

© Коллектив авторов, 2010

Э.Т. Мангжиева, С.С. Паунова, В.В. Смирнов, С.А. Кириллина

СОВРЕМЕННЫЕ ТЕХНИЧЕСКИЕ ДОСТИЖЕНИЯ ИНСУЛИНОТЕРАПИИ САХАРНОГО ДИАБЕТА У ДЕТЕЙ

Кафедра детских болезней лечебного факультета ГОУ ВПО РГМУ им. Н.И. Пирогова Росздрава, Москва

В статье авторы объединили и систематизировали современные данные о лечении больных сахарным диабетом (СД). Большое внимание уделяется технологиям контроля и особенностям введения аналогов инсулина детям с СД. Помповая инсулиноterapia является наиболее эффективной для контроля гликемии и улучшения качества жизни пациентов, особенно младшей возрастной группы.

Ключевые слова: дети, сахарный диабет, инсулиновая помпа, помповая инсулиноterapia, качество жизни.

Authors united and systematized in this article current data about management of patients with diabetes mellitus (DM). They give much of attention to techniques of DM control and to peculiarities of insulin analogues usage in children with DM. Insulin pump usage is more effective way of glycemia control and can improve patient's life quality, especially in younger children.

Key words: children, diabetes mellitus, insulin pump, pump insulin therapy, life quality.

Многочисленные проспективные исследования свидетельствуют о неуклонном нарастании распространенности сахарного диабета (СД) среди популяции людей независимо от возраста, пола и национальности [1, 2]. Так, S. Wild et al. [3] предполагают нарастание распространенности СД с 2,8% в 2000 г. до 4,4% в 2030 г. При этом общее количество больных СД, по мнению авторов, должно увеличиться с 171 млн в 2000 г. до 366 млн в 2030 г.

Постановлением правительства РФ № 715 от 1 декабря 2004 г. СД (код по МКБ 10 – E10–E14) относится к категории социально значимых болезней, что подразумевает обеспечение больных бесплатной или льготной медико-социальной помощью [4].

Ежегодно на лечение одного больного СД типа 1 (СД1) (включая амбулаторную и стационарную помощь) в разных странах расходуется в среднем от 300 (Индия) до 10 000 долларов (США) [5]. Лечение больных СД типа 2 (СД2) также требует выработки новых алгоритмов наблюдения и лечения [6, 7]. По экономическим подсчетам

J. Caro [8], стоимость лечения одного больного СД2 длительностью более 10 лет составляет без осложнений 10 тыс \$ США в год, при наличии макроангиопатий – 25 тыс \$ США в год, при наличии микро- и макроангиопатий – 40 тыс \$ США в год.

Очевидно, что социально-экономический ущерб, наносимый обществу этим заболеванием, весьма значителен. Это создает мощный медико-социальный и финансовый стимул для разработки новых методов лечения СД, таких как пересадка β -клеток, иммуномодуляция, клеточная терапия для сохранения остаточной функции β -клеток, создание неинъекционных форм инсулина и др. Однако несмотря на стремительное развитие высоких технологий в лечении СД, адекватная инсулиноterapia пока остается единственным эффективным способом контроля гликемии у детей и взрослых [9].

В педиатрической практике чаще встречается СД1, однако в последнее десятилетие появляется все больше данных, свидетельствующих об увеличении числа детей, больных СД2 [10–13].

Контактная информация:

Мангжиева Элеонора Тавановна – к. м. н., доц. каф. детских болезней лечебного факультета ГОУ ВПО РГМУ им. Н.И. Пирогова Росздрава

Адрес: 117997 г. Москва, ул. Островитянова, 1

Тел.: (495) 237-05-50, E-mail: maneleonora@yandex.ru

Статья поступила 2.07.10, принята к печати 16.08.10.

По данным Mohamadi A и Cooke DW [14], 45% новых случаев СД в детской популяции представлены СД2, что связано, по мнению авторов, с нарастанием ожирения у детей и подростков в США.

Основным метаболическим нарушением при СД любого типа является гипергликемия, приводящая, в первую очередь, к микро- и макроангиопатическим осложнениям (нефропатии, ретинопатии, поражениям сердца и сосудов), полинейропатии, что значительно ухудшает качество жизни и приводит к ранней инвалидизации больных и высокой летальности. В литературе существует термин «глюкотоксичность», подчеркивающий значимость гипергликемии в развитии указанных осложнений болезни [15].

