

В данном издании 2014 г. опубликованы в новой редакции статьи, впервые увидевшие свет по отдельности в нескольких номерах журнала, выпускаемого Международным обществом по диабету у детей и подростков (ISPAD) с 2006 по 2008 г., а затем изданные в виде самостоятельного руководства в 2009 г. Эти главы были исправлены и дополнены с учетом значительного прогресса в научных знаниях и медицинской практике, имевшего место с тех пор. Теперь это единый документ, в котором собраны всеобъемлющие рекомендации по оказанию помощи больным диабетом детям и подросткам, составленные на основании самых последних доказательств и консенсуса, выработанного в клинической практике.

Руководство адресовано всем медицинским работникам, оказывающим помощь детям и подросткам с сахарным диабетом, специалистам государственной системы здравоохранения, а также широкому кругу читателей, интересующихся данным вопросом.

Научный редактор перевода — В.А. Петеркова — д-р мед. наук, профессор, чл.-кор. РАН, главный внештатный детский специалист-эндокринолог Минздрава России, директор Института детской эндокринологии ФГБУ «Эндокринологический научный центр».

Перевод руководства осуществлен при поддержке благотворительной программы «Альфа-Эндо». Программа «Альфа-Эндо» финансируется АО «Альфа-Банк» и проводится Фондом поддержки и развития филантропии «КАФ» совместно с ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России (интернет-сайт программы: [alfa-endo.ru](http://alfa-endo.ru)).



ИЗДАТЕЛЬСКАЯ ГРУППА  
«ГЭОТАР-Медиа»

ISBN 978-5-9704-4051-3



9 785970 440513 >

# Сахарный диабет у детей и подростков

Сентябрь 2014

Главный редактор:  
Марк А. Сперлинг

Редакторы:  
Карло Асерини  
Мария Е. Крейг  
Карин де Бофор  
Дэвид М. Маас  
Рагнар Ханас

Перевод с английского  
под редакцией  
профессора,  
чл.-кор. РАН  
В.А. Петерковой

Translated and reprinted by  
Permission of Wiley &  
Blackwell;  
Pediatric Diabetes, vol. 15,  
suppl. 20, 2014, P. 1–290.

**Консенсус ISPAD  
по клинической практике**



# **Pediatric and adolescent diabetes**

ISPAD clinical practice consensus guidelines 2014  
September 2014

**Editor in Chief:**

Mark A. Sperling,  
Pittsburgh, USA

**Guest Editors:**

Carlo Acerini  
Maria E. Craig  
Carine de Beaufort  
David M. Maahs and Ragnar Hanas

Translated and reprinted by  
Permission of Wiley & Blackwell;  
Pediatric Diabetes, vol. 15,  
suppl. 20, 2014, P. 1–290.

# **Сахарный диабет у детей и подростков**

Консенсус ISPAD по клинической практике  
2014 год

**Главный редактор:**

Марк А. Сперлинг

**Редакторы:**

Карло Асерини

Мария Е. Крейг

Карин де Бофор

Дэвид М. Маас

Рагнар Ханас

**Перевод с английского**

**под редакцией**

профессора, чл.-кор. РАН В.А. Петерковой

Москва, 2016

УДК 616.379-008.64-053.2  
ББК 57.334.151.6,23я81  
С22

03-ПРЧ-1902

**Научный редактор перевода:**

*Петеркова Валентина Александровна* — д-р мед. наук, профессор, чл.-кор. РАН, главный внештатный детский специалист-эндокринолог Минздрава России, директор Института детской эндокринологии ФГБУ «Эндокринологический научный центр».

**С22** Сахарный диабет у детей и подростков : консенсус ISPAD по клинической практике : 2014 год / пер. с англ. под ред. В. А. Петерковой. — М. : ГЭОТАР-Медиа, 2016. — 656 с.

ISBN 978-5-9704-4051-3

В данном издании 2014 г. опубликованы в новой редакции статьи, впервые увидевшие свет по отдельности в нескольких номерах журнала, выпускаемого Международным обществом по диабету у детей и подростков (ISPAD) с 2006 по 2008 г., а затем изданные в виде самостоятельного руководства в 2009 г. Эти главы были исправлены и дополнены с учетом значительного прогресса в научных знаниях и медицинской практике, имевшего место с тех пор. Теперь это единый документ, в котором собраны всеобъемлющие рекомендации по оказанию помощи больным диабетом детям и подросткам, составленные на основании самых последних доказательств и консенсуса, выработанного в клинической практике.

Руководство адресовано всем медицинским работникам, оказывающим помощь детям и подросткам с сахарным диабетом, специалистам государственной системы здравоохранения, а также широкому кругу читателей, интересующихся данным вопросом.

УДК 616.379-008.64-053.2  
ББК 57.334.151.6,23я81

© International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes (ISPAD), 2015

© Фонд поддержки и развития филантропии «КАФ», перевод на русский язык, 2016

© ООО Издательская группа «ГЭОТАР-Медиа», оформление, 2016

ISBN 978-5-9704-4051-3

## ОГЛАВЛЕНИЕ

Список сокращений и условных обозначений .....	6
От редакторов. Вступление к «Консенсусу ISPAD по клинической практике» 2014 г. ....	8
<b>Глава 1.</b> Определение, эпидемиология и классификация сахарного диабета у детей и подростков .....	14
<b>Глава 2.</b> Фазы сахарного диабета 1-го типа у детей и подростков .....	44
<b>Глава 3.</b> Сахарный диабет 2-го типа у детей и подростков .....	61
<b>Глава 4.</b> Диагностика и лечение моногенного сахарного диабета у детей и подростков .....	109
<b>Глава 5.</b> Лечение сахарного диабета, обусловленного муковисцидозом (кистозным фиброзом), у детей и подростков .....	149
<b>Глава 6.</b> Вопросы обучения при сахарном диабете у детей и подростков .....	177
<b>Глава 7.</b> Оказание амбулаторной диабетической помощи детям и подросткам с диабетом .....	196
<b>Глава 8.</b> Оценка и мониторинг контроля гликемии у детей и подростков с сахарным диабетом .....	233
<b>Глава 9.</b> Инсулинотерапия при сахарном диабете у детей и подростков .....	262
<b>Глава 10.</b> Организация питания детей и подростков с сахарным диабетом .....	307
<b>Глава 11.</b> Диабетический кетоацидоз и гипергликемический гиперосмолярный статус .....	351
<b>Глава 12.</b> Оценка и ведение гипогликемии у детей и подростков с сахарным диабетом .....	406
<b>Глава 13.</b> Особенности ведения детей и подростков с сахарным диабетом при сопутствующих заболеваниях .....	434
<b>Глава 14.</b> Физические нагрузки у детей и подростков с сахарным диабетом .....	457
<b>Глава 15.</b> Ведение детей и подростков с сахарным диабетом при хирургических вмешательствах .....	503
<b>Глава 16.</b> Психологическая помощь детям и подросткам с сахарным диабетом .....	520
<b>Глава 17.</b> Сахарный диабет в подростковом возрасте .....	547
<b>Глава 18.</b> Микроангиопатические и макроангиопатические осложнения при сахарном диабете у детей и подростков .....	574
<b>Глава 19.</b> Другие осложнения и ассоциированные состояния при сахарном диабете у детей и подростков .....	603
<b>Глава 20.</b> Руководство по ограниченному уходу .....	623
Приложения .....	626
Рекомендации по ограниченному уходу .....	626

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

▲	— торговое наименование лекарственного средства
♠	— лекарственное средство не зарегистрировано в Российской Федерации
АД	— артериальное давление
АДФ	— аденозин-дифосфорная кислота
АПФ	— ангиотензинпревращающий фермент
АТФ	— аденозинтрифосфат
БГД	— безглютеновая диета
ГГС	— гипергликемический гипертензивный статус
ГИ	— гликемический индекс
ГК	— уровень глюкозы в крови
ГПП-1	— глюкагоноподобный пептид-1
ГТСД	— группа терапии сахарного диабета
ДКА	— диабетический кетоацидоз
ДНК	— дезоксирибонуклеиновая кислота
ДПП-4	— дипептидилпептидаза-4
ИМТ	— индекс массы тела
ЛКС	— лазерная коагуляция сетчатки
ЛПВП	— липопротеины высокой плотности
ЛПНП	— липопротеины низкой плотности
ЛФК	— лечебная физическая культура
МВ	— муковисцидоз
МВТР	— муковисцидозный трансмембранный регулятор проводимости
МГСД	— моногенный сахарный диабет
МЕИ	— многократные ежедневные инъекции
МЗСД	— муковисцидозозависимый сахарный диабет
МНЖК	— мононенасыщенные жирные кислоты
МС	— метаболический синдром
НАЖБП	— неалкогольная жировая болезнь печени
НГН	— нарушение гликемии натощак
НПХ-инсулин	— нейтральный протамин Хагедорна
НСД	— неонатальный сахарный диабет
НТГ	— нарушение толерантности к глюкозе
ОАС	— обструктивное апноэ сна
ОРС	— оральная регидрационная соль
ПГТТ	— пероральный глюкозотолерантный тест
ПМГ	— постоянный мониторинг глюкозы
ПНЖК	— полиненасыщенные жирные кислоты

---

ПНСД	— перманентный неонатальный сахарный диабет
ППИИ	— постоянная подкожная инфузия инсулина
СД	— сахарный диабет
СД1	— сахарный диабет 1-го типа
СД2	— сахарный диабет 2-го типа
СИУ	— соотношение инсулина и углеводов
СКГК	— самоконтроль уровня глюкозы в крови
СМГК	— самостоятельный мониторинг уровня глюкозы в крови
СПКЯ	— синдром поликистозных яичников
ТЗД	— тиазолидиндионы
ТНСД	— транзиторный неонатальный сахарный диабет
тРНК	— транспортная рибонуклеиновая кислота
ТТГ	— тиреотропный гормон
ЦНС	— центральная нервная система
АсАс	— ацетоацетат
ADA	— Американская диабетологическая ассоциация ( <i>American Diabetes Association</i> )
АНА	— Американская ассоциация кардиологов ( <i>American Heart Association</i> )
ВОНВ	— β-гидроксibuтират
DCCT	— исследование по самоконтролю СД и его осложнений ( <i>The Diabetes Control and complication trial</i> )
FDA	— Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов ( <i>Food and Drug Administration</i> )
GAD	— глутаматдекарбоксилаза
GCK	— ген глюкокиназы
HbA1c	— гемоглобин A1c
HLA	— человеческий лейкоцитарный антиген
HNF	— ядерный фактор гепатоцитов
IDF	— Международная федерация диабетологов
IFCC	— Международная федерация клинической химии
Ig	— иммуноглобулин
IPEX	— X-сцепленный синдром иммунной дисрегуляции, полиэндокринопатии и энтеропатии
ISPAD	— Международное общество по диабету у детей и подростков ( <i>International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes</i> )
MODY	— диабет зрелого типа у молодых
SGLT-2	— натрий-глюкозный транспортер 2-го типа
SI	— Международная система единиц измерения
tTG	— тканевая трансглутаминаза
VO <sub>2</sub>	— максимальная аэробная способность

## ВСТУПЛЕНИЕ К «КОНСЕНСУСУ ISPAD ПО КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ» 2014 г.

В данном издании опубликованы в новой редакции главы, впервые увидевшие свет по отдельности в журнале «Сахарный диабет у детей» (*Pediatric Diabetes*) с 2006 по 2008 г., а затем были изданы вместе в виде отдельного руководства в 2009 г. Эти главы были исправлены и дополнены с учетом значительного прогресса в научных знаниях и медицинской практике, имевшего место с тех пор. Новую редакцию руководства можно найти на сайте Международного общества по диабету у детей и подростков (*International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes — ISPAD*): [www.ispad.org](http://www.ispad.org).

В 2007 г. общая детская популяция (0–14 лет) в мире достигла 1,8 млрд, из них у 0,02% был сахарный диабет. Это означает, что примерно 497 000 детей во всем мире страдают сахарным диабетом и ежегодно диагностируется 79 000 новых случаев [1]. Однако результаты полевых исследований свидетельствуют о том, что по ряду стран (особенно это относится к развивающимся странам) данные могут быть приблизительными или неточными. Этому огромному числу детей нужна помощь для выживания и необходимы инъекции инсулина, чтобы жить полной жизнью, без ограничений или инвалидизирующих осложнений и стигматизации, связанной с сахарным диабетом.

Даже теперь, спустя почти век после открытия инсулина, самой распространенной причиной смерти у детей с сахарным диабетом в мире остается отсутствие доступа к инсулину [2]. Многие дети умирают до диагностирования у них сахарного диабета. И поэтому крайне важно объединить все усилия для того, чтобы дети перестали умирать от диабета. Многообещающая инициатива была предпринята программой «Жизнь для ребенка» (*Life for a Child*) Международной федерации диабетологов (*International Diabetes Federation — IDF*) ([www.lifeforachild.org](http://www.lifeforachild.org)) в сотрудничестве с ISPAD и другими организациями. Несколько крупнейших компаний, производящих инсулин и другие средства, применяемые при сахарном диабете, поддержали ее, и число детей, обеспеченных инсулином, тест-полосками и другими необходимыми средствами, возросло примерно до 13 000 в 2014 г. и будет продолжать увеличиваться. Сейчас в программе участвует 46 стран. ISPAD также дало обязательство обеспечить поддержку и помощь в обучении педиатров и специалистов в области здравоохранения, которые занимаются

сахарным диабетом у детей и подростков, через свою членскую сеть. В рамках еще одной инициативы — «Меня детский диабет» (*Changing Diabetes in Children — CDiC*) — инсулин и другие виды помощи при сахарном диабете предоставляются в Индии, Бангладеш и многих странах Африки. Среди других инициатив ISPAD по совершенствованию методов ведения диабетических больных среди детей и подростков — научные школы для врачей и других медиков, программы для выпускников вузов и программа «Диабет на практике» (*DIP — Diabetes In Practice*), проводимые во множестве стран мира. ISPAD в сотрудничестве с Европейским обществом детской эндокринологии (*European Society for Paediatric Endocrinology — ESPE*) также проводит обучение по детской диабетологии и эндокринологии для медиков из Африки в Африканском учебном центре по детской эндокринологии и диабету (*PETSA*) в Найроби и Западноафриканском учебном центре по детской эндокринологии и диабету (*PETCWA*) в Лагосе.

В 1993 г. члены ISPAD приняли Декларацию острова Кос (*Declaration of Kos*), в которой подтвердили свою приверженность «обеспечению оптимального здоровья, социального обеспечения и качества жизни для всех детей с сахарным диабетом во всем мире к 2000 г.». Хотя не всех целей и идеалов Декларации острова Кос удалось достичь к 2000 г., ощущается, что медленно, шаг за шагом помощь детям с сахарным диабетом во всем мире улучшается.

ISPAD опубликовало свое первое руководство в 1995 г. [3], второе — в 2000 [4] и третье — в 2009 г. [5]. С тех пор использование методов интенсивной терапии, в том числе и для очень маленьких детей, расширилось во всем мире. Применение инсулиновых помп возросло во всех возрастных группах в странах, где есть возможность использовать такую модальность терапии. Интенсивная терапия требует лучшего и более полного обучения для того, чтобы быть успешной.

«Консенсусное руководство ISPAD 2000» (*ISPAD Consensus Guidelines 2000*) было переведено на 11 языков, что отражает потребность в действительно интернациональном документе. В 2003–2005 гг. были изданы следующие национальные руководства по сахарному диабету у детей: «Австралийское клиническое практическое руководство Национального совета по здравоохранению и медицинским исследованиям» [5] и «Клиническое руководство Национального института качества медицинской помощи» (Великобритания) [6]. Обе эти публикации являются доказательными, поскольку используют систематический подход к доказательствам с оценкой каждого библиографического источника и обоснованием каждой рекомендации. В 2003 г. Канадская диабетологическая ассоциация (*Canadian Diabetes Association*) опублико-

вала «Руководство по клинической практике» с главами по сахарному диабету 1-го и 2-го типа у детей и подростков [7]. В 2005 г. Американская диабетологическая ассоциация (*American Diabetes Association — ADA*) опубликовала свое «Положение по ведению детей и подростков с сахарным диабетом 1-го типа» [8], которое затем было дополнено и сейчас также указывает, что целевое значение гемоглобина A1c (HbA1c) у детей и подростков должно быть менее 7,5% [9]. ISPAD совместно с IDF также опубликовало «Глобальное руководство IDF/ISPAD по сахарному диабету у детей и подростков», в котором предлагаются три уровня медицинской помощи больным сахарным диабетом: рекомендуемая, полноценная и ограниченная помощь. В данном издании «Консенсуса...» также есть раздел, посвященный ограниченной помощи, и его можно найти в главе, содержащей дополнительную информацию.

Четвертое издание «Консенсуса ISPAD по клинической практике» значительно более обширное и обогащено информацией из упомянутых выше национальных руководств. Структура глав следующая: аннотация и рекомендации, изложение материала и список литературы, завершает публикацию приложение по ограниченной помощи. Так же как и в ранее опубликованных руководствах, мы использовали систему оценки достоверности доказательств, предложенную ADA (см. табл. 1) [11]. Везде, где это возможно, указываем уровень достоверности, однако, как будет видно, большинство рекомендаций и предложений имеют уровень E, что означает, что они основаны исключительно на общем мнении экспертов или на клиническом опыте.

«Консенсус ISPAD по клинической практике» выполняет важнейшую функцию, так как представляет собой единый документ, в котором собраны всеобъемлющие рекомендации по оказанию помощи больным диабетом детям и подросткам, составленные на основании самых последних доказательств и консенсуса, выработанного в клинической практике. Эта публикация предназначена для применения по всему миру, и поэтому в ее написании участвовали международные группы специалистов, она редактировалась экспертами различных специальностей из разных стран и обсуждалась членами ISPAD на сайте этой организации. Мы постарались, насколько это возможно, учесть вклад каждого. Редакторы этого издания благодарят многочисленных специалистов, которые так или иначе помогли в издании «Консенсуса...», чьи имена не удалось указать.

В «Консенсусе...» 2014 г., так же как и в предыдущих его изданиях, фокусом клинической работы являются пациент, его семья и медицин-

ский работник. Обучение выступает как двигатель оптимальной самопомощи и ключ к успеху.

Надеемся, что эти рекомендации будут широко использоваться для того, чтобы:

- повысить информированность на уровне правительств, специалистов государственной системы здравоохранения и широкой общественности о серьезных долгосрочных последствиях некачественной помощи больным сахарным диабетом и о необходимых для оптимальной терапии ресурсах;
- помогать лицам, оказывающим медицинскую помощь детям и подросткам с сахарным диабетом, делать свою работу быстро, безопасно, последовательно, с использованием объективных, стандартизованных подходов и в соответствии с новейшими рекомендациями экспертов в этой области;
- предоставлять основанные на доказательствах рекомендации по совершенствованию помощи детям, больным сахарным диабетом.

Так же как и «Консенсус...» 2009 г., данное руководство не содержит строгих протоколов и неоспоримых утверждений. В процессе принятия клинических решений необходимо учитывать также ценности и ожидания семьи, совместно с ней выбирая наиболее эффективные способы оказания помощи.

Таблица 1

### Система уровней достоверности доказательств, применяемая Американской диабетологической ассоциацией к рекомендациям по клинической практике

Уровень достоверности доказательства	Описание
А	<p>Четкое доказательство, полученное на основе качественно проведенных, обобщенных рандомизированных контролируемых исследований с адекватной статистической обоснованностью, включая:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– многоцентровые исследования;</li> <li>– метаанализ с рейтингом по качеству;</li> <li>– убедительные неэкспериментальные доказательства (по правилу «всё или ничего»), разработанные Центром доказательной медицины в Оксфорде*.</li> </ul> <p>Поддерживающая доказательная база по данным качественно проведенных рандомизированных контролируемых исследований с адекватной статистической обоснованностью, в том числе:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– качественные исследования, проведенные более чем одной организацией</li> </ul>

Окончание табл. 1

Уровень достоверности доказательства	Описание
В	Поддерживающая доказательная база по данным качественно проведенных когортных исследований, включающая: – проспективные когортные исследования или реестры; – метаанализ когортных исследований. Поддерживающая доказательная база по данным качественно проведенного исследования «случай–контроль»
С	Поддерживающая доказательная база по данным малоконтролируемых или неконтролируемых исследований, включающая: – рандомизированные клинические исследования с одним большим или тремя небольшими методическими недостатками, которые могут сделать полученные результаты недействительными; – наблюдательные (обсервационные) исследования с высокой вероятностью погрешности; – серии случаев или описания случаев. Противоречивая доказательная база с совокупностью доказательств в поддержку рекомендации
Е	Консенсус экспертов или клинический опыт

\* Либо все пациенты умирали до введения терапии, а с появлением терапии по крайней мере некоторые стали выживать; либо некоторые пациенты умирали до введения терапии и никто не умирал после ее появления (пример терапии — использование инсулина в лечении диабетического кетоацидоза).

*Carlo Acerini<sup>a</sup>, Maria E. Craig<sup>b</sup>, Carine de Beaufort<sup>c</sup>,  
David M Maahs<sup>d</sup> and Ragnar Hanas<sup>e</sup>*

<sup>a</sup>Department of Paediatrics, University of Cambridge, Cambridge, UK;

<sup>b</sup>School of Women's and Children's Health, The University of New South Wales, Sydney, Australia;

<sup>c</sup>DECCP, Clinique Pediatric/CHL, Luxembourg, Luxembourg;

<sup>d</sup>University of Colorado Denver, Barbara Davis Center for Childhood Diabetes, Aurora, CO, USA; and

<sup>e</sup>Department of Pediatrics, NU Hospital Group, Uddevalla and Sahlgrenska Academy, Gothenburg University, Uddevalla, Sweden  
e-mail: David.Maahs@ucdenver.edu

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. International Diabetes Federation. Diabetes Atlas. 6th edn. International Diabetes Federation. 2013.
2. Gale EA. Dying of diabetes // *Lancet* 2006. Vol. 368. P. 1626–1628.
3. Laron Z. Consensus Guidelines for the Management of Insulin-Dependent (Type 1) Diabetes (IDDM) in Childhood and Adolescence. London: Freund Publishing House, 1995.
4. Swift PGF (Ed). ISPAD (International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes) Consensus Guidelines for the Management of Type 1 Diabetes Mellitus in Children and Adolescents. Zeist, the Netherlands: Medforum. 2000.
5. APEG (Australasian Paediatric Endocrine Group). Australian Clinical Practice Guidelines: Type 1 Diabetes in Children and Adolescents. Australian Government: National Health and Medical Research Council. 2005.
6. National Collaborating Centre for Women's and Children's Health. Type 1 Diabetes: Diagnosis and Management of Type 1 Diabetes in Children and Young People. London: RCOG Press. 2004.
7. Canadian Diabetes Association. Clinical Practice Guidelines for the prevention and management of diabetes in Canada // *Can. J. Diabetes*. 2003. N 27. Suppl. 2. P. S84–S93.
8. Silverstein J., Klingensmith G., Copeland K. et al. Care of children and adolescents with type 1 diabetes: a statement of the American Diabetes Association // *Diabetes Care*. 2005. N 28. P. 186–212.
9. Chiang J.L., Kirkman M.S., Laffel L.M.B., Peters A.L. Type 1 diabetes through the life span: a position statement of the American diabetes // *Diabetes Care*. 2014. N 37. P. 2034–2054.
10. Joseph I.W., Jeremy A., Maria C. et al. Diabetic ketoacidosis and hyperglycemic hyperosmolar state: a consensus statement from the International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes // *Pediatr Diabetes*. 2014. N 15. Suppl. 20. P. 156–181.
11. Summary of revisions for the 2006 Clinical Practice Recommendations // *Diabetes Care*. 2006. N 29. Suppl. 1. P. 3.

## **ОПРЕДЕЛЕНИЕ, ЭПИДЕМИОЛОГИЯ И КЛАССИФИКАЦИЯ САХАРНОГО ДИАБЕТА У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ**

---

Craig M.E., Jefferies C., Dabelea D., Balde N., Seth A., Donaghue K.C. Definition, epidemiology, and classification of diabetes in children and adolescents. *Pediatric Diabetes* 2014; 15 (Suppl. 20): 4–17.

**Maria E Craig<sup>a,b</sup>, Craig Jefferies<sup>c</sup>, Dana Dabelea<sup>d</sup>, Naby Balde<sup>e</sup>, Anju Seth<sup>f</sup> and Kim C Donaghue<sup>a</sup>**

<sup>a</sup>Institute of Endocrinology and Diabetes, The Children's Hospital at Westmead and University of Sydney, Sydney, Australia; <sup>b</sup>School of Women's and Children's Health, University of New South Wales, Sydney, Australia; <sup>c</sup>Paediatric Endocrinology, Starship Children's Hospital, Auckland, New Zealand; <sup>d</sup>Department of Epidemiology, Colorado School of Public Health, University of Colorado, Aurora, CO, USA; Department of Endocrinology, University Hospital, Conakry, Guinea and <sup>f</sup>Lady Hardinge Medical College, New Delhi, India

Ключевые слова: подросток – ребенок – эпидемиология – сахарный диабет 1-го типа

Ответственный автор:  
Assoc. Prof. Maria Craig,  
Institute of Endocrinology and Diabetes,  
The Children's Hospital at Westmead,  
University of Sydney,  
Locked Bag 4001,  
Westmead, NSW 2145,  
Australia.  
Tel: (61) 291133637;  
fax: (61) 291133810;  
e-mail: m.craig@unsw.edu.au

Редакторы «Консенсуса ISPAD по клинической практике» 2014 г. (ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2014 Compendium): Carlo Acerini, Carine de Beaufort, Maria Craig, David Maahs, Ragnar Hanas.

Эта статья – глава из «Консенсуса ISPAD по клинической практике» 2014 г. Полный текст «Консенсуса...» можно бесплатно скачать на сайте: [www.ispad.org](http://www.ispad.org). Система уровней достоверности доказательств идентична системе, используемой Американской диабетологической ассоциацией. См. стр. 3 в *Pediatric Diabetes* 2014; 15 (Suppl. 20): 1–3.

## АННОТАЦИЯ И РЕКОМЕНДАЦИИ

- Критерии диагностики сахарного диабета (СД) основаны на лабораторных измерениях концентрации глюкозы в плазме крови и на наличии или отсутствии симптомов (Е). Уровень глюкозы в крови (ГК) из пальца не следует использовать для диагностики СД (Е).
- Значительное повышение уровня ГК подтверждает диагноз. При наличии в крови или моче кетонов необходимо безотлагательно начинать лечение; ребенок должен быть в тот же день направлен к специалисту для предотвращения развития кетоацидоза (А).
- Диагноз «сахарный диабет» нельзя ставить на основании одной лишь концентрации глюкозы в плазме крови. Если есть сомнения в диагнозе, необходимо продолжительное наблюдение с измерением уровня ГК натощак и/или через 2 ч после еды, а также может потребоваться проведение перорального глюкозотолерантного теста (ПГТТ) (Е). Однако ПГТТ не требуется и не должен проводиться, если СД можно диагностировать с помощью показателей, получаемых натощак, в результате случайного определения или после приема пищи, так как ПГТТ может вызвать чрезмерную гипергликемию (Е).
- Гипергликемия, обнаруженная в стрессовой ситуации, например, на фоне острой инфекции, травмы, хирургического вмешательства, нарушения дыхательной функции, проблем с кровообращением и других стрессогенных факторов, может быть транзиторной и требует лечения, но сама по себе она не указывает на наличие СД (Е).
- Возможность других видов диабета следует рассмотреть, если у ребенка отрицательный анализ на связанные с диабетом антитела, а также (В):
  - аутосомно-доминантный СД в семейном анамнезе;
  - СД диагностирован в первые 6 мес жизни;
  - легкая, непрогрессирующая гипергликемия (5,5–8,5 ммоль, или 100–150 мг/дл), особенно у ребенка младшего возраста, не страдающего ожирением и не имеющего симптомов;
  - сопутствующие нарушения, такие как глухота, атрофия зрительного нерва, или признаки синдромов;
  - использование лекарственных средств, токсичных по отношению к  $\beta$ -клеткам или вызывающих инсулинорезистентность, в анамнезе.
- Дифференциация между сахарным диабетом 1-го и 2-го типа (СД1 и СД2), моногенным и другими формами диабета имеет важное значение как для терапии, так и для обучения (Е). К диагностиче-

ским инструментам, которые могут помочь установить тип СД при неясном диагнозе, относятся следующие:

- связанные с СД антитела: антитела к глутаматдекарбоксилазе 65 (GAD); антитела к антигену островковых клеток тирозинфосфатазе (IA2); антитела к инсулину (IAA); антитела к транспортеру цинка-8, переносящему цинк в  $\beta$ -клетки (ZnT8). Наличие одного или нескольких из этих антител подтверждает диагноз СД1 (A);
- ПГТТ (A);
- HbA1c (B).
- Молекулярно-генетическое тестирование может помочь в постановке диагноза и назначении лечения детям с подозрением на моногенный диабет. Всем пациентам, у которых СД диагностирован в первые 6 мес жизни, следует сразу же назначать молекулярно-генетическое тестирование для определения подтипа неонатального СД, поскольку СД1 крайне редко встречается в этой подгруппе (B). После шестимесячного возраста генетическое тестирование следует проводить в тех случаях, когда у ребенка отрицательный анализ на аутоантитела (особенно если их уровень измерялся в момент постановки диагноза) и есть клинические признаки, указывающие на возможность моногенного диабета (E).

## ОПРЕДЕЛЕНИЕ И ОПИСАНИЕ

СД — это сложное метаболическое заболевание, которое характеризуется хронической гипергликемией, обусловленной нарушением секреции или действия инсулина или сочетанием этих нарушений. Нарушение секреции инсулина и/или снижение реакции тканей на инсулин в составе сложных гормональных процессов приводят к нарушению воздействия инсулина на ткани-мишени, что, в свою очередь, вызывает нарушения углеводного, жирового и белкового обмена. У одного и того же пациента могут одновременно наблюдаться нарушение секреции инсулина и нарушение его действия [1, 2].

Этиология СД гетерогенна, однако большинство случаев заболевания можно отнести к одной из двух больших этиопатогенетических категорий (см. ниже): СД1, характеризующемуся абсолютным дефицитом секреции инсулина, и СД2, вызываемому сочетанием резистентности к действию инсулина и неадекватной компенсаторной секрецией инсулина. СД1 по-прежнему остается наиболее распространенной формой СД среди молодых людей во многих популяциях, особенно среди представителей европеоидной расы; при этом СД2 все больше распространяется во всем мире (см. руководство ISPAD по СД2) [3].

## **ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ САХАРНОГО ДИАБЕТА В ДЕТСКОМ И ПОДРОСТКОВОМ ВОЗРАСТЕ**

Диагностическими критериями СД являются уровень ГК и наличие или отсутствие симптомов [1, 4]. Для диагностики СД используются различные методы (табл. 1.1), и при отсутствии явной гипергликемии диагноз необходимо подтверждать повторными анализами.

- При СД у детей обычно отмечаются характерные симптомы, такие как полиурия, полидипсия, ноктурия, энурез и снижение массы тела, которые могут сочетаться с полифагией и нечеткостью зрения. Нарушение роста и подверженность определенным инфекциям также могут сопровождать хроническую гипергликемию.
- При наиболее тяжелой форме может развиваться кетоацидоз или реже встречающийся некетацидотический гиперосмолярный синдром, а затем и ступор, кома и при отсутствии эффективной терапии летальный исход.
- При наличии симптомов в качестве простого и высокочувствительного инструмента скрининга используют анализ мочи с помощью тест-полосок для выявления глюкозурии и кетонурии или портативный глюкометр для измерения уровня глюкозы и кетонов. При обнаружении повышенного уровня глюкозы пациента необходимо срочно направить в специализированный центр, имеющий опыт лечения детского диабета. Ждать следующего дня для подтверждения гипергликемии может быть опасно, а при наличии кетонов в крови или моче необходимо немедленное медицинское вмешательство из-за возможности стремительного развития кетоацидоза.
- Для подтверждения диагноза необходимо формальное измерение уровня глюкозы в плазме крови; его следует проводить не с помощью прибора для анализа капиллярной крови, а в лаборатории с использованием оксидазы глюкозы.
- Диагноз может быть неясным в следующих случаях:
  - при отсутствии симптомов, например, при случайном обнаружении гипергликемии или при ее выявлении в ходе скринингового исследования;
  - при наличии слабых/атипичных симптомов СД;
  - при обнаружении гипергликемии на фоне острого инфекционного, травматического, циркуляторного или иного стресса; такая гипергликемия может иметь транзиторный характер и не должна расцениваться как признак диабета.

