

## ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Український журнал дитячої ендокринології.— ISSN 2304-005X (Print), ISSN 2523-4277 (Online).— 2020.— № 2.— С. 24—32.

# Ефективність інсулінотерапії у дітей з цукровим діабетом 1 типу в Україні за даними реєстру хворих

**Є. В. Глоба, Н. Б. Зелінська**

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

**Вступ.** Останнім часом впровадження інсулінових аналогів у клінічну практику дало можливість оптимізувати терапевтичні схеми і режими інсулінотерапії у пацієнтів з цукровим діабетом (ЦД) 1 типу. Їх переваги полягають у більшій тривалості і безпиковій дії пролонгованих аналогів інсуліну або швидшому настанні ефекту ультракоротких аналогів інсуліну за меншої варіативності їх дії.

**Мета роботи** — провести аналіз стану глікемічного контролю у дітей з цукровим діабетом 1 типу в Україні, котрі застосовували традиційну базис-болусну інсулінотерапію та помпову інсулінотерапію (ПІТ), а також частоти використання різних видів інсуліну в 2018 р.

**Матеріали та методи.** Проведено аналіз стану глікемічного контролю у дітей з ЦД 1 типу в Україні різного віку і тривалості захворювання, які застосовували традиційну базисно-болусну інсулінотерапію та помпову інсулінотерапію (ПІТ), також досліджено частоту використання різних видів інсуліну в 2018 році за даними реєстру дітей, хворих на ЦД. Стан глікемічного контролю оцінювали за допомогою глікованого гемоглобіну (HbA1c). За віковим критерієм дітей з ЦД 1 типу розподілено на чотири групи: до першої групи залучено дітей віком до 5 років, до другої — віком 6–10 років, до третьої — віком 11–14 років, до четвертої — віком 15–17 років. За тривалістю ЦД дітей також розподілили на чотири групи: 1-ша — ті, хто хворів менше 1 року, 2-га — 1–5 років, 3-тя — 6–9 років, 4-та — 10 років і більше.

**Результати та обговорення.** Згідно з даними реєстру, в 2018 р. в Україні середній рівень HbA1c у дітей з ЦД 1 типу був незадовільним і становив у середньому ( $8,80 \pm 2,01$ ) %. Частка дітей, котрі мали ідеальний або оптимальний глікемічний контроль (HbA1c < 7,5 %), становила 28,15 %, субоптимальний глікемічний контроль (7,6–9,0 %) — 34,5 %, глікемічний контроль високого ризику (> 9,1 %) — 37,35 %. Аналіз залежності рівня HbA1c від віку пацієнта та тривалості ЦД 1 типу виявив, що найбільш незадовільні показники HbA1c реєстрували у дітей підліткового віку (особливо в групі 15–17 років), а також у разі тривалості ЦД до 1 року (що пов'язано з високим рівнем HbA1c під час маніфестації захворювання), а надалі — за вищою тривалістю захворювання (особливо в групі з тривалістю захворювання  $\geq 10$  років), ( $p < 0,01$ ). У дітей, які перебували на ПІТ (264, або 2,84 % від загальної кількості дітей з ЦД 1 типу), рівень HbA1c був статистично значущо нижчим ( $7,97 \pm 1,48$ ) %, ніж у дітей, котрі застосовували традиційну базис-болусну інсулінотерапію ( $8,82 \pm 2,01$ ) %, ( $p < 0,01$ ). Аналіз використання різних видів інсулінів показав, що в Україні найчастіше застосовують людський інсулін короткої дії та інсуліни середньої тривалості дії (> 50 %).

**Висновки.** Ширше застосування аналогів інсуліну короткої і тривалої дії, а також ПІТ може створити передумови для поліпшення глікемічного контролю у дітей з ЦД 1 типу в Україні.

**Ключові слова:** цукровий діабет 1 типу, реєстр, інсулінотерапія, глікований гемоглобін.

Цукровий діабет (ЦД) є однією з найважливіших медико-соціальних проблем охорони здоров'я в усіх країнах, оскільки вражає як дорослих, так і дітей [1, 2]. За даними Міжнародної діабетичної

федерації, у 2019 р. у світі понад 1,1 млн дітей мали ЦД. Щорічно реєструють близько 128 900 нових випадків [1]. Цим дітям потрібна належна професійна допомога, щоб мати якісне життя без

Стаття надійшла до редакції 29 липня 2020 р.

Зелінська Наталія Борисівна, д. мед. н., зав. відділу дитячої ендокринології  
<http://orcid.org/0000-0002-9000-8940>. E-mail, [znb@ukr.net](mailto:znb@ukr.net)

діабетичних ускладнень та інвалідизації, що можливо завдяки застосуванню сучасної інсулінотерапії та інших методів лікування.

У більшості країн на частку ЦД 1 типу від усіх випадків ЦД у дітей та підлітків припадає понад 90 %, тоді як серед хворих на ЦД усіх вікових категорій – лише 5–10 % [3, 4]. Останніми десятиріччями спостерігається значне зростання захворюваності на ЦД 1 типу, особливо серед дітей та підлітків [3]. Щорічне зростання захворюваності становить у середньому 3 % з найвищими показниками (на 100 тис. дитячого населення) у Фінляндії, Швеції та Кувейті [1, 5].

В Україні на початку 2020 р. зареєстровано 9860 хворих віком до 18 років з ЦД (13,1 на 10 тис. дитячого населення). З огляду на темпи приросту захворюваності на ЦД серед дитячого населення України та тенденції до невинного зменшення чисельності дитячого населення в країні прогнозована поширеність цієї хвороби у 2025 р. становитиме 15,8 на 10 тис. дитячого населення, а кількість таких дітей перевищить 11 тис.

Нині основною проблемою діабетології є своєчасна діагностика та профілактика хвороби, а також лікування ускладнень ЦД, від яких залежить якість життя хворих. Відомо, що ЦД супроводжується найвищими показниками передчасної смертності та інвалідизації хворих, що зумовлено початком хвороби в ранньому віці, нестабільним перебігом ЦД, постійною загрозою розвитку гострих і хронічних ускладнень, запобігти яким можна лише за умови досягнення стійкої компенсації захворювання [6, 7]. Основною проблемою лікування хворих на ЦД (зокрема в економічно розвинених країнах) є складність досягнення оптимального глікемічного контролю, особливо у дітей, інтегральним показником якого є рівень глікованого гемоглобіну (HbA1c) [6–10].

