



Діабет у дітей і підлітків: що змінилось за останні роки?

По матеріалах III українського навчального курсу EASD

Предлагаем нашим читателям ознакомиться с информацией, которую представил известный европейский специалист в области педиатрии и детской диабетологии, руководитель отделения педиатрии госпиталя Университета г. Линчепинг и Центра изучения диабета при Университете г. Линчепинг (Швеция), профессор Джонни Людвигссон (Johnny Ludvigsson) на проходившем в г. Одессе III украинском обучающем курсе Европейской ассоциации по изучению диабета (EASD). В 1985-1991 гг. он был главным секретарем Международного общества по изучению диабета у детей и подростков (ISPAD). Исследовательская работа профессора Людвигссона касается разных аспектов сахарного диабета (СД) 1 типа и в первую очередь возможностей профилактики осложнений этого заболевания. Он впервые в мире применил иммунотерапию на начальной стадии СД 1 типа. Также профессор Людвигссон обнаружил вещество, на которое возлагаются большие надежды в отношении профилактики и лечения СД 1 типа, – декарбоксилазу глутаминовой кислоты. В настоящее время он является ведущим исследователем в масштабном европейском клиническом испытании III фазы по изучению влияния декарбоксилазы глутаминовой кислоты на течение начальной стадии СД 1 типа, а также соисследователем в аналогичной американской программе.

Сахарный диабет у детей и подростков – гетерогенная группа заболеваний, которая помимо СД 1 типа (большинство случаев) включает также:

- СД 2 типа;
- латентный аутоиммунный диабет молодых лиц (latent autoimmune diabetes in the young, LADY) – заболевание, занимающее промежуточное положение между СД 1 и 2 типа;
- диабет взрослого типа у молодых лиц (maturity-onset diabetes of the young, MODY) – диабет с аутосомно-доминантным типом наследования;
- неонатальный диабет;
- вторичный диабет (ятрогенный, химически индуцированный, при заболеваниях экзокринного отдела поджелудочной железы, акромегалии, синдроме Кушинга, вирусных инфекциях и др.);
- синдромальный диабет, то есть диабет, являющийся одним из компонентов генетических синдромов (DIDMOAD-синдрома, синдрома Альстрема).

Еще недавно СД 2 типа встречался у детей и подростков очень редко. Однако неуклонный рост распространенности ожирения в этой возрастной группе сопровождается ростом частоты СД 2 типа. Наиболее высокие показатели заболеваемости СД 2 типа среди детей и подростков отмечаются в некоторых этнических группах, в частности среди американских индейцев, афроамериканцев, жителей островов Тихого океана и т.д.

Так как подходы к ведению детей с СД 1 и 2 типа существенно отличаются, крайне важно правильно определить тип диабета, хотя это, безусловно, не всегда является простой задачей.

СД 2 типа у детей и подростков имеет следующие особенности:

- чаще всего развивается у лиц с избыточной массой тела или ожирением;
- как правило, отмечается постепенное развитие заболевания с незначительно выраженными симптомами на момент дебюта;
- редко встречается у детей младше 10 лет;
- иногда может наблюдаться acanthosis nigricans (черный акантоз, пигментно-сосочковая дистрофия кожи);
- часто СД 2 типа болеют члены семьи;
- обычно высокий/очень высокий уровень С-пептида;
- редко выявляют аутоантитела к антигенам островков поджелудочной железы;
- нет четкой связи с HLA-типами.

В Швеции у всех детей и подростков с диагнозом впервые выявленного СД определяют аутоантитела к антигенам островков поджелудочной железы, HLA-тип, уровень С-пептида, чтобы установить, какой именно тип диабета развился у пациента и, следовательно, какой должна быть тактика лечения и каким может быть прогноз.

Ведение детей и подростков с СД 2 типа подразумевает прежде всего немедикаментозные мероприятия. Чрезвычайно важна нормализация массы тела с помощью повышения физической активности

и рационального питания. Для выполнения этой непростой, как оказывается на практике, задачи необходимо обучение пациента и его родителей, постоянная психологическая поддержка и мотивация. Обязательно следует объяснять, что СД 2 типа, несмотря на незначительно выраженные симптомы, является серьезным заболеванием, которое может привести к тяжелым и зачастую необратимым осложнениям. Необходимо регулярно контролировать массу тела и показатели гликемии, включая гликозилированный гемоглобин. Что касается фармакотерапии, то имеется небольшая доказательная база применения метформина у детей и подростков с СД 2 типа. В ряде случаев с течением времени может потребоваться назначение инсулина, в первую очередь это касается пациентов с наличием аутоантител к антигенам островков поджелудочной железы (диабет типа LADY).