Таблица 1.1

**Критерии диагностики сахарного диабета [1, 2]**

<p>I. Классические симптомы СД или гипергликемического криза в сочетании с концентрацией глюкозы в плазме крови <math>\geq 11,1</math> ммоль/л (200 мг/дл), или</p> <p>II. Уровень глюкозы в плазме крови натощак <math>\geq 7,0</math> ммоль/л (<math>\geq 126</math> мг/дл). Состояние натощак определяется как отсутствие потребления калорий в течение по крайней мере 8 ч*, или</p> <p>III. Уровень глюкозы через 2 ч после нагрузки <math>\geq 11,1</math> ммоль/л (<math>\geq 200</math> мг/дл) при проведении ПГТТ*. Тест следует проводить с использованием нагрузки глюкозой, содержащей эквивалент 75 г безводной глюкозы, растворенной в воде, или в дозе 1,75 г/кг массы тела до максимальной дозы 75 г, или</p> <p>IV. HbA1c <math>&gt; 6,5\%</math> **. Тест следует проводить в лаборатории с помощью метода, сертифицированного Национальной программой стандартизации гликогемоглобина (<i>National Glycohemoglobin Standardization Program</i>) и стандартизированного в соответствии с исследованием по контролю за диабетом и его осложнениями (<i>Diabetes Control and Complications Trial</i>)</p>
---

**Примечания:**

\* При отсутствии явной гипергликемии диагноз СД, поставленный на основании этих критериев, необходимо подтверждать повторными тестами.

\*\* Показатель менее 6,5% не исключает возможности диагностики диабета по уровню глюкозы. Роль HbA1c самого по себе при диагностике диабета у детей не ясна.

В таких случаях диагноз не должен основываться только на однократном определении уровня ГК. Установление диагноза может потребовать продолжительного наблюдения и многократного определения уровня ГК натощак и через 2 ч после приема пищи и/или ПГТТ.

- ПГТТ не требуется и не должен проводиться, если диагноз СД может быть установлен на основании показателей гликемии натощак, при случайном измерении или после еды гипергликемии, так как ПГТТ может вызвать избыточную гипергликемию. Проведение этого теста крайне редко показано для выявления СД1 в детском или подростковом возрасте, но может быть полезным при диагностике других форм заболевания, например, СД2, моногенного диабета или муковисцидозозависимого сахарного диабета (МЗСД). Если остаются сомнения, необходимо периодически повторять тестирование до установления диагноза.
- Анализ на гликированный гемоглобин (HbA1c) может использоваться для диагностики СД при условии строгой проверки

качества и стандартизации по критериям, соответствующим международным референсным значениям, а также при отсутствии условий, делающих точное измерение невозможным [2, 5]. Однако при стремительном развитии СД, например, в некоторых случаях СД1 у детей, уровень HbA1c может не быть значимо повышенным, несмотря на наличие классических симптомов СД.

## **НАРУШЕНИЕ ТОЛЕРАНТНОСТИ К ГЛЮКОЗЕ И НАРУШЕНИЕ ГЛИКЕМИИ НАТОЩАК**

Нарушение толерантности к глюкозе (НТГ) и нарушение гликемии натощак (НГН) являются промежуточной стадией естественного течения нарушения углеводного обмена, которые имеют место между нормальным гомеостазом глюкозы и СД [2]. НГН и НТГ не являются взаимозаменяемыми понятиями и представляют собой различные нарушения регуляции глюкозы или же разные стадии прогрессирования дисгликемии. НГН является показателем нарушенного углеводного обмена в базальном состоянии, в то время как НТГ — это динамический показатель нарушения углеводной толерантности после стандартной нагрузки глюкозой. НГН и НТГ сами по себе не являются нозологическими единицами. Пациенты с НГН и/или НТГ в настоящее время считаются людьми с преддиабетом, что означает наличие у них относительно высокого риска развития СД или сердечно-сосудистых заболеваний.

НГН и НТГ могут быть составляющими метаболического синдрома (МС), который включает ожирение (в особенности абдоминальное или висцеральное), дислипидемии [с повышением уровня триглицеридов и/или понижением липопротеинов высокой плотности (ЛПВП)] и гипертензию. НГН и НТГ могут в качестве промежуточной стадии присутствовать при любых заболеваниях, перечисленных в табл. 1.2, где представлена этиологическая классификация диабета.

Таблица 1.2

### **Этиологическая классификация гликемических нарушений**

#### **I. Тип 1**

Деструкция  $\beta$ -клеток, обычно приводящая к абсолютной инсулиновой недостаточности:

- а) аутоиммунный;
- б) идиопатический.

#### **II. Тип 2**

Может варьировать от преобладающей инсулинорезистентности с относительной инсулиновой недостаточностью до преимущественно секреторного дефекта в сочетании с инсулинорезистентностью или без нее.

Продолжение табл. 1.2

**III. Другие специфические типы****А. Генетические дефекты β-клеточной функции**

1. Хромосома 12, *HNFI1A* (MODY3).
2. Хромосома 7, глюкокиназа (*GCK*; MODY2).
3. Хромосома 20, *HNFI4B* (MODY1).
4. Другие редкие формы MODY, в том числе:  
хромосома 13, инсулиновый промоторный фактор-1 (*IPF-1*; MODY4);  
хромосома 17, *HNFI1B* (MODY5);  
хромосома 2, *NEUROD1* (MODY6);  
хромосома 2, *KLF11* (MODY7);  
хромосома 9, *CEL* (MODY8);  
хромосома 7, *PAX4* (MODY9).
5. Транзиторный неонатальный сахарный диабет (ТНСД) (чаще всего нарушение импринтинга кластера *PLAGL1/HYMAI* хромосомы 6q24).
6. Перманентный неонатальный сахарный диабет (ПНСД) (чаще всего дефект гена *KCNJ11*, кодирующего субъединицу Kir6.2 АТФ-чувствительного калиевого канала).
7. Митохондриальная ДНК-мутация.
8. Другие.

**В. Генетические дефекты действия инсулина**

1. Инсулинорезистентность типа А.
2. Лепречаунизм.
3. Синдром Рабсона–Менденхолла.
4. Липоатрофический диабет.
5. Другие.

**С. Нарушения экзокринной функции поджелудочной железы**

1. Панкреатит.
2. Травма/панкреатэктомия.
3. Неоплазия.
4. Кистозный фиброз (муковисцидоз).
5. Гемохроматоз.
6. Фиброкалькулезная панкреатопатия.
7. Другие.

**Д. Эндокринопатии**

1. Акромегалия.
2. Синдром Кушинга.
3. Глюкагонома.
4. Феохромоцитома.
5. Гипертиреоз.
6. Соматостатинома.
7. Альдостерома.
8. Другие.

**Е. Нарушения, индуцированные приемом фармакологических или химических препаратов**

1. Вакора.
2. Пентамидина<sup>®</sup>.
3. Никотиновой кислоты.
4. Глюкокортикоидов.

Окончание табл. 1.2

5. Тиреоидных гормонов.

6. Диазоксид<sup>Ф</sup>.

7. β-Адренергических агонистов.

8. Тиазидов.

9. Дилантина<sup>Ф</sup>.

10. Интерферона альфа.

11. Других.

**Ф. Инфекции**

1. Врожденная краснуха.

2. Цитомегаловирус.

3. Энтеровирус.

4. Другие.

**Г. Редкие формы иммунного СД**1. Синдром мышечной скованности (*Stiff-man syndrome*).

2. Антитела к рецепторам инсулина.

3. Синдром полиэндокринной аутоиммунной недостаточности I и II типа.

4. IPЕХ.

5. Другие.

**Н. Другие генетические синдромы, которые иногда связаны с СД**

1. Синдром Дауна.

2. Синдром Клайнфельтера.

3. Синдром Тернера.

4. Синдром Вольфрама.

5. Атаксия Фридрейха.

6. Хорея Гентингтона.

7. Синдром Лоренса–Муна–Бидля.

8. Миотоническая дистрофия.

9. Порфирия.

10. Синдром Прадера–Вилли.

11. Другие.

**IV. Гестационный СД**

*CEL* — карбоксилэстерлипаза; *HNF* — ядерный фактор гепатоцитов; *IPЕХ* — X-сцепленный синдром иммунной дисрегуляции, полиэндокринопатии и энтеропатии; *IPF* — фактор промотора инсулина; *KLF11* — Круппель-подобный фактор 11; *MODY* — диабет зрелого типа у молодых; *PAX4* — парный гомеобокс 4; АТФ — аденозинтрифосфат.

Пациентам с любой из форм СД на разных стадиях заболевания может потребоваться инсулинотерапия. Применение инсулина само по себе не указывает на принадлежность СД к определенному типу

У людей с показателями, соответствующими НТГ или НГН, в повседневной жизни может быть эугликемия с нормальным или практически нормальным уровнем гликированного гемоглобина, а у людей с НТГ гипергликемия может проявляться только при проведении ПГТТ.

Были определены следующие категории уровня глюкозы в плазме натощак:

- уровень глюкозы в плазме натощак менее 5,6 ммоль/л (100 мг/дл) — нормальный уровень глюкозы натощак;
- уровень глюкозы в плазме натощак 5,6–6,9 ммоль/л (100–125 мг/дл) — НГН;
- уровень глюкозы в плазме натощак  $\geq 7,0$  ммоль/л (126 мг/дл) — предварительный диагноз сахарного диабета (диагноз должен быть подтвержден в соответствии с описанными в табл. 1.1 диагностическими критериями).

Для ПГГТ были определены следующие соответствующие категории:

- двухчасовая постнагрузочная глюкоза менее 7,8 ммоль/л (140 мг/дл) — нормальная толерантность к глюкозе;
- двухчасовая постнагрузочная глюкоза 7,8–11,1 ммоль/л (140–199 мг%) — НТГ;
- двухчасовая постнагрузочная глюкоза более 11,1 ммоль/л (200 мг/дл) — предварительный диагноз СД (диагноз должен быть подтвержден в соответствии с описанными выше диагностическими критериями).

## **КЛАССИФИКАЦИЯ ВИДОВ САХАРНОГО ДИАБЕТА И ДРУГИХ КАТЕГОРИЙ РЕГУЛЯЦИИ УРОВНЯ ГЛЮКОЗЫ**

Тип диабета обычно определяется при постановке молодому пациенту диагноза на основании имеющихся признаков, однако возможность клинической диагностики все чаще затрудняется такими факторами, как растущее количество пациентов с избыточной массой тела среди молодых людей с СД1 [6, 7] и диабетический кетоацидоз (ДКА) у некоторых молодых людей с СД2 [8, 9]. Кроме того, при наличии наследственной формы слабовыраженного диабета у подростка следует заподозрить моногенный диабет, который имеет место в 1–4% случаев диабета у детей [10–13].

Этиологическая классификация диабета приведена в табл. 1.2, составленной на основании классификации ADA [2]. Некоторые формы диабета, в том числе специфические, вызванные лекарственными средствами, гормонами или токсинами, редко встречаются в молодом возрасте. В странах Африки и Южной Азии атипичные формы диабета могут встречаться у детей старшего возраста, подростков и молодых взрослых. К этим формам относятся атипичный диабет, склонный к кетозу; диабет, связанный с недоеданием; и фиброкалькулезный панкреатический диабет [14, 15].

Дифференциация СД1 и СД2, а также моногенного и иных форм СД важна как в смысле терапии, так и в смысле обучения. К диагностическим инструментам, которые могут помочь определить тип СД, относятся следующие:

- аутоантитела, связанные с диабетом: наличие аутоантител к GAD, тирозинфосфатазе (IA2), инсулину (IAA) и/или транспортеру цинка (ZnT8) подтверждает диагноз СД1, поскольку как минимум один из этих видов аутоантител обнаруживается в 85–90% случаев при первичном выявлении гипергликемии натощак [16];
- повышенный уровень С-пептида натощак может помочь отличить неаутоиммунный инсулинорезистентный диабет 2-го типа в молодом возрасте от диабета 1-го типа [17]. Однако, поскольку в течение первого года после постановки диагноза показатели инсулина и С-пептида у пациентов с 1-м и 2-м типом СД могут быть сходными, в острой фазе измерение уровня С-пептида проводить не рекомендуется. Если пациент получает инсулинотерапию, определение С-пептида при достаточно высоком для его стимуляции уровне глюкозы (>8 ммоль/л) позволит понять, происходит ли эндогенная секреция инсулина. Это редко бывает после окончания ремиссии (2–3 года) у детей с диабетом 1-го типа.

Возможность наличия других типов СД следует рассматривать, если у ребенка нет аутоантител и:

- в семейном анамнезе есть СД с аутосомно-доминантным типом наследования;
- СД диагностирован в первые 6 мес жизни;
- присутствует слабая, непрогрессирующая гипергликемия натощак [5,5–8,5 ммоль (100–150 мг/дл)], особенно в младшем возрасте, у ребенка, не страдающего ожирением и не имеющего симптомов;
- присутствуют сопутствующие нарушения, такие как глухота, атрофия зрительного нерва или синдромные признаки;
- пациент подвергался воздействию препаратов, обладающих токсичностью по отношению к  $\beta$ -клеткам или вызывающих инсулинорезистентность.

Характерные признаки СД1 в молодом возрасте в сравнении с СД2 и моногенным диабетом показаны в табл. 1.3. СД2 более подробно описан в руководствах ISPAD по диабету 2-го типа [3] и моногенному диабету [18].

При этом, независимо от типа СД, ребенок с тяжелой гипергликемией, кетонемией и метаболическими расстройствами нуждается в инсулинотерапии на начальной стадии для коррекции метаболических нарушений.

Таблица 1.3

**Клинические характеристики сахарного диабета 1-го типа, сахарного диабета 2-го типа и моногенного диабета у детей и подростков**

Характеристика	СД1	СД2	Моногенный
Генетика	Полигенный	Полигенный	Моногенный
Возраст дебюта	От 6 мес до отрочества (ранний юношеский период)	Обычно в пубертатный период (или позднее)	Часто в постпубертате, за исключением диабета, обусловленного мутацией гена глюкокиназы, и неонатального диабета
Клиническая картина	Чаще всего острое, быстрое течение	Вариабельная — от медленного, легкого (часто бессимптомного) до тяжелого течения	Вариабельная (может быть нехарактерной при диабете, обусловленном мутацией гена глюкокиназы)
Сочетания (ассоциации)	—	—	—
Аутоиммунитет	Да	Нет	Нет
Кетоз	Часто встречается	Нечасто встречается	Часто встречается при неонатальном диабете, редко — при других формах
Ожирение	Популяционная частота встречаемости	Повышенная частота встречаемости	Популяционная частота встречаемости
Черный акантоз	Нет	Да	Нет
Частота встречаемости (доля всех случаев СД у молодых людей)	Обычно >90%	В большинстве стран <10% (в Японии 60–80%)	1–4%
СД у родителя	2–4%	80%	90%

## ПАТОГЕНЕЗ САХАРНОГО ДИАБЕТА 1-го ТИПА

СД1 характеризуется хроническим, иммуноопосредованным разрушением  $\beta$ -клеток поджелудочной железы, которое ведет к частичному или в большинстве случаев абсолютному дефициту инсулина. Этот тип СД (тип 1А) чаще вызывается аутоиммунным разрушением  $\beta$ -клеток поджелудочной железы, которое происходит с разной интенсивностью и клинические

симптомы которого появляются при разрушении около 90%  $\beta$ -клеток поджелудочной железы. Этиология заболевания является многофакторной, однако специфическая роль, которую играют генетическая предрасположенность, факторы окружающей среды, иммунная система и  $\beta$ -клетки в патогенных процессах, лежащих в основе СД1, остается неясной.

К связанным с СД аутоантителам, являющимся серологическими маркерами аутоиммунной реакции против  $\beta$ -клеток, относятся антитела к GAD, IA-2, инсулину (IAA) и ZnT8 [16]. Экспрессия этих антител зависит от возраста: антитела к инсулину (IAA) и к ZnT8 чаще экспрессируются у детей младше 10 лет, а антитела к GAD и IA-2 — позднее, причем антитела к GAD чаще экспрессируются у девочек [19].

Подверженность аутоиммунному СД1 определяется множественными генами: более 60 локусов риска выявлено в исследованиях с полногеномным поиском ассоциаций [20]. Около 50% риска связаны с генотипом человеческого лейкоцитарного антигена [21, 22]; среди представителей европеоидной расы специфические комбинации аллелей HLA DR и DQ определяют генетическую предрасположенность [23]. Гаплотипы с самой высокой степенью риска — это DRB1\*03:01-DQA1\*05:01-DQB1\*02:01 и DRB1\*04-DQA1\*03:01-DQB1\*03:02 (DR3/DR4 или DQ2/DQ8 в серологической номенклатуре). Гаплотипы, защищающие от СД1, — это DRB1\*15:01-DQA1\*01:02-DQB1\*06:02, DRB1\*14:01-DQA1\*01:01-DQB1\*05:03 и DRB1\*07:01-DQA1\*02:01-DQB1\*03:03 [24]. Для индивидов, гетерозиготных по двум гаплотипам HLA с наиболее высоким риском (DR3/4), соотношение шансов для островкового иммунитета и СД1 равно 30 [24], однако клиническая форма заболевания развивается у менее 10% индивидов, имеющих HLA-гены подверженности диабету [25].

Индивидов с повышенным риском заболевания СД1 можно определить по сочетанию связанных с СД антител, генетических маркеров, а также по результатам внутривенного глюкозотолерантного теста и/или ПГТТ [26–30].

Внешние факторы (инфекционные и/или химические), которые запускают процесс разрушения  $\beta$ -клеток поджелудочной железы, в основном неизвестны, но этот процесс обычно начинается за месяцы и даже годы до появления клинических симптомов [28, 31, 32]. Энтеровирусную инфекцию во многих популяциях связывают с возникновением как островкового аутоиммунитета, так и диабета 1-го типа [33, 34]; энтеровирус обнаруживали в островках поджелудочной железы пациентов, страдающих диабетом [35–37].

В случаях, когда клиническая картина типична для СД1, а антитела отсутствуют, диабет относят к типу 1В (идиопатический). В большин-

стве таких случаев приходится иметь дело с пациентами африканского или азиатского происхождения, однако следует рассматривать и возможность других форм СД, в том числе СД2 и моногенного диабета (как показано в табл. 1.2). В тех регионах, где СД1 встречается реже, ДКА в момент выявления заболевания встречается чаще [38].

## ЭПИДЕМИОЛОГИЯ САХАРНОГО ДИАБЕТА 1-го ТИПА

В большинстве западных стран СД1 встречается более чем в 90% всех случаев СД у детей и подростков, а среди всех возрастных групп к 1-му типу относится 5–10% всех случаев СД. СД1 ежегодно выявляется у примерно 80 000 детей младше 15 лет во всем мире [39]. СД2 встречается все чаще и составляет значительную часть случаев СД с дебютом в молодом возрасте в определенных популяциях риска [3], однако популяционные эпидемиологические данные по СД2 более скудны по сравнению с диабетом 1-го типа.

В ранее проводившихся эпидемиологических исследованиях дебют СД1 определяли по дате первой инъекции инсулина из-за вариабельности временного интервала между появлением клинической симптоматики и установлением диагноза [40]. Сегодня наличие диабета определяется по абнормальным результатам анализов (как показано в табл. 1.1).

Распространенность СД1 значительно варьирует в разных странах, в пределах одной страны и в различных этнических популяциях (рис. 1.1). Чаще всего он встречается в Финляндии [41], странах Северной Европы [42–44] и Канаде [45]. Среди живущих в Европе представителей европеоидной расы частота встречаемости имеет 20-кратный разброс [25] и коррелирует с частотой встречаемости HLA-генов подверженности в популяции в целом [46, 47].

Из примерно 500 000 детей с СД1 около 26% из Европы и 22% из Северной Америки и Карибского региона [39]. В Азии заболеваемость СД1 очень низка: в Японии она составляет примерно 2 на 100 000 человеко-лет [48], в Китае (Шанхай) — 3,1 на 100 000 [49], на Тайване — около 5 на 100 000 [50], и при этом там отмечается иная, уникальная ассоциация с HLA по сравнению с европеоидной расой [51–54]. В дополнение к этому в Японии существует особая, медленно прогрессирующая форма СД1, которая составляет примерно треть случаев этого типа диабета [55, 56]. Средняя заболеваемость СД1 среди детей (<15 лет) в разных странах показана на рис. 1.1.

Хорошо описаны сезонные вариации в выявлении новых случаев заболевания; по некоторым данным, пик приходится на зимние месяцы, а по другим — на теплое время года [49] или варьирует от года к году [57–59].

Кроме того, обнаружены сезонные вариации развития островкового аутоиммунитета и связь между месяцем рождения и риском СД1 [60, 61].

По контрасту с большинством аутоиммунных заболеваний, которые гораздо чаще поражают женщин, чем мужчин, показатели заболеваемости СД1 различаются в зависимости от пола лишь в некоторых популяциях. Однако среди подростков старшего возраста и молодых взрослых в целом преобладают пациенты мужского пола [59, 62, 63].

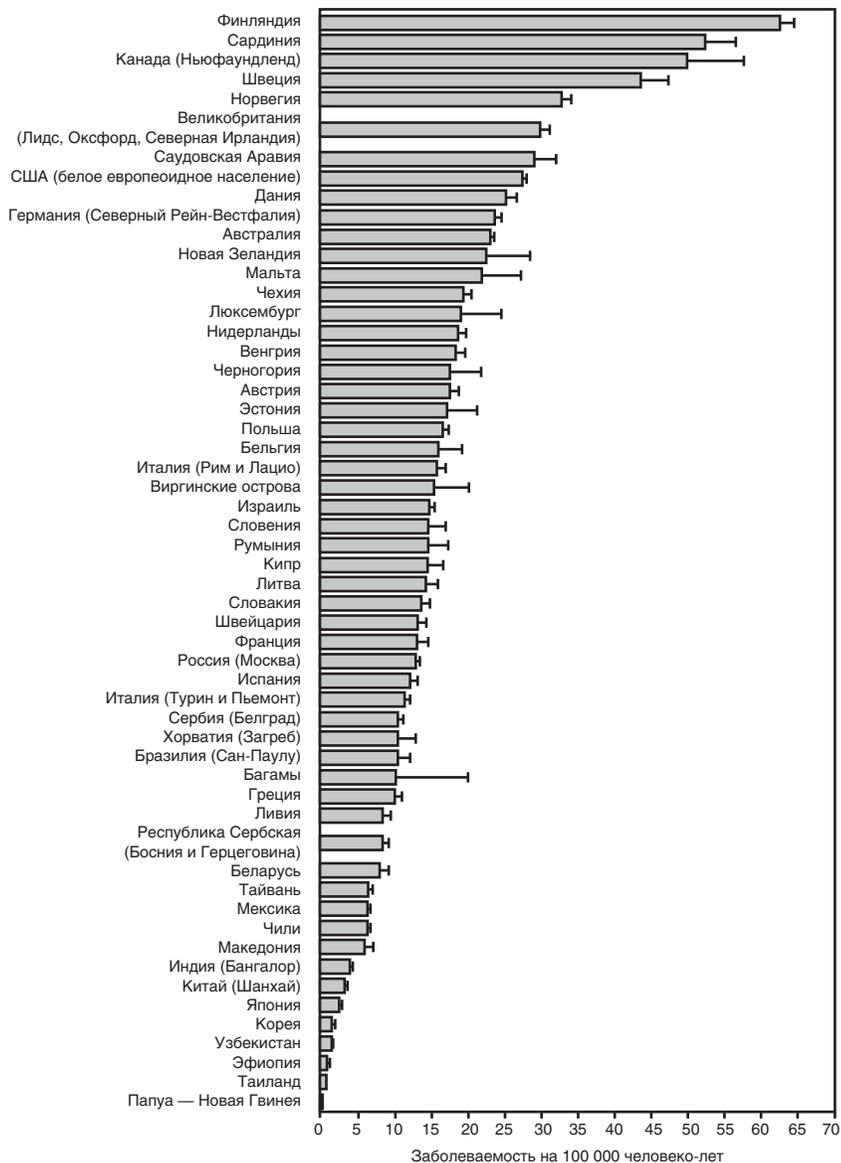
Растущая заболеваемость СД1 наблюдается в последние десятилетия по всему миру [41, 43, 49, 50, 57–59, 64–72]. В некоторых исследованиях зафиксировано непропорциональное повышение заболеваемости у детей в возрасте моложе 5 лет [64, 73], а также у детей в развивающихся странах и странах, претерпевших экономическую трансформацию в последние десятилетия [64, 68]. Также есть данные, что в некоторых странах в последние годы заболеваемость достигла плато [41, 43, 69, 74, 75]. Повышение заболеваемости СД1 происходит одновременно с увеличением доли лиц с генотипом HLA низкой степени риска в некоторых популяциях [76–78], что может указывать на растущую роль факторов окружающей среды в этиологии заболевания.

Семейная агрегация встречается примерно в 10% случаев СД1 [79], а при учете анамнеза расширенной семьи — в 20%, однако определенный паттерн наследования не прослеживается. Риск развития СД у однояйцевого близнеца пациента составляет менее 40% [25, 81]; для брата или сестры этот риск составляет примерно 4% к возрасту 20 лет [82, 83] и 9,6% к возрасту 60 лет [49] по сравнению с 0,5% в популяции в целом. Кумулятивный риск СД к возрасту 15 лет выше для близнецов с идентичными гаплотипами HLA DR3-DQ2/DR4-DQ8 (17 по сравнению с 6% близнецов, у которых один гаплотип или он отсутствует) [84]. Риск также выше у братьев и сестер пробандов с диагнозом, установленным в раннем возрасте, при СД молодого возраста у родителей, у лиц мужского пола и у имеющих родителей старшего возраста [82, 84, 85].

СД1 в 2–3 раза чаще встречается у детей мужчин с СД (3,6–8,5%) по сравнению с детьми женщин с СД (1,3–3,6%) [85–90]. Кумулятивный риск СД1 равен примерно 4% для детей, у которых родители, как матери, так и отцы, заболели СД1 во взрослом возрасте (15–39 лет) [91].

## МОНОГЕННЫЙ САХАРНЫЙ ДИАБЕТ

Моногенный сахарный диабет (МГСД) — это наследственная форма слабовыраженного СД, протекающего без кетоза и впервые проявляющегося в подростковом или раннем взрослом возрасте [92, 93].



**Рис. 1.1.** Средний уровень заболеваемости сахарным диабетом 1-го типа среди детей и подростков в возрасте 0–14 лет. Указаны только страны, по которым есть данные, начиная с 2000 г. (адаптировано по материалам атласа Международной федерации [39])

Исходно заболеванию дали название «диабет зрелого типа у молодых» (*Maturity-Onset Diabetes of the Young — MODY*). Сейчас его рассматривают как группу нарушений, появляющихся в результате доминантной гетерозиготной мутации в генах, отвечающих за развитие или функцию  $\beta$ -клеток [93, 94]. Несмотря на классическое описание MODY как нарушения с дебютом до 25 лет, аутосомно-доминантным наследованием и неклеточической формой СД [94, 95], ясно, что СД1, СД2 и моногенный диабет имеют много общих признаков. Диагноз СД2 все чаще ставят молодым людям, и многие из тех, кому первоначально будет поставлен такой диагноз, на самом деле соответствуют классическим критериям моногенного диабета [96]. В табл. 1.3 приведены клинические признаки, при которых необходимо рассмотреть возможность наличия у пациента моногенного диабета.

Сейчас считается более правильным определять моногенный диабет по генетической подгруппе, как показано в табл. 1.2.

Наиболее распространенная форма связана с мутациями в гене фактора транскрипции (ядерного фактора гепатоцитов  $1\alpha$ ) (*HNF1A*, также известного как MODY3). Мутации гена глюкокиназы (*GCK*) и *HNF4A* ответственны за большинство остальных случаев, а редкие формы связаны с мутациями в других факторах транскрипции, в том числе *HNF1B*, факторе промотора инсулина (*IPF-1*) и факторе *NeuroD1* (табл. 1.2) [2, 94]; более подробная информация содержится в руководстве ISPAD по моногенному диабету [18].

Внутри диагностических групп моногенного диабета существуют значительные различия в степени гипергликемии, потребности в инсулине и риске осложнений.

Специфическая молекулярная диагностика помогает предвидеть вероятное клиническое развитие заболевания и определить наиболее подходящий вид лечения для конкретного пациента, имеет большое значение для семьи больного, так как позволяет определить необходимость в генетическом консультировании и тестировании других больных диабетом в семье, поскольку их диабет впоследствии может быть отнесен к другой группе [97].

## НЕОНАТАЛЬНЫЙ САХАРНЫЙ ДИАБЕТ

СД1 редко проявляется в течение первого года жизни, в особенности в первые 6 мес [98, 99], и у новорожденных в большинстве случаев бывает вызван мутациями в факторе транскрипции FOXP3, которые являются частью IPEX [100]. Моногенная форма СД в пер-

вые 6 мес жизни называется неонатальным сахарным диабетом (НСД, или NDM), хотя может манифестировать даже в возрасте 9–12 мес [101–103]. В связи с этим было предложено альтернативное наименование — «младенческий МГСД», отражающее тот факт, что эта форма диабета часто диагностируется уже после неонатального периода [104], но термин «НСД» по-прежнему широко используется.

Это редкое заболевание (примерно 1 на 100 000–400 000 новорожденных) может быть связано с задержкой внутриутробного развития плода в результате пренатального дефицита инсулина [105, 106], а также с различными ассоциированными экстрапанкреатическими клиническими эффектами.

Примерно в половине случаев НСД для контроля за гипергликемией пациентам требуется лечение в течение всей жизни (ПНСД). В остальных случаях в течение нескольких недель или месяцев происходит ремиссия (ТНСД), хотя рецидив в будущем возможен.

Примерно в 2/3 случаев ТНСД бывает вызван аномальным импринтингом хромосомы 6q24 [107, 108]. Большинство остальных случаев возникает вследствие активирующих мутаций одного из генов, кодирующих две субъединицы АТФ-чувствительного калиевого канала  $\beta$ -клеточной мембраны (KCNJ11, кодирующего субъединицу Kir6.2, или ABCC8, кодирующего субъединицу SUR1) [109]. Несмотря на то что в младенческом возрасте СД является транзиторным, в дальнейшем у 50–60% пациентов может возникнуть перманентный СД, и чаще всего это случается в подростковом возрасте [110].

ПНСД связан с активирующими мутациями генов *KCNJ11* и *ABCC8* [111, 112] и с мутациями в гене инсулина (*INS*) [113–117], реже — в гене *GCK* [118, 119] и в панкреатическом факторе транскрипции *PDX1* [120]. Кроме того, в младенческом возрасте может манифестировать целый ряд синдромных форм диабета. Подробнее о генетической основе НСД изложено в главе о диагностике и лечении моногенного диабета у детей и подростков [18].

## МИТОХОНДРИАЛЬНЫЙ САХАРНЫЙ ДИАБЕТ

Митохондриальный диабет обычно связан с нейросенсорной глухотой и характеризуется прогрессирующим неаутоиммунным дефицитом функции  $\beta$ -клеток [121, 122]. Получение мутировавшей митохондриальной дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК) от матери может привести к наследованию СД по материнской линии. Чаще всего мутация происходит в позиции 3243 (от А до G) в гене лейциновой тРНК, что ведет к замене А → G [123, 124].

Митохондриальный СД может манифестировать разными фенотипами — от острого дебюта с кетоацидозом или без него до более постепенного дебюта, напоминающего СД2. Заболевание обычно манифестирует у молодых взрослых [121], но может поражать также детей и подростков, среди которых сопутствующая тугоухость менее распространена, чем среди взрослых [125].

