

© Коллектив авторов, 2003

М. И. Мартынова, Л. Ф. Марченко, А. В. Картелишев,
В. П. Кукса, В. В. Смирнов, Л. В. Сапелкина

ОСЛОЖНЕНИЯ САХАРНОГО ДИАБЕТА У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ: СОВРЕМЕННАЯ КОНЦЕПЦИЯ ПАТОГЕНЕЗА, ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ И ТЕРАПИИ

Российский государственный медицинский университет, Москва

Сахарный диабет (СД) I типа или инсулинозависимый его тип (ИЗСД) у детей и подростков представляется весьма важной общемедицинской и социальной проблемой народно-хозяйственного значения.

И эта особая важность проблемы мотивируется не только самим фактом значительной распространенности ИЗСД в детской популяции различных стран и этнических групп с неуклонностью роста показателя, который по официальным сведениям регионов составляет от 1 до 3% и выше (с годовым приростом на 1%), а, по данным исследовательской группы ВОЗ (2000), ИЗСД страдает 1 из каждых 500 детей и 1 из 200 подростков с наибольшей выраженностью пика заболеваемости в возрасте 7—11 лет. Высокая значимость проблемы обусловлена и тем, что педиатров и эндокринологов в первую очередь тревожат очень тяжелые, нередко опасные для жизни проявления болезни (частые обострения, кетоацидотическая, гипогликемическая комы и др.), а главное, осложнения ИЗСД (синдромологического и дисметаболического характера). Известно, что именно их совокупность определяет весьма неблагоприятное течение ИЗСД в детском возрасте и лежит в основе ранней инвалидизации, сокращения ожидаемой продолжительности жизни больных, резкого снижения ее качества и других негативных последствий. Тем более что мероприятия по их предупреждению и оптимизации терапии встречаются со многими серьезными трудностями (своевременность прогнозирования, верификации и др.), включая возможность побочных эффектов при увеличении «лекарственной нагрузки» на больной организм.

А если учесть при этом, что до 85% всех взрослых больных ИЗСД, у которых эти последствия как по клиническим, так и биохимическим параметрам наиболее выражены, заболевают ИЗСД в детстве, высокая актуальность проблемы не требует дополнительного комментария.

В разряд таких специфических осложнений ИЗСД, являющихся в своей патогенетической сути (в соответствии с современными представлениями — по генетически детерминированным механизмам) особо тяжелыми проявлениями заболевания, которые при соответствующих методиках диагностики обнаруживаются уже на преддиабетическом этапе манифестации ИЗСД, относятся (в порядке частоты встречаемости и тяжести) сосудистые поражения, включая церебральные микроангиопатии, ретинопатии, нейропатии, кардиопатии, нефропатии, гастропатии.

Чрезвычайную важность проблемы сосудистой патологии при ИЗСД подчеркивает то, что диабетическая

кома, считающаяся наиболее грозным проявлением заболевания, является причиной смерти не более чем у 1—2% больных, тогда как частота летальных исходов от сосудистых нарушений достигает 65—80%. Актуальность проблемы диабетических ангиопатий, при их распространенности в 90—97% случаев, наглядно подтверждается также и тем, что среди больных ИЗСД в возрасте до 20 лет показатель смертности превышает среднюю смертность среди населения в целом в 7 раз, а среднегодовой риск смертности по достижению больными 20-летнего возраста превышает показатель общей популяции в 20 раз.

При ИЗСД наблюдается поражение всех звеньев системы кровообращения, в первую очередь, капилляров и артериол с развитием специфических дегенеративных изменений в базальной мембране (микроангиопатии), которые обнаруживаются не только при длительном и тяжелом течении заболевания, но и на его начальных этапах, что подтверждает нашу концепцию об общепатогенетической детерминированности ИЗСД и его специфических осложнений (тяжелых проявлений). Микроангиопатии, носящие при ИЗСД генерализованный характер и являющиеся его специфическим клинико-морфологическим признаком, приводят к ранней инвалидизации и смертности больных в молодом возрасте. В течении и прогнозе заболевания преимущественное значение имеет поражение сердечно-сосудистой и нервной систем, глаз, почек, головного мозга и гастродуоденальной системы.

При рассмотрении данной проблемы необходимо подчеркнуть, что наряду с наследственными факторами, росту распространенности ИЗСД в популяции способствуют диета с низким содержанием «защищенных» углеводов и высоким содержанием жиров, гиподинамия, а также избыточная масса тела и другие обменные расстройства, то есть комплекс дисметаболических факторов, реализующих пусковые механизмы фенокопирования диабетического генотипа и тем самым развития тяжелых специфических проявлений (осложнений) ИЗСД.

