

# Инсулинотерапия сахарного диабета 1 типа у детей и подростков

Пособие для врачей

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ  
ГУ ЭНДОКРИНОЛОГИЧЕСКИЙ НАУЧНЫЙ ЦЕНТР РАМН**

**Инсулинотерапия  
сахарного диабета 1 типа  
у детей и подростков**

**Пособие для врачей**

**И. И. Дедов, Т. Л. Кураева, В. А. Петеркова**

**Москва  
2003**

Составители:

Директор ГУ ЭНЦ РАМН  
академик РАМН, проф., д.м.н.

*И. И. ДЕДОВ*

Зав. отд. сахарного диабета  
Института детской эндокринологии  
ГУ ЭНЦ РАМН д.м.н.

*Т. Л. КУРАЕВА*

Директор Института детской  
эндокринологии ГУ ЭНЦ РАМН проф., д.м.н.

*В. А. ПЕТЕРКОВА*

В этом пособии для врачей представлены современные данные об особенностях инсулинотерапии в детском и подростковом возрасте. Пособие содержит сведения по фармакокинетике современных видов инсулина, схемам их введения, проблемам инсулинотерапии в разные возрастные периоды и их решению, современным критериям компенсации сахарного диабета и методам терапии неотложных состояний при диабете, осложнениям при инсулинотерапии, их профилактике и лечению. Подготовленные рекомендации по ведению больных сахарным диабетом основаны на большом опыте клинической работы, накопленном в отделении сахарного диабета Института детской эндокринологии ГУ ЭНЦ РАМН, где концентрируется наиболее сложный контингент больных, с учетом стандартов экспертов Всемирной организации здравоохранения.

Пособие предназначено для педиатров, эндокринологов, диабетологов и врачей общей практики.

## ВВЕДЕНИЕ

В основе развития сахарного диабета (СД) 1 типа лежит выраженная абсолютная инсулиновая недостаточность в результате аутоиммунного селективного поражения  $\beta$ -клеток поджелудочной железы. Единственным патогенетическим средством лечения этого заболевания является инсулинотерапия. Высокое качество применяемых инсулинов является одним из наиболее важных условий лечения СД.

Течение диабета в детском и подростковом возрасте отличается крайней лабильностью обменных процессов и быстрым развитием кетоацидоза, нередко переходящего в кетоациidotическую кому. У плохо компенсированных больных СД с годами развиваются специфические осложнения, такие как диабетическая ретино-, нефро- и нейропатии, угрожающие в будущем потерей трудоспособности и преждевременной смертностью больных. Патогенетические основы для развития этих осложнений закладываются уже в детском возрасте. Более того, как показали наши и зарубежные эпидемиологические исследования, в детском и подростковом возрасте распространенность специфических осложнений уже достаточно высока. Она составляет в зависимости от степени компенсации метаболических процессов и длительности СД от 5-10 до 40-50%. Все это требует наиболее пристального внимания органов здравоохранения к проблемам лечения СД у детей и подростков. От успешного решения этих проблем зависит состояние здоровья больных СД в популяции в целом.

В отличие от других эндокринных заболеваний, связанных с недостаточной функцией желез внутренней секреции, где заместительная гормональная терапия является единственно необходимым средством лечения, инсулинотерапия при СД может быть эффективной только при соблюдении ряда условий.

В здоровом организме существует постоянный баланс между поступлением и утилизацией глюкозы благодаря адекватному выделению инсулина поджелудочной железой. У больных сахарным диабетом введение инсулина не обеспечивает адекватный баланс углеводного обмена. Поэтому, помимо инсулинотерапии, лечение СД 1 типа у детей складывается из следующих основных факторов:

- диета;
- физические нагрузки (спорт и игры);
- обучение самоконтролю и проведение его в домашних условиях;
- психологическая помощь.

Каждый из этих факторов является необходимым звеном в цепи терапевтических мероприятий.

***Целью лечения детей и подростков с СД 1 типа является:***

- ***достижение максимально близкого к нормальному состоянию уровня углеводного обмена;***
- ***нормальное физическое и соматическое развитие ребенка;***
- ***нормальное психосоциальное состояние и адаптация ребенка;***
- ***развитие самостоятельности и мотивации к самоконтролю;***
- ***профилактика специфических осложнений сахарного диабета.***

Помощь детям СД 1 типа осуществляется на амбулаторном и стационарном уровнях. В стационарном лечении ребенок нуждается при манифестации заболевания. Повторные госпитализации осуществляются при декомпенсации углеводного обмена, не поддающейся коррекции в домашних условиях. Кроме подбора адекватной дозы инсулина, повторные госпитализации повышают дисциплинированность и мотивацию больных к самоконтролю. В зависимости от течения сахарного диабета, стационарное лечение проводится от 1-2 раз в год до 1 раза в несколько лет.

## Проблемы заместительной инсулинотерапии

Открытие инсулина – гормона, снижающего сахар в крови, в конце прошлого века, первое применение его Бантингом и Бестом в 1921 г. на панкреатэктомированных собаках и начало промышленного выпуска буквально произвели переворот в медицине.

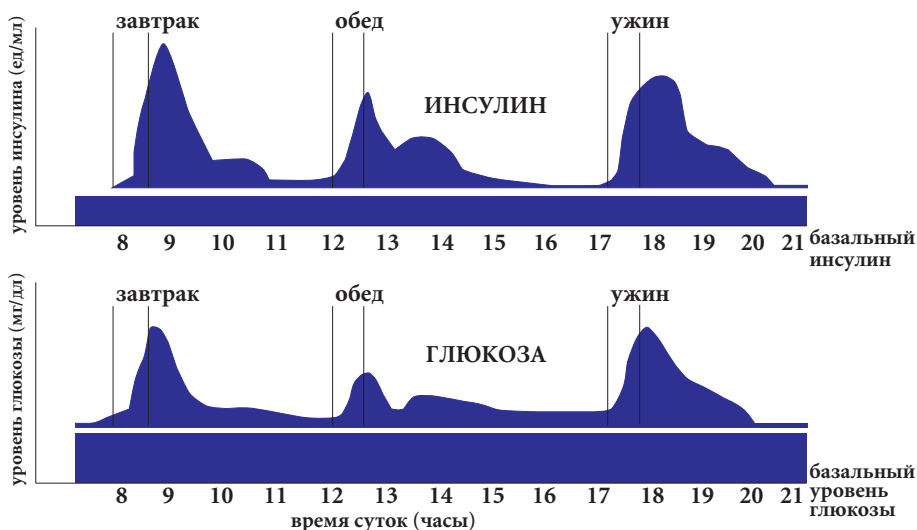
С тех пор структура используемого в клинической практике инсулина претерпела неоднократные изменения. Наиболее значимыми достижениями последних лет в сфере совершенствования качества инсулина явились следующие:

- 1) *переход от кислых к нейтральным растворам;*
- 2) *получение человеческих инсулинов с помощью ДНК-рекомбинантной технологии;*
- 3) *получение аналогов человеческого инсулина с качественно новыми фармакокинетическими свойствами.*

В результате совершенствования инсулина уменьшилась его иммуногенность и изменилась скорость абсорбции. А введение базисно-болюсного режима инсулинотерапии и доступных средств самоконтроля позволило у многих больных детей максимально приблизить состояние углеводного обмена к нормальному.

Разумеется, введение даже человеческого генно-инженерного инсулина в режиме интенсифицированной терапии не может полностью имитировать физиологическую, пульсирующую секрецию эндогенного инсулина.

В физиологических условиях секреция инсулина складывается в основном из двух составляющих (*рис. 1*) – базальная (постоянная) секреция инсулина для поддержания основного обмена и усиленная секреция инсулина в ответ на посталиментарную гипергликемию или гипергликемию, вызванную выбросом контринсулярных гормонов в ответ на стрессовую ситуацию. При этом нормогликемия в здоровом организме обеспечивается быстрой адекватной секрецией инсулина, а также коротким периодом полужизни (около 4 мин.) циркулирующего в крови инсулина. Печень принимает активное участие в поддержании гомеостаза глюкозы, депонируя ее в виде гликогена после еды и выделяя вновь в кровь из депо путем активизации процесса гликогенолиза в перерывах между приемами пищи. При этом очень важно, что инсулин из поджелудочной железы поступает в систему воротной вены и далее – в печень – главный орган-мишень, где он наполовину инактивируется, участвуя в превращении глюкозы в гликоген. Остающиеся 50% инсулина через большой круг кровообращения попадают к периферическим органам и тканям. Именно более высокий уровень инсулина в портальной системе по сравнению с периферической циркуля-



**Рис. 1. Нормальная физиологическая секреция инсулина**

цией обеспечивает активное депонирование глюкозы в печени по сравнению с другими инсулинзависимыми органами.

Введенный экзогенно инсулин из подкожного депо медленно всасывается в общий кровоток, где концентрация его длительно остается нефизиологично высокой. В результате у больных сахарным диабетом наблюдается более высокая, чем у здоровых, посталиментарная гипергликемия и склонность к гипогликемии в более поздние часы. Поэтому больные сахарным диабетом должны приспосабливать свой режим жизни к профилю действия вводимого инсулина. Возникновение неизбежных стрессовых ситуаций требует дополнительной коррекции дозы экзогенного инсулина. Кроме того, из общего кровотока инсулин одновременно поступает в печень и другие органы-мишени. В результате гликоген в первую очередь депонируется в мышечной ткани, а запасы в печени его постепенно снижаются. Это является одной из причин гипогликемий, так как мышечный гликоген не участвует в поддержании нормогликемии. Добиться физиологического соотношения в концентрации гормона в портальной системе и на периферии при современных методах введения экзогенного инсулина невозможно – и это является одной из наиболее сложных проблем заместительной инсулинотерапии.

Таким образом, несмотря на современные достижения в области терапии СД 1 типа, инсулинотерапия у детей и подростков является наиболее сложной задачей практической диабетологии.

## Характеристика инсулинов, применяемых в детской практике

Современные препараты инсулина разделяют на группы в зависимости от происхождения – животные и человеческие. На протяжении 60 лет для лечения СД применяли говяжий и свиной инсулины, которые по составу отличаются от человеческого на 3 и 1 аминокислоты соответственно. Иммуногенность максимальная у говяжьих инсулинов, минимальная – у человеческих. Терапия инсулином животного происхождения (говяжьим или свиным) – это длительная иммунизация организма ребенка, которая вызывает образование высоких титров антител (IgG). Образующийся комплекс антиген-антитело является мощным патогенетическим фактором в развитии сосудистых осложнений – микро- и макроангиопатий, а также инсулинрезистентности. Кроме того, животные инсулины часто вызывают липодистрофические изменения подкожно-жировой клетчатки. При переходе на человеческие инсулины больные избавились от осложнений, наблюдавшихся при терапии инсулинами животного происхождения: отмечалось исчезновение анафилактических, местных и общих аллергических реакций, липодистрофий, происходило снижение IgE, нормализация иммунного ответа, соотношения Т-хелперов и Т-супрессоров, снижалась потребность в инсулине и частота поздних сосудистых осложнений.

***Промышленное производство человеческих инсулинов в настоящее время во всем мире осуществляется двумя способами:***

***1) путем ферментативной обработки свиного инсулина – полусинтетического инсулин;***

***2) с помощью генно-инженерной технологии – биосинтетический инсулин.***

При получении полусинтетического инсулина производится замена аминокислоты аланина в 30 позиции В-цепи свиного инсулина на треонин, находящийся в этом положении в человеческом инсулине. В полусинтетическом инсулине присутствуют в небольшом количестве примеси соматостатина, глюкагона, панкреатических полипептидов.

Биосинтетический инсулин не имеет этих примесей и обладает меньшей иммуногенностью. При его производстве в клетку пекарских дрожжей или *E.coli* генно-инженерным способом вводится рекомбинантная ДНК, содержащая ген человеческого инсулина. В результате дрожжи либо бактерии начинают синтезировать человеческий инсулин. Человеческие генно-инженерные инсулины являются лучшими инсулинами, которые должны иметь преимущество при выборе препарата для лечения. ***Назначение человеческого генно-инженерного инсулина – это не только оптимальный вариант лечения сахарного диабета, но и ключевой фактор профилактики поздних сосудистых осложнений.***



Последние 10-15 лет, без сомнения, явились новым этапом в терапии СД 1 типа у детей и подростков. Это связано в первую очередь:

- с переходом на **человеческие генно-инженерные инсулины;**
- с **организацией школ самоконтроля для больных и их родителей;**
- с **внедрением доступных средств самоконтроля в домашних условиях.**

**В России у детей и подростков в последние годы рекомендованы к применению только человеческие генно-инженерные инсулины и их аналоги (фото 1-2 на цв. вклейке).**

На упаковке лекарственных препаратов обязательно имеется информация о способе производства человеческого инсулина. В России инсулин, произведенный с помощью генно-инженерной технологии, поставляется компаниями Novo Nordisk (Дания), Eli Lilly (США) и Aventis (Германия).

В последние годы большое внимание уделяется созданию аналогов инсулина со структурой молекулы, позволяющей сохранить основные эффекты инсулина и избежать некоторых характерных недостатков существующих препаратов инсулина.

Первым аналогом человеческого инсулина явился полученный фирмой Eli Lilly с помощью ДНК-рекомбинантной технологии инсулин лизпро, коммерческое название – Хумалог, а затем фирмой Novo Nordisk – инсулин аспарт, коммерческое наименование – НовоРапид. Структура новых инсулинов идентична человеческому инсулину за исключением взаимозамененных позиций лизина и пролина в положениях 28 и 29 (Хумалог) либо замены аспарагиновой кислоты в 28 положении в В-цепи молекулы инсулина на пролин (НовоРапид). Это изменение положения аминокислот не изменило биологической активности А-цепи, но уменьшило процессы самоассоциации молекул инсулина и увеличило скорость всасывания препарата из подкожных депо. При подкожном введении Хумалог и НовоРапид имеют более быстрое начало и пик действия, параллельные уровню посталиментарной гипергликемии (*рис. 2*) и меньшую продолжительность. Это дает возможность вводить эти препараты непосредственно перед приемом пищи, избегая при желании частых перекусов.

Проводится апробация беспиковых аналогов инсулинов продленного действия: детемир (Novo Nordisk) и лантус (Aventis), позволяющих воспроизвести стабильную базальную концентрацию инсулина в крови.

Современные генно-инженерные инсулины различаются по длительности действия:

- **инсулины ультракороткого действия;**
- **инсулины короткого действия («короткий» инсулин);**
- **инсулины средней продолжительности действия («продленный» инсулин);**
- **смешанные инсулины.**

Их фармакокинетические характеристики представлены в *таблице 1*.

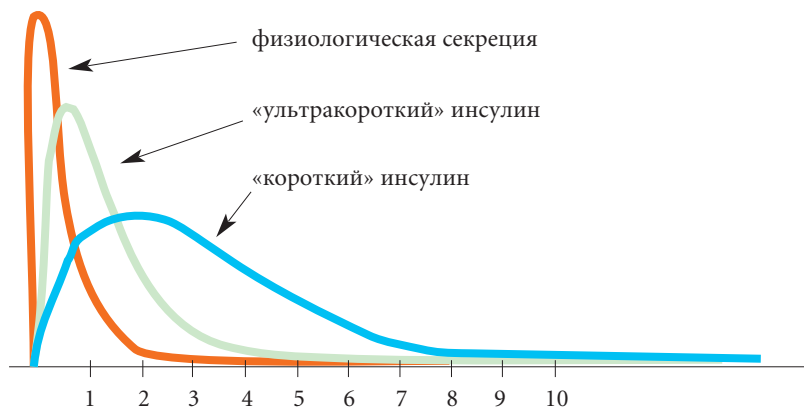


Рис. 2. Сравнение секреции инсулина у здорового человека с концентрацией в крови инсулинов короткого и ультракороткого действия

Таблица 1. Фармакокинетическая характеристика различных видов инсулина\*

Вид инсулина	Производитель	Начало действия	Пик действия	Время действия
<b>Инсулины ультракороткого действия</b>				
<i>Хумалог</i>	Эли Лилли	0 – 15 мин.	1 ч.	3,5 – 4 ч.
<i>НовоРapid</i>	Ново Нордиск	10 – 20 мин.	1 – 3 ч.	3 – 5 ч.
<b>Инсулины короткого действия</b>				
<i>Актрапид НМ</i>	Ново Нордиск	0,5 – 1 ч.	1 – 3 ч.	6 – 8 ч.
<i>Хумулин регуляр</i>	Эли Лилли	0,5 – 1 ч.	1 – 3 ч.	6 – 8 ч.
<i>Инсуман rapid</i>	Авентис	0,5 ч.	1 – 4 ч.	7 – 9 ч.
<b>Инсулины средней продолжительности действия</b>				
<i>Протафан НМ</i>	Ново Нордиск	1 – 2 ч.	4 – 12 ч.	До 24 ч.
<i>Хумулин НПХ</i>	Эли Лилли	1 – 2 ч.	4 – 12 ч.	17 – 22 ч.
<i>Инсуман базал</i>	Авентис	1 ч.	3 – 4 ч.	11 – 20 ч.

\* Виды инсулинов разных фирм даны в порядке хронологии их поступления в Россию.

В состав смешанных инсулинов входит инсулин средней продолжительности и короткого действия в различных соотношениях – от 90 к 10 до 50 к 50. Смешанные инсулины более удобны, поскольку их применение позволяет уменьшить количество инъекций, проводимых с помощью шприц-ручек. Однако в детской практике они не нашли широкого применения в связи с необходимостью у многих больных достаточно часто изменять дозу короткого инсулина в зависимости от показателей гликемии. Тем не менее, при стабильном течении сахарного диабета с помощью смешанного инсулина возможно достижение хорошей компенсации. Выбор вида смешанного инсулина проводится после подбора дозы инсулина короткого и пролонгированного действия, в зависимости от их соотношения. Нередко это соотношение различно в утреннюю и вечернюю инъекции, что требует применения различных вариантов смеси. У детей первых лет жизни чаще применяются смеси, имеющие меньший удельный вес короткого инсулина 10-20%, у более старших детей чаще подходит смешанный инсулин, содержащий 30% короткого. При применении смешанных инсулинов возможно введение короткого инсулина перед обедом, если это требуется по показателям гликемического профиля, а также дополнительные инъекции короткого инсулина при случайных гипергликемиях. Наиболее успешно лечение смешанными инсулинами – в первые годы заболевания, при сохраненной остаточной инсулиновой секреции собственных  $\beta$ -клеток.

Применявшиеся ранее инсулины длительного действия – Ультраленте и Ультратард в настоящее время не используются из-за их крайне низкого всасывания и большого накопления в жировых депо.

***Особое место в лечении сахарного диабета в детском и подростковом возрасте занимают инсулины ультракороткого действия – Хумалог и НовоРапид.***

В детском отделении ЭНЦ РАМН накоплен большой опыт по переводу на инсулины ультракороткого действия. Около 80% больных переведены на новые инсулины в условиях стационара, остальные 20% – амбулаторно. Показанием к амбулаторному переводу служили компенсация углеводного обмена, хорошая обученность в школе самоконтроля, мотивация родителей к работе в амбулаторных условиях.

Каких-либо неблагоприятных влияний применения Хумалога и НовоРапида не отмечалось, не зарегистрировано тяжелых гипогликемий, аллергических реакций. Опрос больных по специально разработанной анкете показал, что более 95% больных предпочитают лечение инсулиновыми аналогами, мотивируя это большим удобством в употреблении (возможность делать инъекции непосредственно перед едой), быстрым сахароснижающим эффектом при

случайной гипергликемии, более легким управлением диабетом в нестандартных ситуациях, уменьшением количества гипогликемических состояний, а также возможностью при желании несколько расширить диету в отношении легкоусвояемых углеводов.

***Преимущества использования инсулинов ультракороткого действия.***

***1. Улучшают качество жизни больных:***

- *удобство применения (непосредственно перед едой);*
- *возможность применения после еды (при изменяющемся аппетите);*
- *уменьшение риска гипогликемий;*
- *гибкость режима питания.*

***2. Улучшают состояние углеводного обмена:***

- *снижение уровня постпрандиальной гликемии;*
- *снижение уровня гликированного гемоглобина (в основном при одновременной оптимизации базальной инсулинотерапии).*

***Показания для первоочередного перевода на ультракороткие инсулины:***

- *компенсированное и субкомпенсированное состояние углеводного обмена;*
- *дети первых лет жизни с непостоянным, меняющимся аппетитом;*
- *подростки при расширении режима жизни и питания;*
- *склонность к гипогликемиям в поздние вечерние и ночные часы;*
- *лабильное течение заболевания со значительными колебаниями гликемии;*
- *невозможность достижения компенсации при применении традиционных инсулинов короткого действия.*

При решении вопроса о целесообразности перевода ребенка на инсулины ультракороткого действия можно использовать ответы на следующие вопросы:

- 1. Имеется ли у ребенка постпрандиальная гипергликемия?***
- 2. Наблюдаются ли у ребенка ночные гипогликемии?***
- 3. Считают ли ребенок или его родители введение обычного короткого инсулина за 30 мин. до еды неудобным (возможно, вызывающим стресс)?***
- 4. Хочет ли ребенок уменьшить свою зависимость от дополнительных приемов пищи (перекусов)?***
- 5. Существуют ли у ребенка проблемы питания в виде непостоянного в одни и те же приемы пищи аппетита или непрогнозируемого приема пищи?***
- 6. Существует ли у ребенка потребность в дополнительных больших перекусах, например, поздно вечером?***

При наличии хотя бы одного **положительного ответа** необходимо рассмотреть возможность назначения **инсулинов ультракороткого действия**.

У больных с декомпенсированным сахарным диабетом перевод осуществляли обычно после подбора дозы традиционного инсулина. При лабильном течении заболевания перевод проводился и при неудовлетворительных показателях гликемии. При этом у большинства больных удавалось достичь улучшения показателей углеводного обмена и течения заболевания.

**Форма выпуска.** Человеческие инсулины выпускаются в двух основных формах – флаконах и картриджах. Картриджи представляют собой стеклянные контейнеры емкостью 3,0 мл, специально предназначенные для использования в инъекционных шприц-ручках, которые позволяют объединить несколько этапов инъекций и довести введение инсулина до автоматизма. Современные шприц-ручки гарантируют точность дозы и безопасность проведения инъекции, удобны в применении, позволяют больному быстро сделать инъекцию в любых условиях и одновременно являются надежным футляром для хранения инсулинового картриджа (*фото 3 на цв. вклейке*). Концентрация инсулина в картридже стандартная – 100 Ме/мл. Он может использоваться и для инъекции одноразовым инсулиновым шприцем, предназначенным для данной концентрации.

Концентрация инсулина во флаконах, применяемых в России, может быть 40 или (реже) 100 ед. Вводится флаконный инсулин одноразовым инсулиновым шприцем, на котором всегда имеется маркировка концентрации инсулина (*фото 4 на цв. вклейке*). Необходимо строго следить, чтобы концентрация инсулина во флаконе (или в картридже) соответствовала концентрации инсулина, указанной на шприце. При несоблюдении этого возникают достаточно опасные для здоровья ситуации. Если в шприц для 40 Ме/мл набрать инсулин с концентрацией 100 Ме/мл, то доза в 2,5 раза превысит дозу, отмеченную на делениях шприца, и, наоборот, если в шприц для инсулина 100 Ме/мл набрать инсулин концентрации 40 Ме/мл, вводимая доза будет меньше в 2,5 раза. Таким образом, в первом случае возникает передозировка инсулина с развитием гипогликемии, а во втором случае возникает «непонятная» декомпенсация сахарного диабета. Переход на единую концентрацию инсулина 100 Ме/мл, рекомендованный Международной федерацией диабета, позволит избежать таких ошибок.

Следует подчеркнуть, что **фармакокинетика различных видов инсулина подвержена большим индивидуальным различиям**. Более того, даже у одного и того же больного она может существенно меняться.

**Факторы, влияющие на скорость всасывания и время действия инсулина:**

- **доза инсулина;**
- **место инъекции;**

- **наличие липодистрофий или «липом»;**
- **внутримышечное введение инсулина;**
- **влияние высоких и низких температур;**
- **мышечная работа и массаж.**

Продолжительность действия как простого, так и продленного инсулина зависит от его дозы. При незначительном изменении дозы практического значения это не имеет. Однако при повышении дозы с 0,1 до 0,2 ед/кг массы тела удваивается не только его активность, но и продолжительность действия. Этим, вероятно, объясняется отсутствие необходимости в утренней инъекции продленного инсулина у некоторых подростков с высокой дозой короткого инсулина перед завтраком.

Следует учитывать, что вследствие анатомических различий капилляров наиболее быстро инсулин всасывается из подкожной клетчатки живота, поэтому именно сюда рекомендуется делать инъекции короткого инсулина. Далее следует в порядке снижения скорости всасывания область плеча, ягодицы и бедра. Из клетчатки спины инсулин всасывается настолько медленно, что от инъекции в эту область в последние годы отказались.