Одним из основных принципов сохранения нормального качества жизни и отдаления осложнений СД у больного любого возраста после подтверждения диагноза и подбора дозы инсулина является качественный контроль уровня гликемии.

Раннее адекватное назначение инсулинотерапии позволяет не только продлить выработку собственного инсулина, но и улучшить тем самым контроль за метаболическими нарушениями, свойственными для больных СД, и отдалить наступление тяжелых последствий болезни.

Ряд достижений в области фармакологии, лабораторных технологий и медицинской техники позволили существенно улучшить и персонализировать мониторинг больных СД.

Создание аналогов инсулина ультракороткого действия (первый из которых был Лизпро) позволило более точно и эффективно контролировать постпрандиальную гипергликемию и не допускать развитие гипогликемии в перерывах между приемами пищи [16].

Разработка системы постоянного мониторинга глюкозы CGMS (Continuous Glucose Monitoring System) способствовала усовершенствованию систем контроля уровня глюкозы крови. Измерение сахара крови через регулярные короткие промежутки времени (1–10 мин) в течение нескольких дней с использованием глюкосенсора и монитора позволяет выявить скрытые отклонения гликемии (особенно, гипогликемии), которые не всегда возможно уловить с помощью стандартных тест-полосок, что необходимо для коррекции сахароснижающей терапии и подбора индивидуальной программы введения инсулина, особенно у детей [17].

Созданы, но из-за дороговизны широко не используются неинвазивные методы определения уровня глюкозы в крови (чрезкожный ионофорез молекул глюкозы в гелевый диск в виде наручных часов).

Однако, несмотря на все инновации в контроле гликемии, определение гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) до сих пор считается «золотым стандартом» оценки эффективности лечения СД и

риска развития, в первую очередь, микрососудистых осложнений [18–22].

Принципиально новым и прогрессивным шагом в лечении СД стали аппараты для непрерывного подкожного введения инсулина – инсулиновые помпы (ИП) [23, 24]. За четверть века из громоздких машин, располагающихся в рюкзаке за спиной, ИП превратились в изящные маленькие устройства, помещающиеся на ладони.

Активное применение ИП было начато в 80-х годах XX века. С появлением аналогов инсулина ультракороткого действия Лизпро и Аспарт помповая инсулинотерапия (ПИТ) заняла ведущее место среди всех видов лечения СД [16]. ИП были созданы, в первую очередь, для больных СД1. В настоящее время существует опыт применения ПИТ у больных СД2. Пилотные исследования были проведены Wolff-McDonagh P. и соавт. [25] в Robert Morris University у 15 взрослых пациентов с плохо контролируемым СД2. Показано, что на фоне ПИТ у больных значительно снизился уровень HbA_{1c} через 3, 6 и 12 месяцев от начала исследования, существенно уменьшились индекс массы тела и необходимая доза базального инсулина. Стоимость ПИТ была, в целом, сопоставима с изначальными затратами на сахароснижающие препараты и базальный инсулин.

К настоящему времени на ПИТ находится все больше больных во всем мире. Основными показаниями к назначению ПИТ являются феномен «утренней зари» (dawn phenomenon), частые гипогликемии, хроническая передозировка инсулина (синдром Сомоджи), плохой контроль гипергликемии [26].

В педиатрической практике ПИТ применяется более 20 лет [27]. Использование аналогов инсулина ультракороткого действия существенно улучшило контроль гликемии больных СД, находящихся на ПИТ [28].

Клинические результаты проспективного (с 1997 г.) исследования группы первых пациентов (161 человек в возрасте от 18 мес до 18 лет) Педиатрического Диабетического Центра, начавших ПИТ с использованием ультракороткого инсулина Лизпро, показали статистически достоверное снижение среднего уровня HbA_{1c} на 0,6–0,7% после 12 месяцев ПИТ во всех возрастных группах. Этот уровень HbA_{1c} сохранялся и на заключительном визите – через 32 ± 9 мес после начала ПИТ [29].

В последние годы появляется все больше данных о многоцентровых рандомизированных исследованиях по изучению эффективности и безопасности ПИТ у детей [28, 30, 31].

Анализ результатов исследования эффективности 2-летнего применения ИП у 1086 детей и подростков, страдающих СД1, из 30 центров в 17 странах Европы (European PedPump Study (Round 2)) убедительно показал более низкий средний уровень HbA_{1c} ($8,0 \pm 1,3\%$) по сравнению с таковым

(8,6%) у 3805 детей и подростков, получавших стандартную инсулинотерапию [32].