Роль нарушений обмена веществ и микроциркуляции в генезе диабетических микроангиопатий

Являясь пожизненным заболеванием, ИЗСД у детей и подростков уже на ранних этапах развития характеризуется значительными гормональными, обменными расстройствами, иммунологическими сдвигами, выраженными нарушениями функций внутренних органов и систем организма. В сложном механизме становления и прогрес-

сирования ИЗСД и его сосудистых осложнений играют роль многообразные обменные нарушения, в частности, гипергликемия и расстройства липидного обмена. Известно, что одной из основных причин развития диабетических осложнений является гипергликемия, приводящая к патологическому усилению гликозилирования белков. Наиболее изучен процесс гликозилирования гемоглобина (Hb). Определение гликированного Hb (HbA_{1c}) в процентах от общего содержания Hb сегодня является одним из наиболее объективных и современных методов оценки состояния компенсации углеводного обмена у детей, больных ИЗСД. Исследование Hb A_{1c} в московской популяции детей с ИЗСД показало, что его средний уровень составляет $13,1 \pm 2,8\%$ («недиабетическим» диапазоном считается уровень в рамках 4,8—7,8%). При декомпенсированном состоянии заболевания у большинства больных уровень HbA_{1c} превышал 10%, а при субкомпенсированном — был ниже 10%. Прямая и высокая корреляция наличия сосудистых осложнений с уровнем HbA_{1c} при ИЗСД у детей подтвердила ключевую роль метаболического контроля степени компенсации патологического процесса.

Последствия эффектов усиленного неферментативного гликирования многих белков в организме больных ИЗСД детей и подростков впервые использованы нами в клинической неинвазивной диагностике степени сосудистых повреждений по двум принципиально новым для диабетологии методикам: 1) измерение собственной флюоресценции кожи (СФК); 2) определение скорости проведения в коже звуковой волны. При этом установлена прямая зависимость между тяжестью сосудистых поражений и уменьшением коэффициента вариации (V) СФК, а также увеличением скорости проведения звуковой волны в коже больных уже на ранних стадиях ИЗСД. Данные показатели четко коррелировали и с уровнем HbA_{1c}, что позволяет отказаться от этого инвазивного способа контроля.

В современной диабетологии сформированы новые подходы также и к оценке состояния липидного обмена, в частности, типирования гиперлипидемий, и определена функциональная роль отдельных фракций липидов плазмы крови и тканевых структур организма. Эти изменения касаются не только жидкой части крови, но и ее форменных элементов, прежде всего эритроцитов. Последнее обстоятельство имеет важное значение в расстройстве микроциркуляции, определяя замедление кровотока, образование микротромбов, значительное нарушение сосудистой проницаемости. В мембранах эритроцитов больных ИЗСД отмечается увеличение уровня холестерина (ХС), отношения его к уровню фосфолипидов (ФЛ), степени насыщенности жирных кислот, уровня активности ПОЛ биомембран. Изменения коэффициента ХС/ФЛ, сдвиги в ФЛ-спектре мембран при ИЗСД приводят к их дестабилизации, увеличению микровязкости, ограничению подвижности отдельных участков молекул, уменьшению деформации эритроцитов, влияют на активность мембраносвязанных ферментов, ФЛ-содержащих и ФЛ-зависимых систем, изменяют уровень проницаемости для ионов и неэлектролитов.

Установлена прямая зависимость между уровнем малонового диальдегида (МДА) плазмы крови (одного из конечных продуктов ПОЛ) и дальнейшим прогрессированием диабетических ангиопатий. Главным из известных источников свободного МДА является тромбоксан — один из метаболитов синтетазного пути распада арахидоновой кислоты, соотношение продуктов катаболизма которой, в частности, тромбоксана А₂ (вазоконстриктор, фактор

изменения состояния мембран и агрегации тромбоцитов) и простаглицлина (вазодилатор и ингибитор агрегации кровяных пластинок), регулирует состояние микроциркуляции. При обследовании больных ИЗСД с трудным достижением компенсации углеводного обмена установлено повышение соотношения тромбоксана к простаглицлину более чем в 2 раза, особенно при наличии у них диабетических осложнений с полиорганный симптоматикой. Среди гемореологических нарушений, наблюдаемых у больных ИЗСД и значительно влияющих на состояние микроциркуляции, важная роль отводится именно повышенной склонности к агрегации эритроцитов. При этом наблюдаются не только увеличение агрегатообразования, но и повышение прочности агрегатов, уменьшение склонности к дезагрегации. Установлена четкая зависимость между степенью агрегации эритроцитов, определяемых соотношением этих метаболитов, тяжестью ИЗСД и его длительностью.