Применение плохо очищенных препаратов инсулина в прошлые десятилетия вызывало грубейшие структурные изменения в подкожной клетчатке с замещением ее соединительной тканью и в результате – резким нарушением всасывания. После перехода на более качественные инсулины и атравматичные иглы проблема липодистрофий была практически решена, однако в местах инъекций нередко образуется разрастание жировой ткани в виде так называемых липом, всасывание инсулина из которых нарушено. Дети особенно склонны к образованию таких липом, а уменьшение болевой чувствительности в местах их образования является причиной настойчивого введения ребенком инсулина в эту область.

У детей в силу слабой выраженности жировой клетчатки при вертикальном введении иглы возможно попадание инсулина в мышечную ткань, скорость всасывания из которой значительно быстрее. Обычно это не имеет каких-либо серьезных последствий, хотя могут возникать, казалось бы, беспричинные гипогликемии.

При изменении температуры кожи в месте инъекции также наблюдается изменение всасывания из-за меняющейся скорости кровотока. Значительное усиление всасывания с возможным развитием скрытых или явных гипогликемий наблюдается после горячей ванны, а замедление всасывания с соответствующим повышением уровня гликемии – при употреблении инсулина непосредственно из холодильника.

Мышечная нагрузка, а также массаж места инъекции ускоряют всасывание инсулина: короткого – в первые полчаса после введения, продленного – через 3 часа. Смена мест инъекций перед занятием спортом на локализации с якобы не задействованными группами мышц не дает заметного эффекта, поскольку при физической нагрузке обычно принимают участие большинство мышц. Кроме того, ведущее значение в снижении гликемии имеет непосредственно сама физическая нагрузка.

## Доза инсулина

Как показывает клинический опыт, потребность в инсулине после панкреатэктомии у взрослых больных составляет около 40 ед, то есть 0,6-0,8 ед на кг массы тела. При СД 1 типа потребность в инсулине выше по следующим причинам:

- 1) наличие антител к инсулину, которые определяются нередко уже до манифестации заболевания и обусловлены, таким образом, не только качеством вводимого инсулина, но и аутоиммунным характером самого заболевания;
- 2) сохранная секреция контринсулярных гормонов (в первую очередь глюкагона) поджелудочной железой;
- 3) нарушение всасывания прологированного инсулина из подкожножировых депо.

В детском возрасте потребность в инсулине нередко выше, чем у взрослых, что обусловлено большей остротой аутоиммунных процессов, а также активным ростом ребенка и высоким уровнем контринсулярных гормонов в период полового созревания. Доза инсулина изменяется в зависимости от возраста и длительности заболевания.

У детей и подростков выделяют несколько периодов, связанных с изменением потребности в инсулине, которое накладывается на колебание потребности изо дня в день.

**В первые 1-2 года заболевания потребность в инсулине в среднем составляет 0,5-0,6 ед/кг массы тела.** В 30-50% в первые месяцы наблюдается частичная **ремиссия заболевания**, когда после достижения компенсации углеводного обмена потребность в инсулине снижается до минимальной – **0,1-0,2 ед/кг массы**, а у некоторых детей даже при полной отмене инсулина при соблюдении диеты удается поддерживать нормогликемию.

Вероятность ремиссии тем выше, чем раньше установлен диагноз диабета и начата инсулинотерапия, лучше качество вводимого инсулина и чем лучше достигнута компенсация углеводного обмена.

Дискутируется вопрос о целесообразности продления инсулинотерапии в период клинико-лабораторной ремиссии. Часто родители стремятся отказать от инсулинотерапии, иногда стараясь искусственно затянуть возвращение к инсулину ценой резкого ограничения углеводов в пище. Такая тактика абсолютно недопустима, поскольку несбалансированное питание замедляет физическое развитие ребенка, приводит к нарушению жирового обмена, развитию жирового гепатоза, кетоацидоза, увеличению потребности в инсулине, ухудшению течения заболевания. Но даже в случае хорошей компенсации углеводного обмена на фоне разумной, сбалансированной диеты целесообразно назначение небольших доз инсулина с целью сохранения остаточной инсулиновой секреции на более длительный срок. Ремиссия может продолжаться до 3-6 мес., редко до 1-2 лет.

**Через 5 лет от начала диабета** у большинства больных  $\beta$ -клетки полностью прекращают функционировать. При этом потребность в инсулине обычно повышается до **1 ед/кг массы**. **В период полового созревания** она повышается еще больше, достигая у многих подростков **1,5, иногда 2 ед/кг**. В последующем доза инсулина снижается в среднем до 1 ед/кг. **В период декомпенсации** сахарного диабета потребность в инсулине может достигать **2-2,5, иногда 3 ед/кг** с последующим снижением дозы, в отдельных случаях вплоть до исходной.

Соотношение пролонгированного и короткого инсулина сдвигается от преобладания пролонгированного инсулина у детей первых лет жизни к преобладанию короткого инсулина у подростков (**табл. 2**).

**Таблица 2. Суточная доза и соотношение короткого и пролонгированного инсулина у детей в зависимости от возраста (Ziegler R. с соавт., 1997)**

Возраст больных	Сут. доза инс. ед/кг	Короткий/продленный инсулин
Дети первых лет жизни	0,1 – 1,3	1:12 – 1:4
Школьники	0,2 – 1,2	1:6 – 1:3
Подростки	0,5 – 2,0	1:1 – 1:2
Интенсифицированная инсулинотерапия		2:1 – 3:1



Следует подчеркнуть, что это – лишь общие закономерности, у каждого ребенка потребность в инсулине и соотношение инсулинов различной длительности имеет свои индивидуальные особенности.

Как и у взрослых, на 1 ХЕ (хлебная единица)\* в утренние часы требуется несколько больше инсулина, чем в обед и в ужин.

## Инсулиноterapia при манифестации заболевания

Сразу после установления диагноза «сахарный диабет» у детей необходимо начинать инсулиноterapia. Исключение составляют лишь случаи небольшой гипергликемии (до 7-8 ммоль/л) в течение суток, когда за ребенком целесообразно понаблюдать для исключения крайне редкого в детском возрасте 2 типа сахарного диабета. При этом с целью проведения дифференциального диагноза 1 и 2 типа СД проводится исследование иммунологических маркеров СД 1 типа – антител к островковым клеткам (ICA), инсулину (IAA), глутаматдекарбоксилазе (GADA).

Лечение манифестировавшего сахарного диабета всегда следует начинать в условиях стационара не только для лучшего подбора дозы инсулина, но и для обучения в школе самоконтроля и психологической адаптации ребенка и родителей.

Начинают инсулиноterapia с введения инсулина короткого действия. **Первая доза инсулина** зависит от возраста ребенка и степени гипергликемии и **составляет от 0,5-1 ед у детей первых лет жизни до 2-4 ед у школьников и 4-6 ед у подростков**. Повторное исследование сахара крови проводится каждые 3-6 часов в зависимости от степени гипергликемии и времени суток. Дальнейшая доза инсулина изменяется в зависимости от динамики уровня гликемии: если сахар крови остается на том же уровне, дозу инсулина повышают на 50%, нарастает – повышают на 100%, снижается – уменьшают на 25-50%. Кроме инъекций перед основными приемами пищи, при выраженной гипергликемии инсулин вводится перед дополнительными перекусами – 2-м завтраком, полдником, 2-м ужином. Дополнительно делаются инъекции в 24 и 6 часов, а при выраженной декомпенсации углеводного обмена – и в 3 часа ночи. Однако, определяя дозу инсулина в эти часы, необходимо учитывать отсутствие приема пищи в ночное время. Поэтому доза инсулина должна быть несколько ниже, чем в дневные часы. Через 1-2 дня дробное введение короткого инсулина в ночные часы постепенно заменяется введением продленного инсулина перед ужином или на ночь

---

\* 1 ХЕ соответствует 10-12 г входящих в пищу углеводов

с учетом суммарной дозы короткого инсулина в ночные часы. По мере необходимости вводится инъекция продленного инсулина перед завтраком, а дополнительные инъекции короткого инсулина перед перекусами отменяются.

Нередко потребность в инсулине в первые дни заболевания ниже, чем в последующие. Это может быть связано с несколькими причинами:

- 1) постепенное расширение режима питания после резкого сокращения родителями углеводов при установлении диагноза «сахарный диабет»;
- 2) повышение, благодаря введению инсулина, почечного порога для глюкозы, в результате чего уменьшается потеря сахара с мочой, повышение его содержания в крови и возрастание дозы инсулина;
- 3) при подключении пролонгированного инсулина – меньшая его всасываемость из подкожного депо;
- 4) некоторое подавление по принципу обратной связи эндогенной секреции инсулина.

После достижения компенсации углеводного обмена доза инсулина, как правило, снижается. Это происходит вследствие временного улучшения функциональной активности  $\beta$ -клеток, а также повышения чувствительности к инсулину.

**Чувствительность к инсулину** – это степень снижения гликемии при введении 1 ед инсулина короткого действия. У взрослых больных 1 ед короткого инсулина снижает сахар крови на 2-3 ммоль/л в зависимости от степени гипергликемии, суточной дозы инсулина и времени суток. У детей массой менее 25 кг 1 ед короткого инсулина снижает сахар крови на 5-10 ммоль/л, а у детей с большей массой – на 3-7 ммоль/л. Однако конкретные значения могут быть определены для каждого ребенка в каждое конкретное время суток, поскольку **чувствительность к инсулину – это достаточно изменчивый показатель даже у одного и того же больного**. В большой степени он зависит от уровня гликемии в данный час и степени метаболической компенсации, а также суточной дозы инсулина.

При поздней диагностике сахарного диабета и выраженной декомпенсации углеводного обмена наблюдается значительное снижение чувствительности к инсулину, так что увеличение дозы в 2, 3 и больше раз не сразу приводит к снижению сахара в крови. Низкий уровень гликемии резко повышает чувствительность к инсулину. При этом необходимо быстро корректировать дозировку следующей инъекции инсулина, уменьшая ее на 1-2 ед. При достижении определенной степени компенсации углеводного обмена, чем меньше амплитуда колебания гликемии в течение суток (то есть чем ровнее показатели гликемии), тем выше чувствительность к инсулину, что выражается в снижении потребности в нем.

*При подборе дозы инсулина используются два подхода:*

- 1) ретроспективный анализ уровней гликемии в предшествующие сутки;*
- 2) проспективный подход с изменением дозы инсулина, исходя из уровня гликемии в данный момент.*

Только ретроспективный подход используется в стационарах, не имеющих возможность проводить экспресс-исследование уровня гликемии. При этом доза инсулина изменяется в соответствии с его фармакокинетическим профилем. Например, при высокой (низкой) гликемии перед вторым завтраком увеличивают (уменьшают) дозу короткого инсулина перед завтраком, а при высоком (низком) уровне гликемии перед обедом соответственно изменяют дозу утреннего пролонгированного инсулина.

Проспективный подход всегда основывается на ретроспективных данных о дозе инсулина и уровне гликемии в предшествующие сутки и учитывает возможные ситуации в течение предстоящих суток. Как правило, пользующийся таким подходом врач назначает не одну, а две-три дозы инсулина в зависимости от уровня гликемии. Подобная тактика касается в основном короткого инсулина.

Такой комбинированный подход повышает скорость подбора оптимальной дозы инсулина.

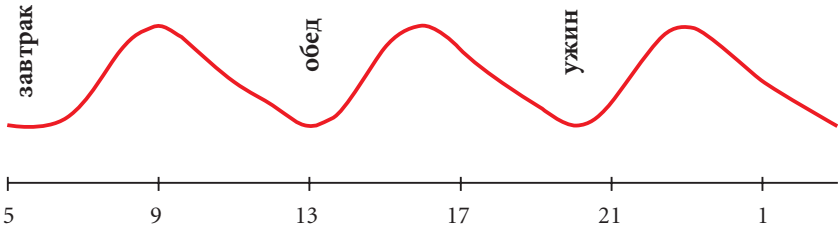
## Режимы инсулинотерапии

Имеющиеся общие рекомендации по режиму инсулинотерапии являются только основой для разработки индивидуального режима, который должен учитывать физиологические потребности и сложившийся образ жизни каждого ребенка.

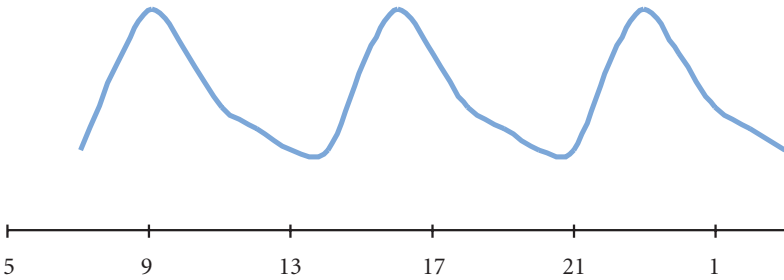
В процессе подбора оптимальной схемы лечения диабета врач приходит к тому или иному режиму инсулинотерапии.

Наибольшее распространение в настоящее время получила **интенсифицированная (или базис-болюсная) схема**, которая заключается во введении короткого инсулина перед каждым основным приемом пищи и пролонгированного инсулина от 1 до 3 раз в сутки (*рис. 3*). Наиболее часто пролонгированный инсулин вводится дважды – в вечерние и утренние часы. При этом предпринимаются попытки имитировать с помощью продленного инсулина базальную секрецию, а с помощью инсулина короткого действия посталиментарную секрецию.

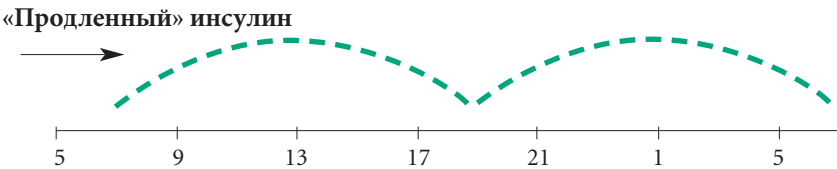
Введение третьей инъекции пролонгированного инсулина получило название **оптимизации базальной инсулинотерапии**. Чаще нуждаются в ней больные, получающие Хумалог, поскольку при применении обычных коротких инсули-



**Динамика гликемии: пищевой базальной**



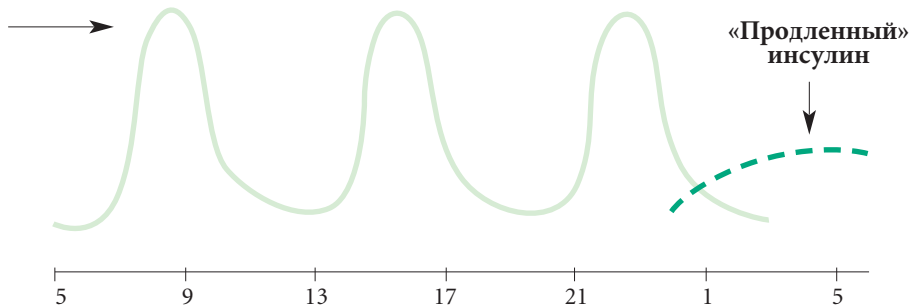
**Уровень инсулинемии: пищевой базальной**



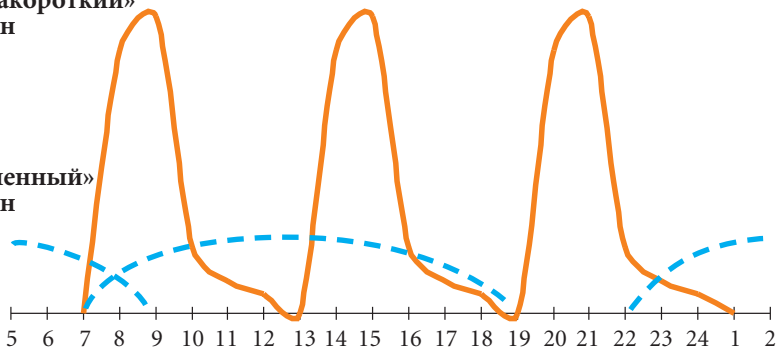
**Инсулинемия при двукратном введении инсулина**

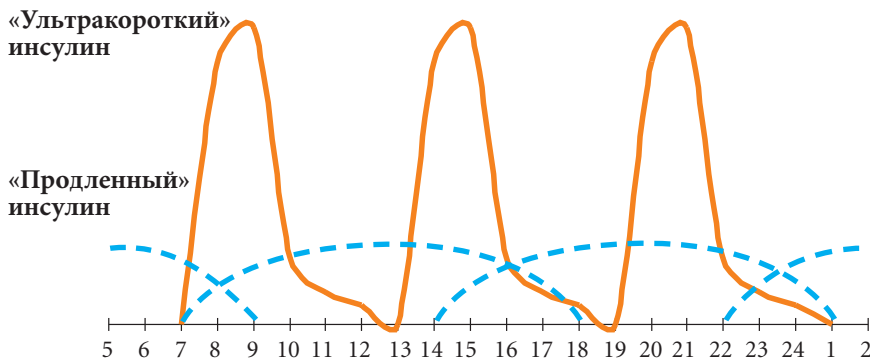
**Рис. 3. Графическое обоснование базис-болюсного принципа инсулинотерапии**

(Продолжение на стр. 20)

**«Короткий» инсулин****Инсулинемия при базис-болюсной терапии****Рис. 3.** (Продолжение)

нов последние частично берут на себя функцию продленного инсулина. Вопрос о необходимости и времени введения третьей инъекции решается на основании показаний гликемического профиля. Если гликемия повышается перед ужином при ее нормальных показателях через 1,5-2 часа после обеда, вводится дополнительная инъекция продленного инсулина перед обедом (**рис. 4 и 5**). Как правило, такая ситуация возникает при позднем (в 19-20 часов) ужине. При раннем ужине (в 18 часов) и введении второй инъекции пролонгированного инсулина перед сном гипергликемия нередко наблюдается в 23 часа. В этой ситуации хороший

**«Ультракороткий»  
инсулин****«Продленный»  
инсулин****Рис. 4.** Интенсифицированная инсулиноterapia



**Рис. 5. Оптимизация интенсифицированной инсулинотерапии**

эффект дает назначение дополнительной инъекции продленного инсулина перед ужином. Доза дополнительной (третьей) инъекции продленного инсулина обычно небольшая – 1-4 ед. При необходимости одновременно проводится коррекция дозы других инъекций инсулина.

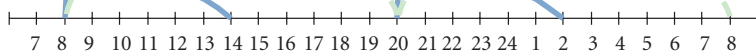
Такая схема позволяет в какой-то степени приблизиться к физиологической секреции инсулина у здоровых людей. Кроме того, она позволяет расширить режим жизни и питания больного сахарным диабетом. Психологическим недостатком ее является необходимость частых инъекций и частого контроля гликемии, однако это нивелируется в настоящее время современными технологическими достижениями (удобные шприц-ручки с атравматичными иглами и глюкометры с автоматами для безболезненного прокалывания пальца). Нерешенной пока проблемой для многих семей остается высокая стоимость тест-полосок для глюкометров, ограничивающая возможности самоконтроля. Учащение эпизодов гипогликемических реакций, которое ставят иногда в вину интенсифицированной инсулинотерапии, является не столько следствием применяемой схемы, сколько результатом нашего стремления достичь нормогликемии. При решении этого вопроса всегда следует искать компромисс, стремясь поддержать тот минимальный уровень гликемии, который не вызывает частых гипогликемических реакций. Этот уровень гликемии для каждого ребенка достаточно индивидуален.

У детей первых двух лет жизни интенсифицированная схема применяется реже.

**Традиционная схема** инсулинотерапии заключается во введении инсулина короткого и пролонгированного действия 2 раза в сутки – перед завтраком и ужином. Применение ее возможно у ряда детей в первые 1-2 года заболевания, редко при большей длительности сахарного диабета (**рис. 6**).

«Ультракороткий»  
или «короткий»  
инсулин

«Продленный»  
инсулин



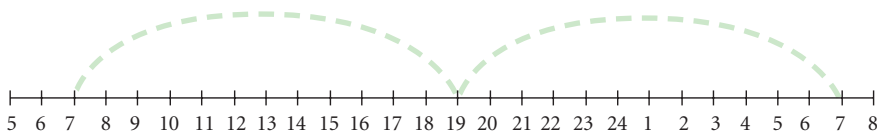
**Рис. 6. Традиционная схема инсулинотерапии**

При небольшой дозе короткого инсулина перед обедом такая схема может быть искусственно продлена на некоторое время путем увеличения дозы продленного инсулина перед завтраком и некоторого перераспределения питания (перенос 1-2 хлебных единиц с обеда на 2-й завтрак).

Кроме того, существует ряд **нетрадиционных схем** (рис. 7):

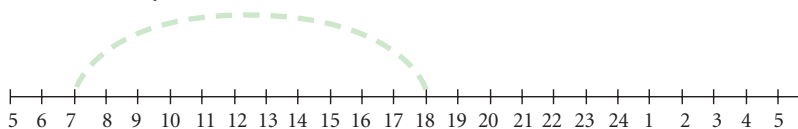
- только пролонгированный инсулин утром и вечером;**
- один пролонгированный инсулин только утром;**
- пролонгированный и короткий инсулин – утром и только короткий инсулин – вечером;**
- только короткий инсулин перед завтраком, обедом и ужином и пр.**

«Продленный» инсулин



**a**

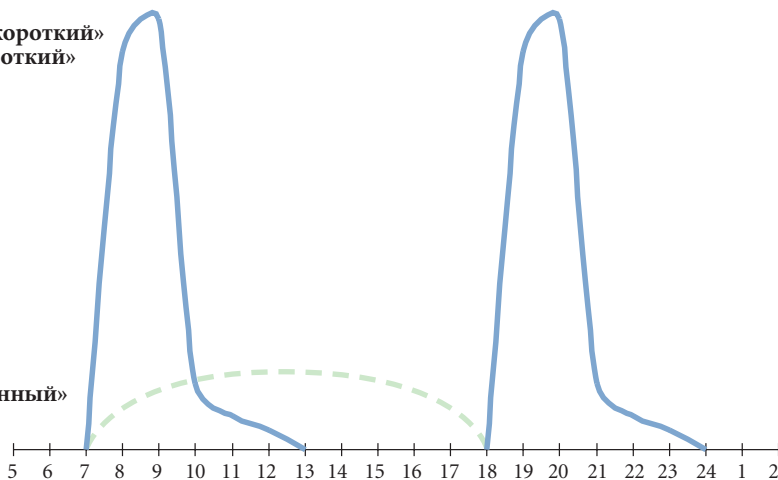
**«Продленный» инсулин**



**b**

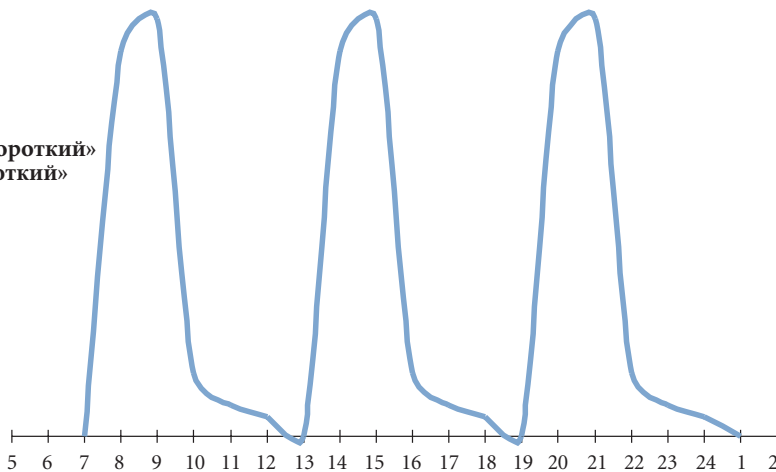
**«Ультракороткий»  
или «короткий»  
инсулин**

**«Продленный»  
инсулин**



**c**

**«Ультракороткий»  
или «короткий»  
инсулин**



**d**

**Рис. 7. Нетрадиционные схемы инсулинотерапии**



Они используются иногда у больных с небольшой длительностью сахарного диабета при частичной сохранности функции  $\beta$ -клеток.

В любом случае выбор схемы инсулинотерапии определяется не столько желанием врача или семьи больного, сколько тем оптимальным профилем введения инсулина, который обеспечивает компенсацию углеводного обмена. Какое-то, обычно непродолжительное время «удержать» ребенка на нетрадиционной схеме позволяет некоторая коррекция питания. Однако в этом нет большой необходимости, так как обычно дети достаточно легко соглашаются на интенсифицированную схему инсулинотерапии, позволяющую им нормально питаться, нередко в этой мотивации опережая родителей.

После выписки из стационара в большинстве случаев необходима дополнительная коррекция дозы инсулина, поскольку домашний режим отличается схемой и качеством питания, физической нагрузкой, эмоциональным климатом и т.д.