З моменту народження до підліткового віку ендокринна система дитини під впливом контринсулярних гормонів постійно зазнає значних змін, пов'язаних з циркадним ритмом, залежно від тривалості сну, а також упродовж періоду зростання і статевого дозрівання дитини [9]. Тому в педіатричній групі пацієнтів проблема компенсації ЦД є актуальною, що підтверджено дослідженням DCCT [6, 7, 11], згідно з яким рівень HbA1c у підлітків на 1 % перевищив відповідний показник дорослих пацієнтів (8,1 і 7,2 % відповідно). З іншого боку, на тлі інтенсивної інсулінотерапії зареєстровано значне збільшення частоти тяжкої гіпоглікемії та індексу маси тіла. Дослідження DCCT проведено до впровадження в широку клінічну практику фармакодинамічно оптимізованих аналогів інсуліну.

Дані подальшого дослідження DCCT свідчать про те, що поліпшення контролю глікемії протягом 5–7 років, зокрема у підлітковому та юнацькому віці, зменшує ризик виникнення мікросу-

динних і макросудинних ускладнень, а також смертності в наступні роки [12–14]. Ці спостереження ставлять під сумнів поширену практику щодо досягнення вищих цільових показників глюкози в крові задля того, щоб мінімізувати ризик гіпоглікемії у дітей з ЦД 1 типу. З іншого боку, гіпоглікемія також є значним ризиком для дітей та підлітків з ЦД, оскільки тяжка гіпоглікемія, особливо у дітей молодшого віку, пов'язана з несприятливими нейрокогнітивними наслідками [15]. Раніше вважали, що нижчі показники HbA1c пов'язані з частішими епізодами гострої тяжкої гіпоглікемії, але останніми роками завдяки ширшому застосуванню сучасних аналогів інсуліну, інсулінових помп чи засобів постійного моніторингу глюкози це твердження не відповідає дійсності [8].

Кардинальним принципом інсулінотерапії хворих на ЦД 1 типу є досягнення максимально точної імітації нормальної фізіологічної секреції інсуліну. Головним недоліком препаратів людських генноінженерних інсулінів різної тривалості дії є невідповідність їх фармакодинаміки фізіологічному профілю інсуліну в здоровому організмі. Тривалий час залишалася невирішеною проблема оптимального фармакодинамічного профілю введеного болосного інсуліну, який відповідав би ендогенній секреції інсуліну після вживання їжі у здорової людини [16]. Людські інсуліни короткої дії мають відмінності в пікових концентраціях (до 20–30 %), а також уповільнену швидкість всмоктування і виведення, що помітно відрізняється від постпрандіальної фізіологічної інсулінемії. Крім того, варіативність глікемії призводить до підвищення ризику гіпоглікемії (зокрема тяжких), більшого набору маси тіла, нестабільного апетиту, зниження мотивації пацієнта до лікування, підвищення ризику розвитку ускладнень тощо.

Впровадження інсулінових аналогів у клінічну практику передбачало можливість оптимізації терапевтичних схем і режимів інсулінотерапії у пацієнтів з ЦД 1 типу [9]. Переваги полягають у більшій тривалості та безпікової дії пролонгованих аналогів інсуліну або швидшому настанні ефекту ультракоротких аналогів інсуліну за меншої варіативності їх дії [17]. Аналоги інсуліну розробляли з метою точнішого відтворення базального і прандіального профілю дії та забезпечення нижчого ризику розвитку епізодів гіпоглікемії порівняно з людськими інсулінами [17].

На сьогодні в Україні доступні три аналоги інсуліну короткої дії, а саме (Хумалог® (лізпро), НовоРapid® (аспарт) і Епайдра® (глюлізин), які мають швидший початок дії та меншу тривалість дії порівняно з регулярним інсуліном короткої дії (табл. 1), а їх профіль дії наближений до секреції інсуліну у відповідь на прийом їжі в здоровому організмі.

Аналоги інсуліну короткої дії можна вводити безпосередньо перед їдою. Вони не лише знижують

Таблиця 1

**Види інсулінів, які використовують у дітей з цукровим діабетом, та профіль їх дії**

Тип інсуліну	Початок дії	Пік дії, год	Тривалість дії, год	Вікові обмеження
Людський інсулін короткої дії	0,5–1,0 год	2–4	5–8	Немає
Інсулін середньої тривалості дії (НПХ)	1,5 год	4–12	12–24	Немає
<b>Аналоги інсуліну швидкої дії</b>				
Аспарт	15 хв	0,5–2,5	3–4	3 1 року
Глюлізін	10–20 хв	1–3	3–5	3 6 років
Лізпро	15 хв	0,5–1	2–5	3 2 років
<b>Аналоги інсуліну тривалої дії</b>				
Гларгін-100 ОД/мл	Немає даних	Не виражений	22–24	3 2 років
Детемір	Немає даних	3–14	20–24	3 1 року
Деглюдек	Немає даних	Відсутній	> 42	3 1 року
<b>Комбінації інсулінів короткої дії з інсулінами середньої і тривалої дії</b>				
Інсулін людський 30 % та ізофан-інсулін (НПХ) 70 %	1,5 год	2–8	До 24	Немає
Аспарт (30/70)	10–20 хв	1–4	До 24	3 10 років
Аспарт 30 % і деглюдек 70 %	14 хв	Не виражений	> 24	3 2 років
Лізпро 25 % та лізпро протамін 75 %	15 хв	1–6	До 22	3 12 років
Лізпро 50 % та лізпро протамін 50 %	15 хв	1–6	До 22	3 12 років

постпрандіальну глікемію, а і введені перед вечерею зменшують ризик нічних гіпоглікемій [18, 19]. Перевагою є зручність їх застосування в дитячій практиці, а саме можливість за потреби вводити після їди дітям з непередбачуваним апетитом без погіршення глікемічного контролю [20]. Швидкість, з якою аналоги ультракороткої дії потрапляють до кровоносного русла, меншою мірою залежить від місця їх введення, пік і загальна тривалість дії цих інсулінів не залежить від їхньої дози, на відміну від людського інсуліну короткої дії [8]. Вони сприяють швидшому зниженню гіперглікемії (за наявності або без діабетичного кетоацидозу) порівняно з регулярним інсуліном, а також широко застосовуються в інсулінових помпах. Аналіз їх використання у дорослих пацієнтів виявив більше зниження рівня HbA1c (на 0,26 %), ніж при застосуванні регулярного людського інсуліну [21].