В настоящее время в детской популяции отмечается рост распространенности СД не только 2, но и 1 типа – в среднем на 3% в год. По оценкам Международной диабетической федерации (IDF), каждый год СД 1 типа заболевают приблизительно 76 тыс. детей в возрасте до 14 лет, а общее количество детей с этим заболеванием в 2010 г. составило почти 480 тыс. (Diabetes Atlas, 2010). Наиболее высокие показатели заболеваемости СД 1 типа наблюдаются в Швеции, Финляндии, Норвегии, Великобритании (>24 случаев на 100 тыс. населения в возрасте 0-14 лет в год), а также в США, Канаде, Австралии, Германии, Дании (14-24 случая). В Украине, по данным IDF, заболеваемость СД 1 типа среди детей 0-14 лет составляет 8,1 случая на 100 тыс. в год.

СД 1 типа – аутоиммунное заболевание с генетической предрасположенностью, однако развивается оно не у всех предрасположенных лиц. Это свидетельствует о важной роли факторов окружающей среды в этиопатогенезе СД 1 типа. Но каких именно? Существует несколько гипотез, объясняющих развитие СД 1 типа у лиц с генетической предрасположенностью. Ниже перечислены наиболее известные из них.

Вирусная: вирусы Коксаки, ротавирусы, энтеровирусы и некоторые другие могут не только оказывать прямое повреждающее действие на β-клетки поджелудочной железы, но и посредством целого ряда механизмов запускают аутоиммунные реакции против антигенов островков Лангерганса.

Гигиеническая: улучшение бытовых условий и меньшее количество детей в современных семьях способствуют уменьшению контакта ребенка с микроорганизмами, изменению состава микрофлоры его кишечника, нарушению созревания иммунной системы, что может способствовать развитию аутоиммунных заболеваний, в том числе СД 1 типа. Недавно была установлена обратная корреляция между частотой выявления в популяции антител к энтеровирусам и заболеваемостью СД 1 типа, то есть чем меньше в популяции

частота энтеровирусных кишечных инфекций, тем меньшему количеству новорожденных передается от матери достаточное количество антител против этих вирусов и тем выше риск развития в первые месяцы жизни энтеровирусной инфекции с поражением внутренних органов, в том числе поджелудочной железы.

Пищевая: употребление коровьего молока и глютена в первые месяцы жизни могут способствовать развитию аутоиммунных реакций против антигенов островков поджелудочной железы. Наличие токсических веществ в продуктах питания, например производных нитрозомочевин (копченые мясные и рыбные продукты), нитратов и нитритов (овощи, фрукты), может приводить к повреждению β-клеток, а также запускать аутоиммунный процесс.

Акселераторная: более быстрая прибавка массы тела и роста ассоциируется с повышением риска развития СД 1 типа. Одним из возможных объяснений этого факта является то, что у детей с более высоким ростом и/или массой тела отмечается большая потребность в инсулине и, следовательно, повышение функции β-клеток, а гиперфункционирующие β-клетки, в свою очередь, более подвержены воздействию повреждающих факторов, в том числе аутоиммунному поражению.

Теория стресса β-клеток: любые факторы, вызывающие повышенную потребность в инсулине (инсулинорезистентность, ожирение, физический и психологический стресс) и, соответственно, гиперфункцию β-клеток, могут способствовать их повреждению и развитию СД 1 типа у лиц с аутоиммунной предрасположенностью.

Дефицит витамина D: этот витамин обладает иммуносупрессивными свойствами, а его недостаточность способствует развитию аутоиммунных заболеваний.

Токсическая: воздействие токсических веществ, в том числе упомянутых выше производных нитрозомочевин, нитратов и нитритов, а также лекарственных препаратов на β-клетки с последующим развитием аутоиммунного процесса.