Выявлена прямая зависимость выраженности внутрисосудистой агрегации эритроцитов со степенью нарушения липидного обмена. Гиперлипидемия, проявляющаяся повышением уровня ЛПОНП и ЛПНП и повышенным содержанием в плазме крови грубодисперсных белков, также сопровождается существенным увеличением спонтанной агрегации форменных элементов крови, замедлением скорости кровотока, уменьшением деформируемости и увеличением деградации эритроцитов, что у больных ИЗСД играет немаловажную роль в повреждении сосудистого эндотелия и возникновении тромбозов.

Нарушения функции сердечно-сосудистой системы

Нами впервые с помощью лазерного анализатора капиллярного кровотока проведено обследование 140 детей, больных ИЗСД, по следующим точкам: лоб, скула, надключичная область, живот, предплечье, плечо, голень, бедро. Установлено, что *скорость капиллярного кровотока*, отражающая состояние микроциркулярного русла, тесно связана с тяжестью и длительностью ИЗСД. Снижение скорости капиллярного кровотока происходит уже на начальных стадиях заболевания. При длительности ИЗСД более 5 лет скорость капиллярного кровотока снижается на 30%, тогда как при длительности заболевания более 10 лет — на 50% по сравнению с показателями у здоровых детей. Выявлено, что данные изменения касаются преимущественно сосудов нижних конечностей и в местах липодистрофий.

У 90 из 140 обследованных детей проведено исследование (совместно с МГТУ им. Н. Э. Баумана) параметров *состояния гемодинамики* методом компьютерной тетраполярной реовазографии. Результаты показали, что тонус мелких сосудов, пульсовое кровенаполнение вен и венул нижних конечностей и головы у большинства больных ИЗСД на ранних стадиях заболевания незначительно повышены, а у детей с длительностью заболевания более 5 лет — достоверно снижаются, параллельно с этим значительно снижается эластичность сосудистой стенки.

Одно из частых проявлений ИЗСД — *диабетическая кардиопатия*, проявляющаяся морфофункциональными нарушениями уже на ранних стадиях заболевания. Ей всегда сопутствуют изменения нейровегетативного статуса и электролитный дисбаланс. Поэтому для прогноза и выбора тактики лечения чрезвычайно важно выявление на ранних стадиях болезни нарушений сердечного ритма. Нами было проведено суточное мониторирование

сердечного ритма у 36 больных ИЗСД в возрасте от 7 до 15 лет с длительностью болезни от 1 месяца до 10 лет с помощью микрокардиоанализатора МКА-02. Диагноз диабетической кардиопатии с учетом клинических проявлений и данных ЭКГ, ФКГ и ЭХОКГ был выставлен только 6 больным ИЗСД. Данные суточного мониторирования выявили наличие одиночных экстрасистолий у 33 детей, групповых — у 22, ранних экстрасистолий — у 24 больных, асистолии наблюдались у 17 детей.

Таким образом, суточное мониторирование сердечного ритма с выявлением его изменений позволяет своевременно обнаружить нарушения функционального состояния сердца уже на ранних стадиях диабетического процесса и определить необходимость проведения индивидуально программируемой терапии.

Для решения этой задачи нами были пролечены 27 детей, больных ИЗСД, которые с целью уменьшения дополнительной «лекарственной нагрузки» на больной организм получали комбинацию отваров трав, обладающих сахароснижающим и улучшающим микроциркуляцию свойствами. На фоне траволечения отмечено улучшение показателей микроциркуляторного кровотока у 22 из 27 детей, что подтверждает высокую эффективность данного метода терапии. 35 детям с выраженными астено-вегетативными проявлениями (головная боль, раздражительность, плохой сон, страхи, боли в сердце, повышенная утомляемость) на фоне адекватной инсулинотерапии проводили курс ароматерапии (фитосбор, обладающий седативным и вегетостабилизирующим свойствами). Ароматерапию проводили ежедневно 3 раза в день с учетом индивидуальной переносимости больными запахов. На фоне проводимой терапии у 19 детей отмечено улучшение состояния, причем эффект от такой методики терапии отмечался чаще всего на 3—6-й день и закреплялся в течение 10—12 дней. В контрольной группе только у 11 из 23 детей снизилось количество жалоб и наблюдалось улучшение самочувствия, при этом эффект наступал на 8—12-й день общепринятой терапии.

Церебральные микроангиопатии

Состояние церебральной гемодинамики изучали методами реоэнцефалографии и оксигеомографии (путем бескровного определения относительного кислородного насыщения артериальной крови) у 245 детей из группы высокого риска по развитию ИЗСД, у 48 больных манифестным ИЗСД и у 27 клинически здоровых детей группы сравнения в возрасте от 4 до 15 лет. Динамическое клиническое наблюдение и повторное обследование проводили на протяжении 4 лет.

