

**DIABETES
IN CHILDREN
AND ADOLESCENTS**

**ДИАБЕТ У ДЕТЕЙ
И ПОДРОСТКОВ**

William V. Tamborlane
Editor

DIABETES IN CHILDREN AND ADOLESCENTS

**A GUIDE TO DIAGNOSIS
AND MANAGEMENT**

 **Humana Press**

ДИАБЕТ У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ

**ПРАКТИЧЕСКОЕ РУКОВОДСТВО
ПО ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ**

Под редакцией **Уильяма В. Тамборлейна**

Перевод на русский язык

под редакцией академика РАН **В.А. Петерковой**



Москва
ИЗДАТЕЛЬСКАЯ ГРУППА
«ГЭОТАР-Медиа»
2024

Оглавление

Предисловие к изданию на русском языке	7
Предисловие к изданию на английском языке.....	8
Участники издания	9
Список сокращений и условных обозначений.....	12
Часть 1. Сахарный диабет 1-го типа	13
Глава 1. Введение	15
Глава 2. Патопфизиология типов сахарного диабета у детей и подростков	26
Глава 3. Диагностика сахарного диабета 1-го типа.....	41
Глава 4. Первичное лечение детей и подростков с сахарным диабетом 1-го типа.....	52
Глава 5. Инсулинотерапия сахарного диабета 1-го типа...	61
Глава 6. Помповая инсулинотерапия.....	74
Глава 7. Контроль гликемии.....	86
Глава 8. Автоматические системы подачи инсулина.....	95
Глава 9. Диетотерапия	108
Глава 10. Острые осложнения диабета.....	129
Глава 11. Тактика лечения во время острого заболевания	153

Глава 12. Скрининг на сопутствующие заболевания и осложнения сахарного диабета 1-го типа.....	164
Глава 13. Вспомогательное лечение сахарного диабета 1-го типа	172
Глава 14. Физические упражнения и диабет.....	182
Глава 15. Психосоциальные трудности у пациентов с диабетом.....	187
Глава 16. Лечение сахарного диабета 1-го типа: взгляд со стороны юного пациента	194
Часть 2. Сахарный диабет 2-го типа	213
Глава 17. Неалкогольная жировая болезнь печени и ее связь с диабетом у детей	215
Глава 18. Современное лечение сахарного диабета 2-го типа у детей	225
Глава 19. Программа Bright Bodies Йельского университета по изменению образа жизни: активное изменение образа жизни детей и подростков с ожирением и сахарным диабетом 2-го типа или без него	239
Глава 20. Программа Йельского университета для детей с диабетом	255
Приложение	298
Предметный указатель.....	299

Глава 1

Введение

Уильям В. Тамборлейн

Введение

Перефразируя Чарльза Диккенса, для молодых людей, страдающих сахарным диабетом 1-го типа (СД1), это было как их лучшее, так и худшее время. Согласно содержанию первого раздела, за последние 20 лет произошел настоящий прорыв в разработке передовых технологий лечения сахарного диабета у молодых пациентов с СД1, таких как инсулиновые помпы и более точные аппараты для непрерывного мониторинга глюкозы (НМГ) — глюкометры непрерывного действия (ГНД). На самом деле ГНД зарекомендовали себя как альтернатива глюкометрам, и благодаря их включению в полуавтоматические комплексные системы, состоящие из инсулиновой помпы и датчика уровня глюкозы, теперь может быть использован весь потенциал помповой инсулинотерапии. В таких системах скорость инфузии инсулина помпой частично регулируется автоматически, исходя из изменений концентрации глюкозы, улавливаемых датчиком и передаваемых на мини-компьютеры, встроенные в инсулиновую помпу пациента. Первое комплексное устройство, которое было одобрено к применению регуляторными органами, получило название гибридной замкнутой системы, так как пациенту все еще приходилось включать помпу вручную, когда ему требовалось введение большого болюса инсулина перед приемом пищи или плотным перекусом. Вместе с тем изменения скорости инфузии инсулина между приемами пищи и в ночное время контролировались автоматически, исходя из изменений в показаниях датчика уровня глюкозы.

Когда контроль этих систем между приемами пищи и в ночное время происходит автоматически, предварительного программирования скорости базальной инфузии инсулина более не требуется. Более того, интегрированные, или автономные, ГНД могут отправлять данные с датчиков в облачное хранилище, и эти данные могут быть переданы на смартфоны. Такие устройства очень популярны у родителей маленьких детей, страдающих СД1, так как они могут следить за изменениями уровня глюкозы у своих детей с помощью телефонов в режиме реального времени.