Між аналогами короткої дії не виявлено клінічно значущих відмінностей за часом або тривалістю дії в педіатричній популяції, хоча вони мають різну хімічну складову [22, 23]. З іншого боку, повідомляють про зменшення випадків гіпоглікемії як для інсуліну лізпро, так і аспарту [22].

Одним із перших аналогів інсуліну ультракороткої дії, який почали використовувати в лікуванні хворих на ЦД, був аспарт [9]. Це аналог інсуліну, в якому в 28-му положенні β-ланцюга амінокислота пролін замінена негативно зарядженою аспарагіною амінокислотою. Наявність амінокислоти з такими властивостями запобігає утворенню стабільних гексамерів інсуліну та сприяє швидкому всмоктуванню молекул інсуліну з місця ін'єкції у вигляді мономерів, що зумов-

лює швидший початок дії та настання піку дії, а також зниження постпрандіальної гіперглікемії за меншої тривалості дії інсуліну, і відповідно, зменшення ризику гіпоглікемій. Інсулін аспарт дозволений для використання у дітей віком від 1 року.

Переваги використання аналогів інсуліну доведено в багатьох рандомізованих клінічних дослідженнях. Кінцевими точками, які вивчали при порівнянні інсулінових аналогів з іншими людськими інсулінами, були рівень глікемічного контролю (дослідження рівня HbA1c), а також варіативність глікемічного профілю, частота епізодів гіпоглікемій, зміна індексу маси тіла, побічні дії, якість життя тощо.

Численні клінічні дослідження показали переваги застосування аспарту, зокрема можливість за потреби вводити його після їди [20, 24], що сприяє поліпшенню постпрандіальної глікемії, а також зниження ризику гіпоглікемій [25–29]. Ця особливість інсуліну є актуальною для лікування дітей з ЦД, особливо тих, хто має непередбачувану харчову поведінку. Ефективність застосування інсуліну аспарт підтверджено у дослідженнях використання помпової інсулінотерапії (ПІТ). В одному з цих досліджень показано, що у разі застосування в інсуліновій помпі інсуліну аспарт більша частка дітей досягала рекомендованого рівня HbA1c порівняно із застосуванням інсуліну лізпро [30]. Однією з причин цього є така властивість аспарту як фізіологічна стабільність з мінімальною агрегацією і преципітацією кристалів, а отже, менша частота випадків передчасного забивання підшкірного катетера і блокування помпи [31].

Таблиця 2

Державне забезпечення видами інсулінів дітей з цукровим діабетом 1 типу залежно від економічного стану країни, %

Тип інсуліну	Країни з високим рівнем доходів *	Країни із середнім рівнем доходів *	Країни з низьким рівнем доходів *
Людський інсулін короткої дії	75	50	0
Інсулін середньої тривалості дії (НПХ)	75	51	0
Аналоги інсуліну швидкої дії	69	30	0
Аналоги інсуліну тривалої дії	72	28	0

\*За даними Світового Банку (<https://datahelpdesk.worldbank.org/knowledgebase/articles/906519-world-bank-country-and-lending-groups>)

У 2020 р. Управління із санітарного нагляду за якістю харчових продуктів та медикаментів (FDA, США) схвалила використання швидко діючого інсуліну аспарт (Fast-acting insulin aspart, faster aspart, Fiasp®) для педіатричних пацієнтів з ЦД. Faster aspart — це нова формула інсуліну аспарт, яка містить допоміжні речовини ніацинамід і L-аргінін. Отримані дані використання його у дітей та підлітків свідчать, що після ін'єкції початок дії препарату наставав майже вдвічі швидше (на 5–7 хв раніше), а ранній ефект зниження рівня глюкози був на 78–147 % більшим для faster aspart порівняно з інсуліном аспарт [32]. Дослідження onset 7 у дітей (Efficacy and Safety of Faster-acting Insulin Aspart Compared to NovoRapid Both in Combination With Insulin Degludec in Children and Adolescents With Type 1 Diabetes) продемонструвало значне поліпшення показників HbA1c як при застосуванні faster aspart під час їди порівняно з інсуліном аспарт, так і при введенні цих аналогів після їди. Крім того, постпрандіальна гіперглікемія була значно нижчою при введенні faster aspart під час їди порівняно з інсуліном аспарт, а ризик гіпоглікемії та профіль безпеки були подібні для обох видів інсуліну [33].

Слід пам'ятати, що переваги інсулінових аналогів короткої дії в інтенсивній інсулінотерапії можуть бути реалізовані повною мірою лише за умови оптимізації базальної інсулінотерапії. Аналоги інсуліну тривалої дії імітують досить рівномірну базальну фізіологічну секрецію інсуліну. До цієї групи інсулінів належать Лантус® (гларгін), Гларгін U300, Левемір® (детемір) і Тресіба® (деглюдек). Вони мають рівніший профіль порівняно з препаратами людських інсулінів середньої тривалості дії (НПХ) і велику тривалість дії — до 24 годин, а у деглюдеку перевищує 42 години. Ці базальні аналоги інсуліну мають більш передбачуваний ефект з меншим піком дії і варіативністю абсорбції, ніж інсуліни НПХ.