Коллективом исследователей Института детской эндокринологии ЭНЦ РАМН в 2008 г. опубликованы результаты 4-летнего опыта клинического использования ИП. За это время на ПИТ было переведено 98 пациентов с СД1 в возрасте от 2,5 до 38 лет и длительностью СД от 0,5 до 24 лет. Средний уровень HbA_{1c} этих пациентов в начале исследования составлял $9,24 \pm 2,09\%$ (5,6–14,7%). Контрольное исследование HbA_{1c} проводилось через 3, 6, 12, 24, 36 и 48 месяцев после перевода на ПИТ. Уровень HbA_{1c} уже через 3 мес снизился на 0,7% от исходного. Последующие результаты свидетельствовали об устойчивой тенденции к снижению этого показателя. Также было доказано, что при использовании ИП происходило существенное уменьшение и амплитуды гликемических колебаний, что особенно важно для предотвращения развития сосудистых осложнений. У большинства пациентов уменьшилась суточная доза инсулина после перевода на ИП. При этом базисная доза инсулина (количество единиц инсулина в час) после завершения коррекции режимов введения изменялась в течение суток 3–6 раз ($4,5 \pm 1,2$). Ни у одного из пациентов не отмечалось тяжелых гипогликемических состояний в покое и при физических нагрузках. Кожная реакция в местах введения

катетера в виде небольшой гиперемии, исчезавшей спустя несколько часов после смены места введения, наблюдалась у 6 больных. Воспалительных изменений кожи и подкожной клетчатки в местах введения катетера не было. Сами пациенты отмечали ряд несомненных преимуществ ИП (отсутствие ежедневных многократных инъекций инсулина; более ровную гликемию в ночное время с уменьшением риска ночных гипогликемий; большую гибкость режима дня и улучшение качества жизни; удобство при физических нагрузках). За 4 года наблюдений кетоацидоз выявлен у 16 больных в результате некомплаентности пациента, с грубым нарушением диеты, без соответствующей коррекции дозы инсулина (один больной), небрежности обращения с выпадением катетера (5 больных), технической неисправности ИП (3 больных) и тромбирования катетера (7 больных) [33].

Очевидные преимущества ПИТ приводят к стремлению педиатров шире использовать этот вид введения инсулина у самых маленьких пациентов. В августе 2000 г. в бюллетене Arkansas Childrens Hospital был описан опыт использования ИП у 10-дневного ребенка с неонатальным диабетом. Специалистам удалось стабилизировать гликемию на уровне, близком к физиологическому. Ребенок хорошо прибавлял в весе и готовился к выписке домой [34].

Несколько позже в литературе стали появляться сведения о широком применении ПИТ у детей первых лет жизни [35, 36].

Таким образом, данные зарубежных клинических исследований и отечественной клинической практики указывают на высокую эффективность и безопасность применения ПИТ в сочетании с использованием ультракоротких аналогов инсулина.

Однако полноценное функционирование ИП невозможно без соответствующей подготовки самого пациента.

Перед проведением исследований в Институте детской эндокринологии ЭНЦ РАМН (2008 г.) все пациенты проходили индивидуальное обучение по управлению ИП в течение 3 дней с последующими дополнительными занятиями, направленными на углубление и совершенствование знаний и навыков работы [33].

В литературе появляются сведения о создании образовательных программ на основе компьютерных технологий. Программа «Insulet's OmniPod (R) Interactive Training», разработанная 126 специалистами из Pittsburgh, дает пациенту возможность вначале работать с виртуальной ИП, имитируя возможные непредусмотренные ситуации. Преимуществом этой программы является также принцип обратной связи, с помощью которого пациент проходит своего рода «экзамен» по управлению ИП и качественному самоконтролю СД [37].

Сегодня наиболее известны из представленных ИП на российском рынке ИП DANA компании Sooil, Accu-Chek компании Roche и Medtronic компании Medtronic MiniMed.

Принцип действия всех ИП, в целом, одинаков. Из резервуара, в который помещается инсулин ультракороткого действия через катетер и канюлю, расположенную под кожей, в организм человека подается определенная, заранее запрограммированная доза лекарственного препарата. Когда инсулин заканчивается (через 3–7 дней), емкость вновь наполняют лекарственным препаратом. Пульт дистанционного управления помогает управлять прибором на расстоянии.

Одной из самых современных и перспективных разработок в области создания аппаратов для непрерывного подкожного введения инсулина является ИП корейской фирмы Sooil DANA Diabecare II.