Сегодня основным и обязательным методом лечения СД 1 типа является инсулинотерапия. Открытие инсулина спасло жизнь сотням тысяч детей, однако этот метод лечения не лишен недостатков: не является радикальным; сопряжен с существенным дискомфортом для пациента, прежде всего с необходимостью ежедневных инъекций; может вызывать осложнения, в том числе тяжелые и жизнеугрожающие (гипогликемии). Несмотря



Д. Людвигссон

на это, альтернативы инсулинотерапии при СД 1 типа в настоящее время нет, поэтому основная задача врача и пациента – использовать этот метод как можно более рационально, стремясь к минимизации нежелательных последствий.

Основными целями лечения СД 1 типа сегодня являются:

- обеспечение высокого качества жизни пациента;
- обеспечение нормального роста и полового созревания;
- отсутствие острых осложнений или, в крайнем случае, их легкое течение;
- отсутствие поздних осложнений;
- недорогое, максимально удобное и легкое в применении лечение.

Предупреждение поздних (хронических) осложнений при СД 1 типа – в настоящее время вполне осуществимая цель, причем не только в условиях интервенционного контролируемого исследования (DCCT), но и в реальной клинической практике. Так, шведские ученые определили частоту нефропатии у 213 пациентов с СД 1 типа, проживавших на территории обслуживания педиатрической клиники госпиталя Университета г. Линчепинг (Linkoping Complication Study). Их разделили на несколько когорт – с дебютом заболевания в 1961-1965, 1966-1970, 1971-1975 и 1976-1980 гг. Кумулятивная частота развития нефропатии через 25 лет после начала заболевания снизилась с 30% в когорте 1961-1965 гг. до 8,9% в когорте 1966-1970 гг. (p=0,01). Тот же показатель через 20 лет после начала диабета снизился с 28% в когорте 1961-1965 гг. до 5,8% в когорте 1971-1975 гг. (p=0,01). В свою очередь в когорте лиц с дебютом СД 1 типа в 1976-1980 гг. за весь период наблюдения, который составлял 10-15 лет, ни у одного пациента не была выявлена персистирующая альбуминурия (рис.).

В этом же исследовании было отмечено, что средний уровень гликозилированного гемоглобина снизился с 7,4% в период 1980-1985 гг. до 7% в 1986-1990 гг. (p<0,001). Таким образом, благодаря лучшему гликемическому контролю удалось существенно

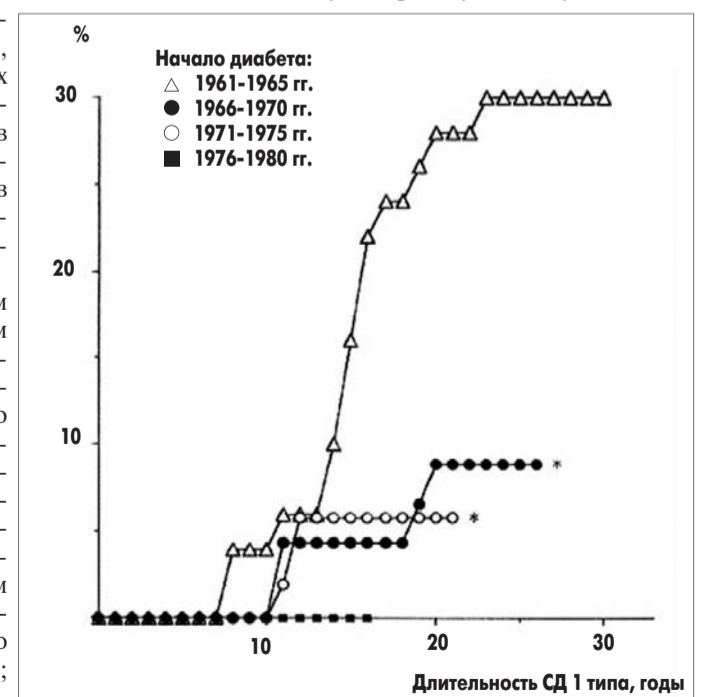


Рис. Снижение частоты развития нефропатии у пациентов с СД 1 типа по мере совершенствования подходов к лечению заболевания

снизить риск развития диабетической нефропатии у лиц с достаточно длительным анамнезом СД 1 типа (M. Bojestig et al., 1994).

Аналогичные результаты были получены и в отношении диабетической ретинопатии. Если среди лиц с дебютом заболевания в 1961-1975 гг. частота этого осложнения уже через 15 лет после начала диабета составляла около 15%, а через 30 лет – 40-50%, то в когортах 1976-1980 и 1981-1985 гг. через 15 лет после дебюта СД этот показатель практически равнялся нулю.