## МУКОВИСЦИДОЗ И САХАРНЫЙ ДИАБЕТ

МЗСД — наиболее распространенное сопутствующее заболевание у больных муковисцидозом. Патофизиология МЗСД в первую очередь связана с недостатком инсулина, глюкагона, а также с вариабельной инсулинорезистентностью (особенно во время острых заболеваний, осложнений после инфекций и приема лекарственных средств, таких как бронхорасширяющие препараты и глюкокортикоиды). Среди других факторов, способствующих развитию заболевания, — потребность больных в повышенной калорийности пищи, замедленное опорожнение желудка, изменения перистальтики кишечника и заболевания печени [126].

Муковисцидоз связан с прогрессирующим ухудшением толерантности к глюкозе с течением времени — от случайной гликемии до нарушения толерантности к глюкозе и, наконец, СД. МЗСД на ранней стадии характеризуется нормальным уровнем глюкозы натощак, но со временем развивается гипергликемия натощак.

МЗСД обычно появляется в подростковом или раннем взрослом возрасте [127], но может возникать и в других возрастных группах, даже у младенцев. Исходно заболевание может протекать бессимптомно, развиваться медленно и быть связано с плохим набором массы тела [128], или ему может предшествовать инсулинорезистентность, связанная с инфекцией и/или использованием глюкокортикоидов [129]. Уровень выявляемости МЗСД зависит от используемых методов скрининга [129]. Дебют МЗСД определяется по дате обнаружения у больного муковисцидозом диагностических критериев СД даже при последующем значительном снижении гипергликемии.

Возникновение МЗСД указывает на плохой прогноз, и до введения обязательного скрининга на МЗСД и раннего использования инсулинотерапии его связывали с увеличением количества осложнений и высокой смертностью [130]. Неудовлетворительная терапия МЗСД негативно сказывается на иммунной реакции организма на инфекции и способствует катаболизму белков [129, 131].

Ежегодный скрининг на МЗСД следует начинать до возраста 10 лет для всех пациентов с муковисцидозом, не страдающих МЗСД. Скрининг необходимо проводить методом двухчасового ПГТТ с 75 г глюкозы (1,75 г/кг). Более подробно об этом изложено в руководстве ISPAD по МЗСД [132].

## САХАРНЫЙ ДИАБЕТ, СВЯЗАННЫЙ ЛЕКАРСТВАМИ И ТОКСИНАМИ

Целый ряд фармацевтических средств нарушает секрецию инсулина (например, пропранолол) и/или его действие (например, глюкокортикоиды и антипсихотические препараты), тогда как другие (например, пентамидин<sup>®</sup>) могут вызывать перманентное повреждение  $\beta$ -клеток [2, 133, 134].

В нейрохирургии большие дозы дексаметазона часто используются для профилактики отека мозга. Дополнительный стресс, связанный с хирургическим вмешательством, может усугубить инсулинорезистентность, обусловленную приемом медикаментозных препаратов, и вызвать относительную инсулинорезистентность, достаточную для возникновения транзиторной формы СД. Гипергликемия может усугубиться при внутривенном введении больших объемов декстрозы для лечения несахарного диабета. Внутривенная инфузия инсулина — оптимальный способ контроля за гипергликемией, которая обычно носит временный характер.

В онкологии использование протоколов терапии с назначением аспарагиназы (L-аспарагиназы<sup>▲</sup>), высоких доз глюкокортикоидов, циклоспорина или такролимуса (FK506) может быть связано с СД. Введение аспарагиназы (L-аспарагиназы<sup>▲</sup>) обычно приводит к развитию обратимой формы СД [135]. Такролимус и циклоспорин могут приводить к развитию постоянной формы СД, возможно, вследствие разрушения островковых клеток [136]. Часто течение СД может быть циклическим и определяться проведением курсов химиотерапии, особенно в сочетании с большими дозами глюкокортикоидов.

После трансплантации СД чаще отмечается при назначении высоких доз глюкокортикоидов и такролимуса; риск возрастает у пациентов, страдающих ожирением [137–139].

К развитию СД может приводить применение атипичных антипсихотических препаратов, включая оланзапин, рисперидон, кветиапин и зипрасидон, которые могут вызывать увеличение массы тела. У детей и подростков использование антипсихотических средств связано с увеличением риска неаутоиммунного диабета почти в 3 раза, причем

риск значительно возрастает с увеличением кумулятивной дозы [140]. В ходе исследования, проведенного среди молодых людей, страдающих связанным с приемом лекарственных средств диабетом в Канаде, выяснилось, что факторы риска СД2 (СД2 в семейном анамнезе, ожирение, принадлежность к неевропеоидной расе и черный акантоз) наблюдались реже, чем среди молодых людей с СД2 [141].

## СТРЕССОВАЯ ГИПЕРГЛИКЕМИЯ

Стрессовая гипергликемия была выявлена почти у 5% детей, поступавших в отделения скорой помощи с заболеванием в острой стадии/сепсисом, травматическими повреждениями, фебрильными судорогами, ожогами и повышенной температурой тела ( $>39^{\circ}\text{C}$ ) [142–145]. При этом тяжелая гипергликемия ( $\geq 16,7$  ммоль/л, или 300 мг/дл) встречалась менее чем в 1% случаев, а почти две трети пациентов перед проведением анализа претерпели вмешательство, которое могло повлиять на уровень глюкозы, что свидетельствует о возможности по крайней мере частичной ятрогенной этиологии [146].

Описанная частота прогрессирования в явный СД варьирует от нуля до 32% [145, 147–152]. Дети со случайно выявленной гипергликемией и без серьезных сопутствующих заболеваний были более предрасположены к развитию СД, чем дети с серьезными заболеваниями [150]. Как и следовало ожидать, анализ на наличие связанных с СД аутоантител имел высокую позитивную и негативную прогностическую ценность в отношении возможности развития СД1 у детей со стрессовой гипергликемией [150]. У детей, переживших тяжелые ожоги, инсулинорезистентность может сохраняться в течение 3 лет [144].

## КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы не заявили о наличии конфликта интересов.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. World Health Organisation. Definition and Diagnosis of Diabetes Mellitus and Intermediate Hyperglycaemia: Report of a WHO/IDF Consultation. Geneva, Switzerland: World Health Organisation, 2006.
2. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Diabetes Care 2014; 37 (Suppl. 1): S81–S90.

3. Zeitler P, Fu J, Tandon N et al. Type 2 diabetes in the child and adolescent. *Pediatr Diabetes* 2014; 15 (Suppl. 20): 26–46.
4. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes – 2014. *Diabetes Care* 2014; 37 (Suppl. 1): S14–S80.
5. World Health Organization. Use of Glycated Haemoglobin (HbA1c) in the Diagnosis of Diabetes Mellitus. Geneva, Switzerland: World Health Organization, 2011.
6. Islam ST, Abraham A, Donaghue KC et al. Plateau of adiposity in Australian children diagnosed with type 1 diabetes: a 20-year study. *DiabetMed* 2014; 31: 686–690.
7. Kapellen TM, Gausche R, Dost A et al. Children and adolescents with type 1 diabetes in Germany are more overweight than healthy controls: results comparing DPV database and CrescNet database. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2014; 27: 209–214.
8. Rewers A, Klingensmith G, DavisCet al. Presence of diabetic ketoacidosis at diagnosis of diabetes mellitus in youth: the Search for Diabetes in Youth Study. *Pediatrics* 2008; 121: e1258–e1266.
9. Dabelea D, Rewers A, Stafford JM et al. Trends in the prevalence of ketoacidosis at diabetes diagnosis: the SEARCH for diabetes in youth study. *Pediatrics* 2014; 133: e938–e945.
10. Fendler W, Borowiec M, Baranowska-Jazwiecka A et al. Prevalence of monogenic diabetes amongst Polish children after a nationwide genetic screening campaign. *Diabetologia* 2012; 55: 2631–2635.
11. Irgens HU, Molnes J, Johansson BB et al. Prevalence of monogenic diabetes in the populationbased Norwegian Childhood Diabetes Registry. *Diabetologia* 2013; 56: 1512–1519.
12. Pihoker C, Gilliam LK, Ellard S et al. Prevalence, characteristics and clinical diagnosis of maturity onset diabetes of the young due to mutations in HNF1A, HNF4A, and glucokinase: results from the SEARCH for Diabetes in Youth. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98: 4055–4062.
13. Galler A, Stange T, Muller G et al. Incidence of childhood diabetes in children aged less than 15 years and its clinical and metabolic characteristics at the time of diagnosis: data from the Childhood Diabetes Registry of Saxony, Germany. *Horm Res Paediatr* 2010; 74: 285–291.
14. Gill GV, Mbanya JC, Ramaiya KL, Tesfaye S. A sub-Saharan African perspective of diabetes. *Diabetologia* 2009; 52: 8–16.
15. Barman KK, Premalatha G, Mohan V. Tropical chronic pancreatitis. *Postgrad Med J* 2003; 79: 606–615.
16. Watkins RA, Evans-Molina C, Blum JS, Dimeglio LA. Established and emerging biomarkers for the prediction of type 1 diabetes: a systematic review. *Transl Res* 2014; 164: 110–121.
17. Dabelea D, Pihoker C, Talton JW et al. Etiological approach to characterization of diabetes type: the SEARCH for Diabetes in Youth Study. *Diabetes Care* 2011; 34: 1628–1633.
18. Rubio-Cabezas O, Hattersley A, Njolstad P et al. The diagnosis and management of monogenic diabetes in children and adolescents. *Pediatr Diabetes* 2014; 15 (Suppl. 20): 47–64.

19. Howson JM, Stevens H, Smyth DJ et al. Evidence that HLA class I and II associations with type 1 diabetes, autoantibodies to GAD and autoantibodies to IA-2, are distinct. *Diabetes* 2011; 60: 2635–2644.
20. Barrett JC, Clayton DG, Concannon P et al. Genome-wide association study and meta-analysis find that over 40 loci affect risk of type 1 diabetes. *Nat Genet* 2009; 41: 703–707.
21. Noble JA, Valdes AM, Cook M, Klitz W, Thomson G, Erlich HA. The role of HLA class II genes in insulin-dependent diabetes mellitus: molecular analysis of 180 Caucasian, multiplex families. *Am J Hum Genet* 1996; 59: 1134–1148.
22. Lambert AP, Gillespie KM, Thomson G et al. Absolute risk of childhood-onset type 1 diabetes defined by human leukocyte antigen class II genotype: a population-based study in the United Kingdom. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 4037–4043.
23. Nguyen C, Varney MD, Harrison LC, Morahan G. Definition of high-risk type 1 diabetes HLA-DR and HLA-DQ types using only three single nucleotide polymorphisms. *Diabetes* 2013; 62: 2135–2140.
24. Erlich H, Valdes AM, Noble J et al. HLA DR-DQ haplotypes and genotypes and type 1 diabetes risk: analysis of the type 1 diabetes genetics consortium families. *Diabetes* 2008; 57: 1084–1092.
25. Knip M. Pathogenesis of type 1 diabetes: implications for incidence trends. *Horm Res Paediatr* 2011; 76 (Suppl. 1): 57–64.
26. Aly TA, Ide A, Jahromi MM et al. Extreme genetic risk for type 1A diabetes. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2006; 103: 14074–14079.
27. Steck AK, Wong R, Wagner B et al. Effects of non-HLA gene polymorphisms on development of islet autoimmunity and type 1 diabetes in a population with high-risk HLA-DR, DQ genotypes. *Diabetes* 2012; 61: 753–758.
28. Ziegler AG, Rewers M, Simell O et al. Seroconversion to multiple islet autoantibodies and risk of progression to diabetes in children. *JAMA* 2013; 309: 2473–2479.
29. Bonifacio E, Krumsiek J, Winkler C, Theis FJ, Ziegler AG. A strategy to find gene combinations that identify children who progress rapidly to type 1 diabetes after islet autoantibody seroconversion. *Acta Diabetol* 2014; 51: 403–411.
30. DPT-1 Study Group. Effects of insulin in relatives of patients with type 1 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2002; 346: 1685–1691.
31. Verge CF, Gianani R, Kawasaki E et al. Prediction of type 1 diabetes in first-degree relatives using a combination of insulin, GAD, and ICA512bdc/IA-2 autoantibodies. *Diabetes* 1996; 45: 926–933.
32. Skyler JS, Krischer JP, Wolfsdorf J et al. Effects of oral insulin in relatives of patients with type 1 diabetes: the diabetes prevention trial – type 1. *Diabetes Care* 2005; 28: 1068–1076.
33. Yeung G, Rawlinson WD, Craig ME. Enterovirus infection and type 1 diabetes mellitus – a systematic review of molecular studies. *BMJ* 2011; 342: d35.
34. Laitinen OH, Honkanen H, Pakkanen O et al. Coxsackievirus B1 is associated with induction of beta-cell autoimmunity that portends type 1 diabetes. *Diabetes* 2014; 63: 446–455.

35. Richardson SJ, Willcox A, Bone AJ, Foulis AK, Morgan NG. capsid protein vp1 immunostaining in pancreatic islets in human type 1 diabetes. *Diabetologia* 2009; 52: 1143–1151.
36. Dotta F, Censini S, van Halteren AG et al. Coxsackie B4 virus infection of beta cells and natural killer cell insulinitis in recent-onset type 1 diabetic patients. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2007; 104: 5115–5120.
37. Richardson SJ, Leete P, Bone AJ, Foulis AK, Morgan NG. Expression of the enteroviral capsid protein VP1 in the islet cells of patients with type 1 diabetes is associated with induction of protein kinase R and downregulation of Mcl-1. *Diabetologia* 2013; 56: 185–193.
38. Usher-Smith JA, Thompson MJ, Sharp SJ, Walter FM. Factors associated with the presence of diabetic ketoacidosis at diagnosis of diabetes in children and young adults: a systematic review. *BMJ* 2011; 343: d4092.
39. International Diabetes F. IDF Diabetes Atlas. 6th edn. Brussels, Belgium: International Diabetes F, 2013.
40. Diamond Project Group. Incidence and trends of childhood type 1 diabetes worldwide 1990–1999. *Diabet Med* 2006; 23: 857–866.
41. Harjutsalo V, Sund R, Knip M, Groop PH. Incidence of type 1 diabetes in Finland. *JAMA* 2013; 310: 427–428.
42. Berhan Y, Waernbaum I, Lind T, Mollsten A, Dahlquist G, Swedish Childhood Diabetes Study Group. Thirty years of prospective nationwide incidence of childhood type 1 diabetes: the accelerating increase by time tends to level off in Sweden. *Diabetes* 2011; 60: 577–581.
43. Skrivarhaug T, Stene LC, Drivvoll AK, Strom H, Joner G, Norwegian Childhood Diabetes Study Group. Incidence of type 1 diabetes in Norway among children aged 0–14 years between 1989 and 2012: has the incidence stopped rising? Results from the Norwegian Childhood Diabetes Registry. *Diabetologia* 2014; 57: 57–62.
44. Rawshani A, Landin-Olsson M, Svensson AM et al. The incidence of diabetes among 0–34 year olds in Sweden: new data and better methods. *Diabetologia* 2014; 57: 1375–1381.
45. Newhook LA, Penney S, Fiander J, Dowden J. Recent incidence of type 1 diabetes mellitus in children 0–14 years in Newfoundland and Labrador, Canada climbs to over 45/100,000: a retrospective time trend study. *BMC Res Notes* 2012; 5: 628.
46. Ilonen J, Reijonen H, Green A et al. Geographical differences within finland in the frequency of HLA-DQ genotypes associated with type 1 diabetes susceptibility. *Eur J Immunogenet* 2000; 27: 225–230.
47. Kukko M, Virtanen SM, Toivonen A et al. Geographical variation in risk HLA-DQB1 genotypes for type 1 diabetes and signs of beta-cell autoimmunity in a high-incidence country. *Diabetes Care* 2004; 27: 676–681.
48. Tajima N, Morimoto A. Epidemiology of childhood diabetes mellitus in Japan. *Pediatr Endocrinol Rev* 2012; 10 (Suppl. 1): 44–50.
49. Zhao Z, Sun C, Wang C et al. Rapidly rising incidence of childhood type 1 diabetes in Chinese population: epidemiology in Shanghai during 1997–2011. *Acta Diabetol* 2014; Apr 29. [Epub ahead of print] (PMID: 24777734).

50. Lin WH, Wang MC, Wang WM et al. Incidence of and mortality from type I diabetes in Taiwan from 1999 through 2010: a nationwide cohort study. *PLoS One* 2014; 9: e86172.
51. Park Y. Why is type 1 diabetes uncommon in Asia? *Ann N Y Acad Sci* 2006; 1079: 31–40.
52. Park YS, Wang CY, Ko KW et al. Combinations of HLA DR and DQ molecules determine the susceptibility to insulin-dependent diabetes mellitus in Koreans. *Hum Immunol* 1998; 59: 794–801.
53. Ikegami H, Fujisawa T, Kawabata Y, Noso S, Ogihara T. Genetics of type 1 diabetes: similarities and differences between Asian and Caucasian populations. *Ann N Y Acad Sci* 2006; 1079: 51–59.
54. Sugihara S. Genetic susceptibility of childhood type 1 diabetes mellitus in Japan. *Pediatr Endocrinol Rev* 2012; 10 (Suppl. 1): 62–71.
55. Urakami T, Suzuki J, Yoshida A, Saito H, Mugishima H. Incidence of children with slowly progressive form of type 1 diabetes detected by the urine glucose screening at schools in the Tokyo metropolitan area. *Diabetes Res Clin Pract* 2008; 80: 473–476.
56. Urakami T, Yoshida A, Suzuki J et al. Differences in prevalence of antibodies to GAD and IA-2 and their titers at diagnosis in children with slowly and rapidly progressive forms of type 1 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 2009; 83: 89–93.
57. Imkampe AK, Gulliford MC. Trends in type 1 diabetes incidence in the UK in 0- to 14-year-olds and in 15- to 34-year-olds, 1991-2008. *Diabet Med* 2011; 28: 811–814.
58. Jarosz-Chobot P, Polanska J, Szadkowska A et al. Rapid increase in the incidence of type 1 diabetes in Polish children from 1989 to 2004, and predictions for 2010 to 2025. *Diabetologia* 2011; 54: 508–515.
59. Skordis N, Efstathiou E, Kyriakides TC et al. Epidemiology of type 1 diabetes mellitus in Cyprus: rising incidence at the dawn of the 21st century. *Hormones (Athens)* 2012; 11: 86–93.
60. Laron Z, Lewy H, Wilderman I et al. Seasonality of month of birth of children and adolescents with type 1 diabetes mellitus in homogenous and heterogeneous populations. *Isr Med Assoc J* 2005; 7: 381–384.
61. Kahn HS, Morgan TM, Case LD et al. Association of type 1 diabetes with month of birth among U.S. youth: the SEARCH for Diabetes in Youth Study. *Diabetes Care* 2009; 32: 2010–2015.
62. Weets I, Kaufman L, Van der Auwera B et al. Seasonality in clinical onset of type 1 diabetes in Belgian patients above the age of 10 is restricted to HLA-DQ2/DQ8-negative males, which explains the male to female excess in incidence. *Diabetologia* 2004; 47: 614–621.
63. Wandell PE, Carlsson AC. Time trends and gender differences in incidence and prevalence of type 1 diabetes in Sweden. *Curr Diabetes Rev* 2013; 9: 342–349.
64. Patterson CC, Dahlquist GG, Gyurus E, Green A, Soltesz G. Incidence trends for childhood type 1 diabetes in Europe during 1989–2003 and predicted new cases 2005–20: a multicentre prospective registration study. *Lancet* 2009; 373: 2027–2033.
65. Schober E, Waldhoer T, Rami B, Hofer S. Incidence and time trend of type 1 and type 2 diabetes in Austrian children 1999–2007. *J Pediatr* 2009; 155: 190–3 e1.

66. Haynes A, Bulsara MK, Bower C, Jones TW, Davis EA. Cyclical variation in the incidence of childhood type 1 diabetes in Western Australia (1985–2010). *Diabetes Care* 2012; 35: 2300–2302.
67. Derraik JG, Reed PW, Jefferies C, Cutfield SW, Hofman PL, Cutfield WS. Increasing incidence and age at diagnosis among children with type 1 diabetes mellitus over a 20-year period in Auckland (New Zealand). *PLoS One* 2012; 7: e32640.
68. Sipetic S, Maksimovic J, Vlajinac H et al. Rising incidence of type 1 diabetes in Belgrade children aged 0–14 years in the period from 1982 to 2005. *JEndocrinol Invest* 2013; 36: 307–312.
69. Bruno G, Maule M, Biggeri A et al. More than 20 years of registration of type 1 diabetes in Sardinian children: temporal variations of incidence with age, period of diagnosis, and year of birth. *Diabetes* 2013; 62: 3542–3546.
70. Lipman TH, Levitt Katz LE, Ratcliffe SJ et al. Increasing incidence of type 1 diabetes in youth: twenty years of the Philadelphia Pediatric Diabetes Registry. *Diabetes Care* 2013; 36: 1597–1603.
71. Tran F, Stone M, Huang CY et al. Populationbased incidence of diabetes in Australian youth aged 10–18 yr: increase in type 1 diabetes but not type 2 diabetes. *Pediatr Diabetes* 2014; Mar 17. doi: 10.1111/pedi.12131. [Epub ahead of print].
72. Lawrence JM, Imperatore G, Dabelea D et al. Trends in incidence of type 1 diabetes among non-Hispanic White youth in the United States, 2002–2009. *Diabetes* 2014; Jun 4. pii: DB\_131891. [Epub ahead of print].
73. Gyurus EK, Patterson C, Soltesz G. Twenty-one years of prospective incidence of childhood type 1 diabetes in Hungary – the rising trend continues (or peaks and highlands?). *Pediatr Diabetes* 2012; 13: 21–25.
74. Cinek O, Kulich M, Sumnik Z. The incidence of type 1 diabetes in young Czech children stopped rising. *Pediatr Diabetes* 2012; 13: 559–563.
75. Kraan JA, Claessen FMAP, Elliott KD et al. Population based incidence of type 1 diabetes in New South Wales Australia 1990–2010 - have we reached a plateau? (Oral Abstract). *Pediatr Diabetes* 2011; 12 (Suppl. 15): 25.
76. Hermann R, Knip M, Veijola R et al. Temporal changes in the frequencies of HLA genotypes in patients with type 1 diabetes – indication of an increased environmental pressure? *Diabetologia* 2003; 46: 420–425.
77. Gillespie KM, Bain SC, Barnett AH et al. The rising incidence of childhood type 1 diabetes and reduced contribution of high-risk HLA haplotypes. *Lancet* 2004; 364: 1699–1700.
78. Furlanos S, Varney MD, Tait BD et al. The rising incidence of type 1 diabetes is accounted for by cases with lower-risk human leukocyte antigen genotypes. *Diabetes Care* 2008; 31: 1546–1549.
79. Hemminki K, Li X, Sundquist J, Sundquist K. Familial association between type 1 diabetes and other autoimmune and related diseases. *Diabetologia* 2009; 52: 1820–1828.
80. Parkkola A, Harkonen T, Ryhanen SJ, Ilonen J, Knip M. Extended family history of type 1 diabetes and phenotype and genotype of newly diagnosed children. *Diabetes Care* 2012; 36: 348–354.

81. Olmos P, A'Hern R, Heaton DA et al. The significance of the concordance rate for type 1 (insulindependent) diabetes in identical twins. *Diabetologia* 1988; 31: 747–750.
82. Harjutsalo V, Podar T, Tuomilehto J. Cumulative incidence of type 1 diabetes in 10,168 siblings of Finnish young-onset type 1 diabetic patients. *Diabetes* 2005; 54: 563–569.
83. Steck AK, Barriga KJ, Emery LM, Fiallo-Scharer RV, Gottlieb PA, Rewers MJ. Secondary attack rate of type 1 diabetes in Colorado families. *Diabetes Care* 2005; 28: 296–300.
84. Gillespie KM, Aitken RJ, Wilson I, Williams AJ, Bingley PJ. Early onset of diabetes in the proband is the major determinant of risk in HLA-DQ2/DR4-DQ8 siblings. *Diabetes* 2014; 63: 1041–1047.
85. Gillespie KM, Gale EA, Bingley PJ. High familial risk and genetic susceptibility in early onset childhood diabetes. *Diabetes* 2002; 51: 210–214.
86. Green A, Schober E, Christov V et al. Familial risk of type 1 diabetes in European children. *Diabetologia* 1998; 41: 1151–1156.
87. Dorman JS, Steenkiste AR, O'Leary LA, McCarthy BJ, Lorenzen T, Foley TP. Type 1 diabetes in offspring of parents with type 1 diabetes: the tip of an autoimmune iceberg? *Pediatr Diabetes* 2000; 1: 17–22.
88. El Hashimy M, Angelico MC, Martin BC, Krolewski AS, Warram JH. Factors modifying the risk of IDDM in offspring of an IDDM parent. *Diabetes* 1995; 44: 295–299.
89. Lorenzen T, Pociot F, Stilgren L et al. Predictors of IDDM recurrence risk in offspring of Danish IDDM patients. Danish IDDM Epidemiology and Genetics Group. *Diabetologia* 1998; 41: 666–673.
90. Warram JH, Krolewski AS, Gottlieb MS, Kahn CR. Differences in risk of insulin-dependent diabetes in offspring of diabetic mothers and diabetic fathers. *N Engl J Med* 1984; 311: 149–152.
91. Harjutsalo V, Lammi N, Karvonen M, Groop PH. Age at onset of type 1 diabetes in parents and recurrence risk in offspring. *Diabetes* 2010; 59: 210–214.
92. Tattersall R. Maturity-onset diabetes of the young: a clinical history. *Diabet Med* 1998; 15: 11–14.
93. Fajans SS, Bell GI. MODY: history, genetics, pathophysiology, and clinical decision making. *Diabetes Care* 2011; 34: 1878–1884.
94. Fajans SS, Bell GI, Polonsky KS. Molecular mechanisms and clinical pathophysiology of maturity-onset diabetes of the young. *N Engl J Med* 2001; 345: 971–980.
95. Tattersall RB, Fajans SS. A difference between the inheritance of classical juvenile-onset and maturity-onset type diabetes of young people. *Diabetes* 1975; 24: 44–53.
96. Awa WL, Schober E, Wiegand S et al. Reclassification of diabetes type in pediatric patients initially classified as type 2 diabetes mellitus: 15 years followup using routine data from the German/Austrian DPV database. *Diabetes Res Clin Pract* 2011; 94: 463–467.
97. Murphy R, Ellard S, Hattersley AT. Clinical implications of a molecular genetic classification of monogenic beta-cell diabetes. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2008; 4: 200–213.

98. Edghill EL, Dix RJ, Flanagan SE et al. HLA genotyping supports a nonautoimmune etiology in patients diagnosed with diabetes under the age of 6 months. *Diabetes* 2006; 55: 1895–1898.

99. Iafusco D, Stazi MA, Cotichini R et al. Permanent diabetes mellitus in the first year of life. *Diabetologia* 2002; 45: 798–804.

100. Rubio-Cabezas O, Minton JA, Caswell R et al. Clinical heterogeneity in patients with FOXP3 mutations presenting with permanent neonatal diabetes. *Diabetes Care* 2009; 32: 111–116.

101. Rubio-Cabezas O, Flanagan SE, Damhuis A, Hattersley AT, Ellard S. KATP channel mutations in infants with permanent diabetes diagnosed after 6 months of life. *Pediatr Diabetes* 2012; 13: 322–325.

102. Rubio-Cabezas O, Edghill EL, Argente J, Hattersley AT. Testing for monogenic diabetes among children and adolescents with antibodynegative clinically defined Type 1 diabetes. *Diabet Med* 2009; 26: 1070–1074.

103. Mohamadi A, Clark LM, Lipkin PH, Mahone EM, Wodka EL, Plotnick LP. Medical and developmental impact of transition from subcutaneous insulin to oral glyburide in a 15-yr-old boy with neonatal diabetes mellitus and intermediateDENDSsyndrome: extending the age of KCNJ11 mutation testing in neonatal DM. *Pediatr Diabetes* 2010; 11: 203–207.

104. Massa O, Iafusco D, D'Amato E et al. KCNJ11 activating mutations in Italian patients with permanent neonatal diabetes. *Hum Mutat* 2005; 25: 22–27.

105. Iafusco D, Massa O, Pasquino B et al. Minimal incidence of neonatal/infancy onset diabetes in Italy is 1:90,000 live births. *Acta Diabetol* 2012; 49: 405–408.

106. von Muhlen Dahl KE, Herkenhoff H. Long-term course of neonatal diabetes. *N Engl J Med* 1995; 333: 704–708.

107. Temple IK, Gardner RJ, Mackay DJ, Barber JC, Robinson DO, Shield JP. Transient neonatal diabetes: widening the understanding of the etiopathogenesis of diabetes. *Diabetes* 2000; 49: 1359–1366.

108. Gardner RJ, Mackay DJ, Mungall AJ et al. An imprinted locus associated with transient neonatal diabetes mellitus. *Hum Mol Genet* 2000; 9: 589–596.

109. Flanagan SE, Patch AM, Mackay DJ et al. Mutations in ATP-sensitive K<sup>+</sup> channel genes cause transient neonatal diabetes and permanent diabetes in childhood or adulthood. *Diabetes* 2007; 56: 1930–1937.

110. Temple IK, Shield JP. 6q24 transient neonatal diabetes. *Rev Endocr Metab Disord* 2010; 11: 199–204. 111. Gloyn AL, Cummings EA, Edghill EL et al. Permanent neonatal diabetes due to paternal germline mosaicism for an activating mutation of the KCNJ11 Gene encoding the Kir6.2 subunit of the beta-cell potassium adenosine triphosphate channel. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 3932–3935.

112. Massa O, Iafusco D, D'Amato E et al. KCNJ11 activating mutations in Italian patients with permanent neonatal diabetes. *Hum Mutat* 2005; 25: 22–27.

113. Colombo C, Porzio O, Liu M et al. Seven mutations in the human insulin gene linked to permanent neonatal/infancy-onset diabetes mellitus. *J Clin Invest* 2008; 118: 2148–2156.

114. Edghill EL, Flanagan SE, Patch AM et al. Insulin mutation screening in 1,044 patients with diabetes: mutations in the INS gene are a common cause of neonatal diabetes but a rare cause of diabetes diagnosed in childhood or adulthood. *Diabetes* 2008; 57: 1034–1042.
115. Polak M, Dechaume A, Cave H et al. Heterozygous missense mutations in the insulin gene are linked to permanent diabetes appearing in the neonatal period or in early infancy: a report from the French ND (Neonatal Diabetes) Study Group. *Diabetes* 2008; 57: 1115–1119.
116. Støy J, Edghill EL, Flanagan SE et al. Insulin gene mutations as a cause of permanent neonatal diabetes. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2007; 104: 15040–15044.
117. Garin I, Edghill EL, Akerman I et al. Recessive mutations in the INS gene result in neonatal diabetes through reduced insulin biosynthesis. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2010; 107: 3105–3110.
118. Njolstad PR, Sovik O, Cuesta-Munoz A et al. Neonatal diabetes mellitus due to complete glucokinase deficiency. *N Engl J Med* 2001; 344: 1588–1592.
119. Rubio-Cabezas O, Ellard S. Diabetes mellitus in neonates and infants: genetic heterogeneity, clinical approach to diagnosis, and therapeutic options. *Horm Res Paediatr* 2013; 80: 137–146.
120. Stoffers DA, Zinkin NT, Stanojevic V, Clarke WL, Habener JF. Pancreatic agenesis attributable to a single nucleotide deletion in the human IPF1 gene coding sequence. *Nat Genet* 1997; 15: 106–110.
121. Guillausseau PJ, Dubois-Laforgue D, Massin P et al. Heterogeneity of diabetes phenotype in patients with 3243 bp mutation of mitochondrial DNA (maternally inherited diabetes and deafness or MIDD). *Diabetes Metab* 2004; 30: 181–186.
122. Laloi-Michelin M, Meas T, Ambonville C et al. The clinical variability of maternally inherited diabetes and deafness is associated with the degree of heteroplasmy in blood leukocytes. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94: 3025–3030.
123. Reardon W, Ross RJ, Sweeney MG et al. Diabetes mellitus associated with a pathogenic point mutation in mitochondrial DNA. *Lancet* 1992; 340: 1376–1379.
124. van den Ouweland JM, Lemkes HH, Ruitenbeek W et al. Mutation in mitochondrial tRNA(Leu)(UUR) gene in a large pedigree with maternally transmitted type II diabetes mellitus and deafness. *Nat Genet* 1992; 1: 368–371.
125. Mazzaccara C, Iafusco D, Liguori R et al. Mitochondrial diabetes in children: seek and you will find it. *PLoS One* 2012; 7: e34956.
126. Rana M, Munns CF, Selvadurai H, Donaghue KC, Craig ME. Cystic fibrosis-related diabetes in children: gaps in the evidence? *Nat Rev Endocrinol* 2010; 6: 371–378. *16 Pediatric Diabetes* 2014: 15
127. Rana M, Munns CF, Selvadurai HC, et al. Increased detection of cystic-fibrosis-related diabetes in Australia. *Arch Dis Child* 2011; 96: 823–826.
128. Hameed S, Morton JR, Jaffe A et al. Early glucose abnormalities in cystic fibrosis are preceded by poor weight gain. *Diabetes Care* 2010; 33: 221–226.
129. Waugh N, Royle P, Craigie I et al. Screening for cystic fibrosis-related diabetes: a systematic review. *Health Technol Assess* 2012; 16 iii–iv, 1–179.