ИП DANA Diabecare® серии S представляет собой компактное электромеханическое устройство для непрерывного введения инсулина в подкожную жировую клетчатку.

ИП обеспечивает болюсное введение инсулина (перед приемами пищи) и с различной базальной скоростью (от 0,1 до 16 ЕД в час) в течение суток. Имеется возможность установки временного базального уровня длительностью 12 ч для подачи инсулина при физической нагрузке,

каком-либо заболевании, менструации или стрессе. Базальную скорость введения инсулина можно программировать на каждый час с шагом 0,01 ЕД, что особенно важно для детей младшего возраста. Количество возможных базальных профилей составляет 24 (на каждый час суток). Инсулин базальной дозы высвобождается один раз в 4 мин. Время введения болюсной дозы инсулина 1 ЕД составляет 12 с. Использование таких минимальных интервалов времени позволяет более точно симулировать нормальную секрецию поджелудочной железы. Минимальный объем болюсной дозы составляет 0,05 ЕД (дети), максимальный объем – 80 ЕД. Виды болюсного введения: стандартный, двойной и расширенный. Объем болюсной дозы можно устанавливать и, соответственно, сохранять в памяти для каждого приема пищи (завтрак, обед и ужин), что позволяет пациенту вести более свободный образ жизни. Болюсную дозу можно изменить непосредственно перед подачей, а также по мере необходимости отменить базальное введение инсулина в момент подачи болюсной дозы. Имеется возможность ограничения максимальной базальной скорости введения инсулина, максимального объема болюсной дозы и максимальной суточной дозы потребления инсулина, используя режим программирования.

Уникальное меню программирования предоставляет возможность применения различных режимов введения инсулина для наилучшего выбора характера инсулинотерапии в соответствии с возрастом пациента, состоянием его здоровья, его возможностями и стилем жизни.

Наличие разнообразных инфузионных наборов с возможностью отсоединения катетера от канюли, с полимерной канюлей либо с иглой из высококачественной стали, с различным углом и глубиной введения, различной длиной катетера позволяют выбрать оптимальное сочетание для каждого пациента независимо от возраста.

Небольшие размеры и вес ИП (самая легкая ИП в мире на сегодняшний день – 60 г) облегчают ее постоянное использование. Наличие дополнительных аксессуаров в комплекте поставки выгодно отличает ИП от других аналогов. Водонепроницаемость, согласно стандарту IPX8, позволяет не снимать ИП перед принятием душа или занятиями водными видами спорта. Этот стандарт подразумевает, что ИП остается водонепроницаемой при погружении ее на глубину 2,44 м в течение 24 ч, при погружении на глубину 3,66 м – 3 мин. При возникновении различных неотложных ситуаций (заканчивается инсулин в резервуаре или подходит к концу срок работы батареи) ИП подает звуковые сигналы и информирует пользователя об этом на дисплее путем применения соответствующих символов. Большой жидкокристаллический графический дисплей с функцией подсветки и энергосбережения (автоматически выключается при отсутствии активности)

тический переход в режим сбережения электроэнергии через 1 мин после прекращения использования), удобная функциональная клавиатура с возможностью блокировки, простое в использовании русифицированное меню с иконками (картинками) облегчают работу с ИП. Встроенная память позволяет сохранять до 2500 параметров (общая суточная доза, болюсные дозы последних заливок инсулина, определения уровня глюкозы в крови, количество углеводов в пище), в том числе и до 100 чрезвычайных ситуаций (параметры чрезвычайных ситуаций доступны только лечащему врачу или специалисту службы технической поддержки, использующих специальный PIN код). Имеется возможность посмотреть время последнего введения болюсной дозы и таким образом скорректировать инсулинотерапию. ИП DANA Diabecare[®] соответствуют стандарту электробезопасности IEC 60601-1, а также европейскому стандарту CE и стандарту США FDA. Наличие двух форматов времени (12 ч и 24 ч) позволяет выбирать удобный для себя формат. Технология Blue Tooth обеспечивает беспроводную связь с периферическими объектами, давая возможность пользователю применить дистанционный пульт управления или синхронизировать данные о режиме инсулинотерапии с компьютером. Существует возможность временного отключения ИП при возникновении гипогликемических ситуаций для замены инсулинового резервуара или батареи. ИП функционирует от одной литиевой батареи на 3,6 В со сроком работы 8–12 недель. Гарантия на ИП DANA Diabecare[®] составляет 4 года.