Вывод №1. Поздние осложнения СД 1 типа могут быть предотвращены даже в неотобранной популяции больных с наличием различных социальных проблем. Для этого необходим хороший гликемический контроль, который должен быть достигнут как можно раньше после начала заболевания.

Не следует забывать, что у этой «медали» есть и обратная сторона – повышение риска гипогликемии по мере усиления гликемического контроля. Так, в исследовании DCCT показана обратная зависимость между уровнем HbA_{1c} и частотой гипогликемии – чем ниже HbA_{1c}, тем выше была частота гипогликемий и наоборот. Средняя частота тяжелых гипогликемий в группе интенсивной инсулинотерапии составила 26,9 случая на 100 пациенто-лет при среднем уровне HbA_{1c} 8,3%, в то время как в группе стандартной инсулинотерапии – 9,7 случая при HbA_{1c} 9,3%. Однако следует напомнить, что в этом исследовании принимали участие в основном взрослые лица с СД 1 типа и небольшое количество подростков. В то же время согласно наблюдениям профессора Людвигссона и его коллег (Linköping, 2000-2005) было показано, что у детей с СД 1 типа достижение среднего HbA_{1c} 7,6%, то есть более низкого показателя, чем в группе интенсивной инсулинотерапии в исследовании DCCT, сопровождалось в 2-3 раза более низкой частотой тяжелых гипогликемий – 9-13 случаев на 100 пациенто-лет.

Вывод №2. Тяжелая гипогликемия не является неизбежным следствием низких (целевых) показателей HbA_{1c}. У детей с СД 1 типа следует стремиться к уровню HbA_{1c} <6,5%, чего можно достичь без значимого риска для их здоровья и самочувствия.

Как уже отмечалось выше, исследование Linköping Complication Study показало, что современные подходы к лечению СД 1 типа позволили многократно снизить риск развития хронических осложнений этого заболевания. Чтобы определить, действительно ли это снижение было результатом улучшения гликемического контроля, авторы провели субанализ в зависимости от показателей HbA_{1c}. Он убедительно продемонстрировал, что у лиц с хорошим гликемическим контролем (HbA_{1c} <7,2%) независимо от того, в какие годы у них развился диабет, частота таких осложнений, как нефропатия и ретинопатия, приближается к нулю даже при 30-летней длительности заболевания. В то же время у лиц с плохим гликемическим контролем (HbA_{1c} 7,2-8,4%) частота осложнений начинала расти через 15-20 лет после дебюта заболевания. В первую очередь это касается ретинопатии, распространенность которой среди лиц с 25-30-летним анамнезом диабета достигала 50%. Еще хуже была ситуация в группе очень плохого гликемического контроля (HbA_{1c} >8,4%). Хронические микрососудистые осложнения у пациентов этой группы начинали развиваться значительно раньше – уже через 10 лет после манифестации диабета, а через 30 лет после дебюта заболевания частота нефропатии и ретинопатии составляла приблизительно 35 и 90% соответственно.

Таким образом, мы еще раз убеждаемся в том, что контроль гликемии чрезвычайно важен в профилактике хронических осложнений СД. Какова реальная ситуация

с контролем СД 1 типа у детей? В международном многоцентровом исследовании с участием 2873 детей с СД 1 типа из 22 медицинских центров 18 стран мира было показано, что средний уровень HbA_{1c} у них составляет 8,6%, при этом более чем в трети клиник этот показатель превышает среднее значение. Отмечена выраженная вариабельность показателя HbA_{1c} между центрами – от 7,6 до 10% (H.V. Mortensen et al., 1997). Предполагалось, что такая вариабельность может быть связана с различиями популяций пациентов, однако анализ, проведенный профессором Людвигссоном и коллегами, продемонстрировал, что в Швеции ситуация с контролем гликемии намного лучше, и показатель HbA_{1c} варьирует в разных клиниках в существенно меньших пределах – от 6,5 до 7,9%.

Вывод №3. Ситуация с контролем СД 1 типа в реальной клинической практике не является удовлетворительной, при этом средний уровень HbA_{1c} – ключевого показателя гликемического контроля – существенно варьирует в разных клиниках. Эту разницу нельзя объяснить отличиями в популяциях пациентов или в методах определения HbA_{1c}, а лишь разными подходами к ведению пациентов и разной активностью врачей в достижении поставленных целей.

