

© Коллектив авторов, 2006

*Н.В. Болотова, С.А. Харламов, Е.И. Волчанский, С.А. Емельянова*

### РОЛЬ АНАЛОГОВ ИНСУЛИНА В ПРОФИЛАКТИКЕ МАКРОСОСУДИСТЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ ТИПА 1

Саратовский государственный медицинский университет,  
ГУЗ Волгоградская областная детская клиническая больница, РФ

В статье, посвященной изучению гемодинамики у детей и подростков с СД 1 типа, отражена роль влияния аналогов инсулина на состояние сосудистого тонуса и кровообращения, вследствие улучшения компенсации углеводного обмена, что является профилактикой макрососудистых осложнений.

Article is dedicated to circulation study in children and adolescents with diabetes mellitus type I and studies influence of insulin analogs upon vascular tone and circulation state trough improvment of carbohydrate metabolism compensation. Vechich is the base of macrovascular complications prophylaxis.

Сахарный диабет (СД) является одной из наиболее актуальных медико-социальных проблем современного общества, что связано с прогрессирующим увеличением числа больных, а также ростом их ранней инвалидизации [1].

Основной причиной смерти больных СД до применения инсулина были коматозные состояния (47,7%), а затем только следовали сосудистые поражения (22,6%). Инсулинотерапия изменила это соотношение, в результате чего на первое место вышли поздние осложнения диабета – в основном микро- и макроангиопатии. При использовании современных методов лечения смертность детей при СД типа 1 (СД1) составляет 0,3 – 0,4 на 100 тыс населения [2].

При диабетической микроангиопатии (МИАП) в сосудистой стенке наблюдаются изменения, сходные с изменениями при диффузных заболеваниях соединительной ткани: утолщение базальной мембраны, накопление в интерстиции гликопротеидов, интерстициальный фиброз. Часто МИАП приводит к несостоятельности коллатерального кровообращения нервной системы, возникающей при СД. При МИАП затронуты все звенья цепи микроциркуляции: артериолы, капилляры, вены, межсосудистые анастомозы [3].

Большинство больных СД погибают от сердечно-сосудистых осложнений, при этом ишемическая болезнь сердца (ИБС) занимает среди причин

смерти лидирующие позиции, поэтому информация о состоянии сосудистого русла чрезвычайно важна, а поиск методов улучшения гемодинамики не теряет своей актуальности [4].

После завершения клинического исследования ДССТ стало очевидно, что компенсация углеводного обмена является одним из основных способов профилактики осложнений СД. В ДССТ снижение уровня HbA<sub>1c</sub> с 9% до 7% привело к снижению риска развития ретинопатии на 63%, нефропатии – на 54%, нейропатии – на 60%.

Таким образом, согласно рекомендациям Американской диабетической ассоциации (АДА), терапевтические цели для пациентов с СД – это снижение HbA<sub>1c</sub> < 7,5%. Более жесткие терапевтические цели предложены European Diabetes Policy Group (1998) для пациентов с СД1: HbA<sub>1c</sub> 6,1–7,5%, гликемия натощак 5,1 – 6,5 ммоль/л, через 2 ч после еды – 7,6 – 9,0 ммоль/л, перед сном – 6,0 – 7,5 ммоль/л.

Одним из способов достижения данных рекомендаций является создание и внедрение в клиническую практику новых препаратов, обладающих улучшенными фармакокинетическими свойствами. В настоящее время в лечении детей и подростков с СД1 стал широко использоваться инсулин – Гларгин, который на сегодняшний день является единственным аналогом инсулина длительного действия, беспиковый профиль действия которого

в течение 24 ч позволяет максимально имитировать физиологическую базальную секрецию инсулина, что значительно снижает риск гипогликемий и вариабельность концентрации глюкозы в течение суток по сравнению с препаратами человеческого инсулина среднего и длительного действия.