Установлено, что первые симптомы церебральной функциональной диабетической микроангиопатии с высокой частотой обнаруживаются уже в группе детей высокого риска по развитию ИЗСД. При этом выраженность сосудистой патологии возрастает с увеличением степени генетической предрасположенности к заболеванию.

При манифестном ИЗСД признаки функциональной микроангиопатии в сосудах головного мозга больных детей и подростков усиливаются параллельно увеличению длительности заболевания и проявляются в виде снижения общего кровенаполнения на фоне дилатации артериол, увеличения тонуса венул и повышения периферического сопротивления току крови. Нами установлено, что под влиянием препаратов инсулина короткого действия объемный кровоток в головном мозге детей, больных ИЗСД, возрастает за счет увеличения тонуса стенок артериол и магистральных сосудов, вероятно, вслед-

ствие значительного напряжения компенсаторных механизмов.

Применение в комплексной терапии детей, больных ИЗСД, ацетилсалициловой кислоты (АСК) в малых дозах (0,1—0,15 г в сутки однократно) 2-недельным курсом приводит к улучшению показателей гемодинамики в головном мозге. Установлено, что одним из механизмов положительного эффекта АСК является понижение вязкости крови в результате активации функции антисвертывающей системы (на фоне снижения продукции тромбосана).

Таким образом, в комплексной терапии ИЗСД у детей, кроме болюс-базисной инсулинотерапии в фазе декомпенсации заболевания, в качестве обязательного компонента необходимо курсовое применение препаратов АСК в малых дозах в связи с положительным их влиянием на гемодинамику головного мозга за счет снижения гиперкоагуляции.

Диабетическая ретинопатия

Диабетическая ретинопатия (ДР) является основной причиной потери зрения у взрослых больных ИЗСД. До недавнего времени это тяжелое проявление заболевания считалось редким у детей и подростков. В последние годы с помощью высокочувствительных методов диагностики показано, что при длительности ИЗСД менее 5 лет у 20% детей на сетчатке выявляются микроаневризмы, при длительности заболевания от 5 до 10 лет у 60% больных обнаруживается непролиферативная ретинопатия, а при стаже болезни свыше 10 лет ДР выявляется у 80—90% обследованных. При этом в пубертатный период появление и прогрессирование изменений глазного дна ускоряются. Ранние проявления ДР при ИЗСД у детей могут быть стабильными, регрессировать при оптимальном метаболическом контроле или прогрессировать при плохом контроле.

Исследование органов зрения у детей должно включать определение остроты зрения при узких зрачках и при необходимости — ее коррекцию, наружный осмотр глазного яблока, исследование переднего отдела глаза (роговицы, радужки, угла передней камеры глаза). Дальнейшее исследование должно проводиться при широком зрачке, если позволяет уровень внутриглазного давления. С помощью щелевой лампы SL-30 (Opton) проводят биомикроскопию хрусталика и стекловидного тела. Офтальмоскопами (Keller) тщательно осматривают диск зрительного нерва (ДЗН), макулярную и парамаккулярную области. Для динамического наблюдения за эволюцией процесса на глазном дне у детей необходимо проводить фотографирование глазного дна с помощью стандартной немидриатической камеры (Canon) или сканирующей лазерной фундус-камеры (CLSO-Zeiss). Этот вид обследования может проводиться не только офтальмологами, но и эндокринологами с последующей расшифровкой снимков специалистами.

С целью диагностики ДР нами было обследовано 176 детей. Выявлены следующие патологические изменения: гиперемия ДЗН и нечеткость границ (папиллит) — у 30,7%, извитость сосудов — у 18,2%, микроаневризмы — у 24,4%, ретинальные кровоизлияния — у 23,3%, у 12% детей диагностирована ДР (по классификации E. M. Kohler и M. Porta). Повторное обследование детей через 6—12 месяцев показало, что у 157 детей (39,2%) на фоне оптимизации лечения отмечена стабилизация процесса на глазном дне, у 7 детей (4%) — улучшение. У 12 (6,8%) детей процесс на глазном дне прогрессировал,

несмотря на компенсацию ИЗСД. Из них у 2 детей в возрасте 13 и 15 лет при длительности заболевания 12 лет выявлен рост новообразованных сосудов в области ДЗН. У одного больного в возрасте 7 лет при длительности заболевания 1 год на фоне компенсации углеводного обмена парамакулярно обнаружены множество микроаневризм, ретинальные кровоизлияния, расширение капилляров.