## Критерии компенсации сахарного диабета

Абсолютно недопустимо основным критерием компенсации считать самочувствие больного. В детском возрасте достаточно быстро наступает привыкание к гипергликемии, так что даже уровень гликемии порядка 20 ммоль/л часто не вызывает заметной жажды и полиурии. Кроме того, в результате невнимания к своему состоянию у детей отсутствуют жалобы на плохое самочувствие, нередко они предпочитают тихие игры и расцениваются родителями как «спокойный ребенок».

Задержка физического развития и полового созревания, наличие осложнений, в первую очередь гепатомегалии и хайропатии, являются очень поздними показателями длительной выраженной декомпенсации сахарного диабета.

Поэтому для оценки степени компенсации сахарного диабета, помимо клинических данных, в первую очередь необходимо использование лабораторных показателей углеводного (гликемия, глюкозурия, гликированный гемоглобин) и жирового (холестерин, триглицериды, липопротеины) обмена.

Постоянная гипергликемия приводит к гипергликозилированию белков, в том числе и гемоглобина А. Измерение содержания общего гликозилированного гемоглобина А1 (Hb A1) или его фракции Hb A1c позволяет оценить изме-

нение концентрации глюкозы за период 8 недель, предшествовавших исследованию. В настоящее время появилось множество методов его определения: иммунологический метод, ионообменная хроматография, аффинная хроматография, электрофорез на агаровом геле и др. При этом нормальные значения Hb A1 составляют от 5 до 7,8%, а Hb A1c – от 4 до 6,2%.

Нормогликемия и аглюкозурия, стремление к которым рекомендуется у взрослых больных, в детском возрасте, в большинстве случаев, достижимы только в начале заболевания в период ремиссии. При стабильном течении заболевания возможно поддержание углеводного обмена на близком к нормогликемии уровне, однако такие больные занимают лишь небольшую часть среди детей и подростков с сахарным диабетом. Нередко родители больных детей предпринимают огромные усилия для поддержания нормогликемии, вводя дополнительные инъекции уже при уровне гликемии 8-10 ммоль/л. С расширением школ по обучению и внедрением средств самоконтроля процент детей с нормальным уровнем гликированного гемоглобина стал повышаться. Однако параллельно этому участились случаи течения заболевания с частым возникновением длительных постгипогликемических гипергликемий. При этом у детей чаще имеют место не столько явные, сколько скрытые гипогликемии, протекающие незаметно для ребенка и родителей.

Поэтому критерии компенсации углеводного обмена в детском возрасте должны быть менее строгие, чем у взрослых.

Подчеркивая значение индивидуальной возможности достижения компенсации углеводного обмена, ВОЗ (1995) рекомендует следующие оптимальные показатели гликемии у детей и подростков с сахарным диабетом: уровень глюкозы в крови перед приемами пищи – от 5 до 7 ммоль/л, уровень посталиментарной гликемии – ниже 10 ммоль/л.

У детей в возрасте до 6 лет, учитывая отрицательное влияние гипогликемий на развитие мозга, эти показатели должны быть на верхней границе или несколько выше. Некоторые авторы (Swift P. G. S., 1997) в детском возрасте предлагают несколько более высокие критерии компенсации: гликемия перед приемом пищи – менее 9 ммоль/л, гликемия после приема пищи – 11 ммоль/л. В отношении гликированного гемоглобина мнение достаточно единодушно – его концентрация должна быть насколько возможно приближена к норме, с тем чтобы риск тяжелых гипогликемий был сведен к абсолютному минимуму. Уровень HbA1 ниже 9 ммоль/л следует расценивать как показатель хорошей компенсации углеводного обмена.

Совершенствование методов инсулинотерапии позволяет повышать требования к компенсации сахарного диабета. Консенсус по основным принципам лечения детей и подростков с СД 1 типа (ISPAD Consensus for the

Management of Type 1 Diabetes Mellitus in Children and Adolescents, 2000) рекомендует следующие **критерии эффективности инсулинотерапии.**

- **Уровень глюкозы в крови натощак или перед едой – 4,0 – 7,0 ммоль/л.**
- **Уровень глюкозы после приема пищи – 5,0 – 11,0 ммоль/л.**
- **Уровень глюкозы ночью не менее 3,6 ммоль/л. Рассмотреть вероятность ночной гипогликемии, если:**
  - **гликемия утром натощак менее 4,0 ммоль/л;**
  - **гликемия натощак выше 15 ммоль/л, а в ночное время – ниже 6 ммоль/л.**
- **Отсутствие тяжелых гипогликемий. Допускается наличие отдельных легких гипогликемий.**
- **Содержание HbA1c менее 7,6%.**

В настоящее время некоторые авторы отказываются от исследования глюкозурии в связи с расширением возможностей контроля уровня гликемии и отсутствия в ряде случаев корреляции между гликемией и глюкозурией. Однако, на наш взгляд, это исследование может быть рекомендовано как дополнение к исследованию сахара в крови, а несоответствие между гликемией и глюкозурией является показателем длительно существовавшей декомпенсации сахарного диабета. При компенсации углеводного обмена в отдельных порциях мочи может быть 0,2 – 0,5% сахара.

Следует подчеркнуть важность определения каждого из этих показателей углеводного обмена для оценки степени компенсации, поскольку между ними не всегда существует параллелизм. Остановимся на основных проблемах, которые возникают при оценке степени компенсации сахарного диабета.

1. Уровень гликированного гемоглобина оказывается выше среднего уровня определяемой гликемии. Это может быть следствием незарегистрированных в течение суток эпизодов гипергликемии и показанием к более тщательной коррекции дозы инсулина.

2. Уровень гликированного гемоглобина оказывается ниже, чем средний уровень гликемии. Это может происходить: а) за счет скрытых гипогликемий; б) у лиц с лабильным течением заболевания благодаря тщательному самоконтролю и постоянным, по мере необходимости, дополнительным инъекциям инсулина.

3. Суточная глюкозурия не соответствует уровню гликемии и гликированного гемоглобина, значительно превышая обычные границы. У таких больных нередко подозревают сочетание сахарного диабета с почечным диабетом. Однако, хотя индивидуальные особенности почечного порога для глюкозы могут при этом иметь некоторое значение, как правило, такое выраженное снижение почечного порога является следствием длительной предшествующей декомпенсации диабета и носит компенсаторный характер.

Мы наблюдали больных, имеющих уровень гликемии порядка 12-14 ммоль/л и до 8-10% сахара в моче, при суточной глюкозурии до 200-250 г. Процесс восстановления почечного порога у таких больных занимает много времени, нередко 1-2 мес. после достижения компенсации углеводного обмена.

Важным показателем компенсации сахарного диабета является отсутствие частых гипогликемий. В условиях стремления к показателям углеводного обмена, близким к нормогликемии, всегда повышен риск развития гипогликемических реакций. При этом необходимо стремиться к компромиссу между возможно максимально низким уровнем гликемии, не вызывающим гипогликемических реакций.

Лабильность течения сахарного диабета в детском возрасте далеко не всегда позволяет добиться хорошей компенсации углеводного обмена. Однако постоянная работа с больным, тщательный подбор дозы и схем введения инсулина, при необходимости – повторные госпитализации и повторное обучение в школе самоконтроля позволяют в итоге большинство больных приблизить к хорошей компенсации.

## Некоторые проблемы дальнейшей инсулинотерапии

Обычно небольшую декомпенсацию углеводного обмена удастся ликвидировать в домашних условиях. В большинстве случаев коррекция дозы инсулина в дневные часы не представляет больших сложностей и проводится в соответствии с профилем гликемии с учетом фармакокинетики вводимых инсулинов. Максимальные сложности вызывает у многих больных коррекция высокого уровня гликемии натощак при хороших показателях гликемии перед сном. В этом случае необходимо принять ряд мер по выяснению и устранению причины гипергликемии натощак.

### *Возможные причины утренней гипергликемии.*

1. Фармакокинетические особенности современных пролонгированных инсулинов с пиком действия через 6-12 часов не позволяют у больных без остаточной секреции собственного инсулина обеспечить достаточную базальную инсулинемию. Обычно перенос инъекции пролонгированного инсулина перед ужином на более позднее время (22-23 часа) и/или утренней инъекции и завтрака на более раннее время дает возможность улучшить показатели гликемии натощак. Для создания более ровного уровня базальной концентрации иногда вводится дополнительная инъекция пролонгированного инсулина перед обе-

дом. В этой ситуации большие надежды возлагаются на создающиеся новые беспиковые аналоги пролонгированных инсулинов.

2. Ночные гипогликемии вследствие передозировки вечернего пролонгированного инсулина могут быть причиной выраженной утренней гипергликемии (порядка 16-20 ммоль/л) (синдром Сомоджи). Для исключения ночных гипогликемий проводится исследование уровня гликемии в период максимума действия вечернего пролонгированного инсулина – в 3 часа ночи: он не должен быть ниже 6 ммоль/л. Однако ночные гипогликемии могут происходить в разные часы, и их не всегда удается зафиксировать. Нередко при этом наблюдаются лучшие показатели гликемии натощак в случаях, когда перед сном больной имеет относительно высокие уровни гликемии. При подозрении на ночные гипогликемии проводится снижение дозы вечернего пролонгированного инсулина. При этом улучшение гликемии натощак является подтверждением данной причины.

В силу больших индивидуальных различий фармакокинетики инсулинов у некоторых больных наблюдаются гипогликемии в поздние вечерние часы. Максимальный эффект в этой ситуации дает переход с обычного инсулина короткого действия на ультракороткий инсулин, имеющий меньшую продолжительность действия.

3. Отсроченные ночные гипогликемии после физической нагрузки в дневные или вечерние часы, которые могут наблюдаться у недостаточно тренированных пациентов либо при чрезмерной нагрузке вследствие обеднения мышц запасами гликогена. Для устранения их в дни физической нагрузки снижают дозу вечернего пролонгированного инсулина.

4. Дневные и вечерние гипогликемии могут стать причиной выраженной отсроченной гипергликемии в ночные часы из-за выброса большого количества контринсулярных гормонов в ответ на гипогликемический стресс. Поэтому при наличии таковых в первую очередь необходимо принять меры к их устранению в зависимости от причин, их вызывающих (передозировка инсулина, нарушение питания, физическая нагрузка).

5. Недостаток дозы вечернего пролонгированного инсулина. При исключении всех предыдущих причин и уровне гликемии в ночные часы выше 8 ммоль/л постепенно, под контролем уровня гликемии в 3 часа ночи увеличивается доза вечернего пролонгированного инсулина.

6. «Феномен утренней зари». При исключении всех вышеперечисленных факторов, когда достаточно низкий уровень гликемии (ниже 7 ммоль/л) не позволяет прибавлять дозу вечернего пролонгированного инсулина, наиболее вероятной причиной утренней гипергликемии является выброс контринсулярных гормонов в ранние утренние часы, а также инсулинрезистентность,

обусловленная глюконеогенезом в печени. «Феномен утренней зари» чаще наблюдается при большой длительности заболевания у подростков, а также у декомпенсированных больных. При этом временно, а иногда на длительный срок, приходится вводить дополнительную инъекцию короткого инсулина в ранние утренние часы.

Ведение больных сахарным диабетом и коррекция дозы инсулина – процесс сложный, требующий высокого профессионального уровня врача, хорошей обученности больных и/или их родителей, контакта и взаимопонимания между врачом и семьей пациента. При этом врач вооружен знаниями и опытом лечения всего сахарного диабета в целом, в то время как знание сахарного диабета даже опытных родителей достаточно узко, зато они хорошо знают особенности своего ребенка.

**Причины неудовлетворительной компенсации сахарного диабета** у больного в домашних условиях могут быть самые разнообразные:

1) недостаточная обученность в школе самоконтроля, несоблюдение диеты, недостаточная мотивация к проведению самоконтроля, отсутствие средств самоконтроля;

2) плохо подобранная доза и схема инсулинотерапии, недостаточная доза инсулина, хроническая передозировка инсулина, частые гипогликемии;

3) эмоциональные стрессы, чрезмерные физические нагрузки, интеркуррентные заболевания, наличие очагов хронической инфекции;

4) использование просроченных или неправильно хранившихся инсулинов, аллергические реакции на инсулин, ошибки в дозе вводимого инсулина из-за несоответствия концентрации, на которую рассчитан используемый шприц, концентрации вводимого инсулина, неисправность шприц-ручек.

При однократных, случайных повышениях сахара в крови не требуется изменения дозы инсулина в последующие дни, проводится лишь соответствующая ее коррекция на момент гипергликемии. Систематически определяемые неудовлетворительные показатели углеводного обмена требуют вмешательства в схему инсулинотерапии. Изменение дозы инсулина должно быть осторожным и постепенным.

Каждая гипогликемия, не связанная с нарушением питания и/или физической нагрузкой, требует тщательного анализа ситуаций в предшествующие дни для исключения скрытых гипогликемий.

Например, у одной из наших пациенток часто возникало непонятное повышение сахара в крови перед сном, которое мать ребенка связывала с недостаточно четким подсчетом хлебных единиц. Изредка через 2-3 часа после ужина у девочки возникали гипогликемические состояния. Уменьшение

дозы короткого инсулина перед ужином на 1 ед стабилизировало показатели углеводного обмена в вечерние часы. Таким образом, причиной неудовлетворительной компенсации углеводного обмена у данного ребенка были скрытые гипогликемии.

## Некоторые проблемы, возникающие в процессе подбора дозы инсулина

При безуспешных попытках компенсировать сахарный диабет в амбулаторных условиях больной нуждается в госпитализации, поскольку в условиях стационара более строгий режим жизни, питания и физических нагрузок и постоянный контроль и анализ гликемии позволяют легче подобрать оптимальную дозу и схему инсулинотерапии. Повторные госпитализации также дисциплинируют больных и увеличивают мотивацию к проведению самоконтроля в домашних условиях.

Однако и в условиях стационара не всегда удается достичь хорошей компенсации сахарного диабета. Анализ опыта нашей работы позволяет выделить некоторые основные причины таких неудач.

### *Наиболее частые ошибки при ведении больных сахарным диабетом.*

1. Психологическая неготовность врача значительно пересечь рубеж суточной дозы инсулина в 1 ед/кг. В то же время при выраженной декомпенсации сахарного диабета резко снижается чувствительность к инсулину и потребность в инсулине может временно достигать 2 и даже 3 ед/кг массы тела. Единственным способом борьбы с такой инсулинрезистентностью является постепенное увеличение дозы инсулина до необходимого уровня.

2. Гипердиагностика хронической передозировки инсулина (синдрома Сомоджи), в основе которой лежит ориентация врача на средние показатели суточной потребности в инсулине и недоучитывается фактор инсулинрезистентности на фоне декомпенсации. Существующие при этом за счет длительной декомпенсации «ножницы» между относительно невысокой гипергликемией и огромной глюкозурией создают дополнительные сложности в интерпретации результатов лечения. Дело в том, что увеличение дозы инсулина у таких больных нередко в первую очередь оказывает эффект на резко сниженный почечный порог, повышая его. Это проявляется уменьшением полиурии, снижением суточной глюкозурии и, как следствие, неизменяю-

щимся или даже временно нарастающим уровнем гликемии. Нарастание гликемии при увеличении дозы инсулина расценивается как результат скрытых гипогликемий.

3. Гипергликемия, возникающая в ответ на скрытые гипогликемии, является большой проблемой компенсации сахарного диабета у многих больных. Она характеризуется неожиданным выраженным повышением сахара крови у компенсированных больных, достигающим уровня 17-20 ммоль/л и выше, нередко длительно существующим (от нескольких часов до 1-2 суток) и крайне торпидным к повышению дозы инсулина. Такие реакции наблюдаются обычно у детей, родители которых всеми силами стараются вести ребенка на нормогликемии. Можно предполагать, что в ответ на частые скрытые гипогликемии в организме таких больных формируется гиперэргическая реакция контринсулярных гормонов. Снятие этой гиперэргической реакции – достаточно длительный процесс. При этом длительное время больных приходится вести на заведомо повышенных показателях гликемии – порядка 10 ммоль/л.

4. Резко повышенный аппетит ребенка при декомпенсации нередко объясняют непосредственным влиянием инсулина на аппетит либо скрытыми гипогликемиями. Последними объясняют и выраженную потливость декомпенсированного ребенка. Между тем, и повышенный аппетит, и выраженная потливость являются результатом голодания периферических тканей в отношении глюкозы из-за дефицита инсулина при декомпенсации диабета, подобно тому, как это происходит при гипогликемиях. Причиной постоянного чувства голода является и дефицит веса, сопутствующий декомпенсации. При нормализации показателей углеводного обмена и веса аппетит ребенка нормализуется.

## Особенности лечения сахарного диабета у детей младшего возраста

Традиционно течение сахарного диабета у детей первых лет жизни считается наиболее тяжелым. Это связано как с эндогенными факторами (острота иммунологических процессов, быстрое исчезновение остаточной инсулиновой секреции, незрелость центральной нервной системы и т.д.), так и с психологическими особенностями маленького ребенка (страх перед уколom, невозможность оценить свое состояние, трудности соблюдения диетического режима питания и пр.).

При подборе дозы инсулина у маленьких детей необходимо помнить, **что короткий инсулин снижает сахар крови у них быстрее и сильнее, чем у более**



*старших детей* и взрослых. Часто при введении 1 ед короткого инсулина гликемия снижается на 10 и более ммоль/л. С этим связана тактика изменения соотношения инсулинов короткого и продленного действия в сторону значительного преобладания инсулина продленного действия в терапии детей первых лет жизни. Однако у большинства детей при этом все равно не удается достичь приемлемой степени компенсации углеводного обмена.

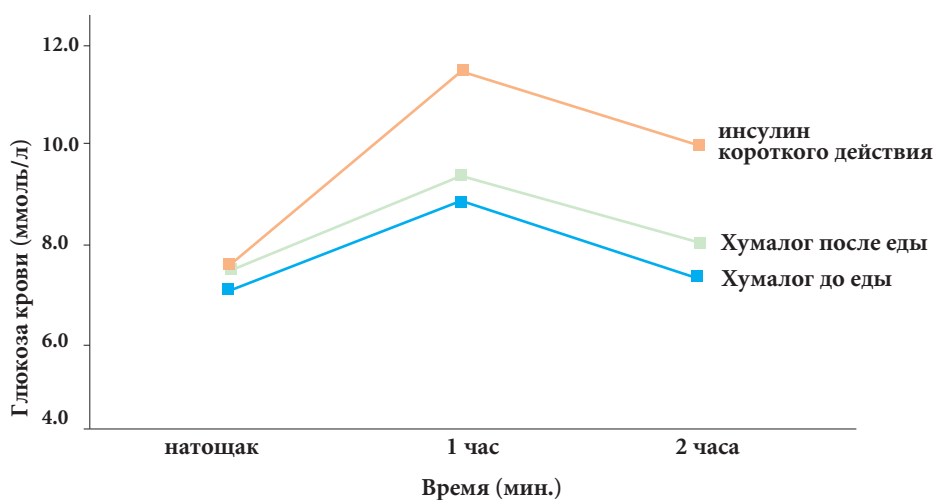
***Введение новых шприц-ручек с шагом в 0,5 ед*** – NovoPen 3 Demi для инсулинов фирмы Novo Nordisk и одноразовых шприцев на 30 ед, позволяющих также дозировать инсулин по 0,5 ед, привело к улучшению течения заболевания у большинства пациентов первых лет жизни.

***Особенности питания маленьких детей*** также необходимо учитывать при выборе схем терапии и видов инсулиновых препаратов. При частом питании небольшими порциями неплохой эффект дает применение пролонгированного или смешанных видов инсулина. Однако при этом существует большая психологическая проблема у многих детей, заключающаяся в значительном изменении, непостоянстве аппетита. Особенно опасен отказ от еды после того, как уже введен инсулин. Попытка накормить ребенка сладостями во избежании гипогликемии нередко приводит к тому, что в дальнейшем ребенок пытается манипулировать родителями с помощью отказа от еды. Инсулины ультракороткого действия благодаря своему быстрому всасыванию могут вводиться после еды, при этом, как показали наши исследования, по своему сахароснижающему эффекту они приближаются к действию традиционных коротких инсулинов, вводимых за 20-30 мин. до еды. ***Употребление Хумалога или НовоРапида после еды позволяет менять его дозу в зависимости от аппетита ребенка, что значительно улучшает показатели углеводного обмена.***

Исследования, проведенные в нашей клинике, показали, что снижение гликемии через 2 часа после приема пищи было одинаково эффективным как при введении Хумалога до, так и после приема пищи (**рис. 8**) и более выраженным, чем после введения обычного инсулина короткого действия. Режим введения Хумалога после приема пищи у маленьких детей позволяет изменять дозу инсулина в зависимости от количества потребленных углеводов, что улучшает показатели углеводного обмена.

Современные технические средства (создание тонких атравматичных игл и безболезненных автоматов для прокалывания пальцев) позволяют свести до минимума психогенные реакции, связанные с необходимостью делать инъекции инсулина и исследовать сахар крови.

Следует подчеркнуть, что добиваться необходимого нового образа жизни у маленьких детей надо через игру. Концепция опасности развития осложнений



*Рис. 8. Гликемия до и после завтрака у больных сахарным диабетом до 7 лет*

в детском возрасте не должна использоваться. Значение развития заболевания в будущем детьми не оценивается, а страх перед возможными осложнениями приносит больше вреда, чем пользы.

## Особенности лечения сахарного диабета у подростков

В период полового созревания происходит ухудшение течения сахарного диабета у большинства больных. Подростки имеют наиболее высокий уровень гликированного гемоглобина. Причины этого – как эндогенные, связанные с выбросом контринсулярных гормонов, в первую очередь СТГ и половых гормонов, так и экзогенные, обусловленные психосоциальным становлением личности.

**Пубертатный период характеризуется снижением чувствительности периферических тканей к инсулину.** У здоровых лиц в период полового созревания для поддержания нормального гомеостаза глюкозы происходит усиление секреции инсулина. Соответственно повышается потребность в экзоген-

ном инсулине у подростков с сахарным диабетом. При отсутствии остаточной инсулиновой секреции и незначительной физической активности **потребность в инсулине нередко возрастает до 1,5-1,7 ед/кг массы**, является физиологичной и необходимой для нормального роста и развития. Такая повышенная потребность в инсулине, так же как и относительная инсулинрезистентность, является преходящей и с возрастом снижается.

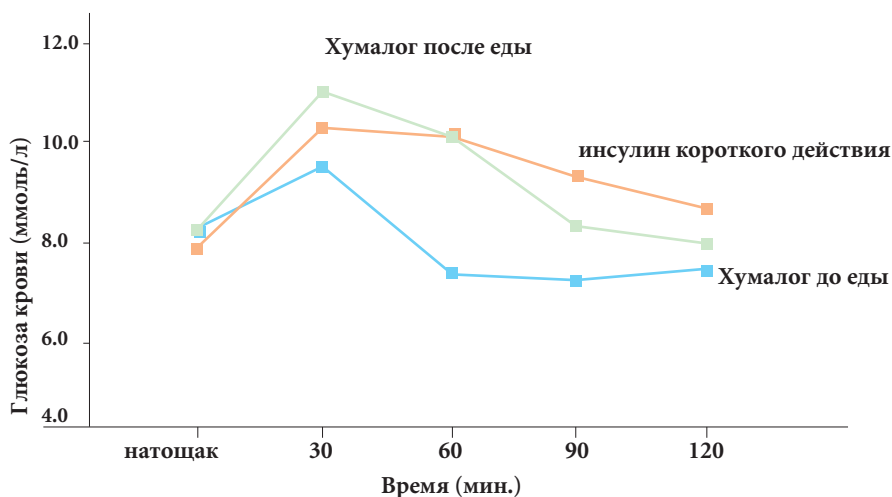
Растущее стремление к самостоятельности и независимости, нередко протест против лечения и попытка игнорирования заболевания, изменение режима жизни (дискотеки, дополнительные занятия по подготовке в ВУЗы), экзаменационные стрессы – вот далеко не полный перечень экзогенных причин ухудшения компенсации сахарного диабета у подростков.

Как показал анализ государственного регистра детей, больных сахарным диабетом г. Москвы, при одинаковой длительности заболевания подростки имеют достоверно более высокую частоту специфических осложнений, чем допубертатные пациенты. Таким образом, **подростковый возраст является фактором риска развития специфических осложнений и требует наиболее строгой коррекции углеводного обмена**. В связи с этим приказом МЗ РФ подростки с сахарным диабетом вплоть до 18-летнего возраста с 1999 г. остаются под наблюдением эндокринолога-педиатра, который хорошо знаком с особенностями течения сахарного диабета в подростковом возрасте и индивидуальными особенностями каждого своего пациента.