Тем не менее очень много молодых людей с СД1 не используют новые передовые технологии лечения сахарного диабета, уровень гликозилированного (гликированного) гемоглобина (HbA_{1c}) остается слишком высоким, а эпизоды тяжелой гипогликемии и диабетического кетоацидоза (ДКА) возникают слишком часто, особенно у подростков с СД1.

Кроме того, целый ряд препаратов — более четырех новых классов — был одобрен для лечения взрослых с сахарным диабетом 2-го типа (СД2). До настоящего момента, однако, единственным препаратом, который был одобрен к применению у детей и подростков с СД2 на основании результатов небольшого клинического исследования, являлся метформин — препарат, который был одобрен для лечения СД2 у детей и подростков >20 лет назад. Во втором разделе этого руководства дано объяснение, почему было так сложно успешно завершить рандомизированные клинические исследования, которые продемонстрировали бы эффективность и безопасность новых препаратов у детей и подростков с СД2. Также авторами отмечено, что, возможно, в ближайшем будущем лечение СД2 у детей претерпит изменения.

Рассмотрение перспектив лечения сахарного диабета 1-го типа

В связи с успешным завершением в 1993 г. исследования по контролю сахарного диабета и его осложнений (от англ.

Diabetes Control Complications Trial — DCCT), которое показало, что активная терапия может отсрочить или предотвратить развитие осложнений при диабете, руководитель исследования Оскар Крофффорд (Oscar Crofford) сказал: «Это не начало конца СД1, но скорее конец попыткам вылечить СД1». Доктор Крофффорд предвидел множество трудностей с достижением и поддержанием хороших результатов лечения сахарного диабета, с которыми до сих пор сталкиваются пациенты и врачи. Помня об этом, стоит кратко рассмотреть, как далеко мы продвинулись в лечении СД1 у детей и подростков.

Я приступил к обучению в аспирантуре по детской эндокринологии в Йельском университете в 1975 г., только что окончив ординатуру по педиатрии в Джорджтаунском университете. Как старший ординатор в Джорджтауне я помог разработать новый способ лечения детей и подростков с СД1, которые поступали в больницу в связи с развитием ДКА. Новый метод внутривенного введения низких доз инсулина средней продолжительности действия (вместо подкожного введения больших доз инсулина) был основан на статье профессора Джорджа Альберти (George Alberti) и соавт., опубликованной в Британском медицинском журнале [1]. В дальнейшем этот подход стал устоявшимся стандартом лечения ДКА. В результате лечение сахарного диабета стало областью моего изучения [2].

К сожалению, я не осознавал, насколько скудным было лечение юных пациентов с СД1 в то время. Собственно говоря, инсулин средней продолжительности действия, нейтральный протаминавый инсулин Хагедорна (НПХ), и инсулин длительного действия были единственными доступными для лечения и вводились только 2 раза в сутки. Эти препараты производились из инсулина, который был выделен из поджелудочной железы коров и свиней, и профили продолжительности их действия не соответствовали скорости всасывания углеводов во время еды, и в них было полно примесей, из-за наличия которых развивалась липоатрофия в местах инъекций. Даже шприцы, которые использовались на протяжении 1960–1970 гг., блекнут в сравнении с современными шприц-ручками и тонкими микроиглами.

В те времена, которые я люблю называть «старые плохие времена диабета», у нас также не было эффективного способа мониторировать результаты лечения, так как глюкометры для самоконтроля уровня глюкозы до 1979–1980 гг. еще не были изобретены. Вместо этого в течение многих лет юным пациентам следовало проверять наличие или отсутствие глюкозы в моче 3 или 4 раза в сутки. Оглядываясь назад, можно сказать, что это абсолютно бесполезное занятие. Как говорил родитель одного из наших пациентов: «Коррекция дозы инсулина на основании мониторирования уровня глюкозы в моче сродни попыткам отбить мяч для бейсбола, ориентируясь на его тень». Родитель другого пациента говорил мне: «Это как вести машину, спидометр которой показывает отметку только в 180 миль/ч». Один из самых первых разработчиков устройств для мониторирования уровня глюкозы сам страдал СД1. Он рассказал мне, что начал измерять уровень глюкозы в капиллярной крови, взятой из пальца, потому что не мог понять, почему он чувствует симптомы гипогликемии, даже когда в моче уровень глюкозы все еще остается положительным.