130. Moran A, Dunitz J, Nathan B, Saeed A, Holme B, Thomas W. Cystic fibrosis-related diabetes: current trends in prevalence, incidence, and mortality. *Diabetes Care* 2009; 32: 1626–1631.
131. Moran A, Milla C, Ducret R, Nair KS. Protein metabolism in clinically stable adult cystic fibrosis patients with abnormal glucose tolerance. *Diabetes* 2001; 50: 1336–1343.
132. Moran A, Pillay K, Becker D, Acerini CL. Management of cystic fibrosis related diabetes in children and adolescents. *Pediatr Diabetes* 2014; 15 (Suppl. 20): 65–76.
133. Berne C, Pollare T, Lithell H. Effects of antihypertensive treatment on insulin sensitivity with special reference to ACE inhibitors. *Diabetes Care* 1991; 14 (Suppl. 4): 39–47.
134. Vestri HS, Maianu L, Moellering DR, Garvey WT. Atypical antipsychotic drugs directly impair insulin action in adipocytes: effects on glucose transport, lipogenesis, and antilipolysis. *Neuropsychopharmacology* 2007; 32: 765–772.
135. Pui CH, Burghen GA, Bowman WP, Aur RJ. Risk factors for hyperglycemia in children with leukemia receiving L-asparaginase and prednisone. *J Pediatr* 1981; 99: 46–50.
136. Drachenberg CB, Klassen DK, Weir MR et al. Islet cell damage associated with tacrolimus and cyclosporine: morphological features in pancreas allograft biopsies and clinical correlation. *Transplantation* 1999; 68: 396–402.
137. Al Uzri A, Stablein DM, Cohn A. Posttransplant diabetes mellitus in pediatric renal transplant recipients: a report of the North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study (NAPRTCS). *Transplantation* 2001; 72: 1020–1024.
138. Maes BD, Kuypers D, Messiaen T et al. Posttransplantation diabetes mellitus in FK-506-treated renal transplant recipients: analysis of incidence and risk factors. *Transplantation* 2001; 72: 1655–1661.
139. First MR, Gerber DA, Hariharan S, Kaufman DB, Shapiro R. Posttransplant diabetes mellitus in kidney allograft recipients: incidence, risk factors, and management. *Transplantation* 2002; 73: 379–386.
140. Bobo WV, Cooper WO, Stein CM et al. Antipsychotics and the risk of type 2 diabetes mellitus in children and youth. *JAMA Psychiatry* 2013; 70: 1067–1075.
141. Amed S, Dean H, Sellers EA et al. Risk factors for medication-induced diabetes and type 2 diabetes. *J Pediatr* 2011; 159: 291–296.
142. Bhisitkul DM, Morrow AL, Vinik AI, Shults J, Layland JC, Rohn R. Prevalence of stress hyperglycemia among patients attending a pediatric emergency department. *J Pediatr* 1994; 124: 547–551.
143. Valerio G, Franzese A, Carlin E, Pecile P, Perini R, Tenore A. High prevalence of stress hyperglycaemia in children with febrile seizures and traumatic injuries. *Acta Paediatr* 2001; 90: 618–622.
144. Gauglitz GG, Herndon DN, Kulp GA, Meyer WJ III, Jeschke MG. Abnormal insulin sensitivity persists up to three years in pediatric patients post-burn. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94: 1656–1664.
145. Saz EU, Ozen S, Simsek Goksen D, Darcan S. Stress hyperglycemia in febrile children: relationship to prediabetes. *Minerva Endocrinol* 2011; 36: 99–105.

146. Weiss SL, Alexander J, Agus MS. Extreme stress hyperglycemia during acute illness in a pediatric emergency department. *Pediatr Emerg Care* 2010; 26: 626–632.
147. Herskowitz RD, Wolfsdorf JI, Ricker AT et al. Transient hyperglycemia in childhood: identification of a subgroup with imminent diabetes mellitus. *Diabetes Res* 1988; 9: 161–167.
148. Schatz DA, Kowa H, Winter WE, Riley WJ. Natural history of incidental hyperglycemia and glycosuria of childhood. *J Pediatr* 1989; 115: 676–680.
149. Vardi P, Shehade N, Etzioni A et al. Stress hyperglycemia in childhood: a very high risk group for the development of type I diabetes. *J Pediatr* 1990; 117: 75–77.
150. Herskowitz-Dumont R, Wolfsdorf JI, Jackson RA, Eisenbarth GS. Distinction between transient hyperglycemia and early insulin-dependent diabetes mellitus in childhood: a prospective study of incidence and prognostic factors. *J Pediatr* 1993; 123: 347–354.
151. Bhisitkul DM, Vinik AI, Morrow AL et al. Prediabetic markers in children with stress hyperglycemia. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1996; 150: 936–941.
152. Shehadeh N, On A, Kessel I et al. Stress hyperglycemia and the risk for the development of type 1 diabetes. *J Pediatr Endocrinol Metab* 1997; 10: 283–286.

## ФАЗЫ САХАРНОГО ДИАБЕТА 1-го ТИПА У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ

---

Couper J.J., Haller M.J., Ziegler A-G., Knip M., Ludvigsson J., Craig M.E. Phases of type 1 diabetes in children and adolescents. *Pediatric Diabetes* 2014; 15 (Suppl. 20): 18–25.

**Jennifer J Couper<sup>a,b</sup>, Michael J Haller<sup>c</sup>, Annette-G Ziegler<sup>d</sup>, Mikael Knip<sup>e</sup>, Johnny Ludvigsson<sup>f</sup> and Maria E Craig<sup>g,h,i</sup>**

<sup>a</sup>Department of Diabetes and Endocrinology, Women's and Children's Hospital, Adelaide, Australia; <sup>b</sup>Robinson Institute and School of Paediatrics and Reproductive Health, University of Adelaide, Adelaide, Australia; <sup>c</sup>Department of Pediatrics, Division of Endocrinology, University of Florida, Gainesville, FL, USA; <sup>d</sup>Institute of Diabetes Research, Helmholtz Zentrum München, and Forschergruppe Diabetes, Klinikum rechts der Isar, Technische Universität München, München, Germany; Children's Hospital, University of Helsinki, Helsinki, Finland; <sup>e</sup>Division of Pediatrics, Department of Clinical and Experimental Medicine, Linköping University, Linköping, Sweden; <sup>g</sup>The Children's Hospital at Westmead, Sydney, Australia; <sup>h</sup>Discipline of Pediatrics and Child Health, University of Sydney, New South Wales, Australia and <sup>i</sup>School of Women's and Children's Health, University of New South Wales, New South Wales, Australia

Ключевые слова: аутоиммунитет – ребенок – окружающая среда – HLA – сахарный диабет 1-го типа

Ответственный автор:

Professor Jennifer J Couper,

Department of Diabetes and Endocrinology, Women's and Children's Hospital,

72 King William Road,

North Adelaide,

South Australia 5006,

Australia.

e-mail: jennifer.couper@adelaide.edu.au

Редакторы «Консенсуса ISPAD по клинической практике» 2014 г. (ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2014 Compendium): Carlo Acerini, Carine de Beaufort, Maria Craig, David Maahs, Ragnar Hanas.

Эта статья – глава из «Консенсуса ISPAD по клинической практике» 2014 г. Полный текст «Консенсуса...» можно бесплатно скачать на сайте: [www.ispad.org](http://www.ispad.org). Система уровней достоверности доказательств идентична системе, используемой Американской диабетологической ассоциацией. См. стр. 3 в *Pediatric Diabetes* 2014; 15 (Suppl. 20): 1–3.

## АННОТАЦИЯ И РЕКОМЕНДАЦИИ

- На настоящий момент не существует доказанных способов предотвращения или отсрочки дебюта СД1 (А).
- Скрининг в любой популяции и вмешательства в доклинической фазе (первичная или вторичная профилактика) или после постановки диагноза (третичная профилактика) не следует проводить вне контекста определенных научных исследований (Е).
- У лиц с положительными результатами скрининга на генетические и иммунологические маркеры СД1 должен быть доступ к консультациям и информации по поводу проводимых научных исследований (Е).
- Если диабет у ребенка диагностирован в доклинической фазе (например, на стадии III), целесообразность применения инсулинотерапии следует рассматривать при значении HbA1c более 6,5% (Е).
- Все исследования по первичной, вторичной и третичной профилактике должны регистрироваться как клинические испытания, а информация о проводимых на настоящий момент исследованиях должна быть легкодоступна (Е).
- Детям с СД1 и их родителям необходимо сообщать о том, что фаза ремиссии диабета является транзиторной и не означает полного излечения от СД. На настоящий момент нет данных о существовании средства, способного восстанавливать функцию  $\beta$ -клеток на продолжительный период времени (А).

СД1 имеет определенные стадии — от бессимптомной доклинической до хронического заболевания с долгосрочными осложнениями. Выделяют следующие стадии.

## ОПИСАНИЕ СТАДИЙ

- I. Аутоиммунитет, без дисгликемии, без симптомов.
- II. Аутоиммунитет и дисгликемия (аномальные результаты ПГТТ и/или анализа на уровень глюкозы натощак), без симптомов.
- III. Аутоиммунитет, диабетический ПГТТ, диабетический уровень глюкозы натощак, без симптомов.
- IV. Впервые выявленный СД1.
- V. Установленный СД1.
- VI. Установленный СД1 с долгосрочными осложнениями.

## ГЕНЕТИЧЕСКАЯ ПРЕДРАСПОЛОЖЕННОСТЬ

В ходе исследований с полногеномным поиском ассоциаций было выявлено более 60 генетических вариантов, связанных с СД1 [1]. Половина генетического риска СД1 обусловлена генотипом человеческого лейкоцитарного антигена [2, 3]. У представителей европеоидной расы специфические комбинации аллелей локусов HLA DR и DQ определяют генетическую предрасположенность, обуславливая повышенный или пониженный риск [4]. Гаплотипы с самой высокой степенью риска — это DRB1\*03:01-DQA1\*05:01-DQB1\*02:01 и DRB1\*04-DQA1\*03:01-DQB1\*03:02 (или DR3/DR4 или DQ2/DQ8 в старой серологической номенклатуре). Гаплотипы, защищающие от СД1, — это DRB1\*15:01-DQA1\*01:02-DQB1\*06:02, DRB1\*14:01-DQA1\*01:01-DQB\*05:03 и DRB1\*07:01-DQA1\*02:01-DQB1\*03:03 [5]. Генотипирование при рождении позволяет стратифицировать риск СД и выявить представителей популяции с десятикратно повышенным риском СД1.

## ДОКЛИНИЧЕСКИЙ САХАРНЫЙ ДИАБЕТ

Доклинический СД (стадии I–III) — это состояние, предшествующее клинической манифестации СД1, которое может продолжаться месяцы и даже годы и при котором могут быть обнаружены антитела к островковым клеткам как маркеры аутоиммунной реакции против  $\beta$ -клеток [6]:

- аутоантитела к глутаматдекарбоксилазе-65 (GAD);
- ассоциированный с инсулиномой антиген 2, сходный с тирозинфосфатазой (IA2), и антитела к островковым клеткам 512 (ICA512);
- аутоантитела к инсулину (IAA);
- аутоантитела к транспортеру цинка-8, переносящему цинк в  $\beta$ -клетки (ZnT8).

## РИСК ПРОГРЕССИРОВАНИЯ

У пациентов, гетерозиготных по двум гаплотипам HLA с наибольшей степенью риска (DR3/4), соотношение шансов возникновения островкового иммунитета и СД1 равно 30 [5]. Родственники первой степени родства с DR3/DR4 (или DQ2/DQ8) имеют более высокий риск СД1 по сравнению с индивидуумами в общей популяции, обладающими этими же генотипами, из-за влияния других локусов риска [7].

Прогностические алгоритмы, включающие и генетические маркеры, не относящиеся к HLA, такие как протеинтирозинфосфатаза нерцепторного типа (PTPN22) или ген инсулина (INS), дополнительно увеличивают прогнозируемый риск СД1, особенно для лиц с DR3/DR4, в популяции в целом [8].

У большинства детей с риском СД1 и сероконверсией многочисленных островковых антител СД разовьется в течение следующих 15 лет. Примерно у 70% детей с сероконверсией множественных островковых антител переход в стадию диабета произойдет в течение 10 лет по сравнению с 15% у детей с единственным видом островковых антител. Болезнь прогрессирует быстрее у детей с множественными островковыми антителами, если сероконверсия происходит до 3 лет, и у детей с HLA-генотипом DR3/DR4-DQ8 [9]. Среди детей с позитивным анализом на аутоантитела комбинация пяти генов (*INS*, *IFIH1*, *IL18RAP*, *CD25* и *IL2*) имела у 80% детей, состояние которых прогрессировало в СД в течение 6 лет после сероконверсии [10].

Оценка степени риска может также помочь идентифицировать детей с высоким и низким риском прогрессирования заболевания.

Степень риска СД1 можно оценить не только с помощью иммунных и генетических маркеров, но и уточнить путем анализа секреции инсулина в ответ на внутривенную нагрузку глюкозой. Нарушение первой фазы секреции инсулина при проведении этого анализа (которое определяется как инсулиновая реакция ниже 10-го перцентиля для соответствующего возраста и пола) указывает на 60% риск СД1 в течение ближайших 5 лет [11]. При этом есть мнение, что в проведении этого анализа в прогностических целях нет необходимости; у родственников первой родства с положительным анализом на антитела и нормальной толерантностью к глюкозе, участвовавших в «Исследовании по профилактике диабета-1», двухчасовой уровень глюкозы при проведении ПГТТ оказался показателем, наиболее точно предсказывающим прогрессирование СД1 [12]. Более того, у пациентов с абнормальной толерантностью к глюкозе сочетание двухчасового уровня глюкозы, пикового значения С-пептида и площадь под кривой уровня С-пептида значительно увеличивало точность прогноза по сравнению с прогнозом, основанным на измерении одной величины [13].

Рост заболеваемости СД1 во всем мире в последние 30 лет, происходящий параллельно с сокращением в некоторых популяциях доли индивидов с HLA-гаплотипами высокой степени риска [14–16], подтверждает роль окружающей среды в патогенезе: вероятно, эта роль проявляется через сложные взаимодействия генетических факторов

и факторов окружающей среды и эпигенетические механизмы. Есть также повышенный интерес к взаимодействию окружающей среды и биологических систем (в том числе микробиома, метаболома и липидома), которые, в свою очередь, могут регулировать иммунную толерантность. Врожденная краснуха давно известна как внешний триггер СД [17, 18]. Среди других факторов, предположительно влияющих на возникновение СД, — энтеровирусные инфекции [19], попадание в организм ребенка чужеродных антигенов с едой, в составе казеина, говяжьего инсулина [20], корнеплодов и каш [21, 22]. Кормление исключительно грудным молоком в течение более 2 нед может иметь небольшой защитный эффект с отношением шансов 0,75 (95% ДИ — 0,64–0,88) [23]. У детей из группы риска защитную роль может играть продолжение грудного вскармливания при введении каш [21]. Жирные кислоты омега-3 также могут давать небольшой защитный эффект [24]. Метаболизм витамина D может играть роль, но пока неизвестно, какова она [25–27]. Современные условия жизни способствуют избыточному питанию, быстрому росту и набору массы тела на ранних этапах жизни, а также сопутствующему снижению чувствительности к инсулину. Это может ускорять как развитие островкового аутоиммунитета, так и прогрессирование СД1 [28, 29]. Изучением этих вопросов занимаются международные организации, отслеживающие состояние детей с повышенным генетическим риском, начиная с внутриутробного периода или с рождения [9, 30, 31].

## ПРОФИЛАКТИКА САХАРНОГО ДИАБЕТА

### ПЕРВИЧНАЯ ПРОФИЛАКТИКА

Испытания, связанные с первичной профилактикой, начинают проводить до возникновения островкового аутоиммунитета, обычно с детьми, имеющими повышенный генетический риск СД1. Поскольку ожидается, что у большинства участников заболевание не перейдет в клиническую стадию, вмешательство должно быть мягким.

- В ходе исследования BABY DIET («Детское питание») не было обнаружено положительного эффекта исключения глютена из рациона ребенка до возраста 12 мес для детей из группы риска [32].
- Исследование FINDIA показало, что переход с грудного вскармливания на детскую смесь на основе коровьего молока, не содержащую говяжьего инсулина, сокращало кумулятивную частоту появления островковых антител к 3 годам у детей с генетическим риском СД1 с отношением шансов 0,23 (95% ДИ — 0,08–0,69) [33].

- Пилотное исследование TRIGR, проведенное в Финляндии, показало, что использование смеси на основе гидролизата казеина с момента начала отлучения от груди наполовину снижало риск появления одного или нескольких видов аутоантител (отношение рисков — 0,51; ДИ 96% — 0,28–0,91) [34]. В рамках международного исследования TRIGR изучается воздействие такой смеси на 2159 младенцев с гаплотипами HLA высокой степени риска из разных стран Европы, а также из Северной Америки и Австралии [35]. Недавно был проведен анализ первых ожидаемых результатов, а именно наличия не менее двух видов островковых аутоантител к возрасту 6 лет, не показавший различий в образовании аутоантител у участников, которые случайным образом были отобраны для отлучения от груди исключительно с помощью гидролизованной смеси, и тех, кто был случайным образом отобран для отлучения с помощью обычной смеси [36]. Однако исследование будет продолжаться до получения окончательных ожидаемых результатов, т.е. до оценки возникновения клинического диабета к возрасту 10 лет.
- Среди других проводимых в настоящий момент исследований — пилотное исследование NIP (*National Intervention to Prevent* — Национальное исследование по превентивному вмешательству), задача которого — определить воздействие приема жирных кислот омега-3, начиная с позднего гестационного периода, на риск островкового аутоиммунитета [37], и воздействие первичного вмешательства в виде оральной инсулинотерапии на предотвращение СД1 у младенцев с высокой степенью генетического риска (исследование *Pre-Point*) [38].

## ВТОРИЧНАЯ ПРОФИЛАКТИКА

В исследованиях по вторичной профилактике вмешательство происходит после появления островкового аутоиммунитета и до манифестации клинического заболевания.

- В ходе испытаний ENDIT (*European Nicotinamide Diabetes Intervention Trial* — Европейские испытания применения никотирамида при диабете) выяснилось, что никотирамид не помогает отдалить сроки манифестации СД1 или предотвратить ее у детей, относящихся к группе высокого риска, в связи с диабетом у родственников первой степени родства [39].
- В исследованиях по профилактике диабета (*Health Diabetes Prevention Trials* — DPT) Национального института здравоохранения

нения было показано, что ни подкожное введение низких доз инсулина, ни оральная инсулинотерапия не помогают ни отдалить сроки дебюта СД1, ни предотвратить его у детей из группы высокого и среднего риска, связанного с диабетом у родственников первой степени родства соответственно [11, 40]. Однако при апостериорном анализе выяснилось, что у детей с высокими титрами аутоантител к инсулину оральная инсулинотерапия помогала замедлить развитие СД1 (на 4,5 года) [40]. Это наблюдение сейчас проспективно проверяется в рамках испытания оральной инсулинотерапии, проводимого *TrialNet* [41].

- Среди проводимых в настоящий момент исследований по вторичной профилактике — испытания моноклональных анти-CD3-антител (теплизумаб<sup>®</sup>), а также CTLA-4 Ig (абатацепта), модулирующего костимуляцию и прерывающего полную активацию Т-клеток для предотвращения СД у родственников, подверженных риску заболевания СД1 (оба испытания проводятся *TrialNet*). Кроме того, проводятся испытание австралийского интраназального инсулина (INIT II) [42, 43] и пилотное испытание CoRD [44].

На настоящий момент не существует вмешательства с доказанной эффективностью в предотвращении или отсрочке клинической манифестации СД1. Именно поэтому ни скрининг какой-либо популяции, ни вмешательство в доклинической фазе не должны проводиться вне контекста конкретных исследований [7]. Лица с положительными результатами скрининга на генетические или иммунологические маркеры СД1 должны иметь доступ к консультациям и необходимой информации относительно исследований.

## МАНИФЕСТАЦИЯ САХАРНОГО ДИАБЕТА 1-го ТИПА

Проспективное динамическое наблюдение обследуемых из групп высокого риска показало, что диагноз СД1 в большинстве случаев может ставиться лицам без клинической симптоматики (например, на стадии III) [11] и что риск ДКА у них снижен [45].

Диагноз просто поставить ребенку с наличием в анамнезе нарастающей полиурии, полидипсии и снижения массы тела в течение 2–6 нед (стадия IV). При этом, если не будет рассмотрена возможность наличия у обследуемого СД или атипичного течения заболевания, это может привести к поздней постановке диагноза и увеличению риска кетоацидоза [46].

У некоторых детей отмечается быстрое появление симптомов, и ДКА развивается в течение нескольких дней; у других симптомы могут появ-

латься медленно, на протяжении нескольких месяцев. Клинические проявления СД могут быть разными — от не требующих немедленного вмешательства до тяжелого обезвоживания, шока и ДКА (табл. 2.1).

Таблица 2.1

### Клинические характеристики сахарного диабета 1-го типа на момент диагностики

- Признаки, при которых нет необходимости в неотложных мерах.  
Недавнее появление энуреза у ребенка, уже приученного к туалету, которое может быть неверно диагностировано как проявление инфекции мочеполовых путей.  
Вагинальный кандидоз, особенно у девочек препубертатного возраста.  
Хроническая потеря массы тела или отсутствие увеличения массы тела у растущего ребенка.  
Раздражительность и ухудшение школьной успеваемости.  
Повторяющиеся кожные инфекции.
- Проявления, при которых необходима неотложная помощь (ДКА или гиперосмолярная гипергликемия) [47].  
Обезвоживание от средней степени до тяжелой.  
Частая рвота и в некоторых случаях боль в животе, которая может быть ошибочно принята за гастроэнтерит.  
Полиурия не прекращающаяся, несмотря на обезвоживание.  
Потеря массы тела в связи с потерей жидкости, мышечной массы и жира.  
Пылающие щеки в связи с кетоацидозом.  
Запах ацетона изо рта.  
Гипервентиляция в связи с ДКА (дыхание Куссмауля) — учащенное, глубокое, шумное дыхание, похожее на тяжелые вздохи.  
Нарушения сознания (дезориентация, полукоматозное и реже коматозное состояние).  
Шок (учащенный пульс, плохая периферическая циркуляция с периферическим цианозом).  
Гипотензия (очень слабый признак, редко встречающийся у детей с ДКА).
- Диагностические трудности, которые могут привести к поздней постановке диагноза.  
У детей очень раннего возраста может быть тяжелый кетоацидоз из-за более стремительного дебюта тяжелого инсулинодефицита [19] и из-за того, что возможность СД не была рассмотрена раньше.  
Кетоацидотическую гипервентиляцию можно ошибочно принять за признак пневмонии или астмы (эти заболевания отличаются от СД наличием кашля и одышки).  
Боль в животе, связанную с кетоацидозом, можно ошибочно принять за острый живот, в результате чего пациент будет направлен к хирургу.  
Полиурия и энурез могут быть ошибочно приняты за признаки мочеполовой инфекции.  
Полидипсия может быть ошибочно расценена как психогенная.  
Рвоту можно ошибочно принять за гастроэнтерит или сепсис.

Исследования мочи на глюкозурию и кетонурию с использованием тест-полосок, а также измерение уровня глюкозы и кетонов с помощью портативного глюкометра являются простым и чувствительным методом для исключения СД с менее типичными проявлениями. Измерение уровня ГК (глюкоза в плазме  $>11,1$  ммоль/л) подтверждает диагноз. Это измерение следует проводить в лаборатории глюкооксидазным методом, а не путем измерения содержания глюкозы в капиллярной крови.

Если у ребенка есть клиническая симптоматика СД, ему показано немедленное обращение в медицинский центр с опытом лечения этого заболевания, так как быстрая диагностика СД у детей и безотлагательное начало лечения важны для профилактики стремительного развития кетоацидоза. Тяжелый кетоацидоз без лечения фатален. Показано немедленное лечение и оказание специализированной помощи (см. главу 10 «Диабетический кетоацидоз») [47]. Если СД у ребенка диагностирован в доклинической фазе (например, на стадии III), при уровне HbA1c более 6,5% рекомендуется начать инсулинотерапию.

## **ДИФФЕРЕНЦИАЦИЯ САХАРНОГО ДИАБЕТА 1-го И 2-го ТИПА ПРИ УСТАНОВЛЕНИИ ДИАГНОЗА**

В пользу СД2, в отличие от СД1, свидетельствуют следующие особенности (см. также главу 3 «Сахарный диабет 2-го типа у детей и подростков» [48]):

- избыточная масса тела или ожирение;
- возраст старше 10 лет;
- отягощенная наследственность по СД2;
- черный акантоз (*acanthosis nigricans*);
- принадлежность к расовой или этнической группе высокого риска;
- неопределяемые аутоантитела к островковым клеткам поджелудочной железы;
- повышенный уровень С-пептида (в острой фазе заболевания измерение С-пептида проводить не рекомендуется в связи с тем, что уровни инсулина или С-пептида при СД 1-го и 2-го типа часто сходны в течение первого года после постановки диагноза).

В результате эпидемии избыточной массы тела во многих странах до трети детей на момент постановки диагноза СД1 имеют избыточную массу тела или страдают ожирением [49, 50] с сопутствующей инсулинорезистентностью. Наличие антител к островковым клеткам является подтверждением диагноза СД1 и указывает на необходимость инсулинотерапии.

## ЧАСТИЧНАЯ РЕМИССИЯ, ИЛИ ФАЗА «МЕДОВОГО МЕСЯЦА», ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ 1-го ТИПА

Примерно у 80% детей и подростков потребность в инсулине временно снижается после начала инсулинотерапии [51]. Считается, что это связано с частичным восстановлением  $\beta$ -клеток из-за увеличения секреции инсулина и улучшения периферической чувствительности к нему [52].

Фазой частичной ремиссии можно считать состояние, при котором пациенту требуется менее 0,5 ЕД инсулина на килограмм массы тела в день при уровне HbA1c менее 7% [51]. Недавно было предложено принять в качестве более конкретной меры ремиссии уровень HbA1c, скорректированный в соответствии с дозой инсулина, который вычисляется по формуле:  $\text{HbA1c (\%)} + 4 \times [\text{доза инсулина в ЕД}/(\text{кг} \times 24 \text{ ч})]$  [53, 54].

Фаза частичной ремиссии может начаться в течение нескольких дней или недель после начала инсулинотерапии и длиться недели и даже годы. Во время этой фазы уровень ГК часто остается стабильным в пределах нормальных показателей, несмотря на колебания в диете и физической активности. При наличии кетоацидоза на момент выявления заболевания [55] и при дебюте СД в раннем возрасте вероятность наступления ремиссии уменьшается [53, 56].

Интенсивная терапия ведет к улучшению метаболического контроля и сокращению потребности в инсулине [57]. Возможное транзитное воздействие интенсивной терапии на функцию  $\beta$ -клеток в дальнейшем не сохраняется [58]. Тем не менее при сохранении функции  $\beta$ -клеток уменьшается риск сосудистых осложнений и тяжелой гипогликемии [57, 59]. У большинства пациентов с недавно дебютировавшим СД1 функция  $\beta$ -клеток может частично сохраняться в течение нескольких десятилетий после постановки диагноза [60, 61].

Существует международная сеть по испытанию различных методов вмешательства, направленных на сохранение функции  $\beta$ -клеток с момента постановки диагноза [62]. Иммуномодуляционную терапию проводят с помощью теплизумаба<sup>®</sup> [63], абатацепта [64, 65] и ритуксимаба — моноклональных антител анти-CD20. Все они могут на некоторое время отсрочить потерю  $\beta$ -клеточной функции после диагностирования у пациента недавно дебютировавшего СД [66]; это также относится к детям и подросткам [67]. Комбинированная иммунотерапия путем немиелоаблятивной трансплантации аутологичных гематопозитических стволовых клеток оказалась наиболее успешным методом восстановления функции  $\beta$ -клеток в краткосрочной перспективе [68]. Однако ввиду значительного риска этого вида терапии продолжается

поиск других методов комбинированной терапии, с более приемлемой степенью риска (например, изучается воздействие антитимоцитарного глобулина и гранулоцитарного колониестимулирующего фактора). Терапия с использованием антигенов оказалась менее успешной, за исключением варибельного повышения уровня С-пептида у взрослых, получавших DiaPer277 — пептид, полученный из белка теплового шока 60 [69–72], и у проходивших лечение декарбоксилазой глутаминовой кислоты (*Gad alum*) [71, 72]. Клеточная терапия, в том числе инфузия аутологичных расширенных регуляторных Т-клеток и пуповинной крови [73], хорошо переносится пациентами и продолжает изучаться, но на настоящий момент не продемонстрировала положительных результатов в сохранении функции  $\beta$ -клеток. Противовоспалительные средства и агонисты глюкагоноподобного пептида-1 (ГПП-1), стимулирующие восстановление и регенерацию  $\beta$ -клеток, и комбинированная терапия с использованием витамина D и этанерцепта также потенциально могут иметь положительный эффект. В конечном итоге наиболее эффективным, скорее всего, окажется комбинированный подход [74, 75].

Пациентам с СД1 и их родителям важно объяснить, что фаза ремиссии имеет транзитный характер и не означает полного излечения. На сегодняшний день нет ни одного средства, восстанавливающего функцию  $\beta$ -клеток на продолжительный период времени.

## **ХРОНИЧЕСКАЯ ФАЗА ПОЖИЗНЕННОЙ ЗАВИСИМОСТИ ОТ ИНСУЛИНА**

Переход из фазы частичной ремиссии в хроническую фазу пожизненной зависимости от экзогенного инсулина обычно характеризуется постепенным снижением остаточной функции  $\beta$ -клеток. Однако ультрасовременные методы измерения уровня С-пептида показывают, что эндогенная секреция инсулина в некотором объеме продолжает иметь место в течение долгого времени у до 75% пациентов [61]. В настоящее время терапия экзогенным инсулином остается единственной формой заместительной терапии для детей и подростков с СД1.