Профессор Людвигссон напомнил участникам курса основные условия, способствующие достижению и поддержанию хорошего гликемического контроля у больных СД 1 типа:

- сохранение остаточной секреции эндогенного инсулина;
- достаточная доза экзогенного инсулина;
- максимальная физиологическая заместительная инсулинотерапия, насколько это возможно в данной клинической ситуации;
- соблюдение пациентом назначений и рекомендаций врача.

В последние годы активная исследовательская работа ведется в направлении разработки методов сохранения оставшихся функционирующих β-клеток у больных СД 1 типа. Так как СД 1 типа является аутоиммунным заболеванием, то предупредить дальнейшее повреждение β-клеток поможет иммунотерапия. На сегодняшний день в этом направлении получены следующие результаты:

- анти-CD3-моноклональные антитела: исследования III фазы не подтвердили эффективность + серьезные побочные эффекты;
- анти-CD20-моноклональные антитела: незначительно выраженный и непродолжительный эффект (<2 лет) + побочные эффекты;
- препарат DiaPep277 (пептид p277): не подтверждена эффективность у детей;
- фотофорез, плазмаферез и другие подобные методы: возможно, обладают очень незначительным эффектом.

Основные надежды ученые возлагают на так называемую аутоантигенную иммунотерапию, то есть введение аутоантигенов островков поджелудочной железы (аналогично специфической иммунотерапии при аллергических заболеваниях). Предполагается, что такая терапия поможет в решении следующих задач:

- активация антигенспецифических регуляторных Т-клеток;
- создание нового иммунного баланса: повышение соотношения антигенспецифических Th2- и Th1-клеток и повышение толерантности иммунной системы к аутоантигенам.

Одним из аутоантигенов островков поджелудочной железы, введение которого может стать эффективным методом лечения и профилактики СД 1 типа, является декарбоксилаза глутаминовой кислоты (ДГК). Ранее было установлено, что антитела к ДГК являются предикторами СД 1 типа и что ее введение позволяет предупредить СД 1 типа в эксперименте на животных. В 2008 г. профессор Людвигссон и соавт. опубликовали результаты клинического исследования, в котором изучали влияние

ДГК на секрецию инсулина у пациентов с недавно развившимся СД 1 типа. Было показано, что применение ДГК позволяет существенно замедлить снижение уровня С-пептида (маркера инсулиновой секреции) у больных с недавно выявленным СД 1 типа, что свидетельствует о протективном эффекте ДГК в отношении функции β-клеток. В ближайшем будущем будут представлены результаты более масштабного клинического исследования, посвященного изучению этого очень перспективного метода лечения и, возможно, даже профилактики СД 1 типа.

Вторым условием хорошего гликемического контроля у больных СД 1 типа, как было отмечено выше, является достаточная доза экзогенного инсулина. Врачам следует помнить, что в некоторые возрастные периоды доза инсулина в расчете на массу тела может изменяться, в частности требуется повышение дозы в период пубертата.

Что касается третьего условия, то следует стремиться к тому, чтобы заместительная инсулинотерапия максимально полно имитировала физиологическую кривую секреции инсулина у здоровых лиц – определенный базальный уровень инсулина в крови и пики инсулинемии после приемов пищи. Это достигается с помощью применения инсулинов длительного и короткого действия.

У части больных для достижения адекватного гликемического контроля может понадобиться применение аналогов инсулина. Их назначение необходимо в следующих ситуациях:

- применение НПХ-инсулина не обеспечивает достаточную длительность или стабильность гликемического контроля в течение суток (то есть на его фоне отмечается существенная вариабельность гликемии), при этом нет возможности использовать режим непрерывной подкожной инфузии инсулина (инсулиновые помпы);
- сложно проконтролировать, сколько и когда съедает ребенок;
- очень высокий показатель HbA_{1c}, несмотря на применение генно-инженерных человеческих инсулинов в адекватных дозах, обучение и другие необходимые мероприятия.

Следует отметить, что многие пациенты могут достигать и поддерживать хороший гликемический контроль с помощью обычных человеческих инсулинов, стоимость которых ниже, чем у аналогов.