Конечно, мы мучили наших пациентов еще больше, прося их собирать мочу на протяжении всего дня, предшествующего запланированному визиту, разбивая на четыре порции, собранные в разные временные промежутки: от завтрака до обеда, от обеда до ужина, от ужина до времени отхода ко сну и в течение ночи. Мы даже составляли наши рабочие графики так, чтобы родители могли приносить собранные анализы в понедельник, сразу после выходных. Невероятно, но мы часто подбирали дозы инсулина, вводимые перед завтраком и ужином, на основании результатов суточного анализа мочи, что **также бесполезно!** Оглядываясь назад, можно сказать, что в то время мы просто назначали дозу инсулина, достаточную для обеспечения нормального роста и предотвращения развития ДКА. Не является неожиданностью тот факт, что, как только мы получили возможность измерить уровень HbA_{1c} , результаты практически у всех наших пациентов превышали 11%.

Переворачивая страницу

Период с 1979 по 1980 г. ознаменовался появлением новых инструментов, которые обеспечивали более физиологичную доставку инсулина и лучшие способы мониторинга уровня глюкозы. Нашим вкладом было то, что мы продемонстрировали, что непрерывная подкожная инфузия инсулина с помощью уменьшенной помпы является более физиологичным и эффективным способом замещения инсулина у больных СД1, нежели одна или две инъекции инсулина [3]. За успехом помповой инсулинотерапии последовало внедрение в практику метода многократных инъекций инсулина короткого или длительного действия; применение как помп, так и инъекций получило название базисно-болюсной терапии. В то же время возможность мониторинга эффективности лечения диабета была преобразована путем внедрения глюкометров для самоконтроля уровня глюкозы и осознания, что измерение уровня HbA_{1c} является простым методом, который отражает средний уровень глюкозы в крови в течение 3 мес.

Эти разработки позволили проведение DCCT, так как у нас появилась возможность достичь и поддерживать уровни HbA_{1c} , которые были существенно ниже у участников, рандомизированных в группу интенсивного лечения, чем у тех, кто получал традиционную терапию на протяжении 10 лет исследования (**рис. 1.1**). Еще более важно, что DCCT помогло окончательно установить, что снижение глюкозы в крови и HbA_{1c} до уровней, максимально близких к нормальным, может отсрочить или предотвратить развитие диабетической ретинопатии (первичная точка исследования), а также других диабетических сосудистых осложнений [4, 5]. Долгосрочное наблюдение за участниками DCCT было продолжено в эпидемиологическом исследовании по ведению пациентов с диабетом и его осложнениями (Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications — EDIC), которое продемонстрировало положительные результаты строго метаболического контроля [6, 7].

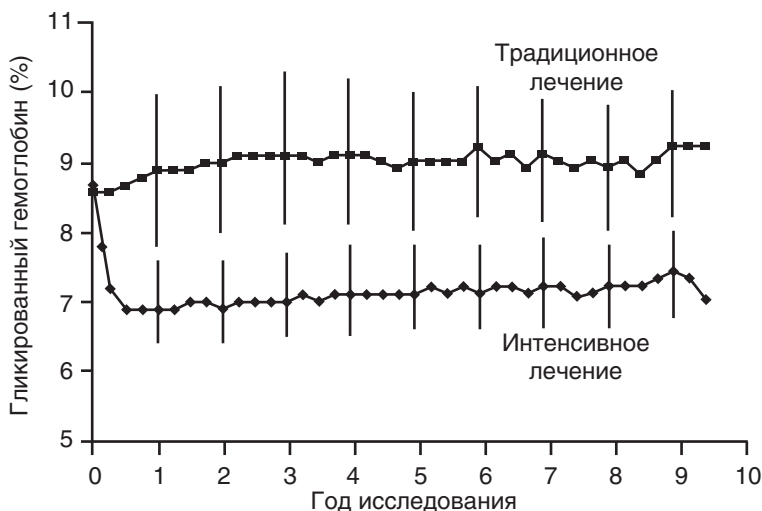


Рис. 1.1. Различия в уровне гликозилированного гемоглобина A_{1c} у пациентов, рандомизированных в группы традиционного и интенсивного типов лечения, на протяжении 10 лет проведения исследования по контролю сахарного диабета и его осложнений (источник: данные группы исследования по контролю сахарного диабета и его осложнений). (Источник: [4])

Одним из действительно удивительных аспектов DCCT и эпидемиологического исследования по ведению пациентов с диабетом и его осложнениями было то, что практически все участники находились под наблюдением на протяжении >35 лет.

Итак, в чем же состоит проблема?