**В подростковом возрасте наиболее показана интенсивная инсулиноterapia и замена обычного короткого инсулина его ультракороткими аналогами.**

Исследования, проведенные нами в группе подростков, больных СД 1 типа, показали, что при введении Хумалога до приема пищи уровень постпрандиальной гликемии (через 2 часа после завтрака) был достоверно ниже, чем при введении инсулина короткого действия. При введении Хумалога после приема пищи уровень постпрандиальной гликемии был такой же, как при введении инсулина короткого действия до еды (**рис. 9**). Поэтому при лечении подростков следует отдать предпочтение введению ультракороткого инсулина до приема пищи, хотя введение его после приема пищи при необходимости также возможно, так как не ухудшает показатели гликемии по сравнению с обычным инсулином короткого действия.

Переход на ультракороткие инсулины позволяет расширить режим жизни, облегчает компенсацию углеводного обмена в нестандартных ситуациях. Например, перед сном после посещения дискотеки или длительной прогулки обычно появляется потребность в дополнительном ужине. При этом инъекция инсулина короткого действия потребовала бы дополнительного перекуса через три часа – во время ночного сна подростка. Введение ультракороткого инсулина с его фармакокинетическим профилем позволяет избежать риска ги-



**Рис. 9.** Гликемия до и после завтрака у больных сахарным диабетом старше 7 лет

погликемии во сне. Кроме того, его употребление делает необязательными дневные перекусы, неудобные для многих подростков, и уменьшает риск развития гипогликемий при занятиях спортом.

Корректная беседа в спокойной, снимающей напряжение атмосфере, профессиональная помощь диabetологов и психологов, совместный отдых подростков с сахарным диабетом в специализированных санаториях или туризм и даже совместное пребывание в диabetологическом стационаре позволяют им преодолеть чувство тревоги, апатии, повышают жизненный тонус и мотивацию поддерживать компенсацию.

**Избыток веса.** Проблема лишнего веса характерна для некоторых девочек периода полового созревания как с сахарным диабетом, так и без него. Причина этого – в конституциональной предрасположенности, переедании и нарушении обменных процессов по типу юношеского диспитуитаризма, усиливающихся на фоне липогенетического эффекта эстрогенов. При сахарном диабете склонность к ожирению поддерживается ятрогенным влиянием гиперинсулинизма, индуцирующим полифагию. Избыток веса и вторичная гиперхолестеринемия означают повышенный риск развития сосудистых осложнений.

Для борьбы с избытком веса совершенно недопустимой тактикой является практикуемое многими пациентками поддержание декомпенсации углеводного обмена путем введения заниженной дозы инсулина, при котором снижение веса происходит благодаря большой потере углеводов через почки. Однако увеличе-

ние дозы инсулина у них приводит к чрезмерной прибавке в весе, если не снижать калораж питания, вследствие уменьшения суточной глюкозурии. Поэтому при склонности к ожирению необходимо снижать калораж питания, в то время как доза инсулина должна быть достаточной для компенсации углеводного обмена. Для уменьшения процессов всасывания в кишечнике у отдельных больных мы назначали с хорошим эффектом препараты, содержащие грубые волокна, типа акарбозы, подбирая индивидуально переносимую дозу. При наличии симптомов юношеского диспитуитаризма проводится соответствующее лечение.

## Инсулинрезистентность при сахарном диабете 1 типа у подростков

Инсулинрезистентность определяют как состояние резистентности клеток различных органов и тканей к сахароснижающему действию инсулина, которое у больных сахарным диабетом, получающих инсулин, выражается в высокой потребности в инсулине.

Инсулинрезистентность в мягкой форме нередко наблюдается у больных СД 1 типа. При этом временная инсулинрезистентность может иметь место при декомпенсации сахарного диабета, кетоацидозе, инфекционных заболеваниях, а также после перенесенной гипогликемии. Достаточно продолжительная (на протяжении нескольких лет) инсулинрезистентность наблюдается в основном у больных пубертатного возраста и выражается в повышении потребности в инсулине более 1 ед/кг массы, достигающей в отдельных случаях 1,5 и даже 2 ед/кг. Одна из основных причин повышения потребности в инсулине при этом – увеличение секреции контринсулярных гормонов в период полового созревания, и в первую очередь – СТГ. Это является отражением физиологической инсулинрезистентности периода полового созревания, выражающейся в повышении уровня ИРИ и С-пептида в крови у здоровых подростков.

При СД 2 типа инсулинрезистентность и компенсаторная гиперинсулинемия развивается в результате дефекта в периферическом действии инсулина, снижающего метаболический эффект циркулирующего инсулина, и обычно, сочетается с избыточной массой тела. Причины инсулинрезистентности при СД 2 типа гетерогенны. Она может быть следствием мутации гена рецептора к инсулину, мутации гена гексокиназы 2 типа, гена СИР-1 и гена регуляторной субъединицы 1 типа протеинфосфатазы.

У лиц пожилого возраста распространенность СД 2 типа достаточно высока, особенно у женщин, и достигает в семьях с отягощенной по 2 типу СД наследственностью 20% и более. Причем гиперинсулинемия может возникать задолго до клинической манифестации диабета 2 типа. Теоретически у одного больного возможно сочетание двух типов СД, однако у больных СД 1 типа СД 2 типа никогда не диагностируется в связи с проводимой инсулинотерапией. В то же время периферические нарушения действия инсулина у этих больных могут быть одной из причин возникающей инсулинрезистентности.

Учитывая вышеизложенное, нами успешно предпринята попытка лечения инсулинрезистентности у подростков с СД 1 типа параллельным инсулину назначением Сиофора<sup>®</sup> (метформина).

Сиофор<sup>®</sup> (фирма Берлин-Хеми) принимали 16 больных СД 1 типа (10 девочек и 6 мальчиков), находившиеся на стационарном лечении в детском отделении ЭНЦ РАМН. Основанием для назначения служило наличие у больного потребности в инсулине более 1 ед/кг массы тела и/или избыточной массы тела. Возраст больных составлял от 12 до 17 лет, длительность сахарного диабета – от 1 года до 12 лет. У половины больных была отягощена наследственность по 2 типу СД у родственников II-III ст. родства, у 10 человек имелось ожирение у одного из родителей. Сиофор<sup>®</sup> назначался в дозе 500 мг 2 раза в сутки (после завтрака и ужина) при сохранении прежней дозы инсулина. Результат считался положительным, если в течение 5-7 дней наблюдалось выраженное снижение уровня гликемии и дозы инсулина (*табл. 3*). Длительность назначения препарата составляла от 2-3 нед. до 3 мес. В отдельных случаях курсы лечения повторялись.

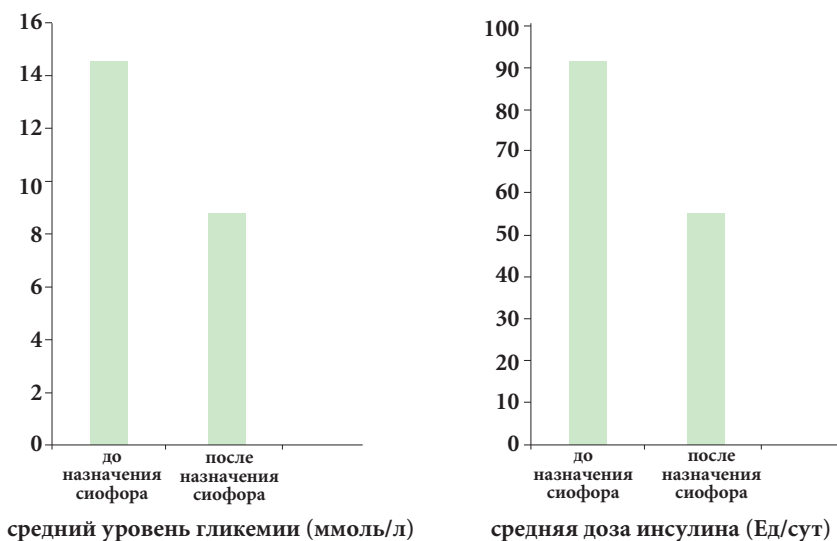
**Таблица 3. Эффективность назначения Сиофора<sup>®</sup> у подростков с СД 1 типа**

№	Пол	Рост/вес, см/кг	Сут.доза инс., исх./Сиофор	Среднесут. гл-я исх./Сиофор	Эффект от леч-я
1	ж	165/65	108 ед/71 ед	14,3/8,8	+
2	ж	153/46	85 ед/54 ед	13,9/6,5	+
3	ж	159/61	73 ед/46 ед	21,5/12,2	+
4	м	173/55	97 ед/83 ед	10,5/7,0	+
5	м	161/67	110 ед/80 ед	15,6/7,8	+
6	м	165/67	100ед/82 ед	11,3/8,8	+
7	ж	173/69	81 ед/53 ед	13,3/8,5	+

8	м	174/74	84 ед/77 ед	15,7/8,7	+
9	ж	163/54	76 ед/61 ед	15,6/10,8	+
10	ж	156/68	63 ед/62 ед	9,6/8,9	–
11	ж	156/46	77 ед/71 ед	13,0/14,5	–
12	ж	152/59	55 ед/54 ед	15,8/13,2	–
13	м	161/54	80 ед/83 ед	16,0/13,4	–
14	ж	159/63	72 ед/ <sup>1)</sup>	16,1/1 <sup>1)</sup>	–
15	ж	162/64	57 ед/54 ед	13,4/13,0	–
16	м	176/66	68 ед/68 ед	13,0/13,5	–

<sup>1)</sup> Отмена препарата на вторые сутки из-за развившегося кетоацидоза

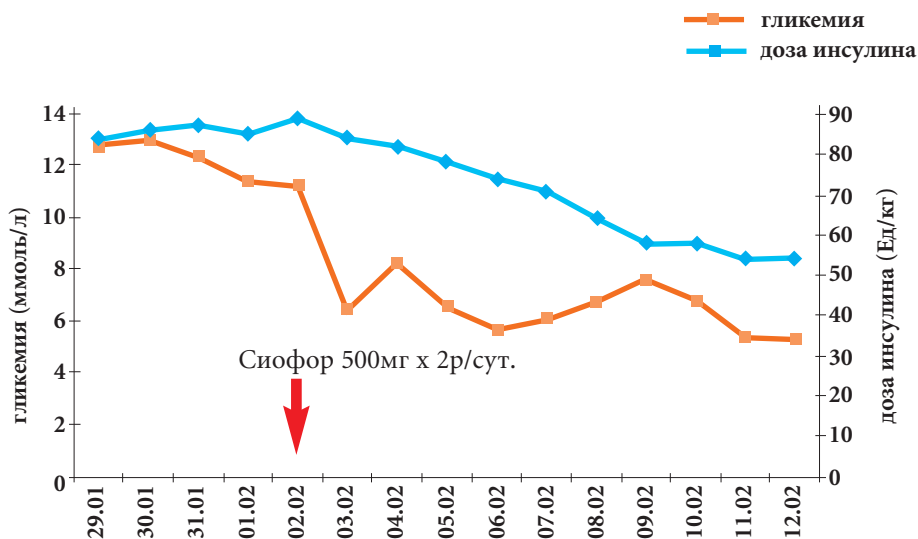
Явный положительный результат наблюдался у 9 человек (4 мальчиков и 5 девочек). При этом в среднем доза инсулина у них снизилась с 91 до 66 ед, что составило 27,5%, а среднесуточная гликемия – с 14,6 до 8,8 ммоль/л, что составило 39,8% (**рис. 10**). Отсутствие эффекта наблюдалось у 6 человек (4 девочек,



**Рис. 10.** Средняя доза инсулина и уровень гликемии до и после назначения Сиофора

2 мальчиков), у одной больной препарат был отменен в связи с появлением резкоположительной реакции мочи на ацетон. Зависимости эффективности препарата от пола больных, а также отягощенной наследственности по 2 типу СД или ожирению не получено.

Динамика суточной дозы инсулина и среднесуточной гликемии у одной из больных представлены на **рис. 11**.



**Рис. 11.** Динамические изменения среднесуточной гликемии и дозы инсулина у больной О. на фоне приема Сиофора

Увеличение дозы Сиофора<sup>®</sup> до 1500 мг в сутки не приводило к усилению полученного эффекта.

Зависимость эффективности назначения Сиофора<sup>®</sup> от дозы инсулина на 1 кг массы тела и индекса массы тела представлена в **табл. 4**.



**Таблица 4. Эффективность применения Сиофора<sup>®</sup> в зависимости от индекса массы тела и дозы инсулина на 1 кг массы тела**

№	Индекс массы тела, кг/м <sup>2</sup>	Сут. доза инсулина/ масса тела, ед/кг	Эффект от леч-я
1	24,1	1,7	+
2	20,0	1,8	+
3	24,4	1,2	+
4	18,3	1,7	+
5	25,8	1,6	+
6	24,8	1,5	+
7	23,0	1,2	+
8	24,7	1,1	+
9	20,0	1,4	+
10	27,9	0,9	–
11	19,2	1,6	–
12	25,7	0,9	–
13	20,8	1,5	–
14	25,2	1,1	–
15	24,6	0,9	–
16	21,3	1,1	–

Анализ позволяет сделать заключение, что у подростков с ожирением, но не имеющих инсулинрезистентности (доза инсулина меньше 1,1 ед/кг массы тела) назначение Сиофора<sup>®</sup> существенно не влияет на потребность в инсулине и состояние углеводного обмена. В то же время даже при отсутствии ожирения при высокой инсулинрезистентности (1,4-1,8 ед/кг массы) можно ждать эффекта от назначения этого препарата.

Следует отметить, что у подростков с ожирением без инсулинрезистентности и отсутствием явного клинического эффекта назначение Сиофора<sup>®</sup> вызывало снижение аппетита с постепенным снижением массы тела. При этом необходимое соблюдение субкалорийной диеты давалось значительно легче,

так что подростки в течение 1-3 мес. продолжали прием препарата до нормализации веса.

Нарушение жирового обмена в виде повышения уровня холестерина имелось у 3 человек, у одного из них был повышен также уровень триглицеридов. Все трое имели положительный эффект от назначения Сиофора<sup>®</sup>, в том числе и улучшение показателей жирового обмена.

Осложнение от назначения препарата в виде тошноты, изжоги, болей в желудке отмечалось у 2 человек. У одного из них эти явления были слабо выраженными и прекратились на второй-третий день приема, у другого (N 16) послужили поводом для отмены препарата. У остальных больных каких-либо побочных действий не зарегистрировано. Развитие кетоацидоза у одной больной может быть связано с выраженной декомпенсацией сахарного диабета.

Полученные результаты имеют как теоретическое, так и практическое значение. Как известно, бигуаниды (к которым относится метформин) сами по себе не оказывают биологического сахароснижающего эффекта в отсутствие инсулина. Антигипергликемическое действие метформина обусловлено несколькими механизмами, из которых важнейшими являются: а) торможение глюконеогенеза в печени путем ингибирования окисления липидов; б) повышение утилизации глюкозы на периферии через активирование пострецепторных механизмов действия инсулина, в частности, тирозинкиназы и фосфотирозинфосфатазы. Именно этим влиянием объясняется снижение инсулинрезистентности под влиянием метформина у больных СД 2 типа. В нашем исследовании при СД 1 типа эффект от назначения метформина получен у больных с дозой инсулина 1,1-1,8 ед/кг массы тела, причем у 5 из 9 человек ассоциированных с ожирением (индекс массы тела от 24,1 до 25,8). Отметим, что истинная потребность в инсулине у них была выше, так как все больные были в декомпенсированном состоянии. Полученный эффект от применения метформина у них может быть косвенным доказательством участия периферических нарушений чувствительности к инсулину в патогенезе развития инсулинрезистентности при СД 1 типа за счет генетической предрасположенности к развитию СД 2 типа. С другой стороны, в свое время было установлено, что у практически здоровых лиц, без ожирения, инсулинрезистентность встречается более чем в 25% случаев, причем степень выраженности ее сопоставима с инсулинрезистентностью, наблюдаемой у больных СД 2 типа.

Как бы то ни было, полученные данные имеют несомненное практическое значение. Назначение Сиофора<sup>®</sup> позволяет снижать потребность в инсулине и улучшать компенсацию углеводного обмена у ряда подростков с дозой инсулина, превышающей 1,1 ед/кг массы тела.

Особое значение такая тактика имеет у больных, имеющих избыточную массу тела в сочетании с инсулинрезистентностью. В отличие от СД 2 типа, для СД 1 типа ожирение не характерно. Однако у ряда больных в период полового созревания появляется избыточная масса тела, так же как это происходит у их здоровых сверстников. Как правило, появление ожирения ухудшает компенсацию углеводного обмена, поскольку больные пытаются регулировать вес не снижением калоража питания, а с помощью увеличения глюкозурии за счет снижения дозы инсулина, а нередко и нарушений в диете. Назначение Сиофора<sup>®</sup> позволяет достаточно «безболезненно» для пациентов решать одновременно проблему лишнего веса и компенсации сахарного диабета.

Следует помнить о возможности развития лактацидоза при применении бигуанидов. Однако по механизму действия метформин имеет преимущества перед другими бигуанидами. Он накапливается преимущественно в тонком кишечнике и слюнных железах, а не в мышцах, которые являются основным местом образования лактата. Поэтому при применении метформина лактацидоз встречается редко. Чаще всего лактацидоз развивается при несоблюдении противопоказаний к его применению. Для его развития также имеет значение неоправданно малое употребление углеводов. Очевидно, что у больных СД 1 типа при появлении кетоацидоза, присоединении интеркуррентных заболеваний, оперативных вмешательствах, травмах, ожогах метформин должен быть отменен. Без сомнения, его нельзя назначать при употреблении подростком алкоголя.

Полученные нами данные свидетельствуют о целесообразности курсового назначения Сиофора<sup>®</sup> (метформина) у подростков с СД 1 типа и высокой потребностью в инсулине, превышающей 1,1 ед/кг массы тела, особенно в сочетании с ожирением. Оценка эффективности назначения препарата проводится на основании изменения потребности в инсулине и показателей углеводного обмена в первые 3-5 дней его применения.

## Интеркуррентные заболевания

В детском возрасте часто наблюдаются инфекционные заболевания, сопровождающиеся повышением температуры. При каждом таком заболевании *возрастает потребность в инсулине в связи с развивающейся относительной тканевой резистентностью и повышенным выделением гормонов стресса*. В первые часы заболевания при сниженном аппетите и умень-

шенном приеме пищи или рвоте может быть необходимость в обычной дозе инсулина. Однако достаточно быстро появляется гипергликемия, в соответствии с которой должна повышаться и доза инсулина за счет увеличения инсулина короткого действия и введения дополнительных его инъекций. В большинстве случаев повышение дозы инсулина составляет около 20% от обычной. Нередко возникает кетонурия, даже когда гипергликемия и глюкозурия недостаточно выражены. При тяжелой рвоте необходимо снижать дозу короткого и пролонгированного инсулина на 50%, при необходимости корректируя ее дополнительными инъекциями короткого инсулина. Если рвота не прекращается, и больной не может принимать и усваивать жидкость, необходима госпитализация для борьбы с электролитными нарушениями и эксикозом.

***В период интеркуррентных заболеваний больной нуждается в более частом и более тщательном контроле углеводного обмена с соответствующей коррекцией дозы инсулина.***

## Оперативные вмешательства у больных сахарным диабетом

В случае плановой операции ребенок должен быть госпитализирован за сутки до хирургического вмешательства. Необходимо учитывать, что у больного будет исключено нормальное питание, а также влияние операционного стресса на уровень сахара крови. При этом надо иметь возможность быстро получать набор данных по содержанию глюкозы, газов и электролитов в крови, чтобы избежать нарушений обмена веществ во время операции. Перед и во время операции больному вводится в/в капельно 5% раствор глюкозы в 0,45% растворе NaCl с 20 ммоль/л KCl. Параллельно этому в капельницу добавляется короткий инсулин, так чтобы на 2-4 г глюкозы приходилось 2 ед. инсулина. Контроль сахара крови проводится ежечасно, инфузионную жидкость необходимо регулировать таким образом, чтобы поддерживать сахар в крови около 5,5-6 ммоль/л. После того как больной придет в сознание, будет переведен на свое место, начнет разговаривать и сможет принимать жидкость и пищу, следует переходить на подкожные инъекции инсулина с учетом возможного снижения калоража питания в первые часы и дни после операции.

## ОСЛОЖНЕНИЯ ИНСУЛИНОТЕРАПИИ

### Гипогликемические состояния

*Гипогликемия – состояние, обусловленное низким содержанием сахара в крови*, является одним из наиболее частых осложнений инсулинотерапии. Среди больных сахарным диабетом явные и бессимптомные гипогликемии встречаются, по данным различных авторов, в 25-58% случаев. В 3-4% случаев причиной смерти больных сахарным диабетом является гипогликемическая кома. В детском возрасте, по нашим наблюдениям, различная степень гипогликемических состояний встречается более чем у 90% пациентов.

С переходом на интенсифицированную инсулинотерапию частота гипогликемий, по данным одних авторов, возросла, по данным других – снизилась. По нашим наблюдениям, среди детей с сахарным диабетом с введением системы самоконтроля наблюдается снижение частоты тяжелых гипогликемических состояний и повышение частоты легких гипогликемий вследствие рекомендуемого стремления к нормальным показателям углеводного обмена. В одном исследовании 196 подростков с сахарным диабетом (ср. возраст 13,5 лет) в течение 2-летнего наблюдения зарегистрировано 29 тяжелых гипогликемий. При этом средний уровень гликированного гемоглобина был достоверно ниже среди лиц, перенесших тяжелую гипогликемию, по сравнению с остальными подростками, не имевшими гипогликемию за этот период наблюдения. Достоверно чаще среди лиц с низким уровнем гликированного гемоглобина встречаются и асимптоматические гипогликемии. При снижении среднего уровня гликированного гемоглобина в популяции особенно возрастает количество скрытых гипогликемий с последующей гипергликемией.

Наиболее часто выраженные гипогликемии являются следствием неправильно рассчитанной дозы инсулина, нарушения питания (недостаточный или несвоевременный прием углеводов) и физической нагрузки. 2/3 случаев всех тяжелых гипогликемий можно разделить на 3 группы по основным причинам, их вызывающим: 1) инъекции инсулина без контроля – «слепым» методом; 2) выраженные отклонения в питании без коррекции дозы инсулина; 3) неизменяемая доза инсулина при физической нагрузке.

В предупреждении и ликвидации гипогликемии основное место принадлежит *глюкагону* и *адреналину*, которые у больных сахарным диабетом стимули-

ругую **гликогенолиз** и **глюконеогенез**, а у здоровых, кроме того, тормозят секрецию инсулина. Поскольку при сахарном диабете этот механизм регуляции углеводного обмена отсутствует, становится понятной недостаточная компенсаторная возможность контринсулярных гормонов в предупреждении гипогликемии. Эффект от глюкагона и адреналина наступает уже через несколько минут, в то время как на стимуляцию образования глюкозы под влиянием других контринсулярных гормонов (гормон роста, кортизол) требуется 3-4 ч.

Через 5 и более лет от манифестации сахарного диабета развивается недостаточная секреция глюкагона в ответ на гипогликемию. Точная причина этого явления пока не установлена, но предложено несколько гипотез: а) развивающийся дефект глюкозного сенсора  $\beta$ -клеток; б) зависимость секреции глюкагона от остаточной функции  $\beta$ -клеток; в) эффект эндогенных простогландинов.

Важную роль в борьбе с гипогликемиями играет нервная система, причем не только через симпатическую стимуляцию, опосредованную адреналином.

В норме **эпинефрин** регулирует глюкагоновый ответ, и при назначении  $\beta$ -блокаторов увеличивается секреция глюкагона в ответ на гипогликемию.

У больных сахарным диабетом дефект эпинефринового ответа является одной из причин развития гипогликемий. Распространенность его у детей с большой длительностью сахарного диабета составляет более 40%.

Как и для глюкагона, выброс эпинефрина является специфическим ответом на гипогликемию. Нарушение его секреции часто наблюдается при автономной нейропатии, но может быть и без нее. Нарушенная секреция глюкагона и эпинефрина не восстанавливается даже при улучшении метаболического контроля.

**Панкреатический полипептид** также вырабатывается на гипогликемию, а выделение его релизинга имеет вагусную регуляцию. Снижение его выделения на гипогликемический стимул наблюдается при автономных нейропатиях недиабетического происхождения, причем с такой же частотой, как и у больных сахарным диабетом. Предполагается, что у больных сахарным диабетом сниженный ответ эпинефрина связан с нарушенным ответом панкреатического полипептида на гипогликемию. Последний является наиболее ранним проявлением автономной нейропатии. Таким образом, нарушенный эпинефриновый ответ является, по-видимому, результатом автономной нейропатии, не всегда диагностированной клинически.