Деглюдек — це новий єдиний аналог ультратривалої дії, який утворює розчинні мультігексамери після підшкірного введення, які потім повільнодисоціюють, що сприяє повільному та стабільному вивільненню мономерів деглюдеку в циркуляцію, продовжуючи його дію понад 42 год [34]. Результати

клінічних досліджень у дітей свідчать про те, що властивості тривалої дії деглюдеку зберігаються і в цій віковій групі [35]. Профіль такої надтривалої дії деглюдеку забезпечує менш жорсткі часові межі його прийому, що може бути особливо корисним у разі нестабільного способу життя, який часто притаманний підліткам. Іншою особливістю деглюдеку є те, що він може змішуватися з короткодійними інсулінами без ризику утворення гібридних гексамерів та нерівномірної фармакокінетики/фармакодинаміки. У педіатричному рандомізованому контрольному дослідженні BEGIN YOUNG 1, яке тривало 26 тиж та 26 тиж додаткового спостереження, порівнювали інсулін деглюдек, який застосовували раз на добу, з інсуліном детемір, котрий використовували один раз або двічі на добу, разом з прандіальним інсуліном. Наприкінці дослідження у групі деглюдеку досягнуто як еквівалентного тривалого контролю глікемії за показником HbA1c, так і значного зниження вмісту глюкози в плазмі натще при 30 % нижчій його дозі порівняно з групою детеміру. Хоча частота гіпоглікемії в обох групах суттєво не відрізнялася, розвиток гіперглікемії з кетозом спостерігали статистично значущо рідше при застосуванні деглюдеку, що дає підставу розглядати його як препарат вибору у пацієнтів з діабетичним кетоацидозом [36]. Препарат схвалено до використання у дітей віком від 1 року.

Хоча застосування аналогів інсуліну показало їх беззаперечні переваги за даними багатьох досліджень, частота використання цих препаратів відрізняється в різних країнах залежно від економічного стану [37]: зазвичай у країнах з меншим рівнем доходів державне забезпечення аналогами інсулінів є меншим (табл. 2).

**Мета роботи** — провести аналіз стану глікемічного контролю у дітей з цукровим діабетом 1 типу в Україні, котрі застосовували традиційну базис-болусну інсулінотерапію та помпову інсулінотерапію, а також частоти використання різних видів інсуліну в 2018 р.

### Матеріали та методи

В Україні з 2004 р. функціонує реєстр дітей, хворих на ЦД (наказ МОЗ України від 16.02.2004 р.

№ 85 «Про створення реєстру дітей, хворих на цукровий діабет»), який містить інформацію щодо віку і статі дитини, дати встановлення діагнозу ЦД, виду та дози інсулінів, які вона отримує, наявності гострих і хронічних ускладнень, рівня HbA1c, випадків госпіталізації, забезпеченості дитини засобами самоконтролю, застосування ПІТ тощо [9].

Нами проведено аналіз глікемічного контролю у 9283 дітей з ЦД 1 типу залежно від віку дітей і тривалості захворювання. За віковим критерієм дітей з ЦД 1 типу розподілено на чотири групи: до першої групи залучено дітей віком до 5 років, до другої – віком 6–10 років, до третьої – віком 11–14 років, до четвертої – віком 15–17 років.

За тривалістю ЦД дітей також розподілили на чотири групи: 1-ша – ті, хто хворів менше 1 року, 2-га – 1–5 років, 3-тя – 6–9 років, 4-та – 10 років і більше.

Стан глікемічного контролю у дітей з ЦД 1 типу в Україні, які застосовували традиційну базис-болусну інсулінотерапію та ПІТ, вивчали за рівнем HbA1c. Також досліджували частоту використання різних видів інсуліну у дітей з ЦД 1 типу.

Дані наведено у вигляді середнього арифметичного значення (M) і середньоквадратичного відхилення (SD). Статистичну значущість показників у вибірках оцінювали за допомогою t-критерію Стьюдента (для параметричного розподілу) для попарних порівнянь, а також за допомогою One-Way ANOVA test – для множинних порівнянь. Як критичний рівень значущості для перевірки статистичних гіпотез у порівнянні груп (p) приймали 0,05.

### Результати та обговорення

Згідно з даними реєстру, в 2018 р. в Україні середній рівень HbA1c у дітей з ЦД 1 типу був незадовільним і становив у середньому (8,80 ± 2,01) %. Частка дітей, котрі мали ідеальний або оптимальний глікемічний контроль (HbA1c < 7,5 %), становила 28,15 %, субоптимальний глікемічний контроль 7,6 % – 9,0 % (ДСТУ 3308:2015, п. 7.10.12) – 34,5 %, глікемічний контроль високого ризику (> 9,1 %) – 37,35 %, що свідчить про надзвичайно малу кількість дітей з цільовими показниками HbA1c (рис. 1).

При аналізі залежності рівня HbA1c від віку пацієнта і тривалості ЦД 1 типу (табл. 3 і 4) з'ясувалося, що найнижчі показники HbA1c спо-

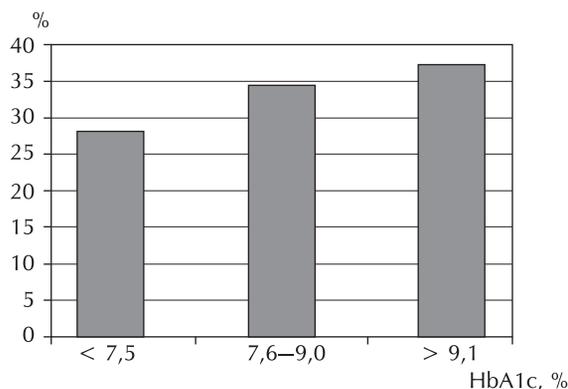


Рис. 1. Стан глікемічного контролю у дітей з цукровим діабетом 1 типу у 2018 р. за даними реєстру

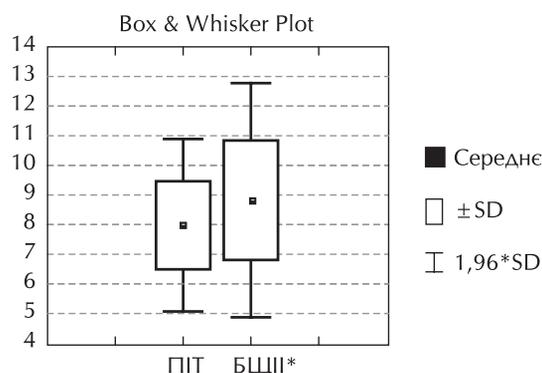


Рис. 2. Стан глікемічного контролю у дітей з цукровим діабетом 1 типу, котрі використовували різні схеми інсулінотерапії: помпову інсулінотерапію (ПІТ) і багаторазові щоденні ін'єкції інсуліну (БЩІІ) \* p < 0,01

стерігалися у разі тривалості захворювання від 1 до 5 років, а найвищі – за тривалості ЦД до 1 року (p < 0,01) та 10 років і більше (p < 0,01), тобто у пацієнтів з тривалістю хвороби до 1 року порівняно з іншою її тривалістю, а також у пацієнтів з тривалістю ЦД від 1 до 5 років порівняно з його тривалістю понад 6 років (табл. 3).