## **ЗАМЕЩЕНИЕ $\beta$ -КЛЕТОК ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ**

Использование менее токсичных для  $\beta$ -клеток иммуносупрессивных препаратов и улучшение технологий сбора адекватного количества жизнеспособных  $\beta$ -клеток помогло повысить успешность трансплантации островков поджелудочной железы [76, 77]. В настоящее время

трансплантация в основном используется для лечения нечувствительности к надвигающейся гипогликемии, которая не поддается лечению с использованием других методов, таких как продолжительная подкожная инфузия инсулина взрослым с СД1. Менее половины (44%) пациентов, получающих инфузии, остаются инсулинонезависимыми в течение 3 лет после трансплантации и около 25% — после 5 лет [78]. Нехватка трупного донорского материала человеческой поджелудочной железы, особенно с учетом того, что примерно половине реципиентов трансплантата требуется повторная инфузия, и тот факт, что на сегодня они нуждаются в пожизненном приеме иммуносупрессантов, ограничивают возможности применения островковой трансплантации. В связи с этим основная цель — это выращивание инкапсулированных  $\beta$ -клеток, защищенных от иммунной атаки. Прогресс в области биологии  $\beta$ -клеток и стволовых клеток позволяет надеяться на получение предшественников панкреатических эндокринных клеток человека из эмбриональных стволовых клеток человека для использования в заместительной терапии [79, 80].

## КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы не заявляли о наличии конфликта интересов.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Barrett JC, Clayton DG, Concannon P et al. Genome-wide association study and meta-analysis find that over 40 loci affect risk of type 1 diabetes. *NatGenet* 2009; 41: 703–707.
2. Noble JA, Valdes AM, Cook M, Klitz W, Thomson G, Erlich HA. The role of HLA class II genes in insulin-dependent diabetes mellitus: molecular analysis of 180 Caucasian, multiplex families. *Am J Hum Genet* 1996; 59: 1134–1148.
3. Lambert AP, Gillespie KM, Thomson G et al. Absolute risk of childhood-onset type 1 diabetes defined by human leukocyte antigen class II genotype: a population-based study in the United Kingdom. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 4037–4043.
4. Nguyen C, Varney MD, Harrison LC, Morahan G. Definition of high-risk type 1 diabetes HLA-DR and HLA-DQ types using only three single nucleotide polymorphisms. *Diabetes* 2013; 62: 2135–2140.
5. Erlich H, Valdes AM, Noble J et al. HLA DR-DQ haplotypes and genotypes and type 1 diabetes risk: analysis of the type 1 diabetes genetics consortium families. *Diabetes* 2008; 57: 1084–1092.
6. Watkins RA, Evans-Molina C, Blum JS, Dimeglio LA. Established and emerging biomarkers for the prediction of type 1 diabetes: a systematic review. *Transl Res* 2014; pii: S1931-5244(14)00078-4.

7. Aly TA, Ide A, Jahromi MM et al. Extreme genetic risk for type 1A diabetes. *Proc Natl Acad Sci USA* 2006; 103: 14074–14079.
8. Steck AK, Wong R, Wagner B et al. Effects of non-HLA gene polymorphisms on development of islet autoimmunity and type 1 diabetes in a population with high-risk HLA-DR, DQ genotypes. *Diabetes* 2012; 61: 753–758.
9. Ziegler AG, Rewers M, Simell O. et al. Seroconversion to multiple islet autoantibodies and risk of progression to diabetes in children. *JAMA* 2013; 309: 2473–2479.
10. Bonifacio E, Krumsiek J, Winkler C, Theis FJ, Ziegler AG. A strategy to find gene combinations that identify children who progress rapidly to type 1 diabetes after islet autoantibody seroconversion. *Acta Diabetol* 2014; 51: 403–411.
11. DPT-1 Study Group. Effects of insulin in relatives of patients with type 1 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2002; 346: 1685–1691.
12. Xu P, Wu Y, Zhu Y et al. Prognostic performance of metabolic indexes in predicting onset of type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2010; 33: 2508–2513.
13. Xu P, Beam CA, Cuthbertson D et al. Prognostic accuracy of immunologic and metabolic markers for type 1 diabetes in a high-risk population: receiver operating characteristic analysis. *Diabetes Care* 2012; 35: 1975–1980.
14. Gillespie KM, Bain SC, Barnett AH et al. The rising incidence of childhood type 1 diabetes and reduced contribution of high-risk HLA haplotypes. *Lancet* 2004; 364: 1699–1700.
15. Furlanos S, Varney MD, Tait BD et al. The rising incidence of type 1 diabetes is accounted for by cases with lower-risk human leukocyte antigen genotypes. *Diabetes Care* 2008; 31: 1546–1549.
16. Hermann R, Knip M, Veijola R et al. Temporal changes in the frequencies of HLA genotypes in patients with type 1 diabetes—indication of an increased environmental pressure? *Diabetologia* 2003; 46: 420–425.
17. McIntosh ED, Menser MA. A fifty-year follow-up of congenital rubella. *Lancet* 1992; 340: 414–415.
18. Takasu N, Ikema T, Komiya I, Mimura G. Forty-year observation of 280 Japanese patients with congenital rubella syndrome. *Diabetes Care* 2005; 28: 2331–2332.
19. Yeung G, Rawlinson WD, Craig ME. Enterovirus infection and type 1 diabetes mellitus – a systematic review of molecular studies. *Br Med J* 2011; 342: d35.
20. Akerblom HK, Virtanen SM, Ilonen J et al. Dietary manipulation of beta cell autoimmunity in infants at increased risk of type 1 diabetes: a pilot study. *Diabetologia* 2005; 48: 829–837.
21. Norris JM, Barriga K, Klingensmith G et al. Timing of initial cereal exposure in infancy and risk of islet autoimmunity. *JAMA* 2003; 290: 1713–1720.
22. Ziegler AG, Schmid S, Huber D, Hummel M, Bonifacio E. Early infant feeding and risk of developing type 1 diabetes-associated autoantibodies. *JAMA* 2003; 290: 1721–1728.
23. Cardwell CR, Stene LC, Ludvigsson J et al. Breastfeeding and childhood-onset type 1 diabetes: a pooled analysis of individual participant data from 43 observational studies. *Diabetes Care* 2012; 35: 2215–2225.

24. Norris JM, Yin X, Lamb MM et al. Omega-3 polyunsaturated fatty acid intake and islet autoimmunity in children at increased risk for type 1 diabetes. *JAMA* 2007; 298: 1420–1428.

25. Tizaoui K, Kaabachi W, Hamzaoui A, Hamzaoui K. Contribution of VDR polymorphisms to type 1 diabetes susceptibility: systematic review of case-control studies and meta-analysis. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2014; 143C: 240–249.

26. Simpson M, Brady H, Yin X et al. No association of vitamin D intake or 25-hydroxyvitamin D levels in childhood with risk of islet autoimmunity and type 1 diabetes: the Diabetes Autoimmunity Study in the Young (DAISY). *Diabetologia* 2011; 54: 2779–2788.

27. Raab J, Giannopoulou EZ, Schneider S et al. Prevalence of vitamin D deficiency in pre-type 1 diabetes and its association with disease progression. *Diabetologia* 2014; 57: 902–908.

28. Couper JJ, Beresford S, Hirte C et al. Weight gain in early life predicts risk of islet autoimmunity in children with a first-degree relative with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2009; 32: 94–99.

29. Furlanos S, Narendran P, Byrnes GB, Colman PG, Harrison LC. Insulin resistance is a risk factor for progression to type 1 diabetes. *Diabetologia* 2004; 47: 1661–1667.

30. Group TS. The Environmental Determinants of Diabetes in the Young (TEDDY) Study. *Ann N Y Acad Sci* 2008; 1150: 1–13.

31. Penno MA, Couper JJ, Graig ME et al. Environmental determinants of islet autoimmunity (ENDIA): a pregnancy to early life cohort study in children at-risk of type 1 diabetes. *BMC Pediatr* 2013; 13: 124.

32. Hummel S, Pflüger M, Hummel M, Bonifacio E, Ziegler AG. Primary dietary intervention study to reduce the risk of islet autoimmunity in children at increased risk for type 1 diabetes: the BABYDIET study. *Diabetes Care* 2011; 34: 1301–1305.

33. Vaarala O, Ilonen J, Ruohtula T et al. Removal of bovine insulin from cow's milk formula and early initiation of beta-cell autoimmunity in the FINDIA Pilot Study. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2012; 166: 608–614.

34. Knip M, Virtanen SM, Seppa K et al. Dietary intervention in infancy and later signs of beta-cell autoimmunity. *N Engl J Med* 2010; 363: 1900–1908.

35. TRIGR Study Group, Akerblom HK, Krischer J et al. The Trial to Reduce IDDM in the Genetically at Risk (TRIGR) study: recruitment, intervention and follow-up. *Diabetologia* 2011; 54: 627–633.

36. Knip M, Akerblom HK, Becker D et al. Hydrolyzed infant formula and early  $\beta$ -cell autoimmunity: a randomized clinical trial. *JAMA* 2014; 311: 2279–2287.

37. Chase HP, Lescheck E, Rafkin-Mervis L et al. Nutritional intervention to prevent (NIP) type 1 diabetes: a pilot trial. *Infant Child Adolesc Nutr* 2009; 1: 98–107.

38. Achenbach P, Barker J, Bonifacio E, Group P-PS. Modulating the natural history of type 1 diabetes in children at high genetic risk by mucosal insulin immunization. *Curr Diab Rep* 2008; 8: 87–93.

39. Gale EA, Bingley PJ, Emmett CL, Collier T. European nicotinamide diabetes intervention trial G. European Nicotinamide Diabetes Intervention Trial (ENDIT): a

randomised controlled trial of intervention before the onset of type 1 diabetes. *Lancet* 2004; 363: 925–931.

40. Skyler JS, Krischer JP, Wolfsdorf J et al. Effects of oral insulin in relatives of patients with type 1 diabetes: the diabetes prevention trial–type 1. *Diabetes Care* 2005; 28: 1068–1076.

41. Skyler JS. Update on worldwide efforts to prevent type 1 diabetes. *Ann N Y Acad Sci* 2008; 1150: 190–196.

42. Furlanos S, Perry C, Gellert SA et al. Evidence that nasal insulin induces immune tolerance to insulin in adults with autoimmune diabetes. *Diabetes* 2011; 60: 1237–1245.

43. Harrison LC, Honeyman MC, Steele CE et al. Pancreatic beta-cell function and immune responses to insulin after administration of intranasal insulin to humans at risk for type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2004; 27: 2348–2355.

44. Han MX, Craig ME. Research using autologous cord blood - time for a policy change. *Med J Aust* 2013; 203: 199: 288–299.

45. Elding Larsson H, Vehik K, Bell R et al. Reduced prevalence of diabetic keto-acidosis at diagnosis of type 1 diabetes in young children participating in longitudinal follow-up. *Diabetes Care* 2011; 34: 2347–2352.

46. Usher-Smith JA, Thompson MJ, Sharp SJ, Walter FM. Factors associated with the presence of diabetic ketoacidosis at diagnosis of diabetes in children and young adults: a systematic review. *BMJ* 2011; 343: d4092.

47. Wolfsdorf J, Craig ME, Daneman D et al. Diabetic ketoacidosis in children and adolescents with diabetes. *Pediatr Diabetes* 2009; 10 (Suppl. 12): 118–133.

48. Zeitler P, Fu J, Tandon N, Nadeau K, Urakami T, Bartlett T, et al. Type 2 diabetes in the child and adolescent. *Pediatric Diabetes*.

49. Kapellen TM, Gausche R, Dost A et al. Children and adolescents with type 1 diabetes in Germany are more overweight than healthy controls: results comparing DPV database and CrescNet database. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2014; 27: 209–214.

50. Islam ST, Abraham A, Donaghue KC et al. Plateau of adiposity in Australian children diagnosed with type 1 diabetes: a 20-year study. *Diabet Med* 2014; 31: 686–690.

51. Lombardo F, Valenzise M, Wasniewska M et al. Twoyear prospective evaluation of the factors affecting honeymoon frequency and duration in children with insulin dependent diabetes mellitus: the key-role of age at diagnosis. *Diabetes Nutr Metab* 2002; 15: 246–251.

52. Akirav E, Kushner JA, Herold KC. Beta-cell mass and type 1 diabetes: going, going, gone? *Diabetes* 2008; 57: 2883–2888.

53. Mortensen HB, Hougaard P, Swift P et al. New definition for the partial remission period in children and adolescents with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2009; 32: 1384–1390.

54. Neylon OM, White M, O Connell MA, Cameron FJ. Insulin-dose-adjusted HbA1c-defined partial remission phase in a paediatric population—when is the honeymoon over? *Diabet Med* 2013; 30: 627–628.

55. Böber E, Dündar B, Büyükgöbüz A. Partial remission phase and metabolic control in type 1 diabetes mellitus in children and adolescents. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2001; 14: 435–441.

56. Bowden SA, Duck MM, Hoffman RP. Young children (<5 yr) and adolescents (>12 yr) with type 1 diabetes mellitus have low rate of partial remission: diabetic ketoacidosis is an important risk factor. *Pediatr Diabetes* 2008; 9: 197–201.
57. DCCT. Effect of intensive therapy on residual beta-cell function in patients with type 1 diabetes in the diabetes control and complications trial. A randomized, controlled trial. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. *Ann Intern Med* 1998; 128: 517–523.
58. Buckingham B, Beck RW, Ruedy KJ et al. Effectiveness of early intensive therapy on  $\beta$ -cell preservation in type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2013; 36: 4030–4035.
59. Steffes MW, Sibley S, Jackson M, Thomas W. Betacell function and the development of diabetes-related complications in the diabetes control and complications trial. *Diabetes Care* 2003; 26: 832–836.
60. Greenbaum CJ, Beam CA, Boulware D et al. Fall in C-peptide during first 2 years from diagnosis: evidence of at least two distinct phases from composite Type 1 Diabetes TrialNet data. *Diabetes* 2012; 61: 2066–2073.
61. Oram RA, Jones AG, Besser RE et al. The majority of patients with long-duration type 1 diabetes are insulin microsecretors and have functioning beta cells. *Diabetologia* 2014; 57: 187–191.
62. Skyler JS, Greenbaum CJ, Lachin JM et al. Type 1 Diabetes TrialNet—an international collaborative clinical trials network. *Ann N Y Acad Sci* 2008; 1150: 14–24.
63. Vudattu NK, Herold KC. Treatment of new onset type 1 diabetes with teplizumab: successes and pitfalls in development. *Expert Opin Biol Ther* 2014; 14: 377–385.
64. Orban T, Bundy B, Becker DJ et al. Co-stimulation modulation with abatacept in patients with recent-onset type 1 diabetes: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2011; 378: 412–419.
65. Orban T, Bundy B, Becker DJ et al. Costimulation modulation with abatacept in patients with recent-onset type 1 diabetes: follow-up 1 year after cessation of treatment. *Diabetes Care* 2014; 37: 1069–1075.
66. Pescovitz MD, Greenbaum CJ, Bundy B et al. B-lymphocyte depletion with rituximab and  $\beta$ -cell function: two-year results. *Diabetes Care* 2014; 37: 453–459.
67. Hagopian W, Ferry RJ, Sherry N et al. Teplizumab preserves C-peptide in recent-onset type 1 diabetes: twoyear results from the randomized, placebo-controlled Protégé trial. *Diabetes* 2013; 62: 3901–3908.
68. Couri CE, Oliveira MC, Stracieri AB et al. C-peptide levels and insulin independence following autologous nonmyeloablative hematopoietic stem cell transplantation in newly diagnosed type 1 diabetes mellitus. *JAMA* 2009; 301: 1573–1579.
69. Raz I, Ziegler AG, Linn T et al. Treatment of recentonset type 1 diabetic patients with DiaPep277: results of a double-blind, placebo-controlled, randomized phase 3 trial. *Diabetes Care* 2014; 37: 1392–1400.
70. Buzzetti R, Cernea S, Petrone A et al. C-peptide response and HLA genotypes in subjects with recentonset type 1 diabetes after immunotherapy with DiaPep277: an exploratory study. *Diabetes* 2011; 60: 3067–3072.
71. Ludvigsson J, Faresjo M, Hjorth M et al. GAD treatment and insulin secretion in recent-onset type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 359: 1909–1920.

72. Ludvigsson J, Chéramy M, Axelsson S et al. GADtreatment of children and adolescents with recent-onset Type 1 diabetes preserves residual insulin secretion after 30 months. *Diabetes Metab Res Rev* 2014; 30: 405–414.

73. Haller MJ, Wasserfall CH, Hulme MA et al. Autologous umbilical cord blood transfusion in young children with type 1 diabetes fails to preserve C-peptide. *Diabetes Care* 2011; 34: 2567–2569.

74. Brooks-Worrell B, Palmer JP. Prevention versus intervention of type 1 diabetes. *Clin Immunol* 2013; 149: 332–338.

75. Ludvigsson J. Combination therapy for preservation of beta cell function in type 1 diabetes: new attitudes and strategies are needed!. *Immunol Lett* 2014; 159: 30–35.

76. Shapiro AM, Lakey JR, Ryan EA et al. Islet transplantation in seven patients with type 1 diabetes mellitus using a glucocorticoid-free immunosuppressive regimen. *N Engl J Med* 2000; 343: 230–238.

77. Ryan EA, Paty BW, Senior PA et al. Five-year followup after clinical islet transplantation. *Diabetes* 2005; 54: 2060–2069.

78. Barton FB, Rickels MR, Alejandro R et al. Improvement in outcomes of clinical islet transplantation: 1999–2010. *Diabetes Care* 2012; 35: 1436–1445.

79. Bouwens L, Houbracken I, Mfopou JK. The use of stem cells for pancreatic regeneration in diabetes mellitus. *Nat Rev Endocrinol* 2013; 9: 598–606.

80. Chhabra P, Brayman KL. Stem cell therapy to cure type 1 diabetes: from hype to hope. *Stem Cells Transl Med* 2013; 2: 328–336.

## **САХАРНЫЙ ДИАБЕТ 2-го ТИПА У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ**

---

Zeitler P., Fu J., Tandon N., Nadeau K., Urakami T., Bartlett T., Maahs D. Type 2 diabetes in the child and adolescent.

*Pediatric Diabetes* 2014; 15 (Suppl. 20): 26–46.

**Phil Zeitler<sup>a</sup>, Junfen Fu<sup>b</sup>, Nikhil Tandon<sup>c</sup>, Kristen Nadeau<sup>a</sup>, Tatsuhiko Urakami<sup>d</sup>, Timothy Barrett<sup>e</sup> and David Maahs<sup>f</sup>**

<sup>a</sup>The Children's Hospital Colorado, Aurora, CO, USA; <sup>b</sup>The Children's Hospital, Zhejiang University School of Medicine, Hangzhou, China; <sup>c</sup>All India Institute of Medical Sciences, New Delhi, India; <sup>d</sup>Nihon University School of Medicine, Tokyo, Japan; <sup>e</sup>Birmingham Children's Hospital, Birmingham, UK and The Barbara Davis Center for Childhood Diabetes, Aurora, CO, USA

Ключевые слова: руководство – ISPAD – сахарный диабет 2-го типа

Ответственный автор: Phil Zeitler,  
The Children's Hospital Colorado,  
Aurora, CO  
USA.

Tel: 720-777-6128;

fax: 720-777-7301;

e-mail: philip.zeitler@childrenscolorado.org

Редакторы «Консенсуса ISPAD по клинической практике» 2014 г. (ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2014 Compendium): Carlo Acerini, Carine de Beaufort, Maria Craig, David Maahs, Ragnar Hanas.

Эта статья – глава из «Консенсуса ISPAD по клинической практике» 2014 г. Полный текст «Консенсуса...» можно бесплатно скачать на сайте: [www.ispad.org](http://www.ispad.org). Система уровней достоверности доказательств идентична системе, используемой Американской диабетологической ассоциацией. См. стр. 3 в *Pediatric Diabetes* 2014; 15 (Suppl. 20): 1–3.

## АННОТАЦИЯ И РЕКОМЕНДАЦИИ

### СКРИНИНГ ЮНОШЕЙ И ДЕВУШЕК ИЗ ГРУППЫ РИСКА РАЗВИТИЯ САХАРНОГО ДИАБЕТА 2-го ТИПА

- Недиагностированный СД2 крайне редко встречается у подростков (А).
- Всеобщий скрининг подростков, страдающих ожирением, вряд ли будет оправдан для большинства популяций с точки зрения затрат (Е).
  - Скрининг японских подростков на уровень глюкозы в моче — отдельный случай, в котором затраты, вероятно, оправданы.
- Клинические анализы на дисгликемию у страдающих ожирением подростков из группы риска следует проводить в рамках клинического наблюдения за сопутствующими ожирению состояниями [неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП), повышенным уровнем триглицеридов, повышенным артериальным давлением (АД)], встречающимися чаще, чем дисгликемия (Е).

### ДИАГНОСТИКА И ОПРЕДЕЛЕНИЕ ТИПА САХАРНОГО ДИАБЕТА

- СД2 у подростков должен диагностироваться с помощью критериев, принятых Американской диабетической ассоциацией (Е).
  - Диагноз может ставиться на основании уровня глюкозы натощак, глюкозы через 2 ч после нагрузки или HbA1c.
  - При отсутствии симптомов анализ следует повторить в другой день.
  - Клиницисты должны знать слабые места каждого из используемых диагностических анализов.
- Анализ на аутоантитела рекомендуется брать у каждого ребенка с клиническим диагнозом СД2 в связи с большой распространенностью островкового аутоиммунитета при типичном с точки зрения других проявлений СД2 (Е).
  - Дети препубертатного возраста даже при ожирении редко страдают СД2 (А).
  - Наличие антител указывает на диагноз СД1 и необходимость более раннего начала инсулинотерапии (А).
  - Наличие антител указывает на необходимость поиска сопутствующих иммунных нарушений (А).
- Анализ на диабетические аутоантитела рекомендуется проводить, если у ребенка пубертатного возраста избыточная масса тела или ожирение и клиническая картина СД1 (А).

- Наличие клинически значимых осложнений и сопутствующих заболеваний должно оцениваться во время постановки диагноза (А).
  - Во время постановки диагноза следует измерить уровень триглицеридов и ферментов печени для того, чтобы исключить клинически значимые нарушения в острой форме (Е).
  - Во время постановки диагноза следует измерить соотношение альбумина и креатинина в моче.
  - Во время постановки диагноза следует проверить пациента на наличие обструктивного ночного апноэ, беременности и депрессии (Е).

### СТАРТОВАЯ ТЕРАПИЯ

- С момента постановки диагноза СД2 пациенту необходимо внести изменения в свой образ жизни (Е).
- Стартовая лекарственная терапия подростка с СД2 должна включать метформин и инсулин по отдельности или в сочетании (А).
- Стартовая терапия зависит от симптомов и тяжести гипергликемии, а также от наличия или отсутствия кетоза/кетацидоза (Е).
  - Состояние пациентов, у которых есть симптомы, может стремительно ухудшиться, независимо от того, к какому типу СД будет в конечном итоге отнесено их заболевание, и они нуждаются в срочной оценке своего состояния и назначении соответствующего лечения (Е).
  - Метаболически стабильным пациентам (с HbA1c <9% и без симптомов) в качестве стартовой следует назначать монотерапию метформином (А).
    - I. Начинать с 500 мг в сутки в течение 7 дней. Титровать дозу по 500 мг один раз в неделю в течение 3–4 нед до максимальной дозы 1000 мг 2 раза в сутки (можно использовать метформин замедленного высвобождения).
  - Метаболически нестабильным пациентам необходим инсулин (А).
    - I. Нейтральный протамин Хагедорна (НПХ-инсулин) или базальный инсулин 1 раз в день (стартовая доза 0,25–0,5 ЕД/кг) часто эффективен для достижения метаболического контроля.
    - II. Лечение метформином можно начинать одновременно с инсулинотерапией, если у пациента нет ацидоза.
    - III. Переход к монотерапии метформином обычно можно осуществить в течение 2–6 нед.

- Целью стартовой терапии должен быть уровень HbA1c менее 6,5% (B).
- Пациент должен регулярно самостоятельно проверять уровень ГК. Частота контроля определяется индивидуально на основании степени гликемического контроля и доступных ресурсов (E).

### **ДАЛЬНЕЙШАЯ ТЕРАПИЯ**

- Если за 3–4 мес монотерапии метформином не удастся достичь показателя HbA1c менее 6,5%, настоятельно рекомендуется добавить базальный инсулин (A).
- Если применение комбинации метформина и базального инсулина (до 1,2 ЕД/кг) также не помогает достичь указанной цели, следует начать прием прандиального инсулина и титровать его дозу так, чтобы достичь показателя HbA1c менее 6,5% (B).
- Использование других лекарственных средств изучено слабо, и в основном эти средства не одобрены для данной популяции (E).

### **ОЦЕНКА СОСТОЯНИЯ И ВЕДЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ С СОПУТСТВУЮЩИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ И ОСЛОЖНЕНИЯМИ**

На момент постановки диагноза следует определить соотношение альбумина и креатинина в моче и затем делать это ежегодно (A).

I. Повышенный уровень соотношения альбумина и креатинина должен быть подтвержден на 2–3 образцах.

При подтверждении повышенного соотношения альбумина и креатинина в моче необходимо начать терапию ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) с титрованием дозы каждые 3 мес до достижения нормального соотношения (A).

АД следует измерять при каждом посещении врача с использованием стандартизированных методов измерения АД у детей (A).

I. При повышении АД следует измерить его еще 2 раза в разные дни для подтверждения.

II. Гипертензия диагностируется при среднем систолическом или диастолическом АД более 95-го перцентиля для соответствующего возраста, пола и роста, а высокое нормальное АД находится в промежутке от 90-го до 95-го перцентиля.

Стартовая терапия должна заключаться в снижении массы тела, уменьшении потребления соли и увеличении физической активности (E).

Если АД остается на уровне выше 95-го перцентиля по истечении 6 мес, следует назначить пациенту ингибитор АПФ с титрованием дозы так, чтобы АД опустилось ниже 90-го перцентиля (А).

I. Если ингибитор АПФ плохо переносится из-за побочных эффектов, можно назначить блокатор рецепторов ангиотензина, блокатор каналов кальция или диуретик (Е).

II. Если гипертензия не поддается коррекции одним средством, может потребоваться комбинированная терапия (Е).

Анализ на дислипидемию следует повторить вскоре после постановки диагноза, когда будет достигнут гликемический контроль, и затем повторять ежегодно (А).

### **Холестерин**

I. Целевые уровни:

Холестерин липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) менее 100 мг/дл (2,6 ммоль/л).

Холестерин ЛПВП более 35 мг/дл (0,91 ммоль/л).

Триглицериды менее 150 мг/дл (1,7 ммоль/л).

II. Если уровень холестерина ЛПНП превышает целевой, необходим максимальный контроль за уровнем глюкозы и получение рекомендаций по правильному питанию согласно второму этапу диеты, разработанной Американской ассоциацией кардиологов (*American Heart Association* — АНА).

Через 6 мес следует снова проверить содержание липидов в крови натошак.

III. Если при повторном анализе уровень холестерина ЛПНП более 130 мг/дл, следует начать медикаментозное лечение с целью достичь уровня менее 130 мг/дл, в идеале — менее 100 мг/дл (Е).

IV. Терапия статинами продемонстрировала свою безопасность и эффективность (А).

### **Триглицериды**

I. Если уровень триглицеридов натошак более 400 мг/дл или не натошак более 1000 мг/дл, следует начать медикаментозное лечение с целью достичь уровня менее 400 мг/дл натошак (для снижения риска панкреатита) (Е).

II. Фибраты — категория препаратов выбора при гипертриглицеридемии с доказанной безопасностью и эффективностью (А).

Обследование на наличие ретинопатии следует проводить во время постановки диагноза и впоследствии ежегодно (А).

Обследование на наличие НАЖБП следует проводить во время постановки диагноза и впоследствии ежегодно (А).

Если уровень ферментов печени остается повышенным, несмотря на потерю массы тела и достижение гликемического контроля, пациента следует направить к гастроэнтерологу (Е).

Пациента следует проверить на нарушения менструального цикла, гипертоническую болезнь, депрессию и обструктивное апноэ сна (ОАС) во время постановки диагноза и впоследствии делать это регулярно (Е).

На момент постановки диагноза и впоследствии регулярно следует проверять, курит ли пациент и принимает ли алкоголь (Е).

## ВВЕДЕНИЕ

СД2 у детей и подростков (СД2 с дебютом в молодом возрасте) становится все более значимой проблемой общественного здравоохранения во всем мире [1–17] с уникальными характеристиками и демографическими признаками в разных странах.

Вследствие того что эта проблема возникла в данной возрастной группе достаточно недавно, база имеющихся доказательств ограничена, с чем связаны уникальные трудности постановки диагноза, ведения заболевания и мониторинга больных.

Проблема нехватки доказательств осложняется еще и различиями в характеристиках и проявлениях этого заболевания и в подходах к лечению в развитых и развивающихся странах. В 2009 г. ISPAD разработало руководство по диагностике СД2 и ведению пациентов детского и подросткового возраста [18]. С момента публикации этого руководства было разработано и проведено несколько важных исследований, вносящих существенный вклад в понимание СД2. В этой главе рассмотрены диагноз и манифестация СД2, классификация типов СД, стартовое и последующее лечение, мониторинг и оценка, а также лечение сопутствующих заболеваний и осложнений.

## ОПРЕДЕЛЕНИЕ, КЛАССИФИКАЦИЯ И ХАРАКТЕРИСТИКИ САХАРНОГО ДИАБЕТА 2-го ТИПА С ДЕБЮТОМ В МОЛОДОМ ВОЗРАСТЕ

СД2 развивается, когда секреция инсулина не адекватна растущей потребности в нем, которая возникает при инсулинорезистентности, что ведет к сравнительному дефициту инсулина [19]. Обычно СД2 связан с другими обменными нарушениями, характерными для инсулинорезистентности [такими как дислипидемия, гипертонзия, синдром поликистозных яичников (СПКЯ) и жировая болезнь печени]

[20]. В отличие от СД1, в случае СД2 неизвестен какой-то конкретный аутоиммунный процесс, ведущий к неадекватной секреции инсулина [20], а неадекватная секреция инсулина, по-видимому, происходит по разным для разных людей причинам, которые могут быть связаны с генетикой, окружающей средой и обменом веществ. Секреция инсулина зависит от статуса и длительности заболевания и может варьировать от отсроченной, но значительно повышенной реакции на нагрузку глюкозой, до абсолютно подавленной [19]. У взрослых с клинической симптоматикой отмечается 50% снижение секреции инсулина к моменту постановки диагноза, и в течение нескольких лет они могут стать инсулинозависимыми [21]. Недавно полученные данные исследования «Возможности лечения СД2 у подростков и молодежи» (*Treatment Options for T2DM in Adolescents and Youth – TODAY*) свидетельствуют о том, что угасание секреции инсулина происходит даже быстрее, когда Т2Д впервые манифестирует в подростковом возрасте [22, 23].

Диагностику СД2 следует проводить в два этапа: подтверждение наличия СД и определение его типа. Критерии и классификация СД более подробно представлены в «Консенсусе ISPAD по клинической практике: определение, эпидемиология и классификация СД» [24]. Диагностические критерии СД основаны на измерении гликемии и наличии симптомов [25]. Есть четыре стандартных способа диагностики СД, и результаты каждого из них при отсутствии однозначных симптомов гипергликемии должны подтверждаться в другой день одним из четырех перечисленных ниже методов.

Диагноз СД ставится, если:

- уровень глюкозы в плазме натощак  $\geq 7,0$  ммоль/л (126 мг/дл);
- уровень постнагрузочной глюкозы в плазме более 11,1 ммоль/л (200 мг/дл).
  - 1,75 г/кг (максимум 75 г) безводной глюкозы, растворенной в воде;
- есть симптомы СД и при случайном определении уровень глюкозы в плазме  $\geq 200$  мг/дл (11,1 ммоль/л).
  - Случайное определение — это определение уровня глюкозы в любое время дня без учета времени, прошедшего с момента последнего приема пищи.
  - Симптомы СД включают полиурию, полидипсию, ноктурию и снижение массы тела по непонятным причинам;
- HbA1c более 6,5%.
  - Необходимо использовать лабораторную методологию, соответствующую стандартам «Испытаний по контролю за

диабетом и его осложнениями» (DCCT) и сертифицированную Национальной программой стандартизации анализов на гликогемоглобин;

- при отсутствии симптомов случайно выявленная или выявленная при состоянии острого физиологического стресса гипергликемия может быть транзиторной и не должна расцениваться как диагностический признак СД;
- результаты исследований свидетельствуют о возможной невоспроизводимости результатов ПГТТ у подростков, страдающих ожирением, — при проведении повторных ПГТТ через несколько недель конкорданс результатов составляет около 30% [26];
- несмотря на то что HbA1c принят Американской диабетической ассоциацией в качестве критерия для диагностики СД у взрослых, его использование по-прежнему вызывает вопросы, поскольку с его помощью выделяется популяция, не полностью пересекающаяся с популяцией, выделяемой по критериям уровня глюкозы натощак и после нагрузки [27]. При этом с помощью уровня HbA1c более 6,5% можно предсказать риск ретинопатии так же точно, как и с помощью уровня глюкозы. Однако надежность использования HbA1c в качестве диагностического критерия у детей не доказана, и опираться только на HbA1c при диагностике следует с большой осторожностью.