Наличие **антител к инсулину** также может быть одной из причин развития гипогликемий. Имеются сообщения, что частота гипогликемий коррелировала с антителами, связанными с инсулином, и отрицательно – со свободным инсулином. Вероятно, антитела к инсулину могут вызывать снижение скорости его

деградации и повышенное накопление в организме. Высвобождение инсулина из комплекса с антителом может привести к гипогликемии.

**Патология функции печени и почек** также могут быть причиной тяжелых гипогликемий из-за нарушения деградации инсулина в этих органах. Некоторые лекарственные препараты (тетрациклин и окситетрациклин, сульфониламиды, ацетилсалициловая кислота,  $\beta$ -адреноблокаторы, анаболические стероиды и др.) могут способствовать развитию гипогликемии, потенцируя действие инсулина. У подростков тяжелые гипогликемические состояния могут возникнуть в связи с приемом алкоголя, который ингибирует печеночный глюконеогенез, тормозя окисление никотинамидадениннуклеотида (НАД). В результате этого истощаются запасы НАД, который требуется в качестве предшественника для образования глюкозы. При алкогольном опьянении снижение критики, гипогликемической настроженности и контроля за своим состоянием не позволяют во многих случаях вовремя ее диагностировать и предпринять профилактические меры, а таксическое действие алкоголя на центральную нервную систему усугубляет энергетическое голодание мозга вследствие низкого содержания глюкозы.

Уровень сахара крови, при котором появляются сиптомы гипогликемии, у многих больных сахарным диабетом выше, чем у здоровых людей и составляет около 4,5 ммоль/л, а у высоко декомпенсированных больных ощущение гипогликемии появляются даже при уровне сахара 6-7 ммоль/л.

**Клиническая картина** гипогликемических состояний связана с энергетическим голодом центральной нервной системы. Известно, что основным энергетическим субстратом головного мозга является глюкоза. При гипогликемии скорость потребления ее снижается в 2-3 раза. Однако компенсаторное повышение мозгового кровотока обеспечивает почти нормальное потребление мозгом кислорода. Благодаря этому изменения в ЦНС в большой степени обратимы, однако при часто повторяющихся либо тяжелых гипогликемиях развивается энцефалопатия, выражающаяся в психической астенизации, снижении памяти, вязкости или расторможенности в поведении.

В развитии гипогликемии выделяют нейрогликопенические и адренэргические сиптомы.

**Нейрогликопенические сиптомы:** снижение интеллектуальной деятельности, неуверенность в себе, вялость, заторможенность, плохая координация движений, головная боль, чувство голода, слабость, сонливость, парастезии, головокружение, диплопия, «мушки» в глазах, раздражительность, ночные кошмары, неадекватное поведение, загруженность, гемиплегии, парезы, нарушение сознания, кома. Они являются результатом отрицательного влияния на ЦНС низкого содержания глюкозы.

**Автономные (адренэргические или неврологические) симптомы:** тремор, потливость, бледность кожных покровов, тахикардия, повышение АД, чувство тревоги и страха. К автономным также относится часть нейрогликопенических симптомов – слабость, головная боль и чувство голода. Автономные симптомы обусловлены повышением активности автономной нервной системы и/или влиянием повышенного циркулирующего эпинефрина. Сердцебиение и тремор – результат влияния адренэргической системы, потливость – холинергической нервной системы.

Как правило, симптомы нейрогликопении опережают появление автономных симптомов, однако часто остаются незамеченными больными и родителями. Так что основными симптомами гипогликемии большинство пациентов считают чувство голода, потливость, дрожание рук и внутренний тремор, сердцебиение.

У маленьких детей в клинической картине преобладает немотивированное поведение, беспричинные капризы, нередко отказ от еды, включая сладости, выраженная сонливость. В первые годы жизни влияние гипогликемий на состояние незрелой, развивающейся центральной нервной системы особенно неблагоприятно.

**Лечение гипогликемий** заключается в дополнительном введении углеводов. В легких случаях это могут быть фрукты, сок, сладкое печенье, кекс, при более выраженной симптоматике – сахар, мед, варенье, таблетки глюкозы, карамель (но не шоколадные конфеты, при употреблении которых углеводы всасываются медленно из-за содержащихся в них жиров). При небольшой дезориентации очень осторожно (опасность асфиксии!) следует попытаться напоить больного теплым концентрированным раствором глюкозы или сахара, а при спутанном сознании положить за щеку кусочек быстрорастворимого сахара. При неудачных попытках – внутримышечное введение глюкагона или внутривенное введение глюкозы. В бессознательном состоянии больному внутривенно струйно вводят 20-80 мл 40% раствора глюкозы до полного восстановления сознания с одновременным внутримышечным введением 1 мл глюкагона для профилактики повторного развития гипогликемического состояния (см. также раздел «Гипогликемическая кома»).

**Внезапные гипогликемии** характеризуются отсутствием классических автономных симптомов гипогликемии. В результате они остаются нераспознанным и могут привести либо к резкому утяжелению проявлений гипогликемии вплоть до помрачения сознания и комы, либо пройти незамеченными в виде так называемой скрытой гипогликемии.

Внезапные гипогликемии развиваются чаще у больных, имеющих эпизоды тяжелых гипогликемий в анамнезе. Предполагается, что сами гипогликемии могут ослаблять ответную реакцию организма на последующие гипогликемии –



гипотеза гипогликемического порочного круга. Внезапные отключения сознания и/или появление судорог требуют проведения электроэнцефалографического исследования и консультации невропатолога для исключения эписиндрома либо повышенной судорожной настроенности, которые могут провоцироваться гипогликемией.

**Скрытые (асимптоматические) гипогликемии** являются разновидностью внезапных гипогликемий, при которых также отсутствует автономная симптоматика, однако гиперэргическая реакция контринсулярной системы не только выводит организм из гипогликемического состояния, но и приводит к выраженной, зачастую длительной гипергликемии. Впервые выраженную постгипогликемическую гипергликемию описал Сомоджи в 1942 г. (феномен Сомоджи). Однако скрытые гипогликемии с последующей гипергликемией, наблюдаемые у современных больных, отличаются от классического синдрома Сомоджи, являющегося результатом хронической передозировки инсулина. Скрытые гипогликемии чаще развиваются у хорошо компенсированных или субкомпенсированных детей через несколько лет от начала заболевания. Они являются результатом более низкого уровня глюкозы в крови, который активизирует выделение контринсулярных гормонов. Недоучтенные факторы – небольшие изменения в питании или физической нагрузки, горячая ванна, ускоряющая всасывание инсулина и пр. вызывают легкую асимптоматическую гипогликемию. У больных сахарным диабетом снижение гликемии на 5,5 ммоль/л увеличивает уровень кортизола, катехоламинов и гормона роста. У здоровых этого не происходит.

Клиническая картина при скрытых гипогликемиях весьма характерна: на фоне хороших показателей углеводного обмена неожиданно появляется выраженная гипергликемия, которую родители пытаются связать с возможным некоторым перееданием. Однако **постгипогликемическая гипергликемия имеет свои характерные признаки: она отличается очень высоким уровнем (17-20 ммоль/л и выше) и длительной инсулинрезистентностью**, сохраняясь несмотря на повышение дозы инсулина, в течение многих часов, а иногда 1-2 суток. Такие гипергликемии могут возникать вскоре после перенесенной гипогликемии или спустя несколько часов – до полусуток, иногда дольше. Отсроченное их возникновение позволяет предполагать больший удельный вес кортизола и гормона роста в условиях сниженного ответа на гипогликемию глюкагона и эпинефрина. Длительная инсулинрезистентность может быть связана с тем, что глюкокортикоиды, помимо стимуляции глюконеогенеза и протеолиза, снижают чувствительность мышечной и жировой ткани к действию инсулина. Гормон роста также снижает утилизацию глюкозы мышечной тканью.

Интересно, что самочувствие ребенка при этом в большинстве случаев не нарушается, отсутствуют жажда и слабость.

Появление скрытых гипогликемий в значительной степени осложняет течение сахарного диабета. Таких больных временно – на несколько недель, а иногда и месяцев, приходится переводить на более высокие показатели углеводного обмена, поддерживая гликемию в среднем на уровне 10 ммоль/л. При этом изменение дозы инсулина необходимо проводить крайне осторожно, нередко на 0,5 ед на инъекцию при тщательном гликемическом контроле.

К сожалению, в последние годы приходится констатировать увеличение количества детей со скрытыми гипогликемиями, что является, вероятно, оборотной стороной медали нашего стремления достичь нормогликемии. Причем у многих больных сахарным диабетом это отражается на течении заболевания не сразу, а через несколько лет хорошей компенсации. Очевидно, что оптимальным для детского возраста является поддержание все же не-большой гипергликемии во избежании развития у них в будущем синдрома скрытых гипогликемий.

## Хроническая передозировка инсулина (синдром Сомоджи)

У некоторых детей с плохо отрегулированным углеводным обменом может быть **хроническая передозировка инсулина**, именуемая **синдромом Сомоджи**, которая усугубляет декомпенсацию сахарного диабета.

Анализируя появившиеся сообщения об ухудшении компенсации сахарного диабета при увеличении дозы инсулина, М. Сомоджи в 1939 г. высказал предположение, что гипергликемия может быть результатом гипогликемических реакций у больных с хронической передозировкой инсулина. В 1959 г. он описал 4 больных с большой дозой инсулина (от 56 до 110 ед в сутки) и крайне лабильным течением заболевания, у которых снижение суточной дозы инсулина до 16-26 ед привело к стабилизации течения диабета. Однако удовлетворительных показателей углеводного обмена удалось добиться только через 2-4 г. В дальнейшем с развитием теории Селье о стрессе и механизмах адаптации к нему, стало понятным, что гипогликемические состо-

яния, являясь тяжелым стрессом для организма, приводят к активизации гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой и симпатoadреналовой системы. В результате происходит резкое повышение в крови гормонов стресса (адреналина, кортизола, СТГ, глюкагона и др.), которые обладают выраженным контринсулиновым действием и способностью значительно повышать сахар в крови. В нашей стране особенностями синдрома Сомоджи в детском возрасте были изучены И. Ю. Демидовой.

С введением интенсифицированной инсулинотерапии и улучшением системы самоконтроля количество больных с классической симптоматикой синдрома стало уменьшаться до единичных наблюдений в последние годы. Как было установлено, у больных с плохим метаболическим контролем снижение гликемии уже на 5,5 ммоль/л приводит к увеличению в крови концентрации кортизола, катехоламинов и гормона роста, чего не наблюдается у здоровых. У больных на интенсифицированной схеме инсулинотерапии выброс кортизола, эпинефрила и гормона роста на 50 мг% ниже, чем на традиционной схеме (142 тол). Тем самым создаются предпосылки для улучшения течения заболевания в целом.

Со временем к проявлениям синдрома Сомоджи стали относить случаи ночных гипогликемий, обусловленные избыточной дозой пролонгированного инсулина на ночь. Как следствие ночной гипогликемии у больных возрастает сахар крови натощак, а на гиперинсулинемию быстро повышается вес и аппетит. При этом определение сахара и ацетона в моче в утренних порциях позволяет дифференцировать феномен утренней зари и эффект Сомоджи. Для последнего характерно отсутствие глюкозурии и кетонурии. Уточнить диагноз позволяет определение сахара в крови ночью каждые 2-3 часа. При установленном Сомоджи-эффекте дозу ночного пролонгированного инсулина снижают в среднем на 10%.

Следует отметить, что по мере уменьшения частоты классических проявлений синдрома Сомоджи, в начале 90 гг. наметилась тенденция к гипердиагностике этого состояния у детей и подростков с сахарным диабетом. Причем любую декомпенсацию сахарного диабета у ребенка, имеющего суточную дозу инсулина 1 и более ед/кг массы, нередко рассматривают как результат хронической передозировки инсулина, безуспешно пытаясь лечить снижением суточной дозы инсулина.

В связи с этим, предлагаем таблицу по дифференциальной диагностике декомпенсации сахарного диабета, связанной с избыточной или недостаточной дозой инсулина.

**Таблица 5. Дифференциальный диагноз хронической передозировки инсулина и недостаточной дозы инсулина**

Признаки	Хроническая передозировка инсулина	Недостаточная доза инсулина
Суточная доза инсулина	Обычно выше средней дозы	Чаще на уровне средней дозы или ниже
Темпы роста	Обычно нормальные	Часто снижены
Масса тела	Нормальная или повышена	Чаще снижена
Гликемический профиль	Резкие колебания от гипогликемии до гипергликемии	Постоянно высокая гипергликемия
Клинические гипогликемии	Часто, могут быть скрытые	Практически отсутствуют
Глюкозурический профиль	В отдельных порциях мочи глюкоза не определяется	Высокая глюкозурия во всех порциях
Повышение суточной дозы инсулина	Усиливает декомпенсацию углеводного обмена	При небольшом повышении – не меняются, при дальнейшем увеличении – снижаются
Снижение суточной дозы инсулина	Улучшает показатели углеводного обмена	Ухудшает показатели углеводного обмена
Интеркурр. заболевания	Улучшают показатели углеводного обмена	Ухудшают показатели углеводного обмена
Ацетон в моче	Периодически, без высокой глюкозурии	Часто, на фоне высокой глюкозурии
Гликированный гемоглобин	Умеренно повышен	Очень высокий

В дополнение к сказанному, необходимо отметить, что отдельные элементы синдрома Сомоджи в виде гипергликемии в ответ на гипогликемические состояния (феномен Сомоджи) имеют многие больные как с некомпенсированным сахарным диабетом, так и в процессе его компенсации. Этот факт необходимо учитывать при подборе дозы инсулина, тщательно анализируя каждый эпизод неожиданной высокой гипергликемии.

## Преднамеренно индуцированные гипогликемии

**Преднамеренно индуцированные гипогликемии у больных сахарным диабетом – состояния гипогликемии, вызванные введением заведомо неадекватно больших доз инсулина.** Первые сообщения о таких гипогликемиях касались в основном молодых девушек и рассматривались как один из вариантов синдрома Мюнхаузена. В последние годы отмечается нарастание частоты и контингента больных с преднамеренно индуцированными гипогликемиями. Если в 70 гг. наблюдалась одна такая больная, 15 лет, с истероидными чертами характера, то с 90 гг. в детском отделении наблюдалось более 30 пациентов. Возраст их колебался от 8 до 17 лет, в половом составе несколько преобладали мальчики.

**Мотивы** таких инъекций обусловлены характерологическими, социальными и ситуационными особенностями. При анализе причин, подтолкнувших детей к дополнительному введению инсулина, нам удалось выделить следующие:

- а) нарушение диеты с употреблением сладостей, повышенный аппетит при некомпенсированном сахарном диабете;
- б) стремление противостоять попыткам родителей найти нетрадиционные способы лечения диабета (например, уриноterapia);
- в) желание улучшить психологический климат в семье благодаря видимости снижения дозы инсулина и появлению у родителей надежды на выздоровление;
- г) в асоциальных семьях с целью привлечь к себе внимание;
- д) влияние других подростков – инъекции с целью получения приятных ощущений, «кайфа».

Нередко эти причины сочетаются либо вытекают одна из другой, подростки вконец запутываются и не видят выхода из создавшейся ситуации. В первый момент подавляющее большинство родителей отрицательно воспринимают информацию о возможной причине гипогликемии, абсолютно не допуская таких действий со стороны своего ребенка. Доверительная беседа врача, разъясняющая, что эта причина гипогликемии – не худшая для ребенка с хорошим прогнозом, позволяет сделать родителей своими союзниками. Беседа с ребенком проводится после возврата к обычной дозе инсулина, прекращения гипогликемических состояний и строится обычно на логических рассуждениях. Не следует добиваться прямого признания ребенка, достаточно получить положительные ответы на косвенные вопросы типа «Сколько единиц инсулина ты вводил дополнительно?», либо «Ты не боялся получить тяжелую гипогликемию при дополнительном введении инсулина?» и т.п.

В каждом случае ребенку требуется индивидуальный подход, нередко – консультация психотерапевта. Рецидивы отсутствовали, если в беседе с ребенком удавалось достичь взаимопонимания.

## Липодистрофии

*Липодистрофиями называют изменение подкожно-жировой клетчатки в местах инъекций инсулина в виде ее атрофии (атрофическая форма) либо гипертрофии (гипертрофическая форма).* Та или иная степень липодистрофий встречается более чем у половины детей с сахарным диабетом.

До перехода на человеческие инсулины в основном наблюдалось развитие липоатрофий, которые клинически выражаются полным отсутствием жировой клетчатки в местах инъекций инсулина, а иногда и в других, не связанных с инъекциями областях тела. Нередко липоатрофии принимают вид глубоких провалов подкожно-жировой клетчатки, что имеет большую косметическую проблему. Липоатрофии наиболее распространены у маленьких детей, а также у больных, имеющих местную аллергическую реакцию на инсулин.

Развитие их пытались объяснить травмирующим действием игл, низкой температурой вводимого инсулина, попаданием спирта через прокол в клетчатку. Однако исчезновение этой проблемы с переходом на более очищенные препараты инсулина подтвердило основное значение предполагавшихся местных аутоиммунных реакций в возникновении липоатрофий. В биоптатах липоатрофий были обнаружены иммунные комплексы.

В настоящее время принципиальным методом лечения является перевод больного на высокоочищенные инсулины и с бычьего инсулина – на свиной, а лучше человеческий инсулин. Пораженная жировая ткань имеет тенденцию к восстановлению в течение нескольких лет. Этот процесс ускоряется, если высококачественный инсулин вводить в места липоатрофий.

В местах повторных инъекций инсулина (в основном свиного и человеческого) могут образовываться разрастания жировой клетчатки – липогипертрофии. Эти участки кожи обычно характеризуются меньшей болевой чувствительностью, в связи с чем чаще используются пациентами для инъекций. Иногда в этом месте развивается фиброзная ткань. Всасывание инсулина из участка гипертрофий может значительно ухудшаться, приводя к декомпенсации углеводного

обмена. Предполагается, что липогипертрофии являются результатом прямого действия инсулина на подкожно-жировую клетчатку, вызывающего липогенез, и не связаны с иммунологическими нарушениями. Лечение заключается в прекращении инъекций инсулина в места липогипертрофий, постепенно наблюдается нормализация подкожной клетчатки. Хороший эффект дает применение физиотерапевтического лечения (ультразвук на места инъекций) и массажа. Профилактика заключается в постоянной смене мест инъекций по схеме.

## Инсулиновые отеки

У больных с выраженной декомпенсацией сахарного диабета при быстром снижении гликемии иногда развиваются периферические отеки. Они наблюдаются у больных с впервые диагностированным сахарным диабетом и высокой гипергликемией, когда у них начинают инсулинотерапию, либо у больных с длительно существующей хронической гипергликемией, нередко истощенных, у которых начато более интенсивное лечение инсулином. В большинстве случаев отеки бывают локальными (стопы, голеностопные суставы, реже они доходят до крестца и промежности), но могут манифестировать с анasarки с периорбитальными отеками, выпотом в брюшную, плевральную и перикардальную полости. Имеются сообщения о развитии при этом сердечной недостаточности. Однако в большинстве случаев временные даже выраженные отеки не сопровождаются нарушением функции внутренних органов. Следует отметить, что многие пациенты с кетоацидотической или гиперосмолярной комой имеют транзиторные симптомы задержки жидкости и гипергидратации. Эти обычные атрибуты интенсивного внутривенного введения жидкости могут быть манифестацией инсулиновых отеков.

**Несколько механизмов предлагается для объяснения отеков, индуцированных инсулином.** При плохо контролируемом диабете усиленный осмотический диурез и гиповолемия вызывают компенсаторное повышение продукции антидиуретического гормона, который приводит к задержке жидкости в организме. Инсулин может оказывать непосредственное влияние на почки, уменьшая выделение натрия и способствуя таким образом задержке воды.

Повышение уровня глюкагона, характерное для плохо отрегулированного углеводного обмена, ингибирует эффект циркулирующего альдостерона. В результате на фоне коррекции гипергликемии повышение уровня глюкагона может

приводить к задержке жидкости. Кроме того, одной из причин сниженного выделения натрия и задержки жидкости может быть низкоуглеводистая диета. В дополнение к этому, нарушение проницаемости стенок капилляров при хронической гипергликемии может способствовать развитию периферических отеков.

В большинстве случаев инсулиновые отеки через несколько дней разрешаются самостоятельно, не требуя специального лечения, кроме временной приостановки в прибавлении дозы инсулина. В редких случаях для смягчения тяжести симптомов назначаются диуретики.

## Аллергия к препаратам инсулина

Аллергические реакции на инсулин встречались чрезвычайно часто в прошлые годы при применении животных плохо очищенных инсулинов. По мере улучшения способов очистки и производства свиного инсулина частота этих реакций стала заметно уменьшаться. В последние годы они наблюдаются достаточно редко благодаря переходу на высококачественные человеческие инсулины. При этом наиболее частой причиной аллергии являются вещества, замедляющие всасывание и пролонгирующие действие инсулина – протамин, цинк и т.д., так что наиболее часто в настоящее время встречается аллергия к пролонгированным препаратам инсулина. Однако в отдельных случаях аллергические реакции появляются на простой (человеческий) инсулин, что является, вероятно, отражением общей алергизации организма. Аллергия к инсулину нередко сочетается с локальными липоатрофиями. Она чаще наблюдается у людей, склонных к развитию аллергических реакций на другие лекарственные препараты, например, антибиотики. Симптомы инсулиновой аллергии появляются обычно не менее чем через 7 дней от начала лечения инсулином. Наиболее часто они регистрируются через 6 мес. от начала инсулинотерапии, особенно у пациентов, получавших инсулин по тем или иным причинам непостоянно. У детей это может быть связано с ремиссией заболевания либо при отказе родителей от инсулина в надежде «вылечить диабет средствами нетрадиционной медицины». Повторное введение инсулинового антигена в sensibilized организм может вызвать реакцию гиперчувствительности к инсулину вплоть до генерализованной аллергии.

Различают местные аллергические реакции на инсулин и общую генерализованную аллергию.



**Местная аллергическая реакция** проявляется в виде отечности кожи, гипиремии, уплотнения, зуда, иногда боли в месте инъекции инсулина.

По своим проявлениям выделяют три типа кожной аллергической реакции на инсулин: реакция немедленного типа, реакция замедленного типа и местная анафилактическая реакция (феномен Артюса).

**Местная аллергическая реакция немедленного типа** встречается наиболее часто и появляется непосредственно после введения инсулина в виде жжения, непреодолимого зуда, покраснения, припухлости и уплотнения кожи. Эти симптомы нарастают в последующие 6 часов и сохраняются в течение нескольких суток. Иногда местная аллергия может появляться в более мягкой форме в виде маленьких подкожных узелков, не видимых на глаз, но определяемых при пальпации. Основу реакции составляет неспецифичное серозно-экссудативное воспаление, развитие которого опосредовано гумаральным иммунитетом – иммуноглобулинами класса IgE и IgG.

**Местная реакция замедленного типа** наблюдается значительно реже. Она проявляется теми же симптомами, что и реакция немедленного типа, но через 6-12 часов, достигает максимума через 24-48 часов и длительно сохраняется в виде плотного инфильтрата. Это высокоспецифичная к вводимому антигену реакция гиперчувствительности с активацией клеточного иммунитета. Клеточную основу инфильтрата составляют лимфоциты, моноциты и макрофаги.

**Феномен Артюса** наблюдается чрезвычайно редко и представляет собой гиперэргическую реакцию промежуточного типа, в основе которой лежит экссудативно-геморрагическое воспаление. Клинически оно проявляется через 1-8 часов после инъекции отеком, уплотнением и резкой гипиремией кожи, которая постепенно приобретает багрово-черную окраску. Через несколько часов может начаться обратное развитие процесса либо прогрессирование его вплоть до некроза пораженного участка кожи с последующим рубцеванием. Развивается в большинстве случаев при внутрикожном попадании инсулина.

Эти реакции имели более 50% больных, получавших плохо очищенные инсулины, и менее 2% больных, получающих современные высококачественные инсулины.

Местные аллергические реакции на инсулин могут сопровождаться ухудшением показателей углеводного обмена и увеличением потребности в инсулине.

По многочисленным наблюдениям, через 1-3 мес. аллергические реакции на инсулин в большинстве случаев спонтанно исчезают. Тем не менее, при их появлении необходимо попытаться подобрать инсулин лучшего качества, к которому отсутствует аллергия. При подборе препарата может использоваться внутрикожная проба на гиперчувствительность с различными инсулинами. В случае аллергии на пролонгированный инсулин целесообразна замена его на инсулин с

другими пролонгирующими соединениями. В этой ситуации также возможен временный перевод на дробное введение инсулина только короткого действия.