Уникальная функция автоматического подбора доз, встроенная в ИП DANA Diabecare[®] серии S,

помогает специалисту наиболее точно подобрать и рассчитать необходимую суточную дозу инсулина и выстроить оптимальную матрицу базального профиля, исходя из индивидуальных особенностей течения заболевания у пациента.

В ИП DANA Diabecare[®] серии S заранее запрограммированы 4 усредненных базальных профиля, которые можно выбрать для начала подбора оптимального базального профиля (матрица прямого равномерного профиля, матрицы для детей до 5 лет, от 6 до 11 лет и для взрослых).

Вышеперечисленные достоинства ИП DANA Diabecare[®] фирмы Sooil (Корея) позволяют рассматривать ее, как один из перспективных аппаратов, который найдет в ближайшем будущем широкое применение в лечении СД независимо от возраста пациента.

В заключение следует отметить, что, несмотря на стремительное развитие высоких медицинских технологий, единого подхода к лечению, идеального для каждого пациента, не существует. Разработка новых аналогов инсулина и способов их введения является основной задачей специалистов, в первую очередь, в педиатрической практике. Новым шагом в развитии качественного контроля гликемии у больных СД явилось создание аппарата, объединяющего глюкозовый сенсор и ИП в единое целое (смарт-помпа) [38]. Однако наиболее перспективным представляется дальнейшее изучение патогенеза СД у детей с позиций геномики, протеомики и биоинформатики, так как имеет прикладное значение, помогая выработать оригинальные методы предупреждения развития и коррекции осложнений этого заболевания.

ЛИТЕРАТУРА

1. King H, Aubert R, Herman W. Global Burden of Diabetes, 1995–2025 Prevalence, numerical estimates, and projections. *Diabetes Care*. 1998; 21 (9): 1414–1431.
2. Dejkhamron P, Menon R, Sperling M. Childhood diabetes mellitus: Recent advances & future prospects. *Indian J. Med. Res.* 2007; 125: 231–250.
3. Wild S et al. Global Prevalence of Diabetes, estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care*. 2004; 27 (5): 1047–1053.
4. Правительство Российской Федерации, Постановление от 1 декабря 2004 г. № 715 об утверждении перечня социально значимых заболеваний и перечня заболеваний, представляющих опасность для окружающих.
5. Meltzer D, Egleston B, Stoffel D, Dasbach E. Effect of future costs on cost-effectiveness of medical interventions among young adults: the example of intensive therapy for type 1 diabetes mellitus. *Med Care*. 2000; 38: 679–685.
6. Zuhri-Yafi MI, Brosnan PG, Hardin DS. Treatment of type 2 diabetes mellitus in children and adolescents. *J. Pediatr. Endocrinol. Metab.* 2002; Suppl 1: 541–546.
7. Mohamadi A, Cooke D. Type 2 diabetes mellitus in children and adolescents. *Adolesc. Med. State Art. Rev.* 2010; 21 (1): 103–119.
8. Caro JJ, Ward AJ, O'Brien JA. Lifetime costs of complications resulting from type 2 diabetes in the U.S. *Diabetes Care*. 2002; 25 (3): 476–481.
9. Verrotti A, Chiuri RM, Blasetti A et al. Treatments options for paediatric diabetes. *Expert Opin Pharmacother*, 2010: 29 [Epub ahead of print].
10. Rosenbloom AL, Joe JR, Young RS, Winter WE. Emerging epidemic of type 2 diabetes in youth. *Diabetes Care*. 1999; 22 (2): 345–354.
11. Rosenbloom AL. Increasing incidence of type 2 diabetes in children and adolescents: treatment considerations. *Paediatr Drugs*. 2002; 4 (4): 209–221.
12. Haines L, Wan KC, Lynn R et al. Rising incidence of type 2 diabetes in children in the U.K. *Diabetes Care*. 2007; 30 (5): 1097–1101.
13. Phillips J, Phillips PJ. Children get type 2 diabetes too. *Aust Fam. Physician*. 2009; 38 (9): 699–703.
14. Mohamadi A, Cooke DW. Type 2 diabetes mellitus in children and adolescents. *Adolesc. Med. State Art. Rev.* 2010; 21 (1): 103–119.
15. Rolla A. The pathophysiological basis for intensive insulin replacement. *International Journal of Obesity*. 2004; 28 (Suppl 2): S3–S7.
16. Couper J, Prins J. Recent advances in therapy of diabetes. *MJA*. 2003; 179 (8): 441–447.
17. Ludvigsson J, Haas R. Continuous subcutaneous glucose monitoring improved metabolic control in pediatric patients. *Pediatrics*. 2003; 111: 933–938.
18. White NH, Cleary PA, Dahms W et al. Beneficial effects of intensive therapy of diabetes during adolescence: outcomes after conclusion of the Diabetes Control and Complications Trial (DCCT). *Diabetes Control and Complications Trial (DCCT)/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications. J. Pediatr.* 2001; 139:1923–1927.
19. Saul N, Maryniuk MD. Using the glycemic index in

diabetes management. *Am. J. Nurs.* 2010; 110 (7): 68–69.