Хотя большинство участников, которые были рандомизированы в группу интенсивного лечения в рамках DCCT, достигли строгого метаболического контроля сахарного диабета, частота развития тяжелой гипогликемии увеличилась втрое, особенно у тех, у кого отмечались самые низкие уровни HbA_{1c} [4]. Более того, помощь и ободрение, которые оказывались пациентам нашими преданными своему делу медицинскими сестрами-координаторами, сыграли очень важную роль

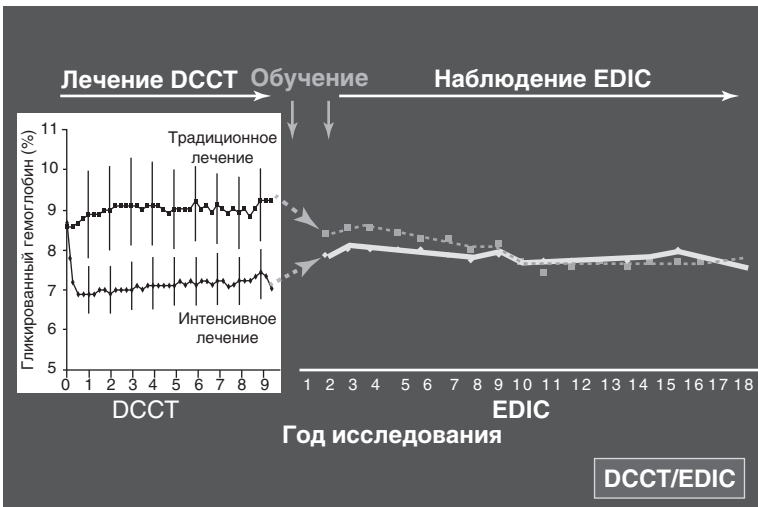


Рис. 1.2. Изменения уровня гликозилированного гемоглобина A_{1c} в двух группах эпидемиологического исследования по ведению пациентов с сахарным диабетом и его осложнениями, получающих прежнее лечение

в успехе DCCT, что было бы сложно повторить в клинической практике. Действительно, уровни HbA_{1c} выросли примерно с 7 до приблизительно 8% в группе, ранее получавшей интенсивную терапию, когда эти пациенты вернулись под наблюдение в обычные медицинские учреждения, в то время как в группе, ранее получавшей традиционную терапию и прошедшей обучение по интенсивному лечению по окончании DCCT, HbA_{1c} снизился примерно с 9 только до 8% (рис. 1.2).

Можно сделать вывод, что за последние 27 лет были предприняты значительные усилия по повышению эффективности инсулинотерапии без увеличения частоты развития тяжелой гипогликемии. Эти попытки привели к внедрению в практику аналогов инсулина короткого и длительного действия, увеличению частоты использования новых и улучшенных инсулиновых помп и развитию приборов для непрерывного мониторингования уровня глюкозы в режиме реального времени с достаточной точностью, чтобы отпала необходимость в использовании глюкометров. Необходимо отметить,

однако, что ни одна из этих разработок не снижает бремени лечения СД1 или уровня родительского страха перед гликемией или ДКА.

Сохраняющиеся сложности, связанные с лечением СД1, особенно у подростков, хорошо видны, судя по начальным данным, полученным в отношении клинических исходов и внесенным в Клинический реестр учета больных СД1, который содержит сведения о >26 000 пациентов с СД1 из США [8]. Во всех возрастных группах у подростков 13–18 лет наблюдаются самые высокие уровни HbA_{1c}, которые достигают значений 9%, что не слишком отличается от исходных уровней HbA_{1c} у подростков, принимавших участие в DCCT >35 лет назад. Действительно, лишь некоторые пациенты этой возрастной группы достигли целевых показателей HbA_{1c} >7,5%, и только в 30-летнем возрасте уровни HbA_{1c} снизились до таковых, наблюдаемых у лиц старшего возраста (то есть примерно 7,5%). Я называю сценарием «Питера Пена» тот, который характерен для молодых мужчин, которые не достигают зрелости к 30 годам. Более того, данные наблюдений из Клинического реестра учета больных СД1 показали, что уровни HbA_{1c} у подростков на самом деле повышаются, риск тяжелой гипогликемии и ДКА остается высоким и что у <50% пациентов детского возраста используются передовые технологии лечения сахарного диабета [9].

Есть ли свет в конце туннеля?

Я и мои коллеги твердо уверены, что мы стоим на пороге важных перемен в лечении детей и подростков с СД1, а именно важных разработок, касающихся терапии сахарного диабета, которые улучшат клинические результаты и одновременно снизят экономическое бремя этого заболевания. Как следствие, мы посвятили несколько глав из первой части этого руководства разработкам, которые оказали наибольшее влияние на лечение детей и подростков с СД1, включая современные аспекты помповой инсулинотерапии, новейшее поколение приборов непрерывного мониторинга уровня