению дозы базального инсулина с $0,4 \pm 0,18$ Ед/кг массы тела до $0,53 \pm 0,26$ Ед/кг тела. В группе с компенсированным углеводным обменом доза базального аналога практически не изменилась за время проведения CGMS.

Феномен «утренней зари» (повышение уровня глюкозы в ранние утренние часы на фоне выброса контринсулярных гормонов) был диагностирован в 5,1% случаев.

Скрытые гипогликемии имели место у 23,1% пациентов. В 17,9% случаев зафиксированы повторяющиеся ночные гипогликемии, преимущественно с 02 до 07 часов утра, чаще у детей 6–10 лет. У детей с оптимальным углеводным обменом достоверно чаще фиксировались асимптоматические гипогликемии (в 99,2% случаев), которые были отмечены пациентами только в 0,8% случаев. В то время, как у пациентов в

состоянии суб- и декомпенсации СД 1 типа (по уровню HbA1c), доля замеченных гипогликемий была достоверно выше - 2,6% ($p=0,034$) и 3,2% ($p=0,004$), соответственно. Тип базального аналога инсулина не оказывал влияния на количество зафиксированных гипогликемий (2,8% в группе детемира и 2,6% в группе гларгина). Таким образом, у пациентов, находившихся в состоянии компенсации СД 1 типа, снижалась чувствительность к низкому уровню глюкозы крови.

Через 3 месяца после проведения CGMS и коррекции терапии выявлено снижение HbA1c у пациентов с 9,6% до 8,3% ($p=0,000$).

Таким образом, проведенный комплексный анализ показателей при использовании CGMS у пациентов с СД 1 типа позволил выявить, что наиболее частой (в 78% случаев), причиной длительной декомпенсации у пациентов с СД 1 типа, имеющих HbA1c > 7,5%, является недостаточная доза базального аналога. Достоверное увеличение дозы базального аналога у пациентов с неудовлетворительной компенсацией СД 1 типа приводит к нормализации гликемического профиля. Низкий уровень гликемии достоверно чаще регистрируется в ночное время (6,7%), а статистически большее количество эпизодов гипергликемий выявлено в утренние часы (63,5%). В 97,3% случаев зафиксированные монитором гипогликемии являются асимптоматическими и достоверно чаще встречаются у детей с оптимальным состоянием углеводного обмена (HbA1c < 7,5%). Феномен «утренней зари» подтвержден у 5,1% детей с СД 1 типа, которым проводилось CGMS. Гликемический профиль по данным CGMS при лечении пациентов инсулином гларгин и детемир практически не отличается.

Продолжительность работы сенсора приближалась к 6,5 дням, что достаточно для обучения пациента, коррекции дозы инсулина и достижения целевых значений гликемии. Результаты CGMS дают достоверную, сопоставимую с измерениями глюкометром, детальную информацию о величине, направлении и причинах колебания гликемии, а метод является удобным и безопасным, может и должен применяться на стационарном и амбулаторном этапе лечения у пациентов с сахарным диабетом 1 типа.

Выводы

1. Заболеваемость сахарным диабетом 1 типа детей и подростков Омской области соответствует средним данным по России (10-12 случаев на 100 тыс. детского населения). Несмотря на улучшение средних показателей углеводного обмена в динамике за 6 лет, 80,4% пациентов имеют неудовлетворительную компенсацию заболевания, что и определяет высокую частоту развития сосудистых осложнений (в 66% случаев).
2. Оценка результатов лечения базальными аналогами в сравнении с традиционной терапией НПХ-инсулином у детей и подростков с сахарным диабетом 1 типа показала их высокую эффективность и безопасность.
3. Применение базальных аналогов инсулина у пациентов с сахарным диабетом 1 типа в сравнении с традиционными схемами терапии приводит к достоверному снижению уровня гликированного гемоглобина (детемир),

утренней препрандиальной гликемии, сокращению гипогликемических эпизодов, кетоацидотических состояний, нормализации липидного спектра крови, не оказывая влияния на массу тела (детемир).

4. Применение системы длительного мониторинга гликемии позволяет определить причины декомпенсации углеводного обмена у детей и подростков с сахарным диабетом 1 типа и оценить результаты проводимой коррекции терапии, направленной на достижение оптимального метаболического контроля.