Определенные сложности возникают при появлении аллергии на человеческие инсулины короткого действия, особенно полученные генно-инженерным способом, поскольку лучшей альтернативы им не было. Подобное наблюдение имелось в нашей практике, когда у 9-летней пациентки, страдавшей диабетом в течение 3 лет, появилась аллергия по типу реакции немедленного типа на актрапид. Поначалу непостоянные аллергические реакции стали появляться практически на каждую инъекцию. Это сопровождалось декомпенсацией углеводного обмена и увеличением суточной дозы инсулина с 30 до 42 ед. При попытке перевода больной на Хумулин Р наблюдалось усиление аллергии. Назначение антигистаминных препаратов давало лишь временный эффект. Удачной оказалась попытка перевода девочки на аналог человеческого инсулина Хумалог, который она получает уже на протяжении двух лет без рецидива аллергии к инсулиновым препаратам. У больной снизилась потребность в инсулине до исходной, стабилизировалось течение диабета. Это наблюдение подтверждает заключение, что в качестве антигена может выступать сама молекула инсулина. При этом аналоги человеческого инсулина могут использоваться при подборе препарата, не вызывающего аллергии.

В ряде случаев при местных аллергических реакциях помогает назначение антигистаминных препаратов, а также местное применение глюкокортикоидных препаратов. Нельзя вводить антигистаминные препараты в одном шприце с инсулином из-за их несовместимости. Местные инъекции глюкокортикоидов в малых дозах вместе с инсулином у небольшой части больных дают положительный противоаллергический эффект.

**Генерализованная аллергическая реакция на инсулин** встречается менее чем у 0,05% госпитализированных больных и почти не наблюдается в детском возрасте. Клиническая картина в зависимости от тяжести может быть представлена разнообразной симптоматикой, начиная с аллергической кожной сыпи, резкой слабости, лихорадки, сердцебиения и кончая сосудистым отеком и бронхоспазмом. Острый анафилактический шок с респираторным и сосудистым коллапсом может наблюдаться как крайняя степень генерализованной аллергии. В отдельных случаях клиническая картина сходна с проявлениями сывороточной болезни: артралгии, миалгии, лихорадка, головная боль, гастроинтестинальные симптомы. При этом могут наблюдаться аутоиммунная тромбоцитопеническая пурпура, а также гемолитическая анемия.

При возникновении генерализованной аллергической реакции необходи-

мо установление антигена, которым может быть не обязательно инсулин. Внимательно собранный анамнез, временной анализ употребления других лекарственных препаратов поможет выбрать правильное направление поиска. При необходимости может быть проведена внтурикожная проба с инсулином. При этом пациентам вводится очищенный бычий, свиной и человеческий инсулина, в начальной дозе 0,001 ед. в 0,02 мл изотонического раствора хлористого натрия, при отсутствии местной реакции – 0,1 ед, затем 1 ед. При отсутствии ответа может быть сделан вывод, что другой аллерген, но не инсулин, вызвал симптоматику.

Лечение генерализованной реакции зависит от степени ее выраженности. В легких случаях (сыпь на коже без ухудшения общего состояния) – срочная замена инсулина на более очищенный, по возможности, человеческий инсулин. В более тяжелых случаях необходима срочная госпитализация для проведения десенсибилизирующей терапии.

**Десенсибилизация** проводится либо специально приготовленными для этой цели наборами, либо готовящимися самостоятельно растворами свиного или человеческого инсулина так, чтобы первая доза составляла 0,001 ед в 0,1 мл изотонического раствора хлористого натрия, затем, с 30-минутным интервалом – 0,002-0,004-0,01-0,02-0,04-0,1-0,2-0,4-1-2 и 8 ед. Первые две дозы вводятся внутрикожно, остальные – подкожно. Если появляется локальная аллергическая реакция, необходимо вернуться на 2 разведения назад, а затем продолжать в том же порядке. Если у пациента имеется реакция на первую инъекцию, нужно начинать десенсибилизацию с разведения 0,0001 ед. Эта процедура дает результат у 94% больных. Во время десенсибилизации нельзя вводить глюкокортикоидные или антигистаминные препараты, так как они могут маскировать местную аллергическую реакцию. Однако эти средства и адреналин в готовом для употребления виде должны находиться рядом на случай развития анафилактических реакций.

Механизм десенсибилизации не совсем ясен. Предполагается, что происходит истощение медиаторов гиперчувствительности для большинства клеток и базофилов. На протяжении процесса десенсибилизации падает уровень циркулирующих инсулинспецифических IgG.

После десенсибилизации пациент переводится на постоянные инъекции инсулина. Важно не допускать пропуска в их введении, чтобы не вызвать рецидива аллергии и необходимости проведения повторной десенсибилизации. Пациентов, у которых десенсибилизация невозможна либо не дала желаемого эффекта, лечат пероральными антигистаминными или глюкокортикоидными препаратами, либо теми и другими в комбинации.

## САМОКОНТРОЛЬ, ПРИНЦИПЫ ДИЕТОТЕРАПИИ И ФИЗИЧЕСКИЕ НАГРУЗКИ У БОЛЬНЫХ СД 1 ТИПА

Проблемы самоконтроля, питания и физических нагрузок у больных СД являются большой самостоятельной темой для рассмотрения. Здесь лишь отметим основные моменты этих значительных составляющих лечения сахарного диабета, которые необходимо учитывать при проведении инсулинотерапии.

Накопленный опыт клинической работы показывает, что ни применение лучших видов инсулина, ни максимально подобранная доза и схема введения инсулина не могут решить проблему компенсации сахарного диабета в детском и подростковом возрасте без проведения самоконтроля заболевания в домашних условиях.

**Самоконтроль** при сахарном диабете является одним из важнейших компонентов лечения. Для грамотного управления диабетом больные должны хорошо понимать все аспекты своего заболевания. Проведение самоконтроля означает не только умение проводить определение содержания сахара в крови, но правильно корректировать дозу инсулина в зависимости от уровня гликемии, изменений в питании, физических нагрузок, в зависимости от меняющегося спектра жизненных ситуаций.

Обучение больных и их родителей проводится в создаваемых в настоящее время Школах самоконтроля по специально разработанным обучающим программам. Кроме того, общение врача с пациентами как в условиях стационара, так и при амбулаторном их ведении должно строиться на постоянном индивидуальном обучении больного, совместном обсуждении коррекции дозы инсулина, разборе ошибок, допускаемых больным в процессе управления диабетом, помощи в решении медицинских и социальных проблем, возникающих у больного. Большое значение в обучении больных имеет издание специальной популярной литературы для больных диабетом (книги, журналы, газеты, брошюры и пр.).

**Средства самоконтроля.** В последние годы появился большой спектр глюкометров для экспресс-определения сахара в крови в домашних условиях (*фото 5 и 6 на цв. вклейке*). В зависимости от используемого метода, различают глюкометры, основанные на электрохимическом (ферментативном электродном) методе определения (EhasTech, Elite, Сателлит), и глюкометры, в основе работы которых лежит калориметрический (ферментативный фотохимический) метод определения (Glucotrend, ONE TOUCH, Diascan, Accutrend, Reflolux, CheckMate, Suprem). Расхождение с показаниями лабораторных приборов при использова-

нии экспресс-анализаторов крови не должно превышать 10%. Точность результатов зависит от вида тест-полосок, умения работать с ними, условий и сроков хранения. Наибольшее распространение в детской практике в последние годы получили глюкометры Accu-Check Active фирмы Рош-Диагностика. Показания прибора хорошо сопоставимы с результатами исследования гликемии другими широко известными глюкометрами, такими как Глюкотренд и Глюкотренд 2.

Глюкометр Accu-Check Active обладает рядом преимуществ перед применявшимися ранее:

1. Время измерения сокращено до 5 сек., что очень удобно для детей при определении показаний сахара в крови в нестандартных условиях (на улице), в ночные часы, а также при проведении массовых исследований или научно-исследовательской работы.

2. Необходимость использования меньшего объема (капли) крови – благодаря тому, что в полоске использован капиллярный принцип поглощения крови, что очень важно в детской практике, так как прокалывание кожи на пальце для забора крови менее болезненно и травматично.

3. Внешний дизайн, напоминающий мобильный телефон – чрезвычайно актуальный для подростков вопрос, является несомненным достоинством нового глюкометра в глазах подростков.

Удобен в использовании, имеет хороший дизайн, укороченное до 15 сек. время исследования глюкометр SmartScan фирмы Джонсон и Джонсон.

Определение сахара крови с помощью визуальных тест-полосок (Глюкохром Д,) является менее точным, но более дешевым методом и может быть средством выбора при материальных сложностях в семье.

**Частота необходимого исследования сахара крови** в домашних условиях зависит от возраста больных, особенностей течения сахарного диабета, режима инсулинотерапии, особенностей питания и режима жизни, занятий спортом, степени компенсации углеводного обмена и пр.

Для большинства детей, находящихся на интенсивной инсулинотерапии, оптимальной является четырехкратное определение гликемии (перед каждым основным приемом пищи и перед сном) – для постоянной коррекции дозы вводимого инсулина. Периодически для контроля оптимальности подобранной дозы исследуется также уровень гликемии через 2-3 часа (в зависимости от вида используемого инсулина – короткого или ультракороткого действия). Исследование гликемии в ночные часы проводится при подозрении на ночную гипогликемию, повышении дозы вечернего пролонгированного инсулина, при интенсивных физических нагрузках.

Количество исследований (до 7-8) повышается при лабильном течении диабета, в период декомпенсации при подборе дозы инсулина, занятиях спортом,

свободном питании, нестандартных жизненных ситуациях, стрессах, интеркуррентных заболеваниях и пр.

Следует подчеркнуть, что только при наличии средств самоконтроля возможно его успешное проведение в домашних условиях. Однако в настоящее время в большинстве семей оно ограничено высокой стоимостью индикаторных тест-полосок. Необходимость многократного в течение суток исследования уровня гликемии становится тяжелым материальным бременем для бюджета семьи и доступно далеко не всем семьям больных детей. Поэтому во многих регионах в последние годы проводится закупка тест-полосок для глюкометров из средств местного бюджета. Более широкое решение этого вопроса по всей стране могло бы существенно улучшить степень компенсации СД у детей и подростков в нашем государстве.

Определение уровня гликированного гемоглобина (HbA1 и HbA1c) позволяет оценить состояние углеводного обмена за последние 3 мес. и является одним из наиболее информативных методов контроля компенсации сахарного диабета.

Вспомогательное значение имеет определение сахара в моче, которое позволяет в некоторых случаях сократить число определений уровня гликемии, а также оказывает определенную помощь в процессе подбора дозы инсулина (например, для подтверждения скрытых гипогликемий, диагностики синдрома Сомоджи и пр.). В домашних условиях исследование проводится с помощью широкого спектра визуальных тест-полосок. Исследование кетонурии (также с помощью визуальных тест-полосок) следует проводить при декомпенсации сахарного диабета, в период интеркуррентных заболеваний, особенно важно – при тошноте и рвоте, а также в период значительных физических нагрузок (*фото 7 на цв. вклейке*).

**Питание** больных сахарным диабетом должно быть регламентировано в отношении калорийности, количества составных частей и времени приема пищи. Диетотерапия заключается не только и не столько в исключении легкоусвояемых углеводов, сколько в умении поддерживать одинаковый калораж питания, в первую очередь за счет углеводов (для удобства оцениваемых по хлебным единицам – ХЕ) в одни и те же приемы пищи. Применение инсулинов ультракороткого действия позволяет незначительно расширить питание в отношении легкоусвояемых углеводов, при необходимости уменьшить дополнительные перекусы либо ввести дополнительный «большой» перекус, например, перед сном, сделать более свободным временной режим приема пищи. Однако «свободное питание», то есть значительные изменения в калораже и времени приема пищи, в детском и подростковом возрасте не рекомендуются, поскольку даже при очень тщательном самоко-

нтроле и высокой грамотности пациентов (и/или их родителей) не позволяет добиться хорошей компенсации обменных процессов. При подборе режима питания детей с СД необходимо принимать во внимание индивидуальные потребности и привычки ребенка, а дозу инсулина коррегировать с учетом особенностей его питания.

**Физическая активность**, необходимая человеку любого возраста, особенно важна у детей и подростков. Однако применение физических нагрузок при сахарном диабете требует хорошего понимания пациентами (родителями) физиологических процессов в организме в условиях разного состояния компенсации углеводного обмена и различного уровня гликемии в период нагрузки. Необходимо уметь оценить возможность проведения физических упражнений и тактику в отношении дозы инсулина, калоража питания в зависимости от уровня гликемии, интенсивности и длительности физической нагрузки. При декомпенсации сахарного диабета значительные физические нагрузки противопоказаны – они могут вызвать усиление декомпенсации, привести к развитию кетоацидоза. При занятиях спортом необходимо проводить дополнительные исследования уровня гликемии не только до, во время и после занятий, но и в ночные часы, помня о возможности отсроченных гипогликемий. Наиболее успешно справиться с этим удастся тренированным пациентам. Введение значительных физических нагрузок в некоторых случаях может ухудшить состояние углеводного обмена, у таких больных требуется временно снизить интенсивность физических упражнений.

## НЕОТЛОЖНЫЕ СОСТОЯНИЯ

К острым, неотложным состояниям при сахарном диабете относятся диабетический кетоацидоз и кетоацидотическая кома, а также гипогликемия и гипогликемическая кома. Гиперосмолярная некетоацидотическая кома и лактацидоз в детском возрасте встречается крайне редко, хотя состояние гиперосмолярности играет большую роль в развитии кетоацидотической комы.

### Диабетический кетоацидоз и кетоацидотическая кома

Диабетический кетоацидоз (ДКА) – это тяжелая метаболическая декомпенсация сахарного диабета. Он занимает первое место по распространенности среди острых осложнений при эндокринных заболеваниях. У детей с сахарным диабетом ДКА и кома являются самой частой причиной смерти. По данным Э. П. Касаткиной, смертность от диабетической комы составляет 7-19% и в значительной степени определяется уровнем специализированной помощи.

ДКА развивается вследствие выраженной абсолютной или относительной недостаточности инсулина.

При манифестации сахарного диабета ДКА развивается в 80%, когда по тем или иным причинам задерживается диагностика заболевания, либо при уже имеющемся диагнозе откладывается назначение инсулина. Особенно быстро ДКА развивается у маленьких детей.

#### ***Причины развития ДКА у больных, получающих инсулин:***

1. Неправильное лечение (назначение недостаточных доз инсулина).
2. Нарушение режима инсулинотерапии (пропуск инъекций, использование просроченных инсулинов, введение инсулина активностью 40 ед шприцами, предназначенными для инсулина активностью 100 ед, пользование неисправными шприц-ручками, отсутствие самоконтроля).
3. Грубые нарушения в питании у девочек пубертатного возраста иногда сознательные, с целью снижения веса за счет декомпенсации сахарного диабета.
4. Резкое возрастание потребности в инсулине, которое может развиваться по ряду причин.



### ***Причины повышения потребности в инсулине, ведущие к ДКА:***

- инфекционные заболевания, в первую очередь вирусные и детские инфекции, сепсис, менингит, пневмонии, пиелонефрит, синуситы, острые пищевые токсикоинфекции и пр.;
- травмы и хирургические вмешательства;
- стрессы, влияние их особенно выражено у подростков;
- сопутствующие эндокринные заболевания (тиреотоксикоз, гиперкортицизм, феохромоцитомы, акромегалия);
- применение некоторых лекарственных препаратов, в первую очередь глюкокортикоидов.
- длительная хроническая декомпенсация сахарного диабета является одной из причин инсулинрезистентности.

Во всех этих случаях повышение потребности в инсулине обусловлено влиянием контринсулярных гормонов и резистентностью периферических тканей к инсулину.

В некоторых случаях явную причину развития ДКА установить не удастся. Наиболее часто это относится к детям с лабильным течением заболевания.

### **Патогенез ДКА**

ДКА является угрозой для жизни даже при правильном распознавании и лечении и требует понимания сложных патофизиологических нарушений, связанных не только с инсулиновой недостаточностью, но и с сопутствующими нарушениями водно-электролитного и жирового обмена, а также щелочно-кислотного равновесия в организме.

Дефицит инсулина приводит к нарушению утилизации глюкозы инсулинзависимыми тканями и соответственно этому к гипергликемии. Внутриклеточный энергетический «голод» является причиной усиленной секреции всех контринсулярных гормонов, в результате чего усиливаются процессы гликогенолиза (распада гликогена до глюкозы), протеолиза с глюконеогенезом (синтезом глюкозы из аминокислот, образующихся при распаде белка) и липолиза, приводящего к нарастанию уровня свободных жирных кислот и глицерина. Глицерин еще больше стимулирует глюконеогенез. Все это приводит к резкому нарастанию гипергликемии.

Выраженная гипергликемия вызывает повышение осмолярности крови, внутриклеточную дегидратацию и усиление осмотического диуреза. В результате развивается тяжелая внеклеточная дегидратация, которая может привести к гиповолемическому шоку, а также выраженные электролитные нарушения.

Образующиеся вследствие липолиза в большом количестве свободные

жирные кислоты в печени превращаются в кетоновые тела, в результате чего развивается кетонемия и кетонурия. Последняя сопровождается экскрецией электролитов (катионов), это еще больше усиливает электролитные нарушения с развитием ацидоза. На нейтрализацию кетоновых тел в крови расходуется большое количество щелочных резервов, что превышает буферную способность тканей и приводит к развитию тяжелого метаболического ацидоза.

Ниже представлена схема патогенеза развития ДКА.

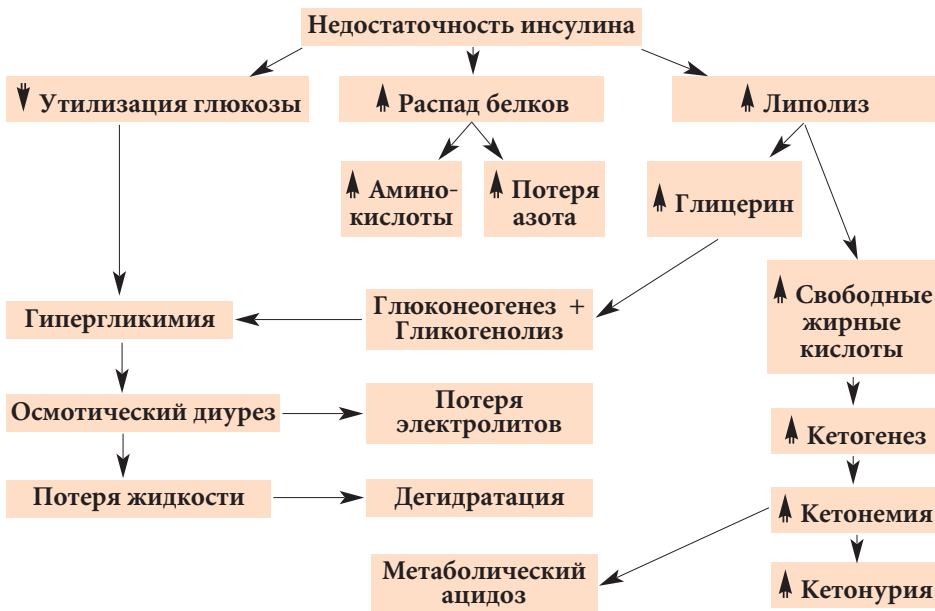


Схема 1. Патогенез ДКА. ▲ – повышение, ▼ – снижение. (М. В. Davidson, 1982)

Все стадии ДКА от раннего повышения сахара крови и генерации кетоновых тел до кетонемии, ацидемии к возможному кетоацидозу могут быть ступенькой в процессе, ведущему к развитию комы и летальному исходу, если не принимаются меры к устранению этих нарушений. Пациенты с сахарным диабетом, не проводящие контроль углеводного обмена, могут развить ДКА и диабетическую кому, когда уровень бикарбонатов в сыворотке снижается до 10 ммоль/л. Дегид-

ратация и гиповолемия приводят к снижению мозгового, почечного и периферического кровотока. Это приводит к нарастанию гипоксии в ЦНС и периферических тканях и развитию олиго- и анурии. Гипоксия периферических тканей вызывает активацию в них анаэробного гликолиза и нарастание уровня лактата, что усиливает тяжесть метаболических нарушений (лактацидоз).

Таким образом, ***тяжесть состояния при ДКА обусловлена:***

- резкой дегидратацией организма;
- декомпенсированным метаболическим ацидозом;
- выраженным дефицитом электролитов;
- гипоксией;
- в большинстве случаев – гиперосмолярностью;
- нередко сопутствующими интеркуррентными заболеваниями.

### **Клиническая картина и лабораторные данные**

ДКА в большинстве случаев развивается постепенно, в течение нескольких дней. Более быстрое развитие наблюдается у детей младшего возраста при тяжелых интеркуррентных заболеваниях, пищевой токсикоинфекции.

На первых этапах развития ДКА наблюдаются обычные симптомы декомпенсации сахарного диабета: полиурия, полидипсия, нередко полифагия, снижение веса, слабость. Из-за изменения осмолярности сред глаза могут наблюдаться нарушения зрения. В дальнейшем происходит нарастание слабости, резкое снижение аппетита, появляется тошнота, рвота, головная боль, сонливость, запах ацетона в выдыхаемом воздухе. Постепенно полиурия сменяется олигоанурией, появляется одышка, вначале при физической нагрузке, а затем и в покое. При объективном обследовании наблюдается картина выраженного эксикоза: резко сниженный тургор тканей, запавшие, мягкие глазные яблоки, сухость кожных покровов и слизистых, западение родничка у маленьких детей. Мышечный тонус, сухожильные рефлексы и температура тела снижены. Лихорадка всегда является признаком сопутствующего инфекционного заболевания. Резко снижено артериальное давление – при шоковом состоянии вплоть до нуля. Тахикардия, пульс слабого наполнения и напряжения, чаще ритмичный. Печень в большинстве случаев значительно увеличена, болезненна при пальпации.

Нередко рвота усиливается, становится неукротимой, в 50% случаев наблюдаются боли в животе. Боли в животе, рвота и лейкоцитоз, появляющийся при ДКА, могут имитировать различные хирургические заболевания (симптомы «острого живота»). Считается, что эта симптоматика обусловлена кетонемией, оказывающей раздражающее действие на слизистую кишечника, а также дегидратацией брюшины и выраженными электролитными нарушениями,

кровοизлияниями и ишемией в органах брюшной полости. При псевдоперитоните могут наблюдаться симптомы раздражения брюшины и отсутствие кишечных шумов. Развивающаяся гипокалиемия может вызвать кишечную непроходимость либо острое расширение желудка, что также приводит к тяжелой рвоте с возможной аспирацией содержимого желудка. Рвотные массы при ДКА нередко имеют коричневую окраску, что может быть ошибочно расценено как рвота «кофейной гущей». Ошибочный диагноз и недопустимое в данных ситуациях оперативное вмешательство могут приводить к летальным исходам. С другой стороны, именно интраабдоминальный процесс может явиться одной из причин развития ДКА. Тщательно собранный анамнез с выяснением хронологии развития клинических проявлений может оказать существенную помощь в установлении ведущего патологического процесса. При этом следует помнить, что лихорадка не характерна для ДКА.

С дальнейшим утяжелением состояния, когда рН крови падает ниже 7,2, появляется дыхание Куссмауля – редкое, глубокое, шумное дыхание, являющееся респираторной компенсацией метаболического ацидоза.

В результате дегидратации могут возникать судороги в мышцах живота, голени. В случае отсутствия оказания своевременной помощи прогрессивно нарастают неврологические нарушения: усиливаются вялость, апатия, сонливость, которые сменяются сопорозным состоянием. Сопор или предкоматозное состояние – резкая оглушенность, из которой больной может быть выведен только с помощью сильных, повторных раздражителей. Конечной стадией угнетения ЦНС является кома – состояние, при котором больного невозможно разбудить, полностью отсутствуют реакции на внешние и внутренние раздражители. В дальнейшем наблюдается падение АД, хаотичное движение глазных яблок. Отсутствие или слабая реакция зрачков на свет свидетельствуют о развившихся структурных изменениях в стволе головного мозга и о низком шансе благоприятного исхода.

К развитию комы при ДКА приводит ряд биохимических нарушений и патофизиологических процессов:

- резкое обезвоживание клеток головного мозга;
- гиперосмолярность вследствие гипергликемии;
- ацидо;
- повышенное содержание азотистых шлаков вследствие распада белка и нарушения выделительной функции почек;
  - тяжелая гипоксия мозга из-за снижения мозгового кровотока, повышения уровня гликированного гемоглобина, снижения содержания 2, 3-дифосфоглицерата в эритроцитах;
  - недостаточность механизмов внутриклеточного энергетического обеспечения;
  - гипокалиемия;

- диссеминированное внутрисосудистое свертывание;
- общая интоксикация.