После того как диагноз СД установлен, рекомендуется провести анализ на аутоантитела. Это нужно всем детям с клиническим диагнозом СД2 в связи с высокой распространенностью островкового аутоиммунитета у пациентов с типичным во всех остальных отношениях, клинически выявленным СД2. Результаты исследований показывают, что аутоантитела присутствуют у 10–20% пациентов с клинически диагностированным СД2 в зависимости от расового и этнического состава популяции [21, 28–32]. Наличие антител является прогностическим фактором быстрого развития потребности в инсулине [33], а также риска аутоиммунных заболеваний. Анализ на диабетические аутоантитела рекомендуется и детям пубертатного возраста с повышенной массой тела/ожирением и клинической картиной СД1 (потерей массы тела, кетозом/кетоацидозом), так как у некоторых из них может быть СД2, и они смогут обходиться без инсулина в течение длительного периода времени при условии хорошего контроля [34].

## ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2-го ТИПА С ДЕБЮТОМ В МОЛОДОМ ВОЗРАСТЕ

- СД2 с дебютом в молодом возрасте наиболее часто встречается в течение второго десятилетия жизни, средний возраст пациента к моменту установления диагноза составляет 13,5 лет. Это совпадает с пиком физиологической инсулинорезистентности пубертатного периода, что может привести к развитию явного СД у ранее компенсированных подростков. Соответственно у мальчиков дебют происходит в среднем на 1 год позже, чем у девочек [8, 35].
- СД2 с дебютом в молодом возрасте редко встречается до начала пубертатного периода [8, 35].
- Подростки с СД2 происходят из семей с высокой распространенностью СД2 среди родственников первой и второй степени родства [35, 36].
- СД2 встречается у представителей всех рас, но намного больше распространен среди людей неевропеоидной расы, т.е. негроидной расы, коренных североамериканцев, латиноамериканцев (особенно мексиканцев), а также представителей Азии, Южной Азии (Индийский полуостров) и коренных жителей Тихоокеанского региона. Популяционное исследование SEARCH (исследование диабета у молодежи) показало, что частота выявления СД2 у детей и подростков в США значительно отличается в зависимости от их этнической принадлежности: среди лиц 10–19 лет с СД2 6% — представители европеоидной расы, 22% — латиноамериканцы, 33% — чернокожие, 40% имеют азиатское или тихоокеанское происхождение и 76% — коренные американцы [8].
- В Гонконге 90% СД в молодом возрасте — это СД2 [10], на Тайване этот показатель составляет 50% [11], а в Японии — почти 60%.
- В США и Европе почти во всех случаях СД2 с дебютом в молодом возрасте индекс массы тела (ИМТ) выше 85-го перцентиля для соответствующего возраста и пола [35]. В Азии ситуация иная. В Японии 15% детей с СД2 не имеют ожирения [17, 37]. У половины детей с СД2 азиатско-индийского происхождения, живущих в городах, нормальная масса тела (<120% идеального показателя для соответствующего роста) [12], и у половины детей с СД2 с Тайваня нет ожирения [11].
- Среди больных СД2 в молодом возрасте соотношение мужчин и женщин составляет 1:4–1:6 у коренных североамериканцев по сравнению с 1:1 у азиатов и ливийских арабов.
- В США и Европе СД2 с дебютом в молодом возрасте в основном распространен среди представителей групп с низким социально-экономическим статусом и уровнем образования [35], тогда как в

развивающихся странах, например в Китае и Индии, дети из групп с хорошим материальным положением чаще болеют СД2, чем дети из бедных семей.

- Проявления СД2 с дебютом в молодом возрасте могут варьировать от бессимптомной гипергликемии, обнаруженной в ходе скрининга или во время диспансеризации, до кетоацидоза, который имеет место примерно у 25% пациентов [38], или гипергликемического гиперосмолярного статуса (ГГС) [39]. Эти два проявления связаны с повышенным риском осложнений и смертельного исхода при несвоевременном выявлении и отсутствии лечения.

### **АУТОИММУННЫЙ САХАРНЫЙ ДИАБЕТ 2-го ТИПА**

Некоторые авторы описывают феномен аутоиммунного СД2. Иногда его называют СД типа 1,5 или типа 3, а также двойным диабетом. Однако в последнее время становится ясно, что это нарушение правильнее рассматривать как аутоиммунный СД1 у пациентов с избыточной массой тела или ожирением и инсулинорезистентностью.

- У молодежи и взрослых в США и Европе с клинически диагностированным СД2, в том числе у многих пациентов, не получающих инсулинотерапии через год после определения диагноза, в 15–40% случаев были обнаружены аутоантитела, связанные с СД1 [28–31].
- Молодые люди с положительными результатами анализов на антитела и фенотипом СД2 значительно реже имеют избыточную массу тела, у них более низкие АД и уровень триглицеридов, более высокий уровень холестерина ЛПВП, среди них меньше женщин и представителей этнических меньшинств, чем среди пациентов с отрицательными титрами антител, схожих с ними по другим показателям [21, 28, 32].
- Функция  $\beta$ -клеток значительно снижена у молодых пациентов, имеющих СД2, что приводит к более быстрому развитию у них инсулиновой зависимости [28, 31, 32].

### **ТРУДНОСТИ ПРИ КЛАССИФИКАЦИИ**

Для дифференциальной диагностики СД1 и СД2 клиницист должен взвесить имеющуюся доказательную базу для каждого конкретного пациента. Сложности дифференциации связаны со следующим.

- По мере увеличения распространенности ожирения в детском возрасте до 30% пациентов с вновь выявленным СД1 (или моногенным диабетом) могут иметь ожирение в зависимости от распространенности ожирения в соответствующей популяции.

- У значительного числа пациентов детского возраста с СД2 на момент постановки диагноза могут отмечаться кетонурия или кетоацидоз [2].
- СД2 часто встречается в общей взрослой популяции у лиц с СД в семейном анамнезе, а в популяциях этнических меньшинств он встречается в 15% случаев или чаще, что уменьшает специфичность положительной наследственной отягощенности.
- Существует значительное совпадение результатов при измерении инсулина или С-пептида у пациентов с СД1 и СД2 в дебюте СД и примерно в течение 1 года. Это связано с фазой восстановления при аутоиммуноопосредованном СД1 (период «медового месяца») и с влиянием повышенного уровня глюкозы (глюкозотоксичностью) и свободных жирных кислот (липотоксичностью), нарушающих секрецию инсулина на момент тестирования пациентов с СД1 и СД2. Кроме того, у подростков с ожирением и СД1 в результате инсулинорезистентности и ожирения увеличивается уровень остаточного С-пептида. Таким образом, в острой фазе эти показатели практически не представляют ценности. Однако постоянное превышение уровня С-пептида границы нормы через 12–14 мес является необычным для СД1.
- Инсулинорезистентность имеет место как при СД1, так и при СД2, хотя ее патофизиология в каждом из этих случаев разная, и при СД2 резистентность обычно более тяжелая [40, 41].
- Наиболее точный способ определения СД1 — проверка на наличие диабетических антител. Однако проведение этого анализа может быть затруднено отсутствием стандартизированных наборов для анализа, высокой стоимостью, наличием неизвестных антител и разным уровнем антител при СД1 в разных этнических группах.

### **ПРЕДДИАБЕТ: ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ (НАРУШЕНИЕ ТОЛЕРАНТНОСТИ К ГЛЮКОЗЕ И ГЛИКЕМИИ НАТОЩАК)**

У некоторых людей уровень глюкозы не соответствует критериям диабета, но при этом слишком высок для нормального. ADA дала этому физиологическому состоянию название «преддиабет», подчеркивающее высокий риск его перехода в СД [25].

Диагностические критерии преддиабета

- Нарушение толерантности к глюкозе (НТГ) и нарушение гликемии натощак (НГН) — это промежуточные стадии в естественном развитии нарушенного углеводного обмена, располагающиеся между нормальным гомеостазом глюкозы, гомеостазом и диабетом.

- НТГ и НГН не являются взаимозаменяемыми терминами, так как эти состояния представляют собой две разные аномалии регуляции уровня глюкозы. НГН — это мера нарушения углеводного обмена в базальном состоянии, тогда как НТГ — это динамическая мера непереносимости углеводов после стандартизированной нагрузки глюкозой [42].
  - Люди, состояние которых соответствует критериям НТГ и НГН, могут быть эугликемичными в обычной жизни, с нормальным или близким к нормальному уровнем гликированного гемоглобина, а у людей с НТГ гипергликемия может манифестировать только при проведении ПГТТ.
  - У некоторых людей может быть повышенный уровень гликированного гемоглобина при нормальном ПГТТ, что, вероятно, свидетельствует о том, что их дневное потребление углеводов превышает стандартизированную нагрузку глюкозой.
  - У подростков, страдающих ожирением, преддиабет часто является транзиторным, и до 60% из них могут вернуться к нормальным показателям толерантности в течение 2 лет. Повышение массы тела является прогностическим фактором персистирующего преддиабета и возможности его перехода в фазу СД [43].
  - Преддиабет диагностируется при следующих показателях:
    - НГН: уровень глюкозы в плазме крови натощак — 5,6–6,9 ммоль/л (100–125 мг/дл).
    - НТГ: уровень глюкозы в плазме после нагрузки — 7,8–11,1 ммоль/л (140–199 мг/дл).
    - HbA1c — 5,8–6,4%.
- ✧ Необходимо использовать лабораторную методологию, соответствующую стандартам ДССТ и сертифицированную Национальной программой стандартизации анализов на гликогемоглобин.

## ЛЕЧЕНИЕ САХАРНОГО ДИАБЕТА 2-ГО ТИПА С ДЕБЮТОМ В МОЛОДОМ ВОЗРАСТЕ

### 1. Разница в лечении пациентов с СД1 и СД2

В связи с появлением СД2 у детей и подростков необходимо, чтобы специалисты, занимающиеся СД1 в детском возрасте, понимали большие различия в проблемах, возникающих при лечении этих двух нарушений.

- *Различия в социально-экономическом статусе.* В то время как СД1 равномерно распределен в популяции, пропорционально социально-

экономическим параметрам, СД2 в развитых странах непропорционально часто встречается в семьях с меньшими ресурсами, например, при низких уровнях дохода, у детей родителей с низким уровнем образования и худшими вариантами медицинского страхования [35]. И наоборот, в Азии и развивающихся странах СД2 непропорционально часто поражает более состоятельные слои населения.

- *Старший возраст.* СД1 развивается в детском возрасте, когда влияние родителей является определяющим, в то время как СД2 развивается чаще всего в подростковом возрасте, когда преобладает влияние сверстников.
- *Больше семейного опыта.* Только у 5% семей с ребенком, страдающим СД1, есть семейная история этого заболевания, в то время как у 75% или более семей с ребенком с СД2 есть подобный опыт. Неспособность контролировать массу тела и гликемию нередко встречается в таких семьях, что приводит к развитию осложнений у членов семьи и возможному ощущению беспомощности.
- *Распространенность сопутствующих заболеваний и осложнений в ходе болезни.* В отличие от СД1, при котором осложнения развиваются через многие годы, у большинства пациентов с СД2 есть сопутствующие заболевания, такие как жировая болезнь печени, ночное апноэ и гипертензия [35] уже на момент постановки диагноза, а микро- и макрососудистые осложнения развиваются очень быстро. В связи с этим лечение сопутствующих заболеваний часто необходимо начинать одновременно с лечением дисгликемии. Для уменьшения числа осложнений может потребоваться пристальное внимание к сопутствующим заболеваниям [21, 23, 44, 45].
- *Просвещение относительно правильного образа жизни.* Просвещение всех молодых людей, страдающих СД, имеет большое значение, а для молодежи с СД2 изменение образа жизни — это доминантная составляющая терапии.

## 2. Цели в процессе лечения

- Обучение пациента методам самопомощи.
- Нормализация гликемии.
- Снижение массы тела.
- Уменьшение потребления углеводов и калорий.
- Улучшение способности переносить физические нагрузки.
- Контроль за сопутствующими заболеваниями, включая гипертензию, дислипидемию, нефропатию, нарушения сна и стеатоз печени.

3. Обучение (см. также «Клиническое руководство ISPAD по обучению по вопросам диабета» [46])

Первоначальное и последующее обучение при СД2 должно фокусироваться на изменении поведения (диете и физической активности), а также по мере необходимости на применении пероральных гипогликемических средств и инсулина. Материалы, использованные для обучения по вопросам диабета в исследовании TODAY, были специально разработаны в соответствии с возрастом и культурными особенностями североамериканских популяций и доступны на сайте TODAY: [portal.bsc.gwu.edu/web/today].

- Группа по обучению и терапии СД2 в идеале должна включать диетолога, психолога и/или социального работника, а также инструктора ЛФК [46].
- В обучении по вопросам СД2 изменение поведения, питания и физической активности играет намного более важную роль, чем в случае СД1.
- Обучение должно проводиться членами группы, имеющими опыт и знания относительно специфических пищевых, физических и психологических потребностей молодежи с СД2.
- Обучение должно проводиться с учетом особенностей культуры и возраста пациентов.
- Поскольку подростки составляют абсолютное большинство молодых людей с СД2, то руководство по лечению подростков, разработанное ISPAD, подходит для обучения молодых людей с СД2 и их родных.
- Обучение необходимо всей семье для понимания принципов лечения СД2 и того, что определяющее значение при СД2 имеет изменение образа жизни всей семьи больного.
- Специалисты, обеспечивающие медицинскую помощь, должны осознавать, что первоначальная неопределенность в диагностике типа СД может вызывать беспокойство и тревогу у пациента и его родственников. Эта тревога может быть сведена к минимуму, если специально подчеркнуть значимость нормализации глюкозного обмена с использованием любой терапии, приемлемой в данных метаболических обстоятельствах для конкретного человека вне зависимости от типа СД.

#### 4. Изменение поведения

Изменение образа жизни является краеугольным камнем лечения СД2. Медики должны инициировать программу изменения образа жизни, в том числе питания и физической активности ребенка или подростка с момента постановки диагноза СД2 [47]. Эта программа включает содействие здоровому образу жизни путем изменения поведения в отношении питания, физических упражнений, контроля за массой тела

и отказа от курения. Изменение образа жизни может иметь положительное влияние на заболеваемость диабетом у пациентов с нарушенной толерантностью к глюкозе и эффективно снижать заболеваемость СД2 в группах высокого риска [48, 49].

- Семья и ребенок должны понимать медицинские последствия ожирения и СД2.
- У клиницистов должно быть понимание того, каковы медицинские убеждения и характер поведения данной семьи/сообщества, для разработки эффективного плана изменения поведения.
- Изменения следует проводить поэтапно и с пониманием того, что они должны стать постоянными.
- Пациент и его семья должны быть обучены регулярному мониторингу количества и качества пищи, пищевого поведения и режима физической активности.
- Как и при любых изменениях поведения, для достижения успеха важно наличие динамичной и устойчивой системы вознаграждений.

#### 5. Диетотерапия

Необходимо обратиться к специалисту по лечебному питанию/диетологу, причем желательно, чтобы у него был опыт работы с детьми с СД2. При составлении рекомендаций по питанию необходимо учитывать культурные особенности и имеющиеся у семьи средства. Рекомендации следует давать всем членам семьи, осуществляющим уход за пациентом. Следует помогать членам семьи в том, чтобы их питание стало более здоровым, в том числе предоставляя индивидуальное консультирование по вопросам снижения массы тела, уменьшения потребления углеводов, а также жиров вообще и насыщенных жиров в частности, увеличения потребления клетчатки и повышения физической активности [50]. Более конкретные рекомендации по диете представлены в руководстве ISPAD по диетотерапии.

#### **Основные направления диетотерапии**

- Первоначально необходимо исключить из рациона сахаросодержащие безалкогольные напитки и соки. Полное исключение этих напитков из рациона и употребление вместо них воды, диетических безалкогольных и других бескалорийных напитков может привести к значительному снижению массы тела [51]. Использование одобренных Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (*Food and Drug Administration* — FDA) бескалорийных искусственных подсластителей может помочь сократить потребление углеводов и калорий в целях регулирования уровня ГК или массы тела [52].

- Увеличение потребления фруктов и овощей [53].
- Сокращение потребления продуктов, подвергшихся предварительной промышленной обработке, полуфабрикатов и готовых к употреблению блюд.
- Сокращение потребления продуктов, сделанных из рафинированного сахара, например конфет или кукурузного сиропа с высоким содержанием фруктозы.
- Контроль за объемом порций. Еда, в том числе во время перекусов, должна подаваться в тарелке, нельзя есть прямо из коробки или жестяной банки.
- Стараться меньше есть не дома.
- Питание в странах Азии может включать преимущественно блюда с высоким содержанием углеводов, а в некоторых регионах — с высоким содержанием животного белка. В этих случаях необходимо вводить в рацион увеличенные порции свежих овощей и уменьшать порции богатых углеводами лапши, белого риса и крахмала.
- Обогащенный белый рис и белую муку следует заменять коричневым рисом и цельнозерновыми продуктами для снижения гликемического индекса (ГИ) и с тем, чтобы энергия, получаемая с пищей, вырабатывалась постепенно и постоянно.
- Изменение пищевого поведения семьи:
  - ограничение доступности пищи и напитков с высоким содержанием жиров и высокой калорийностью;
  - обучение родственников пациента правильной интерпретации информации о питательной ценности продуктов, содержащейся на этикетке;
  - подчеркивание важности правильного подхода родителей к вопросам питания и двигательной активности, содействие в формировании родителями привычек здорового питания и обучение их тому, как избежать чрезмерных ограничений в еде;
  - позитивное подкрепление любых достижений (таких как отсутствие или минимальное увеличение массы тела, снижение потребления высококалорийных напитков); следует также стараться избегать обвинений при отсутствии положительных результатов;
  - поощрение питания по расписанию, в одном и том же месте, желательно всей семьей и без внешних раздражителей (телевизор, компьютер, уроки);
  - учет культурных пищевых предпочтений и роли еды во время семейных и национальных праздников;
  - ведение дневника питания и двигательной активности для лучшего понимания ситуации и мониторинга прогресса.

## 6. Физическая активность

Физическая активность — важная составляющая плана лечения. Регулярные тренировки способствуют улучшению контроля за уровнем глюкозы, уменьшению сердечно-сосудистых факторов риска, снижению массы тела и улучшению общего состояния [54–56]. Молодым людям с СД2 настоятельно рекомендуется заниматься физическими упражнениями с нагрузками от средней до высокой степени не менее 60 мин в день, можно в несколько приемов. Для каждого пациента и его семьи должны быть разработаны специфические, согласованные и увлекательные рекомендации по физическим упражнениям с учетом ресурсов и обстоятельств жизни. Должен быть найден член семьи или друг, который может заниматься физическими упражнениями вместе с пациентом.

### Рекомендации по физической активности

- Совместная разработка выполнимой ежедневной программы физических упражнений для изменения малоподвижного образа жизни, к которому склонны молодые люди с СД2.
  - Сокращение времени, проводимого без движения, в том числе перед телевизором и компьютером, а также за общением в чатах и видеоиграми [57]. Время, проводимое перед различными экранами, не должно превышать 2 ч в день. Использование электронных устройств, предназначенных для развлечения и общения, например игровых приставок, компьютеров и смартфонов, связано с сокращением продолжительности сна, увеличением массы тела, ухудшением качества питания и снижением физической активности [57–59].
  - Следует поощрять здоровые привычки, в особенности увеличение времени сна и сокращение времени, проводимого у телевизора [59–61].
  - Необходимо обращать внимание на то, сколько времени тратится на выполнение домашних заданий, и стараться «развлекать» эту деятельность перерывами с физической активностью.
  - Физическая активность должна поддерживаться в семье. Это включает ежедневные усилия для того, чтобы быть более активным, например, использование лестницы вместо лифтов, хождение пешком или езду на велосипеде в школу и магазин, выполнение работы в саду и по дому.
  - За все достижения детей надо хвалить, а ругать за неудачи не стоит.
- ## 7. Курение и использование табака

Курение сигарет всегда вредно для молодежи, однако лица с особыми медицинскими потребностями особенно уязвимы для негативных последствий курения из-за своего ослабленного здоровья и имеющего-

ся заболевания, а также в связи с возможными осложнениями в результате лечения [62].

Необходимы дополнительные исследования для разработки и тестирования медицинских мер, направленных на борьбу с курением среди молодежи с СД2. При каждом посещении врача необходимо спрашивать у пациента, курит ли он, и советовать не начинать, если не курит. Тем, кто уже курит, необходимо советовать бросить и рассказывать об имеющихся ресурсах, которые могут в этом помочь.

#### 8. Мониторинг гликемии

- Самоконтроль уровня глюкозы в крови (СКГК).

- Есть лишь ограниченные данные, свидетельствующие о том, что самоконтроль уровня глюкозы имеет значение для гликемического контроля при СД2, в отличие от СД1.

- СКГК следует проводить регулярно. Частота самоконтроля определяется на индивидуальной основе; измерение должно включать уровень гликемии натощак и постпрандиально (после еды). Частота измерения зависит от степени гликемического контроля и доступных ресурсов.

- После того как нужные гликемические показатели достигнуты, можно ограничиться анализами в домашних условиях, т.е. следует проверять уровень глюкозы натощак и после еды не более нескольких раз в неделю. Если показатели постоянно превышают желательные, следует рекомендовать более частое тестирование для изменения лечения.

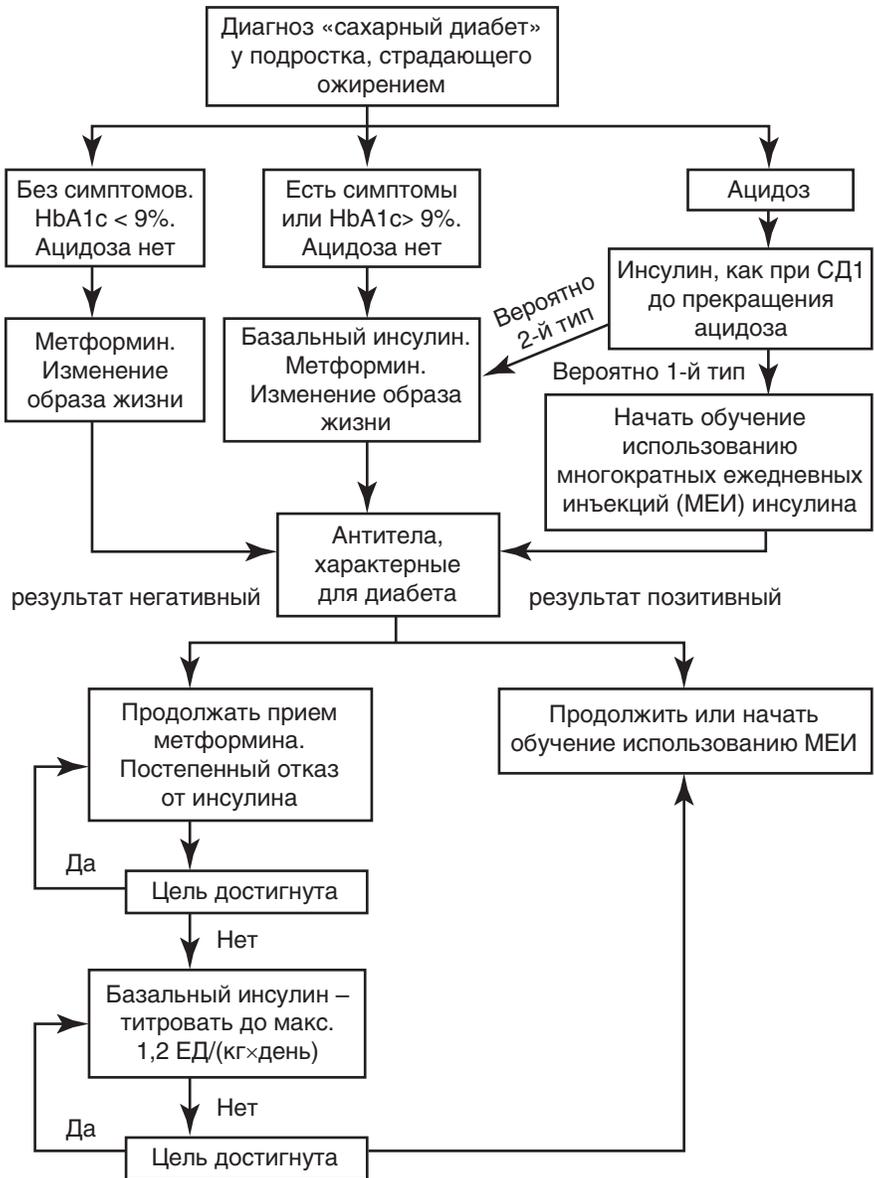
- При острых заболеваниях или когда появляются симптомы гипер- и гипогликемии, пациентам показаны более частое тестирование и консультации с группой по ведению СД.

- Пациентам на инсулинотерапии или на терапии препаратами сульфонилмочевины необходим мониторинг в связи с возможностью асимптоматической гипогликемии.

- Концентрацию HbA1c следует измерять по крайней мере 2 раза в год и ежеквартально при инсулинотерапии или неудовлетворительном метаболическом контроле.

#### 9. Фармакологическая терапия (схема 3.1)

Цели фармакологической терапии при СД2 с дебютом в молодом возрасте заключаются в снижении инсулинорезистентности, увеличении секреции эндогенного инсулина или обеспечении пациента экзогенным инсулином. Существует большое количество гипогликемических средств, одобренных для взрослых пациентов, однако для использования у детей и подростков в большинстве стран разрешены только метформин и инсулин. В некоторых странах разрешается давать



**Схема 3.1.** Подход к первоначальному и дальнейшему лечению ребенка или подростка с сахарным диабетом 2-го типа

подросткам препараты сульфонилмочевины; другие оральные средства описаны ниже для информации, поскольку они могут оказаться полезными для подростков в некоторых случаях. Однако в целом они более дороги, чем стандартные средства, а данные об их использовании ограничены, а иногда и отсутствуют. Сейчас проходят испытания нескольких оральных гипогликемических средств для использования при СД2 с дебютом в молодом возрасте, но испытуемых мало, и результатов в ближайшие годы не ожидается.

- Первоначальное лечение.
- Первоначальное лечение детей и подростков с СД2 должно включать использование метформина и/или инсулина по отдельности или в комбинации. Специфика первоначального лечения определяется симптомами, тяжестью гипергликемии и наличием или отсутствием кетоза/кетоацидоза. Как и при СД1, состояние больного, имеющего симптомы, в особенности рвоту, может ухудшиться стремительно, и тогда ему потребуются срочное обследование и лечение.
  - Если пациент метаболически стабилен ( $HbA1c < 9\%$ , симптомы отсутствуют), препаратом выбора является метформин в качестве монотерапии. Начинать следует с дозы 500 мг/сут в течение 7 дней. Титровать дозу по 500 мг 1 раз в неделю в течение 3–4 нед до максимальной дозы 1000 мг 2 раза в сутки [или 2000 мг метформина замедленного высвобождения (при наличии) 1 раз в сутки].
  - Если пациент метаболически нестабилен, ему потребуются инсулин, по крайней мере сначала. Есть разные эффективные схемы приема, но прием инсулина НПХ или базального инсулина 1 раз в сутки (0,25–0,5 ЕД/кг в качестве стартовой дозы) часто имеет положительный эффект для достижения метаболического контроля при минимальных затруднениях для пациента и хорошей переносимости. Метформин обычно можно начинать принимать одновременно с инсулином, если нет ацидоза.
  - Переход к монотерапии метформином можно безопасно осуществить через 2–6 нед, постепенно уменьшая дозу инсулина на 30–50% при каждом увеличении дозы метформина в целях полного отказа от инсулина в конечном итоге. По данным исследования TODAY, 90% детей и подростков с СД2 можно первоначально успешно лечить только метформином [34].
  - Если уровень глюкозы остается в пределах диабетического на фоне титрации доз метформина и инсулина, диагноз СД2 следует пересмотреть и настоятельно рекомендовать пациенту изменить свой образ жизни.

Целью первоначального лечения должен быть уровень HbA1c менее 6,5%. Этого почти всегда можно достичь применением метформина и базального инсулина по отдельности или в комбинации. Если уровень глюкозы при самоконтроле остается в пределах диабетических значений на фоне титрации или HbA1c не опускается ниже 6,5%, рекомендуется пересмотреть диагноз СД2 и рассмотреть возможность применения более интенсивной терапии.

## ДАЛЬНЕЙШЕЕ ЛЕЧЕНИЕ

Долгосрочного гликемического контроля проще достичь, если использовать более интенсивное лечение для поддержания HbA1c на целевом уровне («лечение до достижения цели»), чем если ждать, пока HbA1c поднимется, и только после этого применять более интенсивную терапию («лечение до решения проблемы») [63].

- Если достичь целевого показателя HbA1c менее 6,5% за 3–4 мес монотерапии метформинотерапией не удастся, настоятельно рекомендуется добавить базальный инсулин.
- Если цель не достигается и с помощью комбинации метформина и базального инсулина (до 1,2 ЕД/кг), следует назначить пациенту прандиальный инсулин и титровать дозу для достижения цели HbA1c менее 6,5%.
- Вместо метформина или инсулина или в дополнение к ним при лечении детей и подростков можно использовать и другие пероральные средства или инъекции, но их действие пока недостаточно изучено, а их использование в детском и подростковом возрасте в основном не одобрено.

**Метформин.** Метформин действует на печень (главным образом), а также на мышцы и жировую ткань путем активации аденозинмонофосфаткиназы.

- Продукция глюкозы печенью снижается посредством снижения глюконеогенеза.
- Повышается инсулиноопосредованная утилизация глюкозы в мышцах и жировой ткани.
- Первичный аноректический эффект может стимулировать ограниченное снижение массы тела.
- При монотерапии метформинотерапией риск гипокликемии очень незначительный или отсутствует.
- Долговременное применение ассоциируется с 1–2% снижением HbA1c.
- Могут отмечаться побочные эффекты со стороны желудочно-кишечного тракта (периодические боли в животе, диарея, тош-

нота). Этого можно избежать у большинства пациентов при медленном титровании дозы в течение 3–4 нед, а также приемом препарата только с едой. Побочные эффекты можно уменьшить, если использовать препараты с замедленным высвобождением.

- Риск развития лактацидоза при терапии метформином чрезвычайно низкий. Метформин не следует назначать пациентам с нарушениями функций почек, при сердечной или дыхательной недостаточности, а также при проведении радиографических исследований с контрастным веществом. Прием метформина должен быть временно приостановлен при желудочно-кишечных заболеваниях.
- Метформин может нормализовать овуляторные аномалии у девочек с СПКЯ (гиперандрогенией) и увеличить риск наступления беременности.
- В настоящее время метформин разрешен для использования во время беременности.

*Инсулин.* Несмотря на гиперинсулинемию и инсулинорезистентность, заместительная терапия инсулином в целом эффективна для снижения гипергликемии и достижения гликемических целей. Если при терапии пероральными сахароснижающими препаратами не удается достичь адекватных показателей контроля за уровнем гликемии, назначение аналога (базального) инсулина длительного действия без пиковых эффектов или прием НПХ-инсулина 1 раз в день могут обеспечить удовлетворительный терапевтический эффект без необходимости инъекций, привязанных к приему пищи [64]. Терапия метформином должна быть продолжена для улучшения чувствительности к инсулину, а комбинация метформина и инсулина 1 раз в день помогает поддерживать целевой уровень гликемии у большинства детей и подростков в течение длительного периода времени. Однако, если целевого значения HbA1c не удается достичь и постпрандиальная гипергликемия сохраняется, можно добавить инсулин быстрого или короткого действия.