5. Наиболее распространенными причинами декомпенсации сахарного диабета 1 типа у детей и подростков Омской области являются: недостаточная доза базального аналога (78% случаев), феномен «утренней зари» (в 5,1% случаев), развитие скрытых гипогликемий у 23,1% детей, низкую чувствительность детей к гипогликемиям при оптимальных показателях углеводного обмена.

Практические рекомендации

1. Анализ данных диабетологического регистра позволяет провести всестороннюю оценку состояния здоровья детей и подростков с сахарным диабетом 1 типа в регионе для определения тактики ведения педиатрами и детскими эндокринологами.

2. Аналоги базального инсулина эффективны и безопасны в лечении сахарного диабета 1 типа у детей и подростков, их применение показано для достижения оптимальной компенсации углеводного обмена.

3. Исследование липидного спектра у детей и подростков с сахарным диабетом 1 типа необходимо для выявления группы риска по атерогенным дислипидемиям и проведения своевременной коррекции лечения, направленной на профилактику сосудистых осложнений.

4. Развернутое исследование фракций липидного спектра крови показано детям и подросткам с сахарным диабетом 1 типа вне зависимости от длительности заболевания при наличии одного или нескольких сосудистых осложнений и уровне гликированного гемоглобина $>7,5\%$.

5. С целью эффективной диагностики асимптоматических гипогликемий, феномена «утренней зари», оценки адекватности доз инсулина у пациентов с сахарным диабетом 1 типа рекомендовано использование системы длительного мониторинга глюкозы как на амбулаторном, так и на стационарном этапах лечения.

Список работ, опубликованных по теме диссертации

1. Приходина О.А. Клиническое изучение эффективности берлитиона в лечении диабетической нейропатии у детей / О.А. Приходина, Ю.А. Чернышева // Материалы VIII конгресса «Человек и лекарство», Москва, 2001. – С. 251.

2. Приходина О.А. Диабетическая кардиопатия у детей: факторы риска / О.А. Приходина, Л.А. Алексюшина, Ю.А.Чернышева // Материалы научно-практической конференции студентов и молодых ученых, посвященной

- памяти академика В.П. Бисяриной «Актуальные вопросы современной педиатрии». – Омск, 2001. – С. 8-9.
3. Опыт работы и оценка эффективности обучения детей в «школе диабета» / О.А. Приходина, Л.А. Алексюшина, О.А. Сальникова, Я.В. Гирш // Материалы IX съезда педиатров России, Москва, 2001. – С. 143.
4. Приходина О.А. Опыт применения суточного мониторинга глюкозы (CGMS) у детей с сахарным диабетом 1 типа / О.А. Приходина, Л.А. Алексюшина // Материалы V всероссийского конгресса эндокринологов «Высокие медицинские технологии в эндокринологии». – Москва, 2006. – С. 530.
5. Приходина О.А. Опыт применения бифазного инсулина Новомикс у подростков с сахарным диабетом 2 типа / О.А. Приходина, Л.А. Алексюшина // Материалы V всероссийского конгресса эндокринологов «Высокие медицинские технологии в эндокринологии». – Москва, 2006. – С. 531.
6. Опыт применения непрерывного мониторинга глюкозы при лечении сахарного диабета у детей и подростков Омской области / О.А. Приходина, Л.А. Алексюшина, О.Ю. Синевич, С.В. Сурикова, Т.Я. Приходина // Мать и Дитя в Кузбассе. – 2007. – №1(28). – С. 31 -34.
7. Исследование эффективности и безопасности применения беспикового аналога человеческого инсулина длительного действия Левемир (детемир) у детей и подростков Омской области: первые результаты / О.А. Приходина, Л.А. Алексюшина, О.Ю. Синевич, С.В. Сурикова, Т.Я. Приходина // Мать и Дитя в Кузбассе. – 2007. – №2 (29). – С. 10-14.
8. Результаты суточного мониторинга глюкозы (CGMS) в оптимизации инсулинотерапии у детей и подростков с сахарным диабетом 1 типа / О.А. Приходина, Л.А. Алексюшина, С.В. Сурикова // Материалы межрегиональной научно-практической конференции молодых ученых с международным участием, посвященной памяти академика В.П. Бисяриной «Актуальные вопросы педиатрии и детской хирургии». – Омск, 2007. – С. 57-58.
9. Приходина О.А. Состояние липидного обмена у детей с сахарным диабетом 1 типа / О.А. Приходина, С.В. Сурикова // Материалы межрегиональной научно-практической конференции студентов и молодых ученых с международным участием, посвященной памяти академика В.П. Бисяриной «Актуальные вопросы педиатрии и детской хирургии». – Омск, 2007. – С. 64-65.
10. Prikhodina O.A. Possibilities of Continuous Glucose Monitoring System (CGMS) in insulin therapy optimization in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus / O.A. Prikhodina, L.A. Aleksushina // Материалы первых международных курсов последипломного образования Европейской ассоциации по изучению сахарного диабета. – Санкт-Петербург, 2007. – С. 12.
11. Приходина О.А. Использование аналогов базального инсулина в сравнении с традиционным НПХ-инсулином в базально-болюсной терапии у детей и подростков, больных сахарным диабетом 1 типа / О.А. Приходина,