***Наиболее частой причиной смертельных исходов является отек головного мозга.***

По данным ДКБ № 1 г. Москвы, при неблагоприятных исходах ДКА у детей выявляются следующие **осложнения**:

- отек или набухание головного мозга (100% – как при впервые выявленном, так и при длительно текущем СД);
- ДВС-синдром (синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови) (82% и 48% соответственно);
- присоединение интеркуррентной инфекции (65% и 88%);
- сердечно-сосудистая недостаточность с развитием отека легких, гидроторакса, гидроперикарда, асцита (35% и 39%), острая почечная недостаточность (12% и 13%).

Эти осложнения требуют своевременной диагностики и дифференцированной неотложной терапии.

***Прогностически неблагоприятными факторами для детей, находящихся в коматозном состоянии, являются:***

- маленький возраст ребенка;
- сопутствующее инфекционное заболевание;
- тяжелое течение СД до развития комы;
- частые коматозные состояния в анамнезе, продолжительность декомпенсации;
- развившееся терминальное состояние при поступлении;
- тяжелое расстройство сознания;
- чрезмерная гипергликемия;
- развившаяся в ходе лечения гипогликемия.

***Гиперосмолярность вследствие выраженной гипергликемии значительно ухудшает прогноз для жизни.*** Такая гипергликемия (более 600 мг%) развивается при резком снижении объема экстрацеллюлярной жидкости, которое вызывает падение почечного кровотока и может приводить к значительному снижению функции почек.

***Диагноз диабетического кетоацидоза*** основывается на анамнестических данных (жажда, полиурия), исследовании уровня гликемии, глюкозурии, содержания ацетона в моче. Однако следует помнить о возможности ложноположительных результатов исследования ацетонурии при применении таких препаратов, как аспирин, аскорбиновая кислота, L-Допа, а также употреблении просроченных диагностических полосок. Основные лабораторные показатели при развитии ДКА представлены в **таблице 6**.

**Таблица 6. Лабораторные показатели, характерные для ДКА**

Показатель	В норме	При ДКА	Комментарий
Гликемия	3,3-5,5 ммоль/л	▲	Обычно выше 16,6.
Калий	3,3-5,5 ммоль/л	Норма или ▲	При внутриклеточном дефиците калия уровень его в плазме исходно нормальный или даже повышенный вследствие ацидоза. С началом регидратации и инсулинотерапии развивается гипокалиемия.
Амилаза	< 120 Ед/л	▲	Уровень липазы остается в пределах нормы.
Лейкоциты	4-9 x 10 <sup>9</sup> /л	▲	Даже при отсутствии инфекции (стрессорный лейкоцитоз).
Газовый анализ: рН	7,36 – 7,42	▼	Метаболический ацидоз с частичной респираторной компенсацией. Снижается до 6,8.
рСО <sub>2</sub>	36 – 44 мм рт. ст.	▼	Снижается до 15 мм рт.ст. При сопутствующей дыхательной недостаточности рСО <sub>2</sub> – менее 25 мм рт.ст., при этом развивается выраженная церебральная вазоконстрикция, возможно развитие отека мозга.
Фосфат	0,84 – 1,45 ммоль/л	Норма или ▲	Динамика уровня фосфатемии соответствует динамике калиемии. Фосфат – посредник внутриклеточного энергетического обмена, образование АТФ осуществляется в основном за счет метаболизма глюкозы.
Лактат	1,8 ммоль/л	▲	Лактатацидоз вызывается гиперперфузией, а также активным синтезом лактата печенью в условиях снижения рН менее 7,0.
КФК, АСТ		▲	Как признак протеолиза.

## Лечение

Лечение ДКА включает 6 важнейших пунктов, значение каждого из которых необходимо обсудить.

- 1. Введение жидкости для регидратации.**
- 2. Введение инсулина для прекращения кatabолических процессов (кетoaцидоза) и снижения гипергликемии.**
- 3. Восстановление электролитных нарушений.**
- 4. Борьба с ацидозом с помощью бикарбонатов.**
- 5. Общие мероприятия.**
- 6. Лечение состояний, вызвавших ДКА.**

Дети и подростки с ДКА должны получать лечение в центрах, имеющих опыт по выведению из этого состояния и где существуют возможности оценки и мониторинга клинических симптомов, неврологического статуса и лабораторных показателей.

Необходимым условием успешного лечения ДКА является ведение протокола, в котором регистрируется динамика всех клинических и лабораторных показателей и проводимые лечебные мероприятия. Ежечасно регистрируются пульс, частота дыхания, АД, неврологический статус, ЭКГ-мониторинг. В протокол наблюдения заносятся результаты всех измерений глюкозы в крови или плазме, кетонных тел, электролитов, кальция, фосфата, креатинина в сыворотке, рН и газов артериальной крови, глюкозы и кетонных тел в моче. Фиксируют объем вводимой жидкости, вид инфузионного раствора, способ и продолжительность инфузии, регистрируются потери жидкости (диурез) и доза инсулина. В начале лечения лабораторные показатели определяют каждые 1-3 часа. По мере улучшения состояния больного это можно делать реже 9.

Кроме этого, для диагностики заболеваний, способствовавших развитию ДКА, по показаниям у больного исследуются общий анализ крови, гликированный гемоглобин, общий анализ мочи и посев мочи на стерильность, посев крови на стерильность, мазок из зева, рентгенограмма грудной клетки и пр.

Клиническая оценка степени дегидратации у ребенка затруднена, особенно у детей первых лет жизни. В **таблице 7** представлена примерная оценка степени дегидратации по клиническим признакам.

**Таблица 7. Оценка степени дегидратации по клиническим признакам**

Степень дегидратации	Клинические симптомы
3%	Выражены минимально
5%	Сухость слизистых, снижение тургора тканей
10%	Запавшие глазные яблоки, пятно на коже после надавливания исчезает через 3 сек. и >
> 10%	Шок, слабость пульсации периферических сосудов

Следует иметь в виду, что степень дегидратации часто недооценивается. Тем не менее, дети с дегидратацией менее 5%, находящиеся клинически в удовлетворительном состоянии, обычно хорошо поддаются оральной регидратации и подкожному введению инсулина.

При шоке со слабой периферической пульсацией или при коме проводят неотложные мероприятия.

- Оксигенация при помощи маски.

- Введение NaCl 0,9% 10 мл/кг массы тела в теч. 10-30 мин. Это введение следует повторить, если периферическая пульсация остается слабой. Может быть использован 4-5% раствор альбумина либо другие растворы, восполняющие объем циркулирующей крови, однако нет доказательств, что применение их более предпочтительно.

- Введение назогастрального зонда для опорожнения желудка при рвоте и/или нарушении сознания.

При транспортировке ребенка в специализированное отделение продолжают внутривенное капельное введение 0,9% раствора NaCl в дозе 10 мл/кг в час в течение 1-2 часов (затем 5 мл/кг/час).

При лечении ДКА объем раствора для реанимации обычно не включается в расчет растворов для восполнения дегидратации.

**Регидратация.** При инфузионной терапии происходит снижение уровня глюкозы в плазме и снижение уровня осмолярности, вследствие чего вода возвращается во внутриклеточное пространство. В результате этого может еще более уменьшиться объем циркулирующей крови с возможным развитием шока. Поэтому, несмотря на выраженную гиперосмолярность, регидратацию проводят 0,9% раствором NaCl, а не гипотоническим раствором.



Причина развития отека головного мозга во время лечения до конца неясна, однако слишком быстрое снижение внутрисосудистой осмолярности может усиливать этот процесс. Поэтому регидратация у детей с ДКА должна проводиться более медленно и осторожно, чем в других случаях дегидратации.

При подсчете объема необходимой для введения жидкости используется несколько подходов, дающих в итоге близкие результаты.

По рекомендации ISPAD (2000), для расчета объема вводимой жидкости можно использовать два метода.

### **Метод 1.**

**Объем вводимой жидкости = Дефицит+поддержание**

- Подсчет дефицита жидкости:  
% дегидратации (*табл. 7*) x масса тела (в кг) – результат в мл.
- Подсчет объема жидкости, необходимой для поддержания обменных процессов, производится в зависимости от возраста ребенка (*табл. 8*).

**Таблица 8. Подсчет поддерживающего объема вводимых растворов в зависимости от возраста ребенка**

Возраст (годы)	Вес (кг)	Объем раствора (мл/кг за 24 часа)
< 1	3-9	80
1-5	10-19	70
6-9	20-29	60
10-14	30-50	50
> 15	> 50	35

В следующие 1-2 суток вводится объем жидкости, равный дефициту + половина объема восполняющей жидкости.

### **Метод 2.**

**Восполнение поддерживающего объема + 10% дефицита производится на протяжении 48 час. у детей во всех ситуациях в зависимости от массы тела:**

- 6 мл/кг/час – для детей с массой 3-9 кг;
- 5 мл/кг/час – для детей с массой 10-19 кг;
- 4 мл/кг/час для детей массой 20 кг (но не более 250 мл/час).

В большинстве случаев этот подсчет покрывает текущие потери жидкости и не требует дополнительной коррекции. Однако в случае, если дегидратация не уменьшается, необходимо дополнительное введение растворов.

Э. П. Касаткина рекомендует следующую схему инфузионной терапии.

В течение 1-го часа вводится 0,9% раствор NaCl из расчета 20 мл/кг фактической массы тела.

При гиповолемическом шоке количество раствора увеличивается до 30 мл/кг.

При гиперосмолярности изотонический раствор может быть заменен на гипотонический 0,45% раствор Na Cl. Эффективную осмолярность рассчитывают по формуле:

$$\text{Осмолярность (мОсм)} = 2 [Na^+ + K^+] + \text{глюкоза крови (ммоль/л)}.$$

Нормальное значение осмолярности составляет  $297 \pm 2$  мОсм/л.

Другими авторами рекомендуется переход на гипотонические растворы при повышении уровня натрия в сыворотке выше 155 ммоль/л.

В следующие 24 часа вводятся растворы в количестве 50-150 мл/кг фактической массы тела. При этом средняя потребность в жидкости у детей составляет:

- в возрасте до года – 1000 мл;
- 1-5 лет – 1500 мл;
- 5-10 лет – 2000 мл;
- 10-15 лет – 2000-3000 мл в сутки.

При снижении гликемии ниже 14 ммоль/л в состав вводимых растворов подключают 5-10% раствор глюкозы для поддержания осмолярности. При быстром падении осмолярности крови осмолярность в спинномозговой жидкости остается намного выше из-за довольно медленно протекающих обменных процессов между ликвором и кровью. Устремляющаяся в ликвор по градиенту концентрации жидкость может явиться причиной развития отека головного мозга. Введение глюкозы также необходимо для устранения энергетического дефицита в организме, восстановления содержания гликогена в печени, снижения кетогенеза и глюконеогенеза.

Все растворы следует вводить подогретыми до 37 °С, учитывая развивающуюся при ДКА гипотермию.

Растворы для перорального применения.

При тяжелой дегидратации и ацидозе разрешается прием холодной воды мелкими глотками либо сосание льда. После существенного клинического улучшения и прекращения рвоты разрешаются для приема внутрь: фруктовые соки и растворы для оральной регидратации.

**Инсулиноterapia.** В настоящее время лечение большими дозами, применяемое ранее, не допускается из-за опасности развития гипогликемии, гипокалиемии, гиперпродукции лактата с усилением ацидоза, гипофосфатемии и синдрома осмотических нарушений. Поэтому в последние годы с успехом используется лечение малыми дозами.

Введение инсулина рекомендуется начинать тотчас по установлению диагноза ДКА. Однако, если больной находится в шоковом состоянии, введение инсулина не следует начинать, пока не устранены явления шока и пока не начата регидратационная терапия. Это позволит избежать стремительного перехода  $K^+$  из плазмы внутрь клетки, что может вызвать развитие аритмии. Кроме того, в течение первых 60-90 мин. начальной регидратации сахар в крови значительно снижается и без введения инсулина.

Оптимальным является внутривенное постепенное введение маленьких доз инсулина. При ДКА используются только инсулины короткого действия. Наилучшей концентрацией является 1 ед инсулина на 1 мл изотонического раствора NaCl 50 мл смеси пропускают струйно через систему для внутривенных инфузий для адсорбции инсулина на стенках системы. При невозможности внутривенного введения инсулин может вводиться внутримышечно, лучше – в прямую мышцу живота. Введение может быть осуществлено инсулиновым шприцем со съемными иглами, на который надевается игла для внутримышечных инъекций.

#### **Основные принципы инсулинотерапии при ДКА.**

- Начальная доза инсулина составляет 0,1 ед/кг фактической массы тела ребенка в час, у маленьких детей эта доза может составлять 0,05 ед/кг, а при тяжелой сопутствующей гнойной инфекции – увеличиваться до 0,2 ед/кг в час.

- Снижение уровня гликемии в первые часы должно составлять 4-5 ммоль/л в час. Если этого не происходит, дозу инсулина увеличивают на 50%, а при нарастании гликемии – на 50-100%.

- При снижении гликемии до 12-15 ммоль/л необходима замена инфузионного раствора на глюкозу (см. выше) для поддержания показателя сахара в крови на уровне 8-12 ммоль/л.

- При нарастании гликемии выше 15 ммоль/л дозу инсулина увеличивают на 25%.

- Если уровень глюкозы снижается ниже 8 ммоль/л либо он снижается слишком быстро, необходимо увеличить концентрацию вводимой глюкозы до 10% и выше.

- Если уровень гликемии остается ниже 8 ммоль/л, несмотря на введение глюкозы, необходимо уменьшить количество вводимого инсулина.

- Не следует прекращать введение инсулина либо снижать его дозу ниже

0,05 ед/кг в час, поскольку для восстановления анаболических процессов и уменьшения кетоза необходимы оба субстрата – глюкоза и инсулин.

При нормализации кислотно-щелочного состояния больного переводят на подкожное введение инсулина каждые 2 часа. При отсутствии кетоза на 2-3 суток ребенок переводится на 5-6-разовое введение инсулина короткого действия, а затем на обычную комбинированную инсулинотерапию.

**Восстановление электролитных нарушений** касается в первую очередь восполнения дефицита  $K^+$ . При ДКА запасы этого электролита в организме значительно истощаются. Если до начала инфузионной терапии имеются лабораторные или полученные при исследовании ЭКГ данные о снижении содержания  $K^+$  в крови, введение его можно начинать одновременно с вливанием физиологического раствора. В большинстве случаев восполнение  $K^+$  начинают спустя 2 часа от начала инфузионной терапии – после завершения реанимационных мероприятий. К этому периоду имеется выраженное снижение его уровня в крови, чему способствуют:

- разбавление крови инфузионной жидкостью;
- усиленное выведение  $K^+$  с мочой при восстановлении функции почек;
- усиленное поступление  $K^+$  в клетки благодаря введению инсулина, повышению рН крови и снижению ее кислотности.

Как правило, на каждый литр раствора NaCl добавляется 40 ммоль KCl (также может быть использован фосфат или ацетат калия).

**Борьба с ацидозом. Несмотря на наличие ацидоза, внутривенное введение бикарбонатов никогда не используются в начале терапии ДКА.**

Постепенная нормализация щелочно-кислотного равновесия начинается одновременно с лечением ДКА благодаря регидратации и введению инсулина. Восстановление объема жидкости приводит к восстановлению буферных систем крови, а введение инсулина подавляет кетогенез. В то же время введение бикарбонатов может значительно ухудшить состояние больного вследствие, казалось бы, «парадоксального» нарастания ацидоза ЦНС.

**Потенциальный вред от введения бикарбонатов.**

• Усиление ацидоза ЦНС происходит из-за того, что при введении гидрокарбоната натрия заряженный ион гидрокарбоната ( $HCO_3^-$ ) в меньшей степени проникает через гематоэнцефалический барьер, чем образующиеся в плазме при диссоциации гидрокарбоната молекулы диоксида углерода ( $CO_2$ ). В результате в ликворе повышается содержание  $H_2CO_3$ , усиливается ацидоз, резко снижается уровень рН, несмотря на снижение ацидоза в плазме.

- Гипокалиемия и изменения ионизирующего кальция.
- Повышение осмолярности.
- Увеличение гипоксии тканей.
- Возможность развития метаболического алколоза, который более опасен, чем ацидоз.

Поэтому **бикарбонаты используются только в крайних случаях.**

1. При снижении рН крови ниже 7,0, которое грозит подавлением внешнего дыхания (при рН ниже 6,8), оказывает отрицательное инотропное влияние на миокард, снижает чувствительность кровеносных сосудов к катехоламинам, усиливает инсулинрезистентность и продукцию лактата печеночными клетками.

2. Возможность использования бикарбонатов может рассматриваться при нарушенной сократимости миокарда в условиях персистирующего шока. Персистирующий шок обычно развивается при неадекватных реанимационных мероприятиях, неадекватном действии инсулина при септических состояниях.

При этом необходимо проводить постоянный мониторинг за изменением кислотно-основного состояния, при достижении рН уровня 7,0 введение бикарбонатов прекращается.

Обычно вводится 1-2 ммоль/кг бикарбонатов (2,5 мл/кг фактической массы 4% раствора гидрокарбоната натрия) внутривенно капельно, очень медленно – в течение 60 мин. Дополнительно вводится калий из расчета 0,15-0,3 г сухого вещества хлорида калия на 1 кг массы тела на 1 л жидкости однократно (ISGD, Official Bulletin, 1990).

**Мониторинг состояния больного.** Содержание глюкозы в капиллярной крови определяется каждый час. Каждые 2-4 часа проводится определение в венозной крови: уровня глюкозы; электролитов; мочевины; газовый состав крови.

**Натрий и осмолярность.** Повышенная из-за гипергликемии осмолярность крови приводит к эффекту «растворения» при определении содержания натрия.

Истинное (корректированное) содержание натрия можно рассчитать по формуле:

$$Na_{корркт.} = Na_{определяемый} + 2 \times [(сах.кр. - 5,5) / 5,5]$$

(Этот расчет обычно применяется, когда выявляется ненормальный уровень натрия).

Уровень натрия обычно повышается при снижении уровня глюкозы. Тео-

ретически уровень натрия должен повышаться на 2 ммоль/л при снижении глюкозы на 5,5 ммоль/л из-за медленного снижения осмолярности (формула расчета осмолярности приведена выше).

Предполагается, что быстрое снижение осмолярности ( $> 3$  мОсм/кг/час) является фактором риска развития отека головного мозга. В то же время во многих исследованиях было отмечено, что **падение  $Na^+$  в крови является одним из немногих признаков риска отека головного мозга. Если уровень натрия не повышается, а тем более снижается, необходим тщательный подсчет вводимой жидкости и настороженность в отношении развития отека головного мозга.**

Если в начале регидратации уровень  $Na$  сыворотки  $> 150$  ммоль/л, немедленно начинается мощная регидратация, равная медленной нормальной регидратации в течение 48 час.

**Калий.** Содержание  $K^+$  должно определяться в ходе инфузионной терапии и поддерживаться на нормальном уровне.

**Подсчет диуреза.** При неадекватном выделении мочи ( $< 1,5$  мл/кг/час) необходимо установить причину снижения диуреза (острая почечная недостаточность, продолжающийся шок, обструкция мочевых путей, задержка мочи в мочевом пузыре). При необходимости решается вопрос о введении мочегонных препаратов.

## Осложнения терапии ДКА

Среди осложнений, возникающих при лечении ДКА, **наиболее грозным является отек мозга**, который в 90% случаев заканчивается летально. С совершенствованием методов терапии ДКА и, в первую очередь, с использованием малых доз инсулина и отказом от лечения бикарбонатами, частота развития отека мозга снижается. Частота его в настоящее время составляет 0,4-1% и во многом определяется качеством медицинской помощи. Чаще развивается при слишком низком падении уровня натрия плазмы, например, при введении гипотонического раствора, а также при быстром падении уровня глюкозы при использовании больших доз инсулина либо позднем начале инфузии растворов глюкозы. Однако отек мозга может развиваться и при абсолютно правильно проводимой терапии ДКА, а в отдельных случаях – до ее начала. Среди профилактических мер большое значение имеет своевременная диагностика ДКА – до развития у больного состояния кетоацидотической комы.

Отек мозга обычно развивается в первые 24 часа проводимой терапии, чаще – в первые 4-6 часов, когда общее самочувствие ребенка, казалось бы,

улучшается. В течение первых суток лечения ребенок требует наибольшего внимания и особо тщательного контроля всех клинических и лабораторных показателей.

***Признаки угрозы развития отека мозга:***

- головная боль, напряжение глазных яблок и урежение пульса;
- изменение неврологического статуса (беспокойство, раздражительность, усиление сонливости, прогрессирующее помрачение сознания) или специфические неврологические признаки (например, паралич черепно-мозговых нервов);
- повышение АД, снижение насыщения крови кислородом.

Диагноз начинающегося отека мозга у больного, находящегося в коматозном состоянии, представляет значительные трудности. Предполагать его развитие следует в случае отсутствия положительной динамики в состоянии больного, несмотря на улучшение показателей гликемического профиля, а также при снижении уровня натрия в крови.

Появление судорог, офтальмоплегии, отека диска зрительного нерва, остановка дыхания являются поздними признаками, свидетельствующими о неблагоприятном прогнозе.

Лечение отека мозга представляет значительные трудности.

***Неотложные мероприятия при возникновении отека мозга.***

- Исключить гипогликемию.
- Ввести внутривенно манитол 1 г/кг (или 5 мл/кг 20% раствора) в течение 20 мин.
  - Уменьшить регидратацию примерно в 2 раза (снизить в 2 раза скорость введения жидкости).
  - Уложить ребенка с приподнятым головным концом кровати, так чтобы голова и шея были расположены прямо, не затрудняя венозный отток от головы.
  - Срочно перевести ребенка в отделение интенсивной терапии.
  - Осторожное проведение гипервентиляции легких с помощью аппарата ИВЛ, с незначительным увеличением дыхательного объема и поддержанием числа дыханий на уровне 20 в 1 мин. с последующим медленным, постепенным переходом на нормальный режим.
  - Продолжение инфузии манитола 0,25 г/кг в час. либо повторные введения исходной дозы каждые 4-6 часов для профилактики повторных повышений внутричерепного давления.
  - После стабилизации состояния – проведение МРТ или КТ головного мозга для установления возможных внутричерепных нарушений (геморрагии, тромбоз, инфаркт).

Некоторые авторы предлагают также вводить глюкокортикоиды – дексаме-

тазон внутривенно, струйно – 0,5 мг/кг, гипертонический раствор NaCl – 10 мл и лазикс 20-40 мг, хотя введение последнего следует признать терапией отчаяния, так как он обычно не помогает при отеке мозга.

Среди **других осложнений ДКА** и его терапии, встречающихся в детском возрасте, необходимо выделить следующие.

- Гипогликемия и гипокалиемия; профилактика – постоянный мониторинг и подсчет инфузионных растворов.

- Асфиксия вследствие аспирации желудочного содержимого, аспирационная пневмония; профилактика – установление назогастрального зонда у детей в бессознательном состоянии или при наличии рвоты. При появлении даже небольшого субфибриллитета детям назначаются антибиотики.

- Пневмоторакс, интерстициальный отек легких.

- Острая сердечно-сосудистая недостаточность.

- Диссеминированное внутрисудистое свертывание.

- Продолжающиеся боли в животе могут быть связаны с отеком печени, гастритом, задержкой мочи, однако необходимо помнить о возможности аппендицита.

Следует также иметь ввиду возможность сочетания ДКА у детей с необычными инфекциями (грибковые, туберкулез).

Своевременная диагностика этих состояний поможет принять соответствующие меры, направленные на их купирование.