Найнижчі показники HbA1c зафіксовано у дітей віком до 10 років, а найвищі – у дітей віком 11–17 років, особливо віком 15–17 років (p < 0,01).

У дітей, які перебували на ПІТ (264, або 2,84 % від загальної кількості дітей з ЦД 1 типу), рівень HbA1c був статистично значущо нижчим ((7,97 ± 1,48) %), ніж у дітей, котрі застосовували традиційну базис-болусну інсулінотерапію

Таблиця 3

Рівень HbA1c (%) у дітей з цукровим діабетом 1 типу із різною тривалістю хвороби за даними реєстру (M ± SD)

Тривалість ЦД, років	До 1	1–5	6–9	≥ 10
n	997	4577	1868	1840
HbA1c	9,43 ± 2,55	8,64 ± 1,90 <sup>a</sup>	8,88 ± 1,83 <sup>ab</sup>	8,90 ± 1,95 <sup>ab</sup>

Примітка. Статистична значущість (p < 0,01) відмінності показника: а – від групи тривалості хвороби до 1 року; б – від групи тривалості хвороби 1–5 років.

Таблиця 4

Рівень HbA1c (%) у дітей з цукровим діабетом 1 типу різного віку за даними реєстру (M ± SD)

Вік хворих, років	0—5	6—10	11—14	15—17
n	876	2704	3037	2665
HbA1c	8,45 ± 1,93 <sup>a</sup>	8,49 ± 1,94 <sup>a</sup>	8,86 ± 1,96 <sup>b</sup>	9,12 ± 2,07

Примітка. Статистична значущість (p < 0,01) відмінності показника: a — від вікових груп 11—14 і 15—17 років; b — від вікової групи 15—17 років.

Таблиця 5

Використання різних видів інсуліну в лікуванні дітей, хворих з цукровим діабетом 1 типу в Україні в 2013 і 2018 рр. за даними реєстру, %

Рік	Людські інсуліни короткої дії	Аналоги інсулінів швидкої дії	Інсуліни середньої тривалості дії (НПХ)	Аналоги інсулінів тривалої дії	Комбіновані інсуліни
2013	62,8	35,9	65,8	25,9	2,03
2018	53,2	40,7	52,7	33,2	4,6

((8,82 ± 2,01) %, p < 0,01), (рис. 2). Із ПІТ найчастіше використовували НовоРapid® (54,5 % дітей), рідше — Актрапід® (20,5 %), Хумалог® (9,5 %), Хумулін Регуляр® (11,3 %) та Епайдру® (4,2 %).

Аналіз застосування різних схем інсулінотерапії у дітей (рис. 3) показав, що людський інсулін короткої дії (Актрапід®, Хумулін Регуляр®) використовували 4939 (53,2 %) дитини, аналоги інсуліну короткої дії (аспарт, глюлізин, лізпро) — 3776 (40,7 %), НПХ-інсуліни (Протафан®, Хумулін НПХ®) — 4892 (52,7 %), аналоги інсуліну тривалої дії (Лантус®, Левемір®, Тресіба®) — 3083 (33,2 %), комбіновані інсуліни — 430 (4,6 %), що свідчить про менше застосування аналогових інсулінів короткої та тривалої дії порівняно з регулярними інсулінами короткої дії або НПХ-інсулінами.

Отже, стан глікемічного контролю в Україні є незадовільним, але подібний до такого у багатьох країнах [10, 38]. Найбільш незадовільні показники HbA1c реєстрували у дітей підліткового віку (особливо у групі 15—17 років), а також у разі тривалості ЦД до 1 року (що пов'язано з високим рівнем HbA1c під час маніфестації захворюван-

ня), а також — за вищої тривалості захворювання (особливо у групі з тривалістю хвороби ≥ 10 років), (p < 0,01).

Порівняння стану глікемічного контролю у дітей з ЦД 1 типу в Україні у 2018 та 2013 рр. виявило, що рівень HbA1c майже зовсім не змінився у дітей, які застосовували базис-болусну інсулінотерапію (відповідно (8,82 ± 2,01) % і (8,8 ± 1,9) %), і мав тенденцію до зниження у дітей, котрі використовували ПІТ ((7,97 ± 1,48) % та (8,1 ± 1,5) %).

Частка дітей з ЦД 1 типу, які використовували ПІТ (2,84 %), в Україні є однією з найнижчих порівняно з країнами Європи та США [38], що пов'язано з відсутністю державного фінансування на покриття витрат на таке лікування дітей. Однак аналіз перебігу ЦД у дітей, які перебувають на ПІТ, показав у них кращий глікемічний контроль, що може бути гарним економічним обґрунтуванням для забезпечення ПІТ дітей з ЦД 1 типу за рахунок державного і місцевого фінансування.

Аналіз застосування різних видів інсулінів показав, що в Україні найчастіше використовують людський інсулін короткої дії та НПХ-інсуліни (> 50 %), на відміну від більшості економічно розвинених країн, хоча порівняння частоти застосування різних видів інсуліну в Україні в 2013 р. [9] і 2018 р. виявило тенденцію до повільного зменшення частки використання регулярного інсуліну короткої дії та НПХ-інсулінів і збільшення — аналогів інсулінів короткої і тривалої дії, а також комбінованих інсулінів (табл. 5).