20. Effects of Medical Therapies on Retinopathy Progression in Type 2 Diabetes The ACCORD Study Group and ACCORD Eye Study Group. *N. Engl. J. Med.* 2010; 363: 233–244.

21. *Giugliano D, Ceriello A, Esposito K.* Glucose metabolism and hyperglycemia. *Am. J. Clin. Nutr.* 2008; 87 (1): 217S–222S.

22. *Dailey G.* Assessing glycemic control with self-monitoring of blood glucose and hemoglobin A(1c) measurements. *Mayo. Clin. Proc.* 2007; 82 (2): 229–235.

23. *Kadish A.* A servomechanism for blood sugar control. *Biomed. Sci. Instrum.* 1963; 1:171–176.

24. *Bittar EE.* Insulin and the sodium pump of the Maia muscle fibre. *Nature.* 1967; 214 (5089): 726–727.

25. *Wolff-McDonagh P, Kaufmann J, Foreman S et al.* Using Insulin Pump Therapy in Poorly Controlled Type 2 Diabetes. *Diabetes Educ.* 2010; 22 [Epub ahead of print].

26. *Kapellen TM, Heidtmann B, Bachmann J et al.* Indications for insulin pump therapy in different age groups-an analysis of 1,567 children and adolescents. *Diabet Med.* 2007; 24: 836–842.

27. *Tamborlane WV, Sherwin RS, Genel M, Felig P.* Reduction to normal of plasma glucose in juvenile diabetics by subcutaneous administration of insulin with a portable infusion pump. *N. Engl. J. Med.* 1979; 300: 573–578.

28. *Weinzimer SA, Ternand C, Howard C et al.* A randomized trial comparing continuous subcutaneous insulin infusion of insulin aspart versus insulin lispro in children and adolescents with type 1 diabetes. *Diabetes Care.* 2008; 31(2): 210–215.

29. *Ahern JH, Boland EA, Doane R et al.* Insulin pump therapy in pediatrics: a therapeutic alternative to safely lower therapy HbA1c levels across all age groups. *Pediatric Diabetes.* 2002; 3: 10–15.

30. *Wilson DM, Buckingham BA, Kunselman EL et al.* A two-center randomized controlled feasibility trial of insulin pump therapy in young children with diabetes. *Diabetes Care.* 2005; 28: 15–19.

31. *Fox LA, Buckloh LM, Smith SD et al.* A randomized controlled trial of insulin pump therapy in young children with type 1 diabetes. *Diabetes Care.* 2005; 28: 1277–1281.

32. *Danne T, Mortensen HB, Hougaard P et al.* For the Hvidore study group on childhood diabetes Persistent differences among centers over 3 years in glycemic control and hypoglycemia in a study of 3,805 children and adolescents with type 1 diabetes from the Hvidore study group. *Diabetes Care.* 2001; 24: 1342–1347.

33. *Петеркова В.А., Кураева Т.Л., Емельянов А.О.* Помповая инсулинотерапия в педиатрической практике. *Педиатрия.* 2008; 87 (5): 45–50.

34. <http://insulin-pumpers.org/pkids/youngest2.shtml>

35. *Olinder AL, Kernell A, Smide B.* Treatment with CSII in two infants with neonatal diabetes mellitus. *Pediatr Diabetes.* 2006; 7 (5): 284–288.

36. *Weinzimer SA, Swan KL, Sikes KA, Ahern JH.* Emerging evidence for the use of insulin pump therapy in infants, toddlers, and preschool-aged children with type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes.* 2006; 7 (Suppl 4): 15–19.

37. *Sirotnin SV, George CJ.* Computer-Aided Learning in Insulin Pump Training. *J. Diabetes Sci. Technol.* 2010; 4 (4): 1022–1026.

38. *Alsaleh FM, Smith FJ, Keady S, Taylor KM.* Insulin pumps: from inception to the present and toward the future. *Clin. Pharm. Ther.* 2010; 35 (2): 127–138.