У детей московской популяции ДР выявлена у 4,5% обследованных. Частота выявления ДР зависела от продолжительности ИЗСД: при длительности 5—10 лет она выявлялась у 11,3%, а при стаже более 10 лет — у 47,6%. Средний уровень HbA_1 у детей с ДР составлял $14,9 \pm 3,7\%$. Помутнение хрусталика отмечено у 3,2% детей. При этом у 2,5% обследованных наблюдалось частичное изменение хрусталика в виде небольших помутнений серого цвета, напоминающих «хлопья снега», «комки ваты», вакуоли, утолщение задней стенки хрусталика. У 0,7% детей выявлены интенсивные помутнения хрусталика с резким снижением остроты зрения.

В настоящее время для лечения ДР у детей ранее применявшиеся ангиопротекторы не используют из-за малой их эффективности. При прогрессировании процесса на глазном дне применяют лазерную терапию. Показаниями для проведения лазерной коагуляции являются наличие микроаневризм и ретинальных геморрагий в парамакулярной области, расширение капилляров, выраженная извитость мелких сосудов, прогрессирование патологических изменений на глазном дне через 3—6 месяцев несмотря на компенсацию углеводного обмена. Для проведения лазерной коагуляции используют аргонный лазерный аппарат фирмы «Coherent». Коагуляцию проводят при помощи излучения 0,07—0,08 Вт, диаметр пятна излучения фокальной плоскости системы наведения — 200 мкм и экспозиция импульсов — 0,1 с. Коагуляты наносят парамакулярно, по ходу сосудов, прицельно коагулируют зоны ишемии. Нежелательно проводить ребенку одновременную панлазерную коагуляцию, более предпочтительна щадящая лазерная коагуляция, при необходимости — повторная через 3—4 мес. Своевременная лазерокоагуляция приостанавливает развитие патологического процесса на глазном дне, а у части детей происходит обратное развитие изменений.

Большую роль в профилактике и лечении ДР имеет степень метаболического контроля, однако следует помнить, что у детей с длительным неудовлетворительным метаболическим контролем быстрое снижение уровня HbA_1 при наличии непролиферативной ДР может сопровождаться ухудшением состояния глазного дна. Добиваться компенсации у таких больных нужно медленно.

Регулярное наблюдение за детьми группы риска, своевременная диагностика ДР позволяют снизить показатели и степень потери зрения у взрослых больных СД. Другие заболевания глаз, в частности, глаукома, в детском возрасте встречаются редко.

Диабетическая нефропатия

Диабетическая нефропатия (ДН) стоит на первом месте среди причин инвалидизации и смертности больных ИЗСД. Среди детей и подростков при длительности заболевания более 5 лет она диагностируется у 10—15%, свыше 10 лет — у 48—50% обследованных, среди детей московской популяции микроальбуминурия была выявлена у 8,7% при длительности болезни $8,2 \pm 1,2$ года, протеинурия диагностирована у 2,5% обследованных при длительности заболевания свыше 10 лет. Длительное

время симптомы ДН остаются незамеченными для больных, а следовательно, и для врача. Однако уже в дебюте ИЗСД отмечается изменение внутривисцеральной гемодинамики, проявляющееся внутривисцеральной гипертензией, гиперфильтрацией, гиперфункцией почек. Наиболее ранним критерием диагностики ДН является микроальбуминурия, т.е. экскреция с мочой альбумина от 20 до 200 мкг/мин или 30 мг/сут.

Следует помнить, что повышенная экскреция белка с мочой может быть обусловлена декомпенсацией диабета с эпизодами кетоацидоза, физической нагрузкой, наличием подвижности почек, интенсивным ростом ребенка. Одной из наиболее частых причин появления белка в моче является диабетический пиелонефрит (ПН), диагностируемый в 10 раз чаще у детей, больных ИЗСД, чем в детской популяции. Диагностика ПН и его хронизации осуществляется на основании клинических (лихорадка, боли в пояснице и животе, дизурия) и лабораторных (лейкоцитурия, бактериурия, повышение СОЭ) исследований, а также по данным характерной для ПН рентгенологической картины при внутривисцеральной урографии. При установлении диагноза ДН нужно исключить все вышеперечисленные причины микроальбуминурии.

Экскрецию альбумина с мочой необходимо определять у всех детей с длительностью ИЗСД свыше 5 лет (при наличии протеинурии определение микроальбуминурии не проводят). При выявлении в 2 из 3 ночных порций мочи, собранных в течение 3 дней, концентрации альбумина в пределах 20—200 мкг/мин и при подтверждении этого значения в последующих анализах мочи, повторении через 6 и 12 недель, следует выставлять диагноз начинающейся ДН.