Отже, ширше застосування аналогів інсуліну короткої і тривалої дії, а також ПІТ може створити передумови для поліпшення глікемічного контролю у дітей з ЦД 1 типу в Україні.

### Висновки

Аналоги інсулінів короткої та тривалої дії визнані світовим медичним співтовариством як кращі препарати інсуліну, зокрема для викорис-

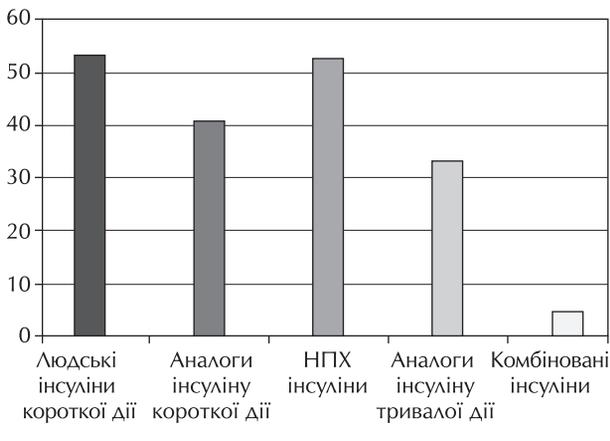


Рис. 3. Види інсулінів, які використовували в лікуванні дітей з цукровим діабетом 1 типу у 2018 р., за даними реєстру

тання в педіатричній практиці, що регламентовано в консенсусах щодо клінічної практики Міжнародного співтовариства дитячого та підліткового діабету (ISPAD, 2018).

Оскільки на стан глікемічного контролю ЦД впливає багато чинників (вік і тривалість захворювання, забезпечення інсулінами та засобами самоконтролю (зокрема застосування безперерв-

ного моніторингу вмісту глюкози в крові), вид інсуліну, схема інсулінотерапії (базис-болюсна інсулінотерапія та ПІТ), наявність супутньої патології, доступність шкіл самоконтролю ЦД, психологічний стан дитини тощо), слід прагнути до ширшого впровадження більш сучасних видів інсуліну та інших методів інсулінотерапії (зокрема ПІТ) і самоконтролю у дітей з ЦД 1 типу.

**Джерела фінансування.** Дослідження проведене в рамках теми НДР закладу (0120U000217).

Автори повідомляють про відсутність конфлікту інтересів при написанні статті.

Участь авторів: *ідея, дизайн, написання статті, обстеження хворих, збір та обробка даних, їх аналіз, інтерпретація* — Є. В. Глоба; *ідея, дизайн, редагування статті* — Н. Б. Зелінська