К основным побочным эффектам инсулина относятся:

- гипогликемия — нечасто встречается при СД2, несмотря на то что иногда применяются очень высокие дозы инсулина [65];
- увеличение массы тела — может быть серьезной проблемой в этой популяции при использовании инсулинотерапии, если не уделять этому специальное внимание и не выполнять рекомендации по диете.

*Другие лекарственные средства.* Препараты сульфонилмочевины и меглитинид/репаглинид (могут не быть разрешены для лиц в возрасте <18 лет в некоторых странах).

- Эти препараты связываются с рецепторами на комплексе  $K^+$ /АТФ-каналов, что приводит к закрытию  $K^+$ -каналов и секреции инсулина. Меглитинид и репаглинид связываются с отдельным участком комплекса  $K^+$ /АТФ-каналов.
  - Участки связывания препаратов сульфонилмочевины уравниваются медленно, связывание сохраняется в течение длительного времени; это объясняет пролонгированный эффект традиционных препаратов сульфонилмочевины.
  - У меглитинида/репаглинида средняя продолжительность уравнивания и связывания, поэтому эти препараты используются для быстрого увеличения секреции инсулина перед едой.
- Использование препаратов сульфонилмочевины взрослыми связано с повышением HbA1c на 1,5–2%.
- Основные побочные эффекты препаратов сульфонилмочевины.
  - Гипогликемия может быть тяжелой и длительной в зависимости от используемого лекарственного средства. Гипогликемия, очевидно, чаще имеет место при СД2 у детей и подростков.
  - Увеличение массы тела.
- Было проведено единственное клиническое испытание использования препарата сульфонилмочевины (глимепирида) в педиатрии; в ходе этого исследования не было выявлено его преимуществ перед метформином, тогда как увеличение массы тела и гипогликемия были более значительными [66].
- Препараты сульфонилмочевины могут ускорять потерю функции  $\beta$ -клеток и в конечном итоге потерю контроля при использовании исключительно пероральной терапии [63].

*Тиазолидиндионы (ТЗД) (не разрешены для применения лицами <18 лет).*

ТЗД увеличивают чувствительность к инсулину в мышечной, жировой и печеночной тканях; по сравнению с бигуанидами они оказывают большое действие на утилизацию глюкозы в мышцах. ТЗД связываются с ядерными  $\gamma$ -рецепторами, активируемыми пероксисомным пролифератором (PPAR- $\gamma$ ), которые являются убиквитарными стероидными орфанными рецепторами (*orphan steroid receptors* — «сиротские рецепторы»), особенно многочисленные в адипоцитах. Эта активация в конечном счете увеличивает образование белков, связанных с ядерными эффектами инсулина, среди которых рост клеток, дифференцировка жировых клеток, регуляция активности инсулиновых рецепторов и транспорт глюкозы в клетки. Связывание тиазолидиндионов с рецепторами PPAR- $\gamma$  является повсеместным и влияет на рост мышечных клеток, включая гладкомышечную мускулатуру артериальных стенок, и на их миграцию, опосредованную факторами роста.

- Долговременная терапия у взрослых ассоциируется со снижением уровня HbA1c на 0,5–1,3%.
- Было проведено рандомизированное клиническое испытание росиглитазона, однако его результаты не опубликованы.
- В исследовании TODAY применение росиглитазона в дополнение к метформину снизило риск перехода заболевания в стадию, при которой пациенту требуется инсулин, на 23% [22].
- Разные тиазолидиндионы по-разному воздействуют на липидный профиль; так, пиоглитазон лучше влияет на уровень ЛПНП, чем росиглитазон.
- Побочные эффекты ТЗД включают увеличение массы тела, анемию и задержку жидкости в организме (в том числе при сердечной недостаточности) [67, 68]. Гепатотоксичность, которой обладали ранее производившиеся лекарственные средства из этого семейства, не выявлена у новейших ТЗД.
- На распространение росиглитазона в США и Европе были наложены серьезные ограничения в связи с возможностью повышенного риска сердечной недостаточности и инфаркта миокарда [68, 69].
- Несмотря на снятие этих ограничений, по-прежнему неясно, будут ли ТЗД разрешены для лечения взрослых и молодежи с СД2.

*Ингибиторы  $\alpha$ -глюкозидазы (не разрешены для применения лицами <18 лет).* Ингибиторы  $\alpha$ -глюкозидазы (акарбоза, миглитол) снижают всасывание углеводов в верхних отделах тонкой кишки посредством ингибирования расщепления олигосахаридов, приводя к задержке всасывания в нижних отделах тонкой кишки. Это приводит к снижению постпрандиального повышения уровня глюкозы в плазме.

- Долговременная терапия ассоциируется со снижением HbA1c на 0,5–1,0% [70].
- В связи с особенностями механизма действия эти средства особенно широко и успешно используются в странах с развивающейся экономикой, в которых углеводы являются важнейшей составляющей питания.
- Испытаний с применением ингибиторов  $\alpha$ -глюкозидазы для лечения детей и подростков не проводилось.
- Часто встречающийся побочный эффект в виде метеоризма делает прием этих препаратов неприемлемым для большинства подростков.

*Миметики инкретинов (агонисты рецепторов ГПП-1) (не разрешены для применения лицами <18 лет).* ГПП-1 быстро секретируются L-клетками тонкой кишки в кровоток в ответ на прием пищи, повышая секрецию инсулина пропорционально концентрации ГК, подавляя

секрецию глюкагона, пролонгируя опорожнение желудка и способствуя чувству насыщения. Они быстро расщепляются дипептидилпептидазой-4 (ДПП-4); как природные ГПП-1, так и инъекционные миметики имеют период полужизни в сыворотке 2 мин. В последнее время, благодаря фармацевтическим изменениям в агонистах ГПП-1, удалось создать средства более длительного действия.

- Миметики инкретиннов назначают в виде подкожных инъекций 2 раза в сутки, 1 раз в сутки или один раз в неделю.
- Клинические исследования у взрослых показали снижение уровня гликемии натощак и постпрандиальной гликемии, снижение массы тела и уровня HbA1c (0,5–0,8%).
- Побочные эффекты включают тошноту, рвоту, диарею, иногда головокружение, головные боли и диспепсию. С течением времени побочные эффекты уменьшаются.
- В настоящее время проводятся несколько исследований применения миметиков инкретина у детей и подростков, однако их результаты пока не опубликованы.

*Ингибиторы ДПП-4 (не разрешены для применения лицами <18 лет).*

Ингибиторы ДПП-4 ингибируют фермент, разрушающий ГПП-1, что приводит к более высокой концентрации ГПП-1, с эффектами, аналогичными эффектам миметиков ГПП-1.

- Ингибиторы ДПП-4 принимают внутрь 1 раз в сутки.
- Долгосрочная терапия у взрослых ассоциируется с уменьшением уровня HbA1c на 0,5%.
- В отличие от миметиков ГПП-1, они не влияют на опорожнение желудка, чувство насыщения или снижение массы тела.
- В настоящее время проводятся несколько исследований применения ингибиторов ДПП-4 у детей и подростков, однако их результаты пока не опубликованы.

*Ингибиторы натрий-глюкозного транспортера 2-го типа (SGLT-2)*

*(не разрешены для применения лицами <18 лет).* Ингибиторы SGLT-2 подавляют реабсорбцию в канальцах почек, что ведет к повышению потери глюкозы с мочой, уменьшению уровня глюкозы в сыворотке крови и снижению массы тела. Первые из этих средств уже разрешены к применению для лечения взрослых.

- Краткосрочное применение ингибиторов SGLT-2 связано со снижением уровня HbA1c, близким к его уменьшению при использовании метформина. Долгосрочных исследований снижения уровня HbA1c не проводилось.
- В краткосрочных исследованиях отмечено уменьшение массы тела в пределах нескольких килограммов.

- Среди негативных побочных эффектов — небольшое увеличение заболеваемости инфекциями мочеполовой системы, особенно среди необрезанных мужчин.
- Исследований применения ингибиторов SGLT-2 у детей не проводилось.

#### 10. Хирургические операции на желудке

Бариатрическая хирургия может рассматриваться как метод терапии у подростков с сопутствующими заболеваниями, обусловленными ожирением, включая СД2 [71], особенно для пациентов, которым не помогла медикаментозная терапия. Результаты недавно проведенных широким консорциумом центров детской бариатрической хирургии исследований показали, что почти у всех детей и подростков после хирургического вмешательства происходит ремиссия СД2 и других сопутствующих заболеваний, и целевые значения HbA1c после такого вмешательства превосходят значения, достигаемые с помощью медикаментозной терапии [72]. Однако шунтирование желудка, традиционное хирургическое вмешательство для снижения массы тела, связано с высоким риском осложнений и летального исхода. Новые технологии, которые считаются более безопасными, включают бандажирование и рукавную резекцию желудка. Несмотря на то что уровень осложнений и смертности у взрослых в последние 5 лет снизился, этот метод редко используется в лечении детей и должен применяться только в центрах, имеющих опытные хирургические бригады, а также базу данных результатов.

## **САХАРНЫЙ ДИАБЕТ 2-го ТИПА И ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТЬ: СОПУТСТВУЮЩИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ И ОСЛОЖНЕНИЯ**

Инсулинорезистентность — физиологическая аномалия, определяемая как нарушение реакции на физиологическое действие инсулина, включая его действие на глюкозный, липидный и белковый обмен, а также на функции эндотелия сосудов. Инсулинорезистентность может развиваться в разных тканях, включая ткани печени, мышечную и жировую ткани, а также в некоторых отделах мозга. Однако инсулинорезистентностью обладают не все ткани, и некоторые из них, например ткани яичников и симпатической нервной системы, обеспечивающей иннервацию мышц, продолжают реагировать на гиперинсулинемию. И наконец, одна и та же ткань может иметь смешанную инсулинорезистентность и сохранять чувствительность к инсулину. Так, ткань печени может быть резистентной к метаболическому действию инсулина, в

результате чего печень будет производить больше глюкозы и при этом сохранять инсулиновую реакцию подавления производства глобулина, связывающего половые гормоны, и, как следствие, повышается уровень свободных половых стероидов и стимулируется производство инсулиноподобного фактора роста-1, дающего митогенный эффект [73].

Инсулинорезистентность увеличивается в середине пубертатного периода, во время беременности, по мере старения и во время лютеиновой фазы менструального цикла; также она выше у представителей неевропеоидных рас/национальностей и у лиц с повышенной склонностью к общему и висцеральному ожирению, употребляющих пищу повышенной жирности и ведущих малоподвижный образ жизни.

На повышенный риск синдрома инсулинорезистентности могут указывать несколько признаков. Преждевременное adrenархе у девочек (появление лобковых волос до восьмилетнего возраста) может быть первым признаком гиперандрогении как одной из составляющих СПКЯ — нарушения, связанного с инсулинорезистентностью [74, 75]. Дети, родившиеся с малой для своего гестационного возраста массой тела, подвержены более высокому риску инсулинорезистентности в связи с задержкой внутриутробного развития и развития поджелудочной железы и недостаточной мышечной массой, а также повышенному риску преждевременного adrenархе. Дети матерей, страдающих ожирением во время беременности, в особенности при наличии у матери СД2 или гестационного диабета, с большей вероятностью рождаются крупными для своего гестационного возраста и больше подвержены риску инсулинорезистентности [76]. Ожирение и недостаток физической активности в детстве также повышают вероятность инсулинорезистентности.

Синдром инсулинорезистентности — это сочетание нарушений, чаще встречающихся у лиц с инсулинорезистентностью. Среди этих нарушений:

- дисгликемия (нарушение уровня глюкозы натощак, нарушение глюкозотолерантности, СД2);
- липидные нарушения (повышенный уровень триглицеридов, пониженный уровень холестерина ЛПВП и маленькие, плотные частицы холестерина ЛПНП);
- эндотелиальная дисфункция (повышенная адгезия мононуклеарных клеток, молекулы адгезии клеток в плазме крови и асимметричный диметиларгинин, пониженная эндотелийзависимая вазодилатация);
- повышение факторов прокоагуляции (ингибитор активатора плазминогена-1 и фибриноген);

- гемодинамические изменения (повышение активности симпатической нервной системы, повышенное удержание натрия почками);
- воспаления (повышение уровня С-реактивного белка, белых кровяных телец и т.д.);
- повышение уровня мочевой кислоты в плазме;
- повышение отложения жиров в печени и внутриклеточного жира в мышцах;
- митохондриальная дисфункция;
- гиперандрогения яичников;
- нарушение дыхания во сне.

В результате этих нарушений у лиц с инсулинорезистентностью повышен риск явного СД2, сердечно-сосудистых заболеваний, гипертензии, синдрома поликистозных яичников, НАЖБП, нефропатии, обструктивного ночного апноэ и некоторых видов рака. Признание связи инсулинорезистентности с кластером нарушений — это шаг в новом направлении по сравнению с концепцией МС, который определялся по наличию пяти конкретных критериев, связанных с инсулинорезистентностью (ожирение, высокий уровень ГК, нарушенный уровень глюкозы натощак, высокий уровень триглицеридов и низкий — холестерина ЛПВП), выбранных исходно Комитетом по лечению взрослых III (*Adult Treatment Panel III*) в связи с повышенным риском сердечно-сосудистых заболеваний у взрослых [77].

В отличие от МС у взрослых, детский МС до сих пор не получил стандартного определения; в разных источниках использовалось 46 разных определений МС [78]. В 2007 г. Международная федерация диabetологов опубликовала свое определение МС у детей и подростков [79]. Федерация рекомендует использовать следующие критерии.

1. Для детей в возрасте от 6 до 10 лет — ожирение (определяемое как окружность талии  $\geq 90$ -го перцентиля); необходимы дополнительные анализы в зависимости от семейной истории.

2. В возрасте от 10 до 16 лет — ожирение (определяемое как  $\geq 90$  перцентиля окружности талии), а также показатели триглицеридов, холестерина ЛПВП, АД и глюкозы, как у взрослых. Для пациентов в возрасте более 16 лет рекомендуется использовать критерии, разработанные Федерацией для взрослых.

При использовании этого определения показатель распространенности МС быстро увеличивается с повышением заболеваемости ожирением у детей и распространением малоподвижного образа жизни по всему миру. В западных странах заболеваемость ожирением у детей возросла более чем в 2 раза в последнем поколении. Результаты исследований показывают, что МС у детей, страдающих ожирением, встречается

в 19–35% случаев, тогда как в группах детей с нормальной массой тела этот показатель менее 2%. Вероятность МС у мальчиков и девочек с ожирением была соответственно в 46–67 и 19–22 раз выше, чем у детей и подростков с нормальной массой тела [80].

Заболевания, сопутствующие инсулинорезистентности, обычно присутствуют уже в момент постановки диагноза или появляются на ранних стадиях, и скрининг для их выявления следует проводить раньше, чем при СД1, при котором эти нарушения выступают, скорее, как осложнения давно существующего диабета, а не как сопутствующие заболевания [81–83]. Более подробно об осложнениях/сопутствующих заболеваниях изложено в руководстве ISPAD по микро- и макрососудистым осложнениям [84].

## ОЖИРЕНИЕ

Ожирение тесно связано с заболеваемостью независимо от инсулинорезистентности и диабета [85–94]. Кроме того, снижение массы тела и физические упражнения хорошо сказываются как на инсулинорезистентности, так и на гликемии. Переход в другую категорию (выше или ниже) ИМТ в детском возрасте связан с повышением или понижением маркеров риска сердечно-сосудистых заболеваний [95]; у детей и подростков в США, страдающих СД2, средний *Z*-показатель (*Z-score*) ИМТ равен 2,15 [35]. В связи с этим оценка ИМТ и паттерна набора массы тела должна быть стандартной составляющей мониторинга детей и подростков с СД2.

## ГИПЕРТЕНЗИЯ

Гипертензия связана с эндотелиальной дисфункцией, артериальной жесткостью и повышенным риском сердечно-сосудистых заболеваний и болезней почек [96]. Более того, строгий контроль за АД у взрослых с СД2, по результатам проведенного в Великобритании проспективного исследования диабета (UKPDS), способствует улучшению состояния больных с микро- и макрососудистыми заболеваниями по меньшей мере в той же степени, что и контроль за уровнем гликемии [97]. Гипертензия имела место у 13,6% из 699 детей и подростков в проведенном в США исследовании TODAY при медианной продолжительности диабета 7 мес [35], а при наблюдении в течение в среднем 3,9 года доля страдающих гипертензией доходила до 33,8% [23]. Среди участников исследования TODAY у лиц мужского пола и при более высоком ИМТ риск гипертензии был значительно выше. Эппенс и соавт. [98] сообщают о том, что этот процент еще выше в Австралии — там гипертен-

зия развивалась у 36% детей и подростков с СД2 в течение 1,3 года с момента постановки диагноза СД2. В ходе проведенного в США исследования SEARCH, участники которого страдают диабетом в течение долгого времени, гипертензия была выявлена у 65% детей и подростков с СД2 [99, 100]. Гипертензия при СД2 связана с задержкой натрия в почках и увеличением в результате этого объема, а также с повышенной резистентностью сосудов из-за уменьшения происходящей под влиянием оксида азота вазодилатации и увеличением стимуляции симпатической активности в результате гиперинсулинемии. Также возможна генетическая предрасположенность к гипертензии при СД2, связанная с генотипом АПФ и, как следствие, повышенной активностью ренин-ангиотензиновой системы [101].

- Во время каждого посещения врача необходимо измерять АД с использованием манжеты соответствующего размера, оценивая результат с учетом пола, роста и возраста пациента.
- Стартовое лечение пациента с АД, по результатам трех измерений постоянно сохраняющимся на уровне 95-го перцентиля или выше, должно заключаться в снижении массы тела, уменьшении потребления соли и увеличении физической активности.
- Если после 6 мес АД по-прежнему находится выше 95-го перцентиля, рекомендуется начать лечение с помощью ингибиторов АПФ для снижения АД до показателей ниже 90-го перцентиля [102].
  - Важно отметить, что при приеме ингибиторов АПФ женщинами, не страдающими диабетом, в I триместре беременности плод может иметь серьезные врожденные нарушения.
- Если у пациента есть непереносимость ингибиторов АПФ в силу их побочных эффектов (в основном это кашель), в качестве терапии второй линии часто используют блокатор рецепторов ангиотензина [47, 102–105].
- Если АД не нормализуется при лечении одним средством, может потребоваться комбинированная терапия, в том числе с использованием блокаторов кальциевых каналов и диуретиков.
- Обследование пациента с гипертензией должно также включать ультразвуковое исследование почек и эхокардиограмму [96].

## НЕФРОПАТИЯ

Альбуминурия (микро- или макро-) присутствует у значительного числа подростков с СД2 на момент постановки диагноза, и ее распространенность растет с продолжительностью заболевания [24]. В ходе исследования TODAY микроальбуминурия была выявлена у 6,3% из

699 детей и подростков с СД2 при средней продолжительности заболевания 7 мес, а к 36 мес она встречалась уже у 16,6% [23, 35]; наблюдалась также значительная связь между повышенным уровнем HbA1c и риском микроальбуминурии. Сходные данные были получены и в менее масштабных исследованиях, проводившихся среди представителей этнических меньшинств в США, а также среди детей и подростков из Индии, канадских аборигенов и маори [15, 106], а макроальбуминурия отмечалась у 16% детей и подростков канадских аборигенов после 10 лет заболевания [107, 108]. В исследовании, проведенном в канадской провинции Манитоба, у пациентов, имевших альбуминурию в детском или подростковом возрасте, вероятность почечной недостаточности была в 9 раз выше, чем у тех, у кого микроальбуминурии не было [109]. Таким образом, наличие альбуминурии в детском и подростковом возрасте позволяло с высокой степенью уверенности прогнозировать риск почечной недостаточности в будущем. У детей и подростков с СД2 распространенность микро- и макроальбуминурии выше, а нефропатия наступает быстрее по сравнению с теми, кто страдает СД1, во всех исследованных популяциях. В ходе когортного исследования, проведенного в Японии, выяснилось, что из 1065 пациентов с СД2 у 31 (3%) в среднем в 35 лет развилась почечная недостаточность, требовавшая назначения диализа [110]. Факторами, повлиявшими на прогрессирование заболевания, оказались продолжительность диабета, уровень HbA1c и диастолическое АД. Более того, заболеваемость нефропатией среди тех, у кого диагноз был поставлен в возрасте 10–19 лет, была в 2 раза выше, чем среди представителей той же популяции, имевших СД1, даже с учетом продолжительности заболевания [111].

- На момент постановки диагноза могут присутствовать микро- и макроальбуминурия.
- Анализ на альбуминурию следует проводить в момент постановки диагноза и затем ежегодно.
- ADA использует одно из двух определений микроальбуминурии:
  - Это соотношение альбумина и креатинина 30–299 мг/г в разовой порции мочи (предпочтительное).
  - Экскреция альбумина на уровне 20–199 мкг/мин, измеряемая в моче, собранной в определенное время в течение ночи или за сутки.
- Повышенный уровень может быть связан с физическими упражнениями, курением, менструацией и ортостазом. Именно поэтому для установления персистирующей аномальной экскреции микроальбумина необходимо зарегистрировать аномальный уровень 2–3 раза подряд по результатам анализов, проведенных в разные дни.

- Повторный анализ проводят утром, сразу после того как пациент встал с постели, в связи с тем что у подростков часто встречается ортостатическая протеинурия, которая не считается опасной.
- Необходимо исключить не связанные с диабетом причины возникновения болезни почек и направить пациента на консультацию в связи с ними, особенно при наличии макроальбуминурии (соотношение альбумина и креатинина — 300 мг/г).
- Ингибиторы АПФ являются препаратами выбора в связи с тем, что они способствуют предотвращению нефропатии даже при нормальном АД [2].
- Мониторинг экскреции альбумина следует проводить через каждые 3–6 мес и титровать дозу препарата до достижения максимально приближенного к норме соотношения альбумина и креатинина.

## ДИСЛИПИДЕМИЯ

Гипертриглицеридемия и повышенный уровень холестерина ЛПВП являются признаками дислипидемии, характерной для инсулинорезистентности и СД2. В ходе исследования TODAY выяснилось, что 79,8% детей и подростков с СД2 имели пониженный уровень холестерина ЛПВП, а у 10,2% был повышенный уровень триглицеридов через несколько месяцев после постановки диагноза [35], а из результатов исследования SEARCH понятно, что 73% из 2096 детей и подростков с СД2 более длительной продолжительности имели пониженный уровень ЛПВП, а 60–65% имели гипертриглицеридемию [112]. Среди индейцев пима в США у 18% были признаки гиперхолестеринемии на момент постановки диагноза СД2 [107]. Среди канадских аборигенов из 99 молодых людей с СД2 уровень общего холестерина, холестерина ЛПНП, триглицеридов и аполипопротеина, превышающий 75-й процентиль, согласно данным Национального исследования состояния здоровья и питания (NHANES), на 60, 41, 43 и 43% соответственно, а также низкий холестерин ЛПВП был обнаружен у 35% [108]. У 68 детей и подростков из Австралии с продолжительностью СД2 менее 3 лет повышенный общий холестерин был обнаружен у 32% пациентов, а гипертриглицеридемия — у 53% [98]. И наконец, на Тайване гиперхолестеринемия была выявлена у 27% детей и подростков с СД2 [11]. Также были обнаружены повышенный уровень холестерина липопротеинов очень низкой плотности, липопротеина (а) (Лп а) и повышенный уровень маленьких плотных частиц холестерина ЛПНП. Пониженная активность липопротеинлипазы, повышенное накопление и окисление липопротеинов делают их более атерогенными.

- Анализы на дислипидемию следует делать вскоре после постановки диагноза, когда будет достигнут контроль за уровнем ГК, и затем ежегодно [113–115].
- Хорошие уровни следующие:
  - холестерин ЛПНП менее 2,6 ммоль (100 мг/дл);
  - холестерин ЛПВП более 35 мг/дл (0,91 ммоль/л);
  - триглицериды менее 150 мг/дл (1,7 ммоль/л).
- Если холестерин ЛПНП превышает целевой уровень, необходимы максимальный контроль за уровнем глюкозы и наблюдение диетологом с применением рекомендаций АНА для стадии II (пищевой холестерин — <200 мг/дл, насыщенные жиры — <7%, жиры — <30% общего числа калорий); также настоятельно рекомендуются физические упражнения [114].
- Через 6 мес анализы для определения липидного профиля следует повторить.
  - Если холестерин ЛПНП остается повышенным, необходимо принять дополнительные меры:
    - ✧ При уровне холестерина 100–129 мг/дл — максимальное нефармакологическое лечение.
    - ✧ При уровне холестерина более 130 мг/дл — начать медикаментозное лечение для достижения целевого показателя менее 130 мг/дл, а идеале — менее 100 мг/дл.
- Продемонстрированы безопасность и эффективность лечения статинами как детей, так и взрослых, и начинать медикаментозное лечение следует именно с применения статинов [84], хотя данных по их долгосрочной безопасности пока нет.
- Лечение статинами необходимо начинать с самой низкой имеющейся дозы, а увеличивать дозу следует в зависимости от уровня холестерина ЛПНП и побочных эффектов.
- Если пациент постоянно жалуется на значительную мышечную боль или повышенную чувствительность, прием препарата следует прекратить для проверки его связи с этими симптомами.
- Следует проявлять осторожность при назначении статинов сексуально активным девушкам и обязательно обсуждать с ними возможные риски, поскольку применение статинов во время беременности не разрешено.
- На сегодняшний день не рекомендуется снижать повышенный уровень триглицеридов средствами для предотвращения сердечно-сосудистых заболеваний.
- При уровне триглицеридов более 150 мг/дл необходимо стремиться к максимальному контролю за уровнем ГК, ограничению

потребления жиров и простых сахаров и достижению оптимальной массы тела.

- При уровне триглицеридов натощак более 400–600 мг/дл рекомендуется лечение производными фиброевой кислоты в связи с высоким риском панкреатита; целевое значение — менее 150 мг/дл.
- При низком уровне холестерина ЛПВП у детей и подростков медикаментозную терапию для его повышения не назначают, однако настоятельно рекомендуют физическую активность и здоровое питание.

### **АТЕРОСКЛЕРОЗ И СОСУДИСТАЯ ДИСФУНКЦИЯ**

Гипергликемия, дислипидемия и гипертензия способствуют акселерации атеросклероза при СД2, а также окислительному стрессу, гликозилированию белков сосудов и нарушению функции тромбоцитов и коагуляции. Нарушенная эндотелийзависимая вазодилатация является дополнительным фактором, ускоряющим развитие атеросклероза при СД2. Эндотелиальная дисфункция — ранний признак повышенного риска сердечно-сосудистых заболеваний, указывающий на возможность сердечно-сосудистых изменений [81] и имеющий место у тучных детей в зависимости от уровня ожирения и степени инсулинорезистентности. Кроме того, дети и подростки с СД2 имеют гипертрофию левого желудочка [116], сердечную дисфункцию, сниженную способность переносить физическую нагрузку [41], а также повышенную артериальную жесткость [117]. Все эти признаки являются прогностическими факторами раннего возникновения сердечно-сосудистых заболеваний и смертности.

### **СИНДРОМ ПОЛИКИСТОЗНЫХ ЯИЧНИКОВ**

СПКЯ у подростков все чаще рассматривается как составляющая синдрома инсулинорезистентности. У подростков с СПКЯ примерно на 40% снижена инсулиноопосредованная утилизация глюкозы по сравнению с контрольной группой подростков с аналогичным композиционным составом тела, не имеющих гиперандрогении [118]. Точные данные о распространенности СПКЯ у детей и подростков с СД2 ограничены, но в исследовании с участием 157 взрослых женщин репродуктивного возраста с СД2 была выявлена распространенность СПКЯ на уровне 8,3% [119]. Отсутствие менструаций может увеличивать риск рака эндометрия, а СПКЯ увеличивает риск сердечно-сосудистых заболеваний на протяжении всей жизни [120].

- Информацию о менструальном цикле у девушек с СД2 необходимо собирать на момент постановки диагноза и в дальнейшем при каждом посещении врача.

- Обследование на СПКЯ рекомендуется проводить при наличии первичной или вторичной аменореи, гирсутизма и значительной угревой сыпи.
- СПКЯ диагностируют при наличии олиго- или аменореи и биохимических или клинических признаков гиперандрогении независимо от наличия или отсутствия поликистоза яичников [121].
- Снижение инсулинорезистентности при уменьшении массы тела, выполнении программы физических упражнений и приеме метформина способствует улучшению функции яичников и детородной функции.
- Девушкам, проходящим лечение от диабета, следует объяснять, что их фертильность может увеличиваться в результате такого лечения и для предотвращения беременности им следует использовать контрацепцию.

## НЕАЛКОГОЛЬНАЯ ЖИРОВАЯ БОЛЕЗНЬ ПЕЧЕНИ

Стеатоз печени имеет место у 25–50% подростков с СД2, а более поздние формы НАЖБП, такие как неалкогольный стеатогепатит, становятся все более распространенными и могут переходить в цирроз, портальную гипертензию и печеночную недостаточность [122–124]. НАЖБП сегодня является самой распространенной причиной хронических заболеваний печени среди молодых людей, страдающих ожирением [125], и наиболее частым показанием к пересадке печени взрослым в США. В Соединенных Штатах НАЖБП наиболее распространена у латиноамериканцев, за которыми следуют представители белого, нелатиноамериканского населения, а среди афроамериканцев это заболевание встречается значительно реже [124, 126]. Однако эти данные о распространенности основаны на повышении уровня ферментов и, скорее всего, являются заниженными в отношении стеатоза печени у молодежи с СД2, так как стеатоз встречается чаще, чем повышенный уровень ферментов печени, который может оставаться нормальным и при наличии стеатоза [127].

НАЖБП связана с инсулинорезистентностью, ведущей к резистентности по отношению к антилиполитическому действию инсулина в жировой ткани с высвобождением большого количества свободных жирных кислот. Увеличение количества свободных жирных кислот индуцирует митохондриальную дисфункцию и приводит к развиту липотоксичности. Более того, у больных НАЖБП эктопический жир также накапливается в миокарде и поджелудочной железе [128]. Наличие МС у тучных подростков является прогностическим факто-

ром развития НТГ и НАЖБП [41], а наличие СД2 само по себе является прогностическим фактором фиброза [129].

Снижение массы тела улучшает ситуацию с НАЖБП, а метформин, как было продемонстрировано, благотворно сказывается на ферментах печени и стеатозе у инсулинорезистентных подростков [41]. В исследовании TODAY перманентное уменьшение дозы или прекращение использования препарата в связи с повышением уровня ферментов печени реже всего встречалось в группе пациентов, принимавших метформин с росиглитазоном [65]. Таким образом, виды терапии, дающие положительный эффект на инсулинорезистентность, по-видимому, таким же образом влияют на НАЖБП и, следовательно, являются стандартом лечения детей и подростков, страдающих одновременно и НАЖБП, и СД2. Однако в связи с возможным развитием стеатогепатита, фиброза и цирроза рекомендуется постоянно следить за уровнем ферментов у детей и подростков с СД2 и направлять их на биопсию, если он остается значительно повышенным, несмотря на снижение массы тела и/или получение терапии в связи с диабетом.

### СИСТЕМНОЕ ВОСПАЛЕНИЕ

Повышенный уровень С-реактивного белка, воспалительных цитокинов и лейкоцитов в крови у подростков, страдающих ожирением, связан с повышенным риском сердечно-сосудистых заболеваний у взрослых [92, 93]. Воспаление играет важнейшую роль в патогенезе связанных с диабетом хронических заболеваний печени [130], диабетической ретинопатии, [131], дисфункции  $\beta$ -клеток [132, 133] и других, связанных с диабетом заболеваний. Некоторые из воспалительных цитокинов, выделяемых жировой тканью, в том числе фактор некроза опухоли- $\alpha$  и интерлейкин-6, нарушают инсулиновую сигнализацию в инсулинозависимых органах; также были выявлены новые молекулы, влияющие на местное и системное воспаление [134]. Кроме того, проясняется роль активированных иммунных клеток [135, 136].