- Я.В. Гирш, С.В. Сурикова // Научно-практический журнал «Проблемы эндокринологии». – 2007. - №6 (53). – С. 11-15.
12. Приходина О.А. Состояние липидного обмена у детей и подростков с сахарным диабетом 1 типа / О.А. Приходина, Я.В. Гирш // Сборник материалов «Санкт-Петербургские научные чтения» II Международный молодежный медицинский Конгресс– Санкт-Петербург, 2007. – С. 192.
13. Приходина О.А. Оценка функционального состояния эндотелия у детей с Сахарным диабетом 1 типа / О.А. Приходина, С.В. Сурикова, Л.А. Кривцова // Казанский медицинский журнал. – 2007. - № 5(88). – С. 185-187.
14. Приходина О.А. Оценка состояния углеводного обмена и распространенности осложнений у детей и подростков с сахарным диабетом 1 типа по данным государственного диабетологического регистра Омской области / О.А. Приходина, Я.В. Гирш // Журнал «Здравоохранение Ямала». – 2008. – №1(14). – С. 37-45.
15. Сосудодвигательная функция эндотелия у детей с сахарным диабетом 1 типа, не имеющих сосудистых осложнений: состояние и возможные пути коррекции / О.А. Приходина, С.В. Сурикова, Л.А. Кривцова, О.А. Сальникова, А.Г. Назаров, Н.Н. Власенко, Д.А. Рябиков, О.Н. Атаманенко, Л.В. Шумилова // Мать и Дитя в Кузбассе. – 2007. – №4(31). – С. 10-15.
16. Приходина О.А. Использование базального аналога инсулина детемира (Левемира) в интенсивной инсулинотерапии у детей и подростков с сахарным диабетом 1 типа / О.А. Приходина, Я.В. Гирш // 8th International congress «Health and education millennium», 14-17, November 2007, РУДН, г. Москва. – С. 125.
17. Приходина О.А. Особенности формирования дислипидемий у детей и подростков с сахарным диабетом 1 типа / О.А. Приходина, Я.В. Гирш // Сборник материалов XII конгресса педиатров России «Актуальные вопросы педиатрии», Москва, 19-22 февраля 2008. – С. 277.
18. Приходина О.А. Анализ распространенности костных осложнений у детей с сахарным диабетом 1 типа / О.А. Приходина, Я.В. Гирш, Л.А. Алексюшина // Материалы Всероссийской научно-практической конференции «Задачи детской эндокринологии в реализации национального проекта «Здоровье» 3-4 июня 2008 г. – С. 28.
19. Приходина О.А. Формирование дислипидемий у детей и подростков с сахарным диабетом 1 типа / О.А. Приходина, Я.В. Гирш // Материалы Всероссийской научно-практической конференции «Задачи детской эндокринологии в реализации национального проекта «Здоровье» 3-4 июня 2008 г. – С. 90-91.
20. Липидный спектр крови у детей с сахарным диабетом 1 типа до развития у них микроангиопатий / О.А. Приходина, С.В. Сурикова, Л.А. Кривцова, О.А. Сальникова, Л.А. Алексюшина, О.А. Сковородникова, Т.Е. Никитина // Вопросы практической педиатрии. - 2008. - №3(3). - С. 16-19.

**ПРИХОДИНА
ОЛЬГА АНАТОЛЬЕВНА**

**МОНИТОРИНГ ГЛИКЕМИИ И ОПТИМИЗАЦИЯ ЛЕЧЕНИЯ ДЕТЕЙ И
ПОДРОСТКОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 1 ТИПА**

**АВТОРЕФЕРАТ
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук**

Подписано в печать
Бумага
Тираж 100 экз. зак.
Отпечатано в типографии
г. Омск