Еще один вопрос, который часто задают врачи, – помогает ли применение инсулиновой помпы улучшить гликемический контроль? Исследование профессора Людвигссона и коллег показало, что в тех шведских клиниках, где у значительного количества больных применяют инсулиновые помпы, средний уровень HbA_{1c} не ниже, чем в клиниках, где метод непрерывной подкожной инфузии инсулина применяют реже. Подобные результаты были получены и в отношении систем постоянного мониторинга глюкозы (глюкосенсоров). Показано, что их использование может улучшить гликемический контроль у взрослых пациентов, однако не у детей и подростков (Juvenile Diabetes Research Foundation Continuous Glucose Monitoring Study, 2008).

Вывод №4. Различия между клиниками в отношении среднего показателя HbA_{1c} нельзя объяснить количеством инъекций инсулина, применением инсулиновых помп или глюкосенсоров. Более важными являются терапевтическая тактика, настрой врача и пациента, четкие цели лечения.

Очень значительное внимание профессор Людвигссон уделил вопросам compliance, поскольку четкое соблюдение больным или его родителями назначений и рекомендаций врача играет важную роль в достижении гликемического контроля СД 1 типа.

Лектор отметил, что ведением пациентов с СД 1 типа, как правило, занимается команда специалистов (диабетолог, диетолог, психолог и т.д.). Однако эффективен

такой подход только тогда, когда эти специалисты действуют как единая команда, придерживаясь общей стратегии и избегая противоречащих рекомендаций, что может не только сбить с толку пациента, но и существенно снизить его приверженность лечению.

Чрезвычайно важна правильная мотивация пациента и его родителей. На момент установления диагноза врач, с одной стороны, должен проявить эмпатию, вселить определенный оптимизм, но при этом дать реальное представление о серьезности заболевания. Можно сказать следующим образом: «Нет, вы (ваш ребенок) не сможете жить как здоровые люди. Ваша жизнь не останется прежней, но... она сможет быть длинной, счастливой, деятельной, интересной. Однако всегда следует помнить, что при СД 1 типа так же, как и на дороге, риск катастрофы значительно выше у тех, кто не соблюдает правила».

СД 1 типа подразумевает целый ряд ограничений и неудобств (необходимость ежедневных инъекций, соблюдение диеты и режима питания, запрет на алкоголь и т.д.), и многим пациентам, особенно подросткам, часто сложно смириться с наличием у них этого неизлечимого хронического заболевания. В таких случаях чрезвычайно важна психологическая поддержка.

Вывод №5. Обучение и психологическая поддержка – важнейшие компоненты комплексного ведения больных СД 1 типа. Постарайтесь сформировать взаимное доверие, внимательно слушайте, ободряйте, поддерживайте и меньше критикуйте, ставьте краткосрочные и, что очень важно, реалистичные цели.

В заключение профессор Людвигссон кратко остановился на ключевых изменениях, произошедших в детской диабетологии за последние годы.

– Отмечается рост распространенности СД 2 типа.

– Установлено уже 11 подтипов диабета типа MODY.

– Очень важно правильно определить тип диабета у ребенка или подростка (1 тип, 2 тип, MODY, LADY и др.), поскольку от этого зависит тактика ведения.

– Предполагается, что факторы, ассоциирующиеся с СД 2 типа (инсулинорезистентность, ожирение), могут способствовать повышению риска развития СД 1 типа.

– Доказано, что в реальной клинической практике можно предотвратить развитие как острых (например, гипогликемия), так и хронических осложнений СД 1 типа (нефро- и ретинопатия).

– Установлено, что у детей целевые значения гликемии могут быть ниже, чем у взрослых пациентов без существенного повышения риска гипогликемии.

– Показатели контроля гликемии у больных СД 1 типа в настоящее время существенно варьируют в разных клиниках.

– При этом четкие и общие для всей команды специалистов цели лечения, по всей видимости, более важны в достижении контроля СД 1 типа, чем применение аналогов инсулина или современных устройств (инсулиновых помп, глюкосенсоров).

– Врач должен не только назначать лечение, но и сотрудничать с пациентом для достижения поставленных целей.

– Установлено, что сохранение секреции эндогенного инсулина играет важную роль в контроле СД 1 типа.

– Анти-CD3-терапия оказалась неэффективной в этом отношении, но есть основания полагать, что эффективным методом может стать применение ДГК.