Другим ранним показателем нарушения внутривисцеральной гемодинамики является повышение скорости клубочковой фильтрации (КФ) более 140 мл/мин (норма 80—120 мл/мин), определяемой по клиренсу эндогенного креатинина. Однако не следует ориентироваться только на обнаружение гиперфильтрации, поскольку она может выявиться в дебюте ИЗСД, при декомпенсации заболевания, употреблении высокобелковой диеты. Поэтому основным методом диагностики начинающейся ДН остается микроальбуминурия.

Исследованиями последних лет показано, что в фазе компенсации отмечается изолированное или сочетанное нарушение функционального состояния различных отделов почек, сопровождающееся микроальбуминурией, изменением содержания β_2 -микроглобулина (β_2 МГ) в моче и сыворотке крови, энзимурией, аминоацидурией, при нормальной экскреции с мочой свободных и связанных форм сиаловых кислот. При этом меняется содержание в моче биотинидазы, гистидина и валина (у 67% детей). В фазе компенсации ИЗСД обнаружено значительное повышение содержания в моче биотинидазы и аланина и их положительная корреляция ($r = 0,67$; $p < 0,01$). Одновременное увеличение показателей экскреции с мочой биотинидазы и аланина отмечено у 38% детей, больных ИЗСД, до развития у них микроальбуминурии и изменения скорости КФ. Поэтому наиболее ранними метаболическими показателями развивающейся ДН следует считать альбуминурию более 30 мг/сут, концентрацию β_2 МГ в сыворотке крови более 3,55 мг/л и в моче — более 250 мкг/л, экскрецию аланина более 650 мкМ/сут в сочетании с повышением экскреции биотинидазы с мочой более 3 нмоль/мл/сут.

Выраженная ДН сопровождается интермиттирующей, а затем постоянной протеинурией (свыше 200 мкг/мин),

повышением АД, которое может отмечаться уже на стадии микроальбуминурии (у детей до 15 лет — более 130/80 мм рт. ст., у подростков — более 140/85 мм рт. ст.), снижением КФ. ДН может прогрессировать до конечной стадии ХПН, которая может развиваться через 3—5 лет от появления протеинурии.

В группу риска по развитию ДН следует выделять детей в возрасте старше 12 лет с плохим метаболическим контролем течения заболевания, с длительностью заболевания более 5 лет, ранним появлением ДР.

Основными принципами лечения ДН являются оптимальная компенсация метаболических нарушений, а также нормализация внутривисцеральной и системной гипертензии. С этой целью предпочтение отдается ингибиторам АПФ (ренитек, энап, эналаприл), обладающим специфическим нефропротекторным действием, а также гипотензивной активностью. Ингибиторы АПФ показаны как с целью профилактики прогрессирования ДН на стадии микроальбуминурии (курсами), так и с лечебной целью на стадии протеинурии (постоянно). Энап назначают в дозе 5—10 мг/сут при диастолическом давлении менее 85 мм рт. ст., детям с повышенным АД доза подбирается индивидуально и может составлять 10—20 мг/сут.

Низкобелковую диету в детском возрасте не назначают. В настоящее время рекомендуют в лечении ДН препараты, содержащие гликозамингликаны (ГАГ), обладающие способностью предотвращать пролиферацию мезангиума и гиперпродукцию экстрацеллюлярного матрикса, а также утолщение базальной мембраны клубочков и нарушение ее проницаемости и зарядоселективности. К этой группе препаратов относится сулодексид (Vessel Due F). Сулодексид вводят внутримышечно 1 раз в сутки в течение 10 дней в дозе 600 липопротеинлипазных единиц с последующим приемом препарата в капсулах 2 раза в сутки в течение 14 дней. У 89% взрослых больных к концу курса лечения отмечается антипротеинурический эффект. Ингибиторы АПФ и препараты, содержащие ГАГ, могут быть использованы в качестве патогенетической терапии ДН.

Диабетическая нейропатия

Диабетическая нейропатия (ДНП), по мнению ряда авторов, встречается при ИЗСД у детей достаточно редко. Однако имеются сообщения, что это в полной мере зависит от методов ее диагностики (особенно на начальных этапах), вследствие чего ДНП выявляется с частотой от 5 до 90% случаев. Нарушения при ДНП могут быть как со стороны периферической, так и автономной нервной системы. Наиболее частой формой ДНП у детей, больных ИЗСД, является дистальная, симметричная сенсорно-моторная полинейропатия. При слабо выраженной форме она проявляется умеренным снижением ахилловых рефлексов без заметного болевого синдрома, при умеренно выраженной форме отмечаются выпадение ахилловых и коленных рефлексов, нарушение поверхностных видов чувствительности при сохранении вибрационной чувствительности. При резко выраженной форме болевой синдром сочетается с выпадением всех видов чувствительности, в том числе вибрационной, и отсутствием коленных и ахилловых рефлексов.