Использование инсулинов короткого действия в режиме многократных инъекций улучшает, но не обеспечивает в полной мере оптимальный метаболический контроль. Решение этой проблемы возможно путем создания и внедрения в практику быстродействующих аналогов инсулина, которые больше соответствуют физиологическому действию гормона.

Цель нашего исследования: на основании изучения сосудистого тонуса и центральной гемодинамики у детей и подростков с СД1 оценить эффективность применения современных инсулинов для ранней профилактики сосудистых осложнений.

#### Материалы и методы исследования

Данное исследование проведено на базе эндокринологического отделения Волгоградской областной детской клинической больницы.

Комплексная оценка центральной гемодинамики, состояния сосудистого тонуса, тканевого кровотока проведена у 90 детей и подростков в возрасте от 6 до 17 лет с СД1.

Оценку центральной гемодинамики проводили на реоплетизмографе РПП 2 – 02 и регистраторе НЕК – F2 со скоростью протяжки ленты 50 мм/с. Для определения точки отсчета амплитуды систолической волны на дифференцированной кривой проводили синхронную регистрацию трансторакальной реограммы, кинетикограммы и ЭКГ.

Изучали основные показатели гемодинамики большого круга кровообращения: ударный объем (УО), минутный объем кровообращения (МОК), общее периферическое сосудистое сопротивление (ОПС), удельное периферическое сопротивление (УПС).

Показатели венозного кровообращения изучали методом окклюзионной плетизмографии. Запись выполняли на электроплетизмоанализаторе ЭМПА 2 – 01.

Для оценки эффективности применения аналогов инсулина дети были разделены на 2 группы: 1-я – 45 больных, получающих монокомпонентные генно-инженерные инсулины (Хумулин НПХ, протафан НМ, Хумулин Р, Актрапид НМ), 2-я – 45 детей, получающих аналоги инсулина (Лантус,

Таблица 1

#### Частота различных изменений показателей гемодинамики у детей и подростков с СД1

Показатели гемодинамики	Число детей и подростков с различными изменениями основных показателей гемодинамики					
	снижение показателей		показатели без изменений		повышение показателей	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
УО, мл	16	17,8	28	31,1	46	51,1 *
МОК, л/мин	16	17,8	28	31,1	46	51,1 *
ОПС, ед.	52	57,8 *	15	16,7	23	25,5
УПС, ед.	60	66,7 *	16	17,8	14	15,5
АТкр., ед.	58	64,5 *	18	20	14	15,5
АТ, ед.	61	67,8 *	18	20	11	12,2
ВД, мм рт. ст.	9	10	31	34,4	50	55,6
ВТ, ед.	30	33,3	6	6,7	54	60 *
ОСК, мл /мин/100 м <sup>3</sup>	52	57,8	4	4,4	34	37,8
КНЛЖ, ед.	61	67,8 *	2	2,2	27	30

\*p < 0,05

Таблица 2

## Показатели системной гемодинамики у детей и подростков с СД1 получающих инсулины НПХ и инсулины короткого действия

Показатели гемодинамики	Нормальные показатели гемодинамики	Средние значения показателей гемодинамики	t	p
САД, мм рт. ст.	105±1,8	99±1,6	3,4	< 0,01
ДАД, мм рт. ст.	63±1,3	57±1,5	3,2	< 0,01
АДср., мм рт. ст.	79±1,1	77±1,4	3,6	< 0,01
УО, мл	32,1±1,1	38,3±1,9	4,1	< 0,01
МОК, л/мин	2,2±0,1	3,0±0,1	3,6	< 0,01
ОПС, ед.	2337±67,3	1891±169,4	5,4	< 0,01
УПС, ед.	32±2,1	26,6±3,1	3,1	< 0,01
АТкр., ед.	327±14,3	254±29,3	4,9	< 0,01
АТ, ед.	1128 36,5	724±68,9	6,1	< 0,01
ВД, мм рт. ст.	9,8±0,1	10,2±1,9	0,5	0,5
ВТ, ед.	14,1±0,5	17,4±1,5	2,6	< 0,01
ОСК, мл /мин/100 м <sup>3</sup>	6,3±0,2	3,8±0,8	7,1	< 0,05
КНЛЖ, ед.	102,1±2,3	74,7±16	5,1	< 0,01

Хумалог, Новорапид). Показатели гемодинамики оценивали в группах через 6 месяцев.