## ЛІТЕРАТУРА

1. IDF diabetes atlas, Ninth edition 2019. <http://www.diabetesatlas.org>.
2. Dabelea D., Mayer-Davis E. J., Saydah S., et al. Prevalence of type 1 and type 2 diabetes among children and adolescents from 2001 to 2009 // *JAMA*. — 2014. — Vol. 311. — P. 1778–1786.
3. Mayer-Davis E. J., Lawrence J. M., Dabelea D., et al. Incidence trends of type 1 and type 2 diabetes among youths, 2002–2012 // *N. Engl. J. Med.* — 2017. — Vol. 376(15). — P. 1419–1429.
4. Mayer-Davis E. J., Kahkoska A. R., Jefferies C. et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Definition, epidemiology, and classification of diabetes in children and adolescents // *Pediatr Diabetes*. — 2018. — Vol. 19 (Suppl. 27). — P. 7–19. <https://doi.org/10.1111/pedi.12773>.
5. Cardwell C. R., Stene L. C., Joner G. et al. Birth order and childhood type 1 diabetes risk: a pooled analysis of 31 observational studies // *Int. J. Epidemiol.* — 2011. — Vol. 40 (2). — P. 363–374. DOI:10.1093/ije/dyq207.
6. Diabetes Control and Complications Trial Research Group. Effect of intensive diabetes treatment on the development and progression of long-term complications in adolescents with insulin-dependent diabetes mellitus: Diabetes Control and Complications Trial // *J. Pediatr.* — 1994. — Vol. 125. — P. 177–188.
7. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group: The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus // *N. Engl. J. Med.* — 1993. — N 329. — P. 977–986.
8. DiMeglio L. A., Acerini C. L., Codner E. et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018. — P. Glycemic control targets and glucose monitoring for children, adolescents, and young adults with diabetes // *Pediatr. Diabetes*. — 2018. — Vol. 19 (Suppl. 27). — P. 105–114. <https://doi.org/10.1111/pedi.12773>.
9. Глоба Є. В., Зелінська Н. Б. Сучасні аналоги інсуліну в практиці дитячого ендокринолога (огляд літератури і власні дані) // *Український журнал дитячої ендокринології*. — 2015. — № 3–4. — С. 42–47.
10. Wood J. R., Miller K. M., Maahs D. M. et al. Most youth with type 1 diabetes in the T1D Exchange Clinic Registry do not meet American Diabetes Association or International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes clinical guidelines // *Diabetes Care*. — 2013. — Vol. 36. — P. 2035–2037.
11. White N., Sun W., Cleary P. et al. Effect of prior intensive therapy in type 1 diabetes on 10-year progression of retinopathy in the DCCT/EDIC: comparison of adults and adolescents // *Diabetes*. — 2010. — N 59. — P. 1244–1253.
12. Writing Team for the DCCT/EDIC Research Group. Sustained effect of intensive treatment of type 1 diabetes mellitus on development and progression of diabetic nephropathy: the epidemiology of diabetes interventions and complications (EDIC) study // *JAMA*. — 2003. — Vol. 290(16). — P. 2159–2167.
13. Writing Team for the DCCT/EDIC Research Group, Gubitosi-Klug R. A., Sun W., et al. Effects of prior intensive insulin therapy and risk factors on patient-reported visual function outcomes in the Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC) cohort // *JAMA Ophthalmol.* — 2016. — Vol. 134 (2). — P. 137–145.
14. Writing Group for the DCCT/EDIC Research Group, Orchard T. J., Nathan D. M., et al. Association between 7 years of intensive treatment of type 1 diabetes and long-term mortality // *JAMA*. — 2015. — Vol. 313 (1). — P. 45–53.
15. Ryan C. M. Why is cognitive dysfunction associated with the development of diabetes early in life? The diathesis hypothesis // *Pediatr. Diabetes*. — 2006. — Vol. 7(5). — P. 289–297.
16. DeWitt D. E., Hirsch I. B. Outpatient insulin therapy in type 1 and 2 diabetes mellitus // *JAMA*. — 2003. — N 289(17). — P. 2254–2264.
17. Hirsch I. B. Insulin analogues // *N. Engl. J. Med.* — 2005. — Jan 13. — 352 (2). — P. 174–183.
18. Deeb L. C., Holcombe J. H., Brunelle R. et al. Insulin lispro lowers postprandial glucose in prepubertal children with diabetes // *Pediatrics*. — 2001. — Vol. 108. — P. 1175–1179.
19. Tubiana-Rufi N., Coutant R., Bloch J. et al. Special management of insulin lispro in continuous subcutaneous insulin infusion in young diabetic children: a randomized cross-over study // *Horm Res*. — 2004. — Vol. 62. — P. 265–271.
20. 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. — P. 2359–2364.
21. Danne T., Phillip M., Buckingham B. A., et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Insulin treatment in children and adolescents with diabetes // *Pediatr. Diabetes*. — 2018. — Vol. 19 (Suppl. 27). — P. 115–135.
22. Home P. D. The pharmacokinetics and pharmacodynamics of rapid-acting insulin analogues and their clinical consequences // *Diabetes Obes Metab.* — 2012. — Vol. 14 (9). — P. 780–788.
23. Philotheou A., Arslanian S., Blatniczky L. et al. Comparable efficacy and safety of insulin glulisine and insulin lispro when given as part of a basal-bolus insulin regimen in a 26-week trial in pediatric patients with type 1 diabetes // *Diabetes Technol. Ther.* — 2011. — Vol. 13. — P. 327–334.
24. Danne T., Rastam J., Odendahl R. et al. Parental preference of prandial insulin aspart compared with preprandial human insulin in a basal-bolus scheme with NPH insulin in a 12-wk crossover study of preschool children with type 1 diabetes // *Pediatr. Diabetes*. — 2007. — N 8. — P. 278–285.
25. Hermansen K., Fontaine P., Kukuljka K., et al. Insulin analogues (insulin detemir and insulin aspart) versus traditional human insulins (NPH insulin and regular human insulin) in basal-bolus therapy for patients with Type 1 diabetes // *Diabetologia*. — 2004. — Vol. 47. — P. 622–629.
26. Home P. D., Lindholm A., Riis A. Insulin aspart vs. human insulin in the management of long-term blood glucose control in Type 1 diabetes mellitus: a randomized controlled trial // *Diabet Med.* — 2000. — Vol. 17. — P. 762–771.
27. Raskin P., Guthrie R. A., Leiter L., Riis A., Jovanovic L. Use of insulin aspart, a fast-acting insulin analog as the mealtime insulin in the management of patients with Type 1 diabetes // *Diabetes Care*. — 2000. — Vol. 23. — P. 583–588.
28. Lindholm A., McEwen J., Riis A. P. Improved postprandial glycemic control with insulin aspart // *Diabetes Care*. — 1999. — Vol. 22. — P. 801–805.
29. Lindholm A. New insulins in the treatment of diabetes mellitus // *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* — 2002. — Vol. 16. — P. 475–492.
30. Bode B. et al. Efficacy, safety and pump compatibility of Insulin aspart used in continuous Subcutaneous Insulin Infusion therapy in patients with type 1 diabetes // *Diabetes Care*. — 2001. — Vol. 24. — P. 69–72.
31. Howard A., Faradji W., Bonner-Weir S., Lipes M. A. Metabolic decompensation in pump users due to lispro insulin precipitation // *BMJ*. — 2002. — Vol. 324. — P. 1253.

32. Fath M., Danne T., Biester T. et al. Faster-acting insulin aspart provides faster onset and greater early exposure vs insulin aspart in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus // *Pediatr Diabetes*. — 2017. — Vol. 18. — P. 903–910.
33. Bode B., Iotova V., Kovarenko M. et al. Efficacy and safety of fast-acting insulin aspart compared with insulin aspart, both in combination with insulin degludec, in children and adolescents with type 1 diabetes: The onset 7 Trial // *Diabetes Care*. — 2019. — Vol. 42(7). — P. 1255–1262. <https://doi.org/10.2337/dc19-0009>.
34. Mathieu C., Hollander P., Miranda-Palma B., et al.; NN1250–3770 (BEGIN: flex T1) trial investigators. Efficacy and safety of insulin degludec in a flexible dosing regimen vs insulin glargine in patients with type 1 diabetes (BEGIN: flex T1): a 26-week randomized, treat-to-target trial with a 26-week extension // *J. Clin. Endocrinol. Metab*. — 2013. — Vol. 98(3). — P. 1154–1162.
35. Biester T., Blaesig S., Remus K. et al. Insulin degludec's ultra-long pharmacokinetic properties observed in adults are retained in children and adolescents with type 1 diabetes // *Pediatr Diabetes*. — 2014. — Vol. 15. — P. 27–33.
36. Thalange N., Deeb L., Iotova V. et al. Insulin degludec in combination with bolus insulin aspart is safe and effective in children and adolescents with type 1 diabetes // *Pediatr. Diabetes*. — 2015. — Vol. 16. — P. 164–176.
37. Cavan D., Diogo da Rocha Fernandes J., Huang Y., Makaroff L. Access to medicines and supplies for people with diabetes. A global survey on patients' and health professionals' perspective. [www.idf.org/accesstomedicine](http://www.idf.org/accesstomedicine).
38. McKnight J. A., Wild S. H., Lamb M.J.E., Cooper M. N., Jones T. W. et al. Glycaemic control of Type 1 diabetes in clinical practice early in the 21st century: an international comparison // *Diabet. Med.* — 2015. — Vol. 32. — P. 1036–1050.