Для диагностики дистальной ДНП используют следующие методы: исследование сухожильных рефлексов, болевой и вибрационной чувствительности, электромиография. При неврологическом обследовании 100 детей в возрасте 7—12 лет со средней длительностью ИЗСД

5,4 ± 0,8 года дистальная ДНП выявлена у 69% обследованных. У больных с неудовлетворительным метаболическим контролем ДНП выявлена в 5 раз чаще, чем при хорошей и удовлетворительной степени компенсации. Основными клиническими симптомами ДНП у детей были боли в ногах, снижение ахилловых и коленных рефлексов. Порог вибрационной чувствительности определяли с помощью градуированного камертона. Фиксировали момент полного исчезновения чувства вибрации. Камертон устанавливали у основания большого пальца на внутренней части стопы. Вибрационная чувствительность была снижена только у 8% обследованных, чаще у девочек (6 : 1). Ее порог колебался от 3 до 6 Гц и в среднем составлял 4,8 ± 0,7 Гц (при контрольной величине 7,3 ± 0,3 Гц). Полученные данные совпадают с мнением ряда авторов о том, что снижение порога вибрационной чувствительности у детей отмечается лишь при резко выраженной форме дистальной ДНП. Двигательные нарушения предшествуют сенсорным. Исследование вибрационной чувствительности у детей московской популяции выявили ее снижение только у 3,2% обследованных. Поэтому этот тест не может быть использован для скрининга ДНП у детей.

Лечение больных ИЗСД с ДНП включает оптимизацию метаболического контроля, использование специфических ингибиторов альдозоредуктазы (изодибут), витаминов группы В (бенфотиамин, мильгамма), препаратов группы холинэстеразы (прозерин).

Диабетические гастропатии

Более чем у 500 детей, больных ИЗСД, по клиническим, эндоскопическим и морфологическим данным выявлены различные нарушения в верхних отделах желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). У 85,4% выявлены сочетанные поражения желудка и 12-перстной кишки. Изолированное поражение одного из органов зарегистрировано в 14,6% в виде гастрита или дуоденита. У 18% детей без каких-либо клинических проявлений обнаружены эзофагит. У 7,7% детей эндоскопическими исследованиями впервые выявлена такая редкая форма патологии, как синдром Менетрие, известный под названием экссудативной гастропатии или гигантоклеточного гипертрофического гастрита.

При гистологических исследованиях биоптатов слизистой оболочки желудка и 12-перстной кишки у 65 обследованных детей обнаружены сосудистые нарушения типа диабетической ангиопатии. Эти изменения характеризовались утолщением и деструкцией базальных мембран капилляров и множественными кровоизлияниями. У 105 обследованных обнаружены более грубые изменения в виде склероза и гиалиноза сосудов. Степень выраженности микроангиопатий не обнаруживала зависимости от длительности и тяжести ИЗСД. Наиболее тяжелые изменения — склероз и гиалиноз сосудов — выявлены у 2 больных в начальном периоде заболевания, у остальных — при длительности болезни от 1 до 5 лет.

Известно, что нарушения в микрососудистой системе при ИЗСД у детей сочетаются с развертыванием аутоиммунного процесса, о чем свидетельствует постоянно наблюдавшаяся обильная плазматическая инфильтрация в строме желудка и 12-перстной кишки. Характер воспалительного процесса с преобладанием плазматических и лимфоидных элементов, положительная реакция на РНК в цитоплазме позволили подтвердить иммунологический генез этих нарушений. Относительно частое обнаружение

у детей, больных ИЗСД, такой редкой формы патологии, как синдром Менетрие, также свидетельствует о весьма нередком сочетании ИЗСД с нарушениями иммунного статуса.

Диабетические микроангиопатии, обнаруживаемые у всех обследованных детей даже в самых начальных, бессимптомных периодах диабетического процесса, могут приводить к нарушению кровоснабжения слизистой оболочки желудка и 12-перстной кишки. Это вызывает снижение сопротивляемости и ее регенераторной способности, что служит как фоном, так и причиной развития распространенных и хронических процессов у этого контингента больных. Кроме того, постоянные нарушения метаболического равновесия с возможным развитием острого кетоацидоза также способствуют как проявлению, так и длительному существованию гастродуоденальных нарушений.

Таким образом, гастропатии при ИЗСД могут быть следствием как самой болезни с участием геликобактериоза, так и связанными с метаболическими сдвигами, ангиопатией, полифагией, приемом пищевых продуктов, содержащих грубую клетчатку, а также результатом инсулинотерапии.