### Результаты

Основные показатели гемодинамики у пациентов с СД1, получающих инсулин НПХ и инсулин короткого действия, представлены в табл. 1.

Изменения УО и МОК у большинства детей оказались достоверно повышенными (51,1%), у остальных – в пределах возрастной нормы (31,1%) и в 17,8% – сниженными. В то же время, показатели ОПС у 52 (57,8%) обследуемых были статистически достоверно сниженными, у 23 (25,5%) – повышенными и в 16,7% – без изменений. УПС в 66,7% случаев было достоверно сниженным, у 17,8% – в норме и 15,5% – повышенным. Показатели артериального тонуса (АТкр.) и артериолярного тонуса (АТ) статистически достоверно были снижены у 64,5% и 67,8% пациентов (в 20% без изменений, повышение АТкр. отмечалось у 15,5% и АТ у 12,2% детей). Изучение показателей венозного звена циркуляции выявило статистически достоверное повышение венозного тонуса (ВТ) у 54 (60%) детей, снижение – в 33,3% и в норме – у 6,7% пациентов. Венозное давление (ВД) у боль-

шинства детей оказалось повышенным (55,6%), в норме – у 34,4% и пониженным – в 10% случаев. Объем скорости кровотока (ОСК) был повышенным у 57,8% обследуемых. Коэффициент нагрузки левого желудочка (КНЛЖ) в 67,8% случаев статистически достоверно был снижен, у 30% – повышен и в 2,2% – в норме.

Численные показатели гемодинамики отражают патологические и адаптационно-компенсаторные механизмы перестройки в замкнутой системе циркуляции у детей и подростков с СД1 (табл. 2).

Результаты исследования показали, что у всех детей и подростков имеют место однонаправленные изменения артерио-венозного звена циркуляции в виде повышения УО (38,3±1,9 мл) и МОК (3,0±0,1 л/мин), снижения АТ (724±68,9 ед.), АТкр. (254±29,3 ед.) и повышение ВТ (17,4±1,5 ед.) на фоне снижения АД (САД, ДАД, АДср.), повышения ВД (10,2±1,9 мм рт. ст.).

Таким образом, для поддержания АД у больных СД1 включается компенсаторный механизм в виде повышения ВТ и ВД, что приводит к увеличению УО, МОК. Повышение УО, МОК следует расценивать как самостоятельный симптом существенно измененной работы миокарда, что должно

Таблица 3

**Показатели гемодинамики у детей и подростков с СД1, получающих монокомпонентные генно-инженерные инсулины и аналоги инсулина**

Показатели гемодинамики	Средние значения показателей 1-я группа n = 45	Средние значения показателей 2-я группа n = 45	t	p
САД, мм рт. ст.	90±1,0	108±1,9	8,6	< 0,01
ДАД, мм рт. ст.	55±1,4	60±1,7	2,3	< 0,01
АДср., мм рт. ст.	74±1,5	80±1,3	3	< 0,01
УО, мл	38,6±2,1	35,4±3,2	0,18	0,9
МОК, л/мин	2,85±0,3	2,6±0,23	0,72	0,3
ОПС, ед.	1887±162	1993±158	0,94	0,4
УПС, ед.	2,7±2,9	2,8±3,0	0,69	0,3
АТкр., ед.	268±34,8	285±22,1	3,6	< 0,01
АТ, ед.	756±45,3	883±65,4	1,9	< 0,05
ВД, мм рт. ст.	10,3±1,8	10±0,9	2,2	0,75
ВТ, ед.	16,85±0,5	14,4±3,1	1,9	< 0,05
ОСК, мл /мин/100 м <sup>3</sup>	3,7±0,9	4,1±1,25	2,2	0,75
КНЛЖ, ед.	73±11,0	82±18	3,6	< 0,01