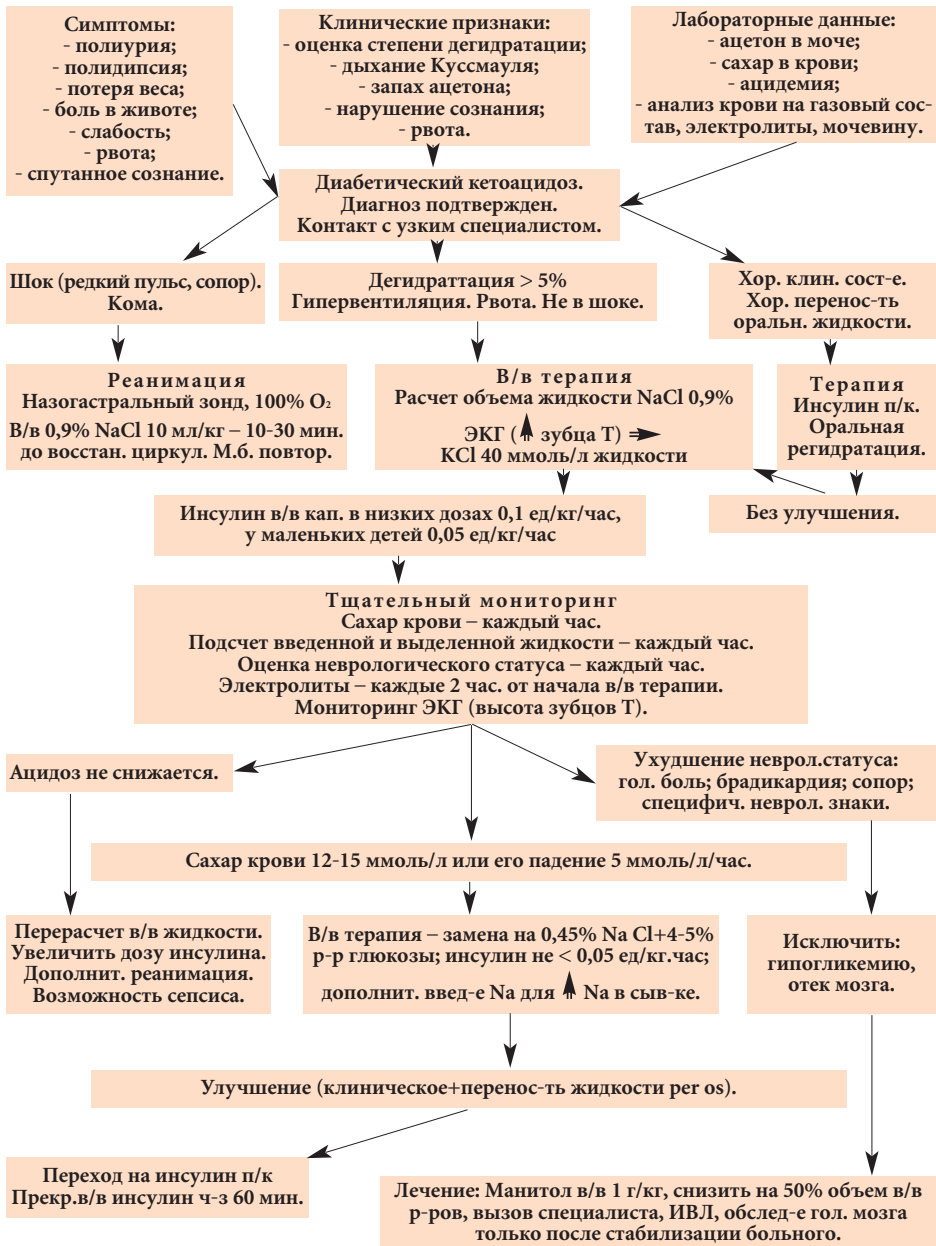
### **Дальнейшее ведение больных**

Пероральное введение жидкости можно начинать только после явного клинического улучшения (небольшой кетоз и ацидоз могут в этот период еще сохраняться). При хорошей переносимости пероральной жидкости внутривенная инфузия жидкостей и инсулина может быть прекращена (под прикрытием перорального введения бикарбонатов). Однако для профилактики нового нарастания гликемии прекращение внутривенного введения инсулина следует проводить не ранее чем через 60 мин. после первой подкожной его инъекции.

Алгоритм лечения диабетического кетоацидоза разработан Международным Обществом детского и юношеского диабета (ISPAD – 2000) (*схема 2*).



### Схема 2. Алгоритм лечения ДКА. Меры неотложной помощи



## Гипогликемия и гипогликемическая кома

Гипогликемия является наиболее частым острым осложнением сахарного диабета 1 типа. Она является важнейшим фактором, ограничивающим возможности с помощью заместительной инсулинотерапии добиться нормогликемии.

Гипогликемическая кома является исходом тяжелого гипогликемического состояния, если вовремя по разным причинам не принимаются меры к его купированию. Гипогликемическая кома является причиной 3-4% летальных исходов у больных сахарным диабетом. В последние годы в связи с расширением сети школ самоконтроля и повсеместным внедрением средств самоконтроля количество тяжелых гипогликемических реакций, заканчивающихся коматозным состоянием, значительно сократилось.

**Определение.** Теоретически – гипогликемия – это тот уровень сахара в крови, при котором появляются симптомы нейрофизиологической дисфункции. Однако необходимо учитывать, что практически неврологическая дисфункция может быть выражена клинически или быть асимптоматической, а также может предшествовать гипогликемии. Кроме того, уровень гликемии, при котором наблюдаются ее проявления, может быть различен у разных людей, он может изменяться у одного человека в зависимости от времени и обстоятельств.

Как лабораторный показатель гипогликемии считается уровень сахара в крови 2,2-2,8 ммоль/л, у новорожденных – менее 1,7 ммоль/л, у недоношенных – менее 1,1 ммоль/л. В большинстве случаев сахар в крови, при котором наблюдается ухудшение самочувствия, колеблется от 2,6 до 3,5 ммоль/л (в плазме – от 3,1 до 4,0 ммоль/л). Поэтому у больных сахарным диабетом следует поддерживать уровень сахара в крови выше 4 ммоль/л. Однако при длительной декомпенсации сахарного диабета ухудшение самочувствия больного может наблюдаться уже при показателях гликемии порядка 6-7 ммоль/л. Причина такого феномена в том, что при декомпенсации диабета чувствительность к инсулину значительно уменьшается из-за снижения активности рецепторов к инсулину в условиях постоянной гипергликемии. При снижении сахара в крови малоактивные рецепторы не позволяют в достаточной степени осуществлять переход глюкозы в клетки. Адаптация организма к более низкому уровню гликемии происходит постепенно, в течение нескольких недель и даже месяцев, в зависимости от степени и длительности предшествовавшей декомпенсации.

**Клинические проявления.** Первые симптомы гипогликемических состояний являются результатом нейрогликопении (снижение интеллектуальной деятельности, растерянность, дезориентация, вялость, сонливость либо наоборот агрессивность, немотивированные поступки, эйфория, а также головная боль, головокружение, «туман» или мелькание «мушек» перед глазами, резкое чувство голода либо – у маленьких детей, категорический отказ от еды). К ним очень быстро присоединяются проявления гиперкатехоламинемии (тахикардия, повышение АД, потливость, бледность кожных покровов, тремор конечностей и чувство внутренней дрожи, тревоги, страха). Более подробно гипогликемии описаны в разделе «Осложнения инсулино-терапии».

При отсутствии своевременной помощи у ребенка может развиваться спутанное сознание, тризм, судороги, истощающие последние энергетические запасы в ЦНС, коматозное состояние. Симптомы гипогликемии могут развиваться очень быстро, и клиническая картина может вылиться в «неожиданную», со слов родителей, потерю сознания. Все случаи внезапной потери сознания у ребенка с сахарным диабетом требуют экстренного исследования сахара крови. В состоянии сна тяжелую гипогликемию у ребенка можно заподозрить по наличию потливости, стонущего дыхания, гипертонуса и судорожного подергивания мышц. При длительном коматозном состоянии развиваются симптомы поражения ствола головного мозга – нарушение ритма дыхания и нестабильной сердечной деятельности.

Различают 3 степени тяжести гипогликемических состояний.

1 степень – легкая. Ребенок или подросток хорошо осознает свое состояние и самостоятельно купирует гипогликемию.

Дети младше 5-6 лет редко могут быть отнесены к этой степени тяжести гипогликемии, поскольку в большинстве случаев они не способны сами себе помочь.

2 степень – средняя. Дети или подростки не могут самостоятельно купировать гипогликемию и нуждаются в посторонней помощи, однако в состоянии принимать углеводы per os.

3 степень тяжелая. Ребенок или подросток находится в полубессознательном или бессознательном или коматозном состоянии, нередко в сочетании с судорогами, и нуждается в парентеральной терапии (глюкагон в/м или в/в введение глюкозы).

**Этиология.** В детском возрасте гипогликемические комы наиболее часто встречаются в ночные или ранние утренние часы.

### Причины:

- неправильно подобранная доза инсулина, нередко чрезмерное повышение дозы пролонгированного инсулина перед сном у ребенка с синдромом «утренней зари» с целью купирования утренней гипергликемии;
- ошибки при введении инсулина перед сном;
- непроконтролированный низкий сахар крови перед сном;
- большая физическая нагрузка в дневные или вечерние часы.

Все эти факторы вызывают снижение сахара крови в ночные часы, когда ребенок наименее доступен для наблюдения. При этом нельзя полагаться на то, что при развитии гипогликемии ребенок самостоятельно проснется. В ряде случаев коматозное состояние развивается именно во сне.

Среди других причин тяжелых гипогликемических реакций, приводящих к развитию комы, могут быть:

- отсутствие легкоусвояемых углеводов у ребенка во время игр, занятий спортом, прогулок, а также недостаточный контроль за маленькими детьми, нередко гипогликемию усугубляет продолжающаяся физическая нагрузка при отсутствии средств для купирования низкого уровня сахара;
- прием подростками алкогольных напитков и отсутствие знаний о действии алкоголя на углеводный обмен;
- внезапные гипогликемии, которые развиваются без соответствующих симптомов вследствие наличия автономной нейропатии или энцефалопатии после перенесенных ранее тяжелых гипогликемических состояний;
- интеркуррентные заболевания, сопровождаемые рвотой, в том числе, пищевая токсикоинфекция;
- намеренно индуцированные большими дозами экзогенно вводимого инсулина гипогликемии (см. «Индуцированные гипогликемии»).

Дифференциальный диагноз между гипогликемической и кетоацидотической комой обычно не представляет значительных сложностей из-за четко очерченной клинической симптоматики (*табл. 9*).

При отсутствии четкой клинической картины и невозможности провести экспресс-исследование лабораторных показателей первоочередные лечебные мероприятия должны оказываться, как при гипогликемической коме, учитывая большую опасность энергетического голодания для ЦНС.

**Лечение.** Лечение гипогликемии 1-2 степени заключается в немедленном приеме легкоусвояемых углеводов (например, 5-15 г глюкозы или сахара или 100 мл сладкого напитка, сока или колы). Если в течение 10-15 мин. гипогликемическая реакция не проходит, необходимо повторить прием углеводов. С улучшением самочувствия или нормализацией уровня гликемии следует при-

**Таблица 9. Дифференциальный диагноз гипогликемической и кетоацидотической комы**

Симптомы и лабораторные данные	Гипогликемическая кома	Кетоацидотическая кома
Скорость развития	Внезапно, несколько минут	Постепенно, чаще несколько дней
Предшествовавшие жажда и полиурия	Отсутствуют	Выражены
Чувство голода	Чаще остро выражено	Полифагия переходит в анорексию
Тошнота, рвота	Иногда у маленьких детей, при сопутствующей патологии	Постоянный симптом
Кожные покровы	Влажные	Сухие
Мышцы	Гипертонус, тризм, судороги	Гипотонус, м.б. судороги в более поздних стадиях
Тонус глазных яблок	Нормальный	Снижен
Зрачки	Расширены	Расширены, реже узкие
Дыхание	Спокойное	Куссмауля, запах ацетона
Сахар крови	Низкий (< 2,5-2,8 ммоль/л)	Высокий (> 16 ммоль/л)
Ацетон в моче	М.б. +	+++
Сахар в моче	Отсутств. или < 1%	3-5% и >

нять сложные углеводы (фрукты, хлеб, молоко) для профилактики рецидива гипогликемии.

Измерение сахара крови при этом проводится для подтверждения гипогликемического состояния у детей, имеющих минимальную симптоматику.

При развитии тяжелой гипогликемии 3 степени, когда больной находится в бессознательном состоянии, с возможными судорогами и рвотой, проводится

ургентная терапия. Наиболее быстрым, простым и безопасным методом является введение глюкагона (*фото 8 на цв. вклейке*):

0,5 мг – в возрасте до 12 лет;

1,0 мг – в возрасте 12 лет и старше (или 0,1-0,2 мг/кг массы тела).

Лучше вводить в/м для более быстрого всасывания, но можно и п/к. При отсутствии глюкагона либо недостаточной реакции на него вводится в/в 40% раствор глюкозы 20-80 мл до полного восстановления сознания.

При тризме необходимо разжать челюсти и фиксировать язык во избежание его западения и асфиксии.

При отсутствии эффекта от проводимой терапии возможно назначение дексаметазона в дозе 0,5 мг/кг. Если сознание не восстанавливается, несмотря на достигнутый достаточный уровень сахара в крови (оптимальным является небольшая гипергликемия), необходимо обследование для исключения отека мозга и черепно-мозговой травмы из-за возможного падения ребенка при потере сознания.

Если, несмотря на тяжелую гипогликемию, у ребенка сохранен глотательный рефлекс и отсутствует рвота, может быть эффективна попытка дать ему осторожно через рот легкоусвояемые углеводы в концентрированном виде (сироп, мед и пр.), пока не подоспеет квалифицированная медицинская помощь. Прогноз для последующего функционирования ЦНС тем лучше, чем меньшее время в бессознательном состоянии находился ребенок.

## Литература

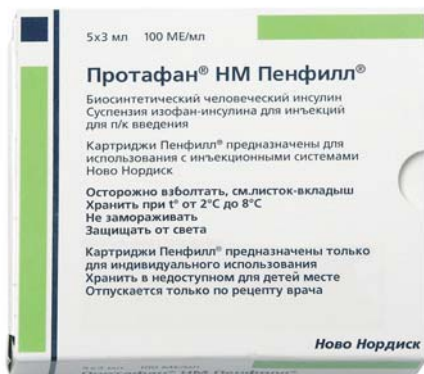
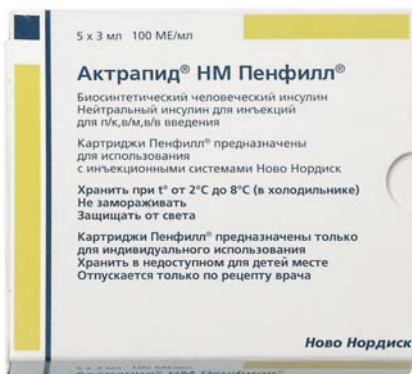
1. Бергер М., Старостина Е. Г., Йоргенс В., Дедов И. И. Практика инсулинотерапии. Springer.- 1995.- 365 с. .
2. Дедов И. И., Кураева Т. Л., Петеркова В. А., Щербачева Л. Н. Сахарный диабет у детей и подростков. М., Универсум паблишинг.- 2002.- 391 с.
3. Дедов И. И., Фадеев В. В. Введение в диabetологию. М. «Издательство Берг».- 1998.- 199 с.
4. Касаткина Э. П. Сахарный диабет у детей и подростков. М., «Медицина», 1996.- 239 с.
5. Коледова Е. Современные проблемы инсулинотерапии. Сахарный диабет.- 1999.- № 4.- С. 35-40.
6. Мартынова М. И., Сапелкина Л. В., Лебедев Н. Б. и др. Летальность среди детей с сахарным диабетом в Москве. Пробл. эндокринолог.- 1994.- Т. 40, № 2.- С. 34-35. 4. 56.
7. Петеркова В. А., Волеводз Н. Н., Щербачева Л. Н. и др. Опыт применения различных режимов введения инсулина ультракороткого действия, хумалога, у детей. Клиническая эндокринология. М.- 2000.- № 5.- С. 7-10.
8. Петеркова В. А., Дедов И. И., Волеводз Н. Н. и др. 5-летний опыт применения Хумалога в педиатрической практике. Сахарный диабет.- 1999.- № 4.- С. 45-48.
9. Родионова Е. М. Клиника. Течение и исходы осложнений острого диабетического кетоацидоза у детей. Дисс. канд. мед наук. М. - 1999.- 177 с.
10. Brink S. J. Presentation and ketoacidosis. In Christopher J.N. Kelnar (ed), Childhood and Adolescent Diabetes. Chapman, Hall Medical.- 1995.- P.213-240.
11. Davidson M. B. Diabetes Mellitus and Hypoglycemia. In J. M. Hershman (ed.), Endocrine Pathophysiology: A Patient-Oriented Approach. Philadelphia: Lea, Febiger.- 1982.
12. Elliot J. Krane. Diabetic Ketoacidosis. Pediatric Clinics of North America.- 1987.- Vol.34, N 4.- P.935-960.
13. ISPAD Consensus Guidelines for the Management of Type 1 Diabetes Mellitus in Children and Adolescents. 2000.- 125 p.
14. Ziegler R., Landgraf R., Muller O.-A., von zur Muhlen A. Red. Rationelle Therapie in der Endokrinologie. Stuttgart-New York.- 1997.- S.454.







Фото 1. Аналоги человеческого инсулина ультракороткого действия – Хумалог и НовоРapid





*Фото 2. Генноинженерные человеческие инсулины короткого и продленного действия, используемые в детской практике в России*



Фото 3. Шприц-ручки ведущих инсулиновых фирм предназначены только для собственного инсулина. Иглы для шприц-ручек унифицированы





Фото 4. Маркировка активности инсулина на шприце должна соответствовать маркировке на флаконе (картридже): 40 или 100 ед



*Фото 5. Глюкометры для экспресс-анализа сахара в крови*



*Фото 6. Определение содержания сахара в крови с помощью глюкометра*





*Фото 7. Тест-полоски для визуального определения сахара и ацетона в моче*



*Фото 8. Глюкагон – средство неотложной помощи при гипогликемиях. Упаковка содержит флакон с сухим препаратом и шприц с растворителем*



Датский фармацевтический концерн **НОВО НОРДИСК** является одним из самых крупных объединений в сфере медицинских биотехнологий. С 1923 года компания занимается исследованиями и разработками в области лечения сахарного диабета и в настоящее время является одним из лидеров современной диабетологии. Сегодня каждый второй пациент в мире, нуждающийся в инсулине, получает лечение препаратами компании **НОВО НОРДИСК**.

В настоящее время компания производит полный спектр высокоочищенных генно-инженерных инсулинов и аналогов инсулина человека (НовоРапид®, Актрапид®, Протафан®, Микстард®), что позволяет подобрать наиболее эффективные и в то же время удобные для пациентов схемы лечения, значительно уменьшить вероятность развития тяжелых осложнений диабета.

Особое внимание **НОВО НОРДИСК** уделяет качеству жизни пациентов. Изобретенная компанией инсулиновая шприц-ручка позволила миллионам пациентов с диабетом жить полноценной жизнью, быть активными членами общества и значительно улучшить результаты лечения. Компания **НОВО НОРДИСК** не стала патентовать идею шприц-ручки и подарила её миру, как вклад в дело борьбы с сахарным диабетом. Сегодня **НОВО НОРДИСК** – единственная компания, производящая самый широкий спектр наиболее совершенных средств для введения инсулина: шприц-ручка НовоПен® 3, детская шприц-ручка НовоПен® 3 Деми, устройство для автоматического введения иглы НовоПен® 3, ПенМэйт®, дозатор Инново®, сверхтонкие иглы НовоФайн®.

Компания **НОВО НОРДИСК** была основана учеными, для того, чтобы помогать людям с диабетом. Поэтому научная, образовательная и гуманитарная деятельность являются приоритетными в деятельности компании. Большое внимание уделяется исследованиям, направленным на изучение механизмов развития сахарного диабета, разработке эффективных методов лечения, обучения врачей и пациентов. В Российском представительстве компании **НОВО НОРДИСК** успешно работает обучающий центр, куда приезжают врачи со всей страны для того, чтобы получить самую последнюю информацию о современных методах лечения диабета.

С 1998 года компания начала гуманитарную «рюкзачковую» программу помощи детям, продолжающуюся до сих пор. В рамках этой программы более 3600 детей, больных сахарным диабетом из 65 регионов Российской Федерации получили специальные диабетические рюкзаки, в которых имелся запас современного инсулина в среднем на 3 – 6 месяцев, детские шприц-ручки, иглы для введения этого инсулина, средства самоконтроля и обучающая литература.

**НОВО НОРДИСК** является партнером Министерства здравоохранения и Эндокринологического научного центра РАМН в осуществлении проекта «Мобильный Диабет-Центр», направленного на улучшение диабетической помощи в регионах России.



Компания «АВЕНТИС ФАРМА ИНТЕРНЕШНЛ» образовалась в результате слияния двух европейских лидеров фармацевтической отрасли в 1999 году – французской фирмы «Рон-Пуленк Рорер» и немецкой «Хехст Марион Руссель».

Обе компании вели свою славную историю служения человечеству, уходящую корнями в 19-е столетие, и прославились передовыми научными разработками в области диабета, онкологии, антимикробных препаратов, средств для борьбы с аллергией и многими другими.

Являясь франко-германской компанией, «АВЕНТИС ФАРМА ИНТЕРНЕШНЛ» впитала в себя многовековые гуманитарные и человеческие ценности Европы, и поставила своей целью служение человечеству, жизни на Земле посредством разработки новых высокоэффективных и безопасных препаратов, способных спасти жизни людей, побороть недуг и обеспечить высокое качество жизни.

Начиная с 20-х годов прошлого столетия, ведутся интенсивные научные разработки в области лечения диабета: в 1923 году, создан первый инсулин Хехст, в 1938 году – первый депо-инсулин, в 1955 году созданы первые пероральные препараты класса производных сульфонилмочевины для лечения сахарного диабета типа 2 – карбутамид и толбутамид. 1968 год был ознаменован созданием ДАОНИЛа (глибенкламида), до сих пор широко применяемого в практике здравоохранения, на смену которому пришел препарат третьего поколения производных СМ – АМАРИЛ.

В 1976 году, произведен первый человеческий инсулин, с 1999 года начато производство генноинженерных инсулинов под маркой ИНСУМАН. Специально для их введения, разработана высоконадежная современная шприц-ручка «Оптипен Про 1».

2000 год стал революционным в области базальных инсулинов – фирма «АВЕНТИС» создала первый и единственный беспииковый базальный аналог инсулина, действующий 24 часа – ЛАНТУС, значительно снижающий риск возникновения гипогликемий. Однократное введение ЛАНТУСа в течение суток обеспечивает устойчивый контроль базального компонента гликемии, позволяя достичь устойчивой компенсации сахарного диабета.

В настоящее время, «АВЕНТИС ФАРМА» широко известна своими ведущими препаратами – Лантус, Инсуман, Амарил, Таксотер, Таваник, Эссенциале, Маалокс, Телфаст, Арава, Клексан.

Компания «АВЕНТИС ФАРМА» является давним и надежным партнером российского народа и Правительства РФ в области заботы о здоровье граждан. Фирма «АВЕНТИС» участвует в исполнении Федеральных целевых программ в области здравоохранения (Сахарный диабет, Онкология, Туберкулез) и программ региональных органов здравоохранения. «АВЕНТИС» предоставляет значительные объемы гуманитарных поставок – инсулины, шприц-ручки, антибиотики и т.д.

Компания «АВЕНТИС ФАРМА ИНТЕРНЕШНЛ» гордится тем, что ее деятельность идет на благо здоровья российского народа, и прикладывает все силы для выполнения своей благородной миссии.

«ЭЛИ ЛИЛЛИ» является одной из ведущих международных фармацевтических компаний. Она была основана химиком-фармацевтом, полковником Эли Лилли в 1876 году в городе Индианаполисе, США.



Главная цель компании – это создание и внедрение в практику передовых, разработанных на основе самых современных достижений науки препаратов, которые способны обеспечить людям долгую, здоровую и полноценную жизнь. Ежедневно на научно-исследовательскую работу тратится около 4-х миллионов долларов США.

В начале 20-х годов исследователи компании сотрудничают с канадскими учеными по проблемам выделения и очистки инсулина. В результате этого сотрудничества в 1922 году компания «ЭЛИ ЛИЛЛИ» представляет первый в мире промышленный инсулин. Работа по созданию инсулина была отмечена Нобелевской премией.

В 80-е годы генно-инженерные технологии активно применяются в создании новых лекарств. Хумулин – первый человеческий инсулин в мире, созданный с применением генно-инженерной технологии-рекомбинации ДНК.

Позднее аналогичная технология была применена для получения Гормона Роста – Хуматропа и Хумалога – аналога инсулина ультракороткого действия, ДНК рекомбинантный.

На настоящий момент на Российском рынке присутствует весь спектр препаратов для лечения сахарного диабета, производимых компанией (Илетины, Хумулины, Хумалог и Актос), антибиотики (Цеклор, Ванкоцин, Кефзол), Гемзар, Прозак, Зипрекса и РеоПро.

В 1994 году «ЭЛИ ЛИЛЛИ» спонсировала двухмесячную поездку группы российских детей, страдающих диабетом, в США. Ребята жили в семьях, где были дети тоже страдающие диабетом. Обмениваясь опытом с американскими сверстниками они научились лучше контролировать свою болезнь. Совершили велосипедный поход вокруг озера Мичиган и отдохнули в спортивном лигере.

В 1996 году компания поддержала медикаментами экспедицию на Эверест сборных команд альпинистов Красноярска и Алтайского края.

В течение 2000-2002 годов россиянам, больным сахарным диабетом, было передано в виде гуманитарной помощи 140 тысяч Хумапенов Эрго – новейших средств для введения инсулинов.



---

По заказу Министерства здравоохранения Российской Федерации.  
ГУП «Медицина для Вас». В рамках Федеральной целевой программы  
«Предупреждение и борьба с заболеваниями социального характера»,  
подпрограмма «Сахарный диабет».