Детям, больным ИЗСД, с интестинальной патологией, кроме основного лечения диабетического процесса, следует дополнительно назначать традиционный для гастродуоденальной патологии комплекс терапии. Контрольные исследования, проведенные через год после целенаправленной терапии, ни в одном случае не выявили эрозивного или язвенного процесса в желудке и 12-перстной кишке.

Другой тип поражений желудка — хронический атрофический гастрит А (ХАГ А) — уже давно рассматривается как аутоиммунный процесс преимущественно фундального отдела желудка с развитием гипохлоргидрии и мегалобластической анемии при частом сочетании с ИЗСД, а также болезнью Аддисона, гипопаратиреозом, гипер- и гипотиреозом. ХАГ А в детском возрасте у больных ИЗСД не является частой патологией (в наших наблюдениях зафиксированы лишь несколько случаев), однако выявление этого состояния крайне необходимо для предупреждения быстрого развертывания патологического процесса, являющегося часто лишь одним из проявлений полиэндокринопатии по типу «айсберга», «вершиной» которого, как правило, является ИЗСД, а в «подводной части» находятся еще многие латентные процессы.

Следовательно, ИЗСД у детей относится к таким системным заболеваниям, при которых необходимо выявлять и лечить весьма разнообразные по этиологии, характеру и распространенности заболевания пищеварительного тракта ребенка.

Оксигенотерапия при осложнениях сахарного диабета

Известно, что у всех больных ИЗСД, особенно с трудным достижением фазы компенсации, быстрым прогрессированием микроангиопатий и других специфических проявлений (диабетических осложнений), выявляются отчетливые признаки хронической гипоксии, нарушения регуляции микроциркуляции, повреждения клеточных мембран. Их степень свидетельствует о выраженности

патологического процесса и необходимости включения в комплексное лечение оксигенотерапии путем гипербарической оксигенации (ГБО) как метода, эффективно воздействующего на любые формы кислородной недостаточности и снижающего свойственную ИЗСД гиперактивность процессов ПОЛ.

Существует целый ряд механизмов реализации лечебного эффекта ГБО в комплексном лечении ИЗСД. Имеется условное подразделение прямого действия гипербарического кислорода на компрессионное (связанное с гипербарией), антигипоксическое (частичное или полное восстановление сниженного напряжения кислорода в тканях) и гипероксическое (повышение тканевого pO_2 по сравнению с его нормальным уровнем). Кроме того, избыточная оксигенация рефлекторным путем через различные рецепторные образования может трансформировать нейрогуморальную регуляцию жизненных процессов, стимулируя или ингибируя метаболическую активность клеток. ГБО является универсальным патогенетическим методом ликвидации всех форм гипоксии при декомпенсации ИЗСД.

Показаниями для назначения ГБО больным ИЗСД являются следующие состояния:

1) декомпенсации, включая кетоацидоз, нарушения газового состава и равновесия кислот и оснований, а также усиление ПОЛ, наличие выраженных колебаний гликемии и «среднесуточной» гипергликемии даже при отсутствии клинических признаков декомпенсации болезни;

2) лабильное течение ИЗСД с нестабильностью фазы компенсации или трудным ее достижением, а также наличие микроангиопатий, диабетической ангиопатии и/или других специфических диабетических осложнений;

3) функциональные изменения в системе микроциркуляции.

Противопоказаниями для проведения ГБО являются пролиферативная стадия ДР, синдром Кимместилла—Уилсона, атонический синдром нижних конечностей у больных с диабетической ангиопатией нижних конечностей.

В основе применяемого нами в настоящее время комбинированного метода лечения указанных выше групп больных ИЗСД лежит введение инсулина в должной дозе на фоне курса ГБО. Комбинированное лечение рекомендуется проводить как в стационаре, так и амбулаторно. Курс ГБО у больных ИЗСД детей и подростков обычно состоит из 6—7 или 10—15 сеансов с режимами pO_2 в 1,2—2 атм., подбираемыми индивидуально, при экспозиции 40—60 мин за лечебный сеанс (длительность компрессии и декомпрессии по 7—10 мин) ежедневно. Положительный эффект терапии ГБО у больных ИЗСД отмечается уже через 1—2 недели от начала курса лечения. Повторные курсы лечения ГБО назначают через 5—10 мес в зависимости от состояния больного и полученных результатов оценки эффективности лечения.

Практика показала, что использование ГБО в комплексной терапии детей и подростков, больных ИЗСД, объективно способствует коррекции и в ряде случаев нормализации метаболических и гормональных нарушений, облегчая достижение фазы компенсации, препятствуя прогрессированию диабетических микроангиопатий и других специфических осложнений болезни.