Таблица 4

**Корреляционная зависимость основных показателей гемодинамики у детей и подростков с СД1, получающих аналоги инсулина и монокомпонентные генно-инженерные инсулины**

	САД	ДАД	АДср.	МОК	ОПС	АТ	ВД	ВТ	ОСК
САД	1,0								
ДАД	0,21	1,0							
АДср.	0,35	0,26	1,0						
МОК	0,01	- 0,01	0,08	1,0					
ОПС	- 0,19	- 0,14	- 0,37	- 0,28	1,0				
АТ	0,55	- 0,10	0,29	- 0,20	- 0,03	1,0			
ВД	0,28	0,23	0,29	- 0,09	- 0,30	0,17	1,0		
ВТ	0,26	0,22	0,14	- 0,2	0,047	0,55	0,41	1,0	
ОСК	- 0,44	- 0,15	- 0,19	0,075	- 0,03	- 0,27	- 0,05	- 0,5	1,0

компенсировать физиологический уровень преднагрузки на миокард. Причиной этого явления можно считать нарушение вегетативной и нейрогуморальной регуляции в работе миокарда при превалирующем гиперсимпатикотоническом тоне.

Представляет существенный интерес изучение особенностей характера гемодинамических изменений при использовании различных видов инсулина.

Проведен сравнительный анализ изменений показателей кровообращения в 2 группах детей: получающих монокомпонентные генно-инженерные инсулины (45 детей) и получающих аналоги инсулина ультрадлительного (Гларгин) и ультракороткого (Аспарт) действия (45 детей) (табл. 3).

Показатели центральной и периферической гемодинамики в группе пациентов, получающих аналоги инсулина, свидетельствовали о достоверном повышении АД (САД, ДАД, АДср.). Существенно увеличились значения АТкр., АТ, ОПС, КНЛЖ, снизились ВТ и ВД, показатели УО и МОК приблизились к норме.

Показатели АТ и АТкр. увеличились у 86 % обследуемых. ВТ и ВД снизились у 31% детей и подростков, у 43% – приблизились к нормальным значениям. ОСК у 36% детей повысился до нормы, у 39% – приблизился к должным величинам. Показатели МОК и УО снизились у 59% детей. Таким

образом, у большинства пациентов, переведенных на аналоги инсулина, статистически достоверно улучшились показатели кровообращения, хотя в целом сохранился гиперсимпатикотонический тип циркуляции (табл. 4).

Отмечаются статистически значимые связи ВТ с АТ и ВД, статистически достоверная отрицательная корреляционная зависимость между ОСК и САД, ВТ, а также между ОПС и АДср.

В группе больных, получающих монокомпонентные генно-инженерные инсулины, выявлено статистически достоверное снижение АТ и АТкр. и, как компенсаторная реакция, повышение ВТ. Выявлено увеличение УО и МОК, что свидетельствует о мобилизации работы аппарата кровообращения и развития гиперсимпатикотонического типа кровообращения как компенсаторного механизма поддержания АД и кровоснабжения органов и систем.

### Выводы

1. У больных СД1 следует оценивать состояние центральной гемодинамики, являющейся основным патогенетическим механизмом развития сердечно-сосудистой патологии.

2. Применение аналогов инсулина способствует нормализации венозного тонуса и венозного давления у 43% детей с СД1, что является основой профилактики макрососудистых осложнений.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Amos A., Me Carty D., Zimmet P. // *Diabetic Medicine*. – 1997. – № 14. – Р. 7–85.  
2. Балаболкин М.И. Внезапная смерть у больных с сахарным диабетом. – М., 2002.

3. Балаболкин М.И., Клебанова Е.М., Креминская В.М. // *Сахарный диабет*. – 1999. – № 1. – С. 2–8.  
4. Редькин Ю.А., Богомолов В.В., Бахарев И.В. // *Качество жизни. Медицина*. – 2003. – №1. – С. 42–47.