## Эффективность инсулинотерапии у детей с сахарным диабетом 1 типа в Украине согласно данным реестра больных

Е. В. Глоба, Н. Б. Зелінская

Украинский научно-практический центр эндокринной хирургии, трансплантации эндокринных органов и тканей МЗ Украины, Киев

**Вступление.** В последнее время внедрение инсулиновых аналогов в клиническую практику позволило оптимизировать терапевтические схемы и режимы инсулинотерапии у пациентов с сахарным диабетом (СД) 1 типа. Их преимущества заключаются в большей продолжительности и беспиковости действия пролонгированных аналогов инсулина и в более быстром наступлении эффекта ультракоротких аналогов инсулина при меньшей вариативности их действия.

**Цель работы** — провести анализ гликемического контроля у детей с сахарным диабетом 1 типа в Украине, которые применяли традиционную базис-болюсную инсулинотерапию и помповую инсулинотерапию (ПИТ), а также частоты использования разных видов инсулина в 2018 г.

**Материалы и методы.** Проведен анализ гликемического контроля у 9283 детей с СД 1 типа в Украине разного возраста и продолжительности заболевания, которые применяли традиционную базисно-болюсную инсулинотерапию и помповую инсулинотерапию (ПИТ), также изучена частота использования различных видов инсулина в 2018 году по данным реестра детей, больных СД. Состояние гликемического контроля оценивали с помощью гликированного гемоглобина (HbA1c). По возрастному критерию детей с СД 1 типа разделили на четыре группы: в первую группу включили детей в возрасте до 5 лет, во вторую — в возрасте 6–10 лет, в третью — в возрасте 11–14 лет, в четвертую — в возрасте 15–17 лет. По продолжительности СД детей также разделили на четыре группы: 1-я — те, кто болел менее 1 года, 2-я — 1–5 лет, 3-я — 6–9 лет, 4-я — 10 лет и более.

**Результаты и обсуждение.** Согласно данным реестра, в 2018 г. в Украине средний уровень HbA1c у детей с СД 1 типа был неудовлетворительным и составил в среднем  $(8,80 \pm 2,01)$  %. Доля детей, которые имели идеальный или оптимальный гликемический контроль ( $HbA1c < 7,5$  %), составила 28,15 %, субоптимальный гликемический контроль (7,6–9,0 %) — 34,5 %, гликемический контроль высокого риска ( $> 9,1$  %) — 37,35 %. Анализ зависимости уровня HbA1c от возраста пациента и продолжительности СД 1 типа выявил, что наиболее неудовлетворительные показатели HbA1c регистрировали у детей подросткового возраста (особенно в группе 15–17 лет), а также в случае продолжительности СД до 1 года (что связано с высоким уровнем HbA1c во время манифестации заболевания), а в дальнейшем — при более высокой продолжительности заболевания (особенно в группе с длительностью заболевания  $\geq 10$  лет), ( $p < 0,01$ ). У детей, находящихся на ПИТ (264, или 2,84 % от общего количества детей с СД 1 типа), уровень HbA1c был статистически значимо ниже ( $(7,97 \pm 1,48)$  %), чем у детей, которые применяли традиционную базис-болюсную инсулинотерапию ( $(8,82 \pm 2,01)$  %,  $p < 0,01$ ). Анализ использования разных видов инсулинов показал, что в Украине чаще всего применяют человеческий инсулин короткого действия и инсулины средней продолжительности действия ( $> 50$  %).

**Выводы.** Широкое применение аналогов инсулина короткого и длительного действия, а также ПИТ может создать предпосылки для улучшения гликемического контроля у детей с СД 1 типа в Украине.

**Ключевые слова:** сахарный диабет 1 типа, реестр, инсулинотерапия, гликированный гемоглобин.

## The effectiveness of insulin therapy in children with type 1 diabetes in Ukraine according to the register of patients

E. V. Globa, N. B. Zelinska

Ukrainian Scientific and Practical Center for Endocrine Surgery, Transplantation of Endocrine Organs and Tissues of the Ministry of Health of Ukraine, Kyiv

**Introduction.** Recently, the implementation of insulin analogues into clinical practice has made it possible to optimize therapeutic regimens and regimens of insulin therapy in patients with type 1 diabetes mellitus (DM). Their advantages are manifested in a longer duration and peak-free action of prolonged-acting insulin analogues or in a more rapid onset of the effect of ultrashort insulin analogues, with less variability in their action.

**Aim** – to analyze glycemic control in children with type 1 DM in Ukraine, who used the traditional basic-bolus insulin therapy and continuous subcutaneous insulin infusion (CSII), as well as the frequency use of different types of insulin in 2018.

**Materials and methods.** The analysis of glycemic control in 9283 children with type 1 DM in Ukraine in different age groups and duration of the disease, who used traditional basic-bolus insulin therapy and CSII was done. We also studied the frequency of use of various types of insulin in 2018 according to the registry of children with DM. The glycemic control was assessed using glycated hemoglobin (HbA1c).

**Results and discussion.** According to the registry data in 2018, in Ukraine the average HbA1c level in children with type 1 DM was unsatisfactory ( $8.8 \pm 2.01$ ) %. When analyzing the dependence of the HbA1c level on the patient's age and the duration of type 1 DM, it was proved that the most unsatisfactory HbA1c level was recorded in adolescent children (especially in the group of 15–17 years old), as well as in the case of DM duration up to 1 year (which is associated with high HbA1c during the onset of the disease), and later – with a longer duration of the disease (especially in the group with a duration of  $\geq 10$  years), ( $p < 0.01$ ). Among children who used CSII ( $n = 264$  or 2.84 % of the total number of children type 1 DM), the level of HbA1c was significantly lower ( $7.97 \pm 1.48$ ) % vs children who used the traditional basic-bolus insulin therapy ( $8.82 \pm 2.01$ ) % ( $p < 0.01$ ). Analysis of the use of various types of insulins showed that regular short-acting insulin and NPH insulins are most often used in Ukraine ( $> 50$  %).

**Conclusions.** The introduction of wider use of short- and long-acting insulin analogues, as well as CSII, may create preconditions for improving glycemic control in children with type 1 DM in Ukraine.

**Key words:** diabetes mellitus type 1, register, insulin therapy, HbA1c.