*Обструктивное апноэ сна.* ОАС часто встречается у детей и подростков с ожирением, но точных данных о его распространенности при детском СД2 нет. Вероятно, она высока, так как у взрослых с СД2 ОАС встречается в 70–90% случаев [137, 138]. ОАС не только негативно отражается на качестве сна и становится причиной сонливости в дневное время, но и имеет и клинические последствия, среди которых гипертензия, гипертрофия левого желудочка и повышенный риск заболеваний почек и сердечно-сосудистой системы.

- Рабочая группа по эпидемиологии и профилактике Международной федерации диабетологов настоятельно рекомендует медикам, имеющим дело с СД2, обследовать пациентов на наличие ОАС [139].
- Скрининг детей и подростков с СД2 на ОАС проводится путем сбора информации относительно храпа, качества сна, апноэ, головных болей по утрам, сонливости в дневное время, ноктурии и энуреза.
- Если симптомы указывают на возможное ОАС, диагноз ставится на основании формального исследования сна и подтверждается сомнологом.

## ДЕПРЕССИЯ

Дети и подростки с СД2 подвержены повышенному риску большого депрессивного расстройства [140–144], которое может мешать больному выполнять рекомендации по лечению диабета. Среди признаков расстройства — депрессивное настроение, значительное снижение интереса к жизни и способности получать удовольствие, повышенный или пониженный аппетит, бессонница или гиперсомния, психомоторное возбуждение или заторможенность, усталость или отсутствие энергии, ощущение собственной никчемности и навязчивые мысли о смерти.

- Наличие или отсутствие депрессии у детей и подростков с СД2 следует определять на момент постановки диагноза и затем периодически проверять, особенно это относится к тем, кто часто прибегает к неотложной помощи или имеет плохой гликемический контроль.
- Пациентов с подозрением на депрессию следует направлять к специалистам по детской депрессии [140].

## ДРУГИЕ НАРУШЕНИЯ, СВЯЗАННЫЕ С ОЖИРЕНИЕМ И САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2-го ТИПА

- Ортопедические проблемы, ведущие к снижению физической активности [145, 146].
- Панкреатит.
- Холецистит.
- Идиопатическая внутричерепная гипертензия.
- Язвы в глубоких слоях тканей.

У взрослых от 40 до 50 лет с СД2 с дебютом в молодом возрасте значительно чаще встречаются макрососудистые заболевания с высокой распространенностью ишемической болезни сердца (12,6%), инсультов (4,3%), комбинированной конечной точки любых макросо-

судистых заболеваний (14,4%) и летального исхода (11) [147]. Кроме того, все эти конечные точки значительно выше, чем в аналогичной по возрасту группе участников с СД1, несмотря на сходный гликемический контроль и большую продолжительность диабета в группе с СД1. Подсчитано, что подростки и молодые взрослые теряют около 15 лет средней ожидаемой продолжительности жизни и к сорокалетнему возрасту могут иметь тяжелые хронические осложнения [148]. Следовательно, для уменьшения риска тяжелых осложнений и ранней смерти требуется полномасштабный план ведения заболевания, включающий ранний и агрессивный контроль за осложнениями диабета и факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний.

## СКРИНИНГ НА САХАРНЫЙ ДИАБЕТ 2-го ТИПА

В отличие от обследования конкретного ребенка или подростка при наличии клинических подозрений среднего или высокого уровня на СД2, скрининг — это широкомасштабное обследование населения или тестирование лиц, соответствующих определенным общим критериям. В то время как первое необходимо для оценки состояния конкретных пациентов, последнее оправданно лишь при определенных обстоятельствах [149]. Общие рекомендации относительно того, как определить необходимость скрининга детей и подростков на СД2, следующие.

- Определяемое заболевание является достаточно распространенным, чтобы расходы на проведение анализов были оправданными.
  - Нельзя однозначно утверждать, что это так в большинстве популяций. В США по результатам скрининга с определением уровня глюкозы натощак и после нагрузки у подростков из группы высокого риска в возрасте пика СД2 это заболевание было выявлено меньше чем у 1% детей [88]. До настоящего времени неясно, достаточно ли распространен невыявленный СД2 в конкретных популяциях подростков для того, чтобы оправдать расходы на скрининг.
  - Если заболевание мало распространено, большинство аномальных результатов будут ложноположительными, в связи с чем потребуются дополнительные анализы, что необходимо учитывать при определении затрат на скрининг.
- Определяемое заболевание признается серьезным с точки зрения заболеваемости и смертности.
  - Это, без сомнения, верно относительно СД2 у подростков из-за связи этого заболевания с сердечно-сосудистыми факторами риска и почечной дисфункцией.

- У определяемого заболевания есть пролонгированный латентный период без симптомов, во время которого можно выявить аномалии и начать лечение для предотвращения тяжелого течения.
  - У детей и подростков из группы риска может быть обнаружен преддиабет, однако на сегодняшний день нет доказательств того, что меры, превышающие обычно применяемые в отношении детей из группы риска (снижение массы тела, физическая активность и изменения в питании), эффективны.
  - Гипертензия, дислипидемия и микроальбуминурия могут быть выявлены как у детей и подростков с преддиабетом, так и у тех, кто страдает ожирением, не имея диабета. Это аргумент в пользу мониторинга и соответствующего лечения гипертензии, дислипидемии и микроальбуминурии у детей и подростков из группы риска, а не в пользу тестирования на дисгликемию.
- Тест должен быть с достаточно высокой чувствительностью (малое количество ложноотрицательных результатов) и точностью и с приемлемой специфичностью (минимальное количество ложноположительных результатов).
  - Ни один из существующих сегодня анализов (глюкоза натощак, глюкоза не натощак, глюкоза через 2 ч после нагрузки и HbA1c) не является достаточно чувствительным и специфичным, учитывая низкую распространенность СД2 даже среди групп высокого риска.
  - По-прежнему существует неясность относительно нормальных показателей и значения аномальных показателей при каждом из вышеуказанных измерений гликемии.

Сегодня существует единственный сборник рекомендаций по скринингу и выявлению случаев заболевания, изданный Американской диабетологической ассоциацией в 2000 г. Однако к этим рекомендациям остаются вопросы. Собираемые данные свидетельствуют о том, что скрининг детей и подростков на диабет, не имеющих симптомов, имеет низкий показатель выявляемости, и необходимы дальнейшие исследования для определения оптимальной стратегии проведения анализов, включая частоту их проведения. Таким образом, на сегодняшний день наиболее убедительны доказательства в пользу того, что скрининг на СД2 вне рамок исследований не является эффективным с точки зрения затрат в большинстве популяций. Уникальным исключением может быть скрининг на содержание глюкозы в моче, проводимый в Японии.

## КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы не заявляли о конфликте интересов.

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Rosenbloom AL, Young RS, Joe JR, Winter W. Emerging epidemic of type 2 diabetes in youth. *Diabetes Care* 1999; 22: 345–354.
2. American Diabetes Association. Type 2 diabetes in children and adolescents: consensus conference report. *Diabetes Care* 2000; 23: 381–389.
3. Duncan GE. Prevalence of diabetes and impaired fasting glucose levels among US adolescents: National Health and Nutrition Examination Survey. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1999–2002; 2006: 523–528.
4. Pinhas-Hamiel O, Zeitler P. The global spread of type 2 diabetes mellitus in children and adolescents. *J Pediatr* 2005; 146: 693–700.
5. Drake AJ, Smith A, Betts PR, Crowne EC, Sheild JP. Type 2 diabetes in obese white children. *Arch Dis Child* 2002; 86: 207–208.
6. Kitagawa T, Owada M, Urakami T, Yamauchi K. Increased incidence of non-insulin dependent diabetes mellitus among Japanese school children correlates with an increased intake of animal protein and fat. *Clin Pediatr (Phila)* 1998; 37: 111–115.
7. Ehtisham S, Hattersley AT, Dunger DB, Barrett TG, Group BSfPEaDCT. First UK survey of paediatric type 2 diabetes and MODY. *Arch Dis Child* 2004; 89: 526–529.
8. The SEARCH for Diabetes in Youth Study Group. Incidence of diabetes in youth in the United States. *JAMA* 2007; 297: 2716–2724.
9. Kadiki OA, Reddy MR, Marzouk AA. Incidence of insulin-dependent diabetes (IDDM) and non-insulindependent diabetes (NIDDM) (0–34 years at onset) in Benghazi, Libya. *Diabetes Res Clin Pract* 1996; 32: 165–173.
10. Chan JC, Cheung CK, Swaminathan R, Nicholls MG, Cockram CS. Obesity albuminuria, and hypertension among Hong Kong Chinese with non-insulin dependent diabetes mellitus (NIDDM). *Postgrad Med J* 1993; 69: 204–210.
11. Wei JN, Sung FC, Li CY et al. Low birth weight and high birth weight in infants are both an increased risk to have type 2 diabetes among schoolchildren in Taiwan. *Diabetes Care* 2003; 26: 343–348.
12. Ramachandran A, Snehalatha C, Satyavani K, Sivasankari S, Vijay V. Type 2 diabetes in Asian- Indian urban children. *Diabetes Care* 2003; 2003: 1022–1023.
13. Sayeed MA, Hunsain MZ, Banu A, Mak R, Azad Khan AK. Prevalence of diabetes in a suburban population of Bangladesh. *Diabetes Res Clin Pract* 1997; 34: 149–155.
14. Braun B, Zimmerman MB, Kretchmer N, Spargo RM, Smith RM, Gracey M. Risk factors for diabetes and cardiovascular disease in young Australian aborigines: a 5-year follow-up study. *Diabetes Care* 1996; 19: 472–479.
15. McGrath NM, Parker GN, Dawson P. Early presentation of type 2 diabetes mellitus in young New Zealand Maori. *Diabetes Res Clin Pract* 1999; 43: 205–209.
16. Eppens MC, Craig ME, Jones TW et al. Type 2 diabetes in youth from the Western Pacific region: glycemic control, diabetes care and complications. *Curr Med Res Opin* 2006; 22: 1013–1020.
17. Sugihara S, Sasaki N, Kohno H et al. Survey of current medical treatments for childhood-onset type 2 diabetes mellitus in Japan. *Clin Pediatr Endocrinol* 2005; 14: 65–75.

18. Rosenbloom AL, Silverstein JH, Amemiya S, Zeitler P, Klingensmith GJ. Type 2 diabetes in children and adolescents. *Pediatr Diabetes* 2009; 10 (Suppl 12): 17–32.
19. Druet C, Tubiana-Rufi N, Chevenne D, Rigal O, Polak M, Levy-Marchal C. Characterization of insulin secretion and resistance in type 2 diabetes of adolescents. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 401–404.
20. Miller J, Silverstein JH, Rosenbloom AL. Type 2 diabetes in the child and adolescent. In: Lifshitz F (ed) *Pediatric Endocrinology: fifth edition, volume 1*. New York, Marcel Dekker 2007: pp 169–188.
21. United Kingdom Prospective Diabetes Study Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998; 352: 837–853.
22. TODAY Study Group, Zeitler P, Hirst K et al. A clinical trial to maintain glycaemic control in youth with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2012; 366: 2247–2256.
23. TODAY Study Group. Rapid rise in hypertension and nephropathy in youth with type 2 diabetes: the TODAY clinical trial. *Diabetes Care* 2013; 36: 1735–1741.
24. Plourde G. Impact of obesity on glucose and lipid profiles in adolescents at different age groups in relation to adulthood. *BMC Fam Pract* 2002; 3: 18.
25. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes – 2014. *Diabetes Care* 2014; 37 (Suppl 1): S14–S80.
26. Libman IM, Barinas-Michell E, Bartucci A, Robertson R, Arslanian S. Reproducibility of the oral glucose tolerance test in overweight children. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: 4231–4237.
27. Kapadia CR. Are the ADA hemoglobin A1c criteria relevant for the diagnosis of type 2 diabetes in youth? *Curr Diab Rep* 2013; 13: 51–55.
28. Umpaichitra V, Banerji MA, Castells S. Autoantibodies in children with type 2 diabetes mellitus. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2002; 15: 525–530.
29. Reinhard T, Schober E, Weigand S, Thon A, Holl R. Group obotD-WS.  $\beta$ -cell autoantibodies in children with type 2 diabetes mellitus: subgroup or misclassification? *Arch Dis Child* 2006; 91: 473–477.
30. Landin-Olsson M. Latent autoimmune diabetes in adults. *Ann N Y Acad Sci* 2002; 958: 112–116.
31. Winter WE, Maclaren NK, Riley WJ, Clarke DW, Kappy MS, Spillar RP. Maturity onset diabetes of youth in black Americans. *N Engl J Med* 1987; 316: 112–116.
32. Klingensmith GJ, Laffel L, Pyle L et al. The presence of GAD and IA-2 antibodies in youth with a type 2 diabetes phenotype. *Diabetes Care* 2010; 33: 1970–1975.
33. Turner R, Stratton I, Horton V et al. UKPDS 25: autoantibodies to islet cell cytoplasm and glutamic acid decarboxylase for pre-diction of insulin requirement in type 2 diabetes. *Lancet* 1997; 350: 1288–1293.
34. Laffel L, Chang N, Grey M et al. Metformin monotherapy in youth with recent onset type 2 diabetes: experience from the prerandomization run-in phase of the TODAY study. *Pediatr Diabetes* 2012; 13: 369–375.
35. Copeland KC, Zeitler P, Geffner M et al. Characteristics of adolescents and youth with recent onset type 2 diabetes: the TODAY cohort at baseline. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96: 159–167.

36. The Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Study Group. Sustained effect of intensive treatment of type 1 diabetes mellitus on development and progression of diabetic nephropathy: the Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC) study. *JAMA* 2003; 290: 2159–2167.
37. Urakami T, Kuwabara R, Habu M et al. Clinical characteristics of non-obese children with type 2 diabetes mellitus without involvement of  $\beta$ -cell autoimmunity. *Diabetes Res Clin Pract* 2013; 99: 105–111.
38. Rosenbloom AL. Obesity, insulin resistance, beta cell autoimmunity, and the changing clinical epidemiology of childhood diabetes. *Diabetes Care* 2003; 26: 2954–2956.
39. Zeitler P, Haqq A, Rosenbloom A, Glaser N, Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society. Hyperglycemic hyperosmolar syndrome in children: pathophysiological considerations and suggested guidelines for treatment. *J Pediatr* 2011; 158: 9–14.
40. Nadeau KJ, Regensteiner JG, Bauer TA et al. Insulin resistance in adolescents with type 1 diabetes and its relationship to cardiovascular function. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95: 513–521.
41. Nadeau KJ, Zeitler PS, Bauer TA et al. Insulin resistance in adolescents with type 2 diabetes is associated with impaired exercise capacity. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94: 3682–3685.
42. Cali AMC, Bonadonna RC, Trombetta M, Weiss R, Caprio S. Metabolic abnormalities underlying the different prediabetic phenotypes in obese adolescents. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: 1767–1773.
43. Weiss R, Taksali SE, Tamborlane WV, Burgert TS, Savoye M, Caprio S. Predictors of changes in glucose tolerance status in obese youth. *Diabetes Care* 2005; 28: 902–909.
44. Group TS. Retinopathy in youth with type 2 diabetes participating in the TODAY clinical trial. *Diabetes Care* 2013; 36: 1772–1774.
45. Group TS. Lipid and inflammatory cardiovascular risk worsens over 3 years in youth with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2013; 36: 1758–1764.
46. Aslander-van Vliet E, Smart C, Waldron S. Nutritional management in childhood and adolescent diabetes. *Pediatr Diabetes* 2007; 8: 323–339.
47. Copeland KC, Silverstein J, Moore KR et al. Management of newly diagnosed type 2 Diabetes Mellitus (T2DM) in children and adolescents. *Pediatrics* 2013; 131: e648–e664.
48. Schellenberg ES, Dryden DM, Vandermeer B, Ha C, Korownyk C. Lifestyle interventions for patients with and at risk for type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 2013; 159: 543–551.
49. Yoon U, Kwok LL, Magkidis A. Efficacy of lifestyle interventions in reducing diabetes incidence in patients with impaired glucose tolerance: a systematic review of randomized controlled trials. *Metabolism* 2013; 62: 303–314.
50. Lee S, Kim Y. Effects of exercise alone on insulin sensitivity and glucose tolerance in obese youth. *Diabetes Metab J* 2013; 37: 225–232.
51. Barlow SE, Committee E. Expert committee recommendations regarding the prevention, assessment, and treatment of child and adolescent overweight and obesity: summary report. *Pediatrics* 2007; 120 (Suppl 4): S164–S192.

52. Fitch C, Keim KS, Academy of Nutrition and Dietetics. Position of the academy of nutrition and dietetics: use of nutritive and nonnutritive sweeteners. *J Acad Nutr Diet* 2012; 112: 739–758.

53. Slavin JL, Lloyd B. Health benefits of fruits and vegetables. *Adv Nutr* 2012; 3: 506–516. 54. American Diabetes A. Standards of medical care in diabetes – 2012. *Diabetes Care* 2012; 35 (Suppl 1): S11–S63.

55. Dhuper S, Buddhe S, Patel S. Managing cardiovascular risk in overweight children and adolescents. *Paediatr Drugs* 2013; 15: 181–190.

56. Jensen MD, Ryan DH, Apovian CM et al. AHA/ACC/TOS Guideline for the Management of Overweight and Obesity in Adults: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and The Obesity Society. *Circulation* 2014; 63: 2985–3023.

57. Chahal H, Fung C, Kuhle S, Veugelers PJ. Availability and night-time use of electronic entertainment and communication devices are associated with short sleep duration and obesity among Canadian children. *Pediatr Obes* 2013; 8: 42–51.

58. Lane A, Harrison M, Murphy N. Screen time increases risk of overweight and obesity in active and inactive 9 year old Irish children: a cross sectional analysis. *J Phys Act Health* 2013 Jun 24 Epub ahead of print.

59. Taveras EM, McDonald J, O'Brien A et al. Healthy Habits, Happy Homes: methods and baseline data of a randomized controlled trial to improve household routines for obesity prevention. *Prev Med* 2012; 55: 418–426.

60. Haines J, McDonald J, O'Brien A et al. Healthy Habits, Happy Homes: randomized trial to improve household routines for obesity prevention among preschool-aged children. *JAMA Pediatr* 2013; 167: 1072–1079.

61. Robinson TM. Reducing children's television viewing to prevent obesity. A randomized controlled trial. *JAMA* 1999; 82: 1561–1567.

62. Mays D, Streisand R, Walker LR, Prokhorov AV, Tercyak KP. Cigarette smoking among adolescents with type 1 diabetes: strategies for behavioral prevention and intervention. *JDiabetes Complications* 2012; 26: 148–153.

63. Group TAS. Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2010; 362: 1563–1574.

64. Bretzel RG, Number U, Landgraf W, Owens DR, Bradley C, Linn T. Once-daily basal insulin glargine versus thrice-daily prandial insulin lispro in people with type 2 diabetes on oral hypoglycaemic agents (APOLLO): an open randomised controlled trial. *Lancet* 2008; 371: 1073–1084.

65. The TODAYT Study Group. Safety and tolerability of the treatment of youth-onset type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2013; 36: 1765–1771.

66. Gottschalk M, Vlajnic A, Danne T, Cara JF. Glimepiride versus metformin as monotherapy in pediatric patients with type 2 diabetes: a randomized, single-blind comparative study. *Diabetes Care* 2007; 30: 790–794.

67. Lincoff AM, Wolski K, Nicholls SJ, Nissen SE. Pioglitazone and risk of cardiovascular events in patients with type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis of randomized trials. *JAMA* 2007; 298: 1180–1188.

68. Singh S, Loke YK, Furburg CD. Long-term risk of cardiovascular events with rosiglitazone: a metaanalysis. *JAMA* 2007; 298: 1189–1195.

69. Singh RK, Perros P, Frier BM. Hospital management of diabetic ketoacidosis: are clinical guidelines implemented effectively? *Diabet Med* 1997; 14: 482–486.
70. Chiasson J, Josse R, Hunt J et al. The efficacy of acarbose in the treatment of patients with non-insulindependent diabetes mellitus. A multicenter controlled clinical trial. *Ann Intern Med* 1994; 121: 928–935.
71. Inge TH, Zeller M, Garcia VF, Daniels SR. Surgical approach to adolescent obesity. *Adolesc Med Clin* 2004; 15: 429–453.
72. Michalsky MP, Inge TH, Teich S et al. Adolescent bariatric surgery program characteristics: The Teen Longitudinal Assessment of Bariatric Surgery (Teen- LABS) study experience. *Semin Pediatr Surg* 2014; 23: 5–10.
73. Reaven G. The metabolic syndrome or the insulin resistance syndrome? Different names, different concepts, different goals. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2004; 33: 283–303.
74. Banerjee S, Raghavan S, Wasserman EJ, Lin-De BL, Saenger P, Dimartino-Nardi J. Hormonal findings in African American and Caribbean Hispanic girls with premature adrenarche: implications for polycystic ovarian syndrome. *Pediatrics* 1998; 102: E35.
75. Ibanez L, Potau N, Marcos MV, Dezegher F. Exaggerated adrenarche and hyperinsulinism in adolescent girls born small for gestational age. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 4739–4741.
76. Dabelea D, Crume T. Maternal environment and the transgenerational cycle of obesity and diabetes. *Diabetes* 2011; 60: 1849–1855.
77. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001; 285: 2486–2497.
78. Ford ES, Li C. Defining the metabolic syndrome in children and adolescents: will the real definition please stand up? *J Pediatr* 2008; 152: 160–164.
79. Zimmet P, Alberti G, Kaufman F et al. The metabolic syndrome in children and adolescents. *Lancet* 2007; 369: 2059–2061.
80. Laurson KR, Welk GJ, Eisenmann JC. Diagnostic performance of BMI percentiles to identify adolescents with metabolic syndrome. *Pediatrics* 2014; 133: e330–e338.
81. Kirpichnikov D, Sowers JR. Diabetes mellitus and diabetes-associated vascular disease. *Trends Endocrinol Metab* 2001; 12: 225–230.
82. Laakso M. Lipids in type 2 diabetes. *Semin Vasc Med* 2002; 2: 59–66.
83. Goldberg IJ. Diabetic dyslipidemia: causes and consequences. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 965–971.
84. Donaghue KC, Francesco C, Trotta D, Allgrove J, Dahl-Jorgensen K. Microvascular and macrovascular complications. *Pediatr Diabetes* 2007; 8: 163–170.
85. Wabitsch M, Hauner H, Hertrampf M et al. Type II diabetes and impaired glucose regulation in Caucasian children and adolescents with obesity living in Germany. *Int J Obes* 2004; 28: 307–313.
86. Wiegand S, Raile K, Reinehr T et al. Daily insulin requirement of children and adolescents with type 1 diabetes: effect of age, gender, body mass index and mode of therapy. *Eur J Endocrinol* 2008; 158: 543–549.

87. Shalitin S, Abrahami M, Lilos P, Phillip M. Insulin resistance and impaired glucose tolerance in obese children and adolescents referred to a tertiary care center in Israel. *Int J Obes* 2005; 29: 571–578.
88. STOPP-T2D Study Group. Presence of diabetes risk factors in a large US eighth-grade cohort. *Diabetes Care* 2006; 29: 212–217.
89. Goran MI, Bergman RN, Avila Q et al. Impaired glucose tolerance and reduced  $\beta$ -cell function in overweight Latino children with a positive family history for type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 207–212.
90. Lee S, Bacha F, Gungor N, Arslanian SA. Waist circumference is an independent predictor of insulin resistance in black and white youths. *J Pediatr* 2006; 148: 188–194.
91. Freedman DS, Khan LK, Dietz WH, Srinivasan SR, Berenson GS. Relationship of childhood obesity to coronary heart disease risk factors in adulthood: the Bogalusa heart study. *Pediatrics* 2001; 108: 712–718.
92. Berenson GS, Srinivasan SR. Cardiovascular risk factors in youth with implications for aging: the Bogalusa Heart Study. *Neurobiol Aging* 2005; 26: 303–307.
93. Juonala M, Jarvisalo MJ, Maki-Torkko N, Kahonen M, Viikari JS, Raitakari OT. Risk factors identified in childhood and decreased carotid artery elasticity in adulthood: the Cardiovascular Risk in Youth Finns Study. *Circulation* 2005; 112: 1486–1493.
94. Visser M, Bouter LM, McQuillan GM, Wener MH, Harris TB. Low-grade systemic inflammation in overweight children. *Pediatrics* 2001; 107: e13.
95. Marcus MD, Foster GD, El Ghormli L et al. Shifts in BMI category and associated cardiometabolic risk: prospective results from HEALTHY study. *Pediatrics* 2012; 129: e983–e991.
96. Williams CL, Hayman LL, Daniels SR et al. Cardiovascular health in childhood: A statement for health professionals from the Committee on Atherosclerosis, Hypertension, and Obesity in the Young (AHOY) of the Council on Cardiovascular Disease in the Young, American Heart Association. *Circulation* 2002; 106: 143–160.
97. UKPDS Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS. *BMJ* 1998; 317: 703–713.
98. Eppens MC, Craig ME, Cusumano J et al. Prevalence of diabetes complications in adolescents with type 2 compared with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2006; 29: 1300–1306.
99. West NA, Hamman RF, Mayer-Davis EJ et al. Cardiovascular risk factors among youths with and without type 2 diabetes: differences and possible mechanisms. *Diabetes Care* 2009; 32: 175–180.
100. Mayer-Davis EJ, Ma B, Lawson A et al. Cardiovascular disease risk factors in youth with type 1 and type 2 diabetes: implications of a factor analysis of clustering. *Metab Syndr Relat Disord* 2009; 7: 89–95.
101. Wierzbicki AS, Nimmo L, Feher MD, Cox A, Foxton J, Lant AF. Association of angiotensin-converting enzyme DD genotype with hypertension in diabetes. *J Hum Hypertens* 1995; 9: 671–673.
102. Batsisky DL. What is the optimal first-line agent in children requiring antihypertensive medication? *Curr Hypertens Rep* 2012; 14: 603–607.
103. National High Blood Pressure Education Working Group on High Blood Pressure in Children and Adolescents. The fourth report on the diagnosis, evaluation,

and treatment of high blood pressure in children and adolescents. *Pediatrics* 2004; 114 (2 Suppl 4th Report): 555–576.

104. Blowey DL. Update on the pharmacologic treatment of hypertension in pediatrics. *J Clin Hypertens* 2012; 14: 383–387.

105. Lurbe E, Cifkova R, Cruickshank JK et al. Management of high blood pressure in children and adolescents: recommendations of the European Society of Hypertension. *J Hypertens* 2009; 27: 1719–1742.

106. Ettinger LM, Freeman K, DiMartino-Nardi JR, Flynn JT. Microalbuminuria and abnormal ambulatory blood pressure in adolescents with type 2 diabetes mellitus. *J Pediatr* 2005; 147: 67–73.

107. Fagot-Campagna A, Knowler WC, Pettit DJ. Type 2 diabetes in Pima Indian children: cardiovascular risk factors at diagnosis and 10 years later. *Diabetes* 1998; 47 (Suppl 1): A155.

108. Sellers E, Young G, Dean H. Dyslipidemia and other cardiovascular risk factors in a Canadian First Nation pediatric population with type 2 diabetes mellitus. *Pediatr Diabetes* 2007; 8: 384–390.

109. Dart AB, Sellers EA, Martens PJ, Brownell MD, Dean HJ. High burden of kidney disease in youth-onset type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2012; 35: 1265–1271.

110. Yokohama H, Okudaira M, Otani T et al. High incidence of diabetic nephropathy in early-onset Japanese NIDDM patients. *Diabetes Care* 1998; 21: 1080–1085.

111. Yokohama H, Okudaira M, Otani T et al. Higher incidence of diabetic nephropathy in type 2 than in type 1 diabetes in early-onset diabetes in Japan. *Kidney Int* 2000; 58: 302–311.

112. Rodriguez BL, Fujimoto WY, Mayer-Davis EJ et al. Prevalence of cardiovascular disease risk factors in U.S. children and adolescents with diabetes: the SEARCH for diabetes in youth study. *Diabetes Care* 2006; 29: 1891–1896. 113. Springer SC, Silverstein J, Copeland K et al. Management of type 2 diabetes mellitus in children and adolescents. *Pediatrics* 2013; 131: e648–e664.

114. Kavey RE, Allada V, Daniels SR et al. Cardiovascular risk reduction in high-risk pediatric patients: a scientific statement from the American Heart Association Expert Panel on Population and Prevention Science; the Councils on Cardiovascular Disease in the Young, Epidemiology and Prevention, Nutrition, Physical Activity and Metabolism, High Blood Pressure Research, Cardiovascular Nursing, and the Kidney in Heart Disease; and the Interdisciplinary Working Group on Quality of Care and Outcomes Research: endorsed by the American Academy of Pediatrics. *Circulation* 2006; 114: 2710–2738.

115. Expert panel on integrated guidelines for cardiovascular health and risk reduction in children and adolescents, National Heart Lung and Blood Institute. Expert panel on integrated guidelines for cardiovascular health and risk reduction in children and adolescents: summary report. *Pediatrics* 2011; 128 (Suppl 5): S213–S256.

116. Flint A, Arslanian S. Treatment of type 2 diabetes in youth. *Diabetes Care* 2011; 34 (Suppl 2): S177–S183.

117. Wadwa RP, Urbina EM, Anderson AM et al. Measures of arterial stiffness in youth with type 1 and type 2 diabetes: the SEARCH for diabetes in youth study. *Diabetes Care* 2010; 33: 881–886.

118. Norman RJ, Dewailly D, Legro RS, Hickey TE. Polycystic ovary syndrome. *Lancet* 2007; 370: 685–697.
119. Amini M, Horri N, Farmani M et al. Prevalence of polycystic ovary syndrome in reproductive-aged women with type 2 diabetes. *Gynecol Endocrinol* 2008; 24: 423–427.
120. Shafiee MN, Khan G, Ariffin R et al. Preventing endometrial cancer risk in polycystic ovarian syndrome (PCOS) women: could metformin help? *Gynecol Oncol* 2014; 132: 248–253.
121. Legro RS, Arslanian SA, Ehrmann DA et al. Diagnosis and treatment of polycystic ovary syndrome: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98: 4565–4592.
122. Dean H, Sellers E. Steatohepatitis in children with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes* 2001; 50 (Suppl 2): A378.
123. Newfield R, Schwimmer J. Non alcoholic steatohepatitis in children and adolescents with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes* 2003; 52 (Suppl 1): A4041754.
124. Nadeau KJ, Klingensmith F, Zeitler P. Type 2 diabetes in children is frequently associated with elevated alanine aminotransferase. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2005; 41: 94–98.
125. Roberts EA. Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) in children. *Front Biosci* 2005; 10: 2306–2318.
126. Hudson OD, Nunez M, Shaibi GQ. Ethnicity and elevated liver transaminases among newly diagnosed children with type 2 diabetes. *BMC Pediatr* 2012; 12: 174.
127. Sundaram SS, Zeitler P, Nadeau K. The metabolic syndrome and nonalcoholic fatty liver disease in children. *Curr Opin Pediatr* 2009; 21: 529–535.
128. Gaggini M, Morelli M, Buzzigoli E, DeFronzo RA, Bugianesi E, Gastaldelli A. Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and its connection with insulin resistance, dyslipidemia, atherosclerosis and coronary heart disease. *Nutrients* 2013; 5: 1544–1560.
129. Angulo P, Keach JC, Batts KP, Lindor KD. Independent predictors of liver fibrosis in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 1999; 30: 1356–1362.
130. Sinha SK, Shaheen M, Rajavashisth TB, Pan D, Norris KC, Nicholas SB. Association of race/ethnicity, inflammation, and albuminuria in patients with diabetes and early chronic kidney disease. *Diabetes Care* 2014; 37: 1060–1068.
131. Kastelan S, Tomic M, Gverovic Antunica A, Salopek Rabatic J, Ljubic S. Inflammation and pharmacological treatment in diabetic retinopathy. *Mediators Inflamm* 2013; 2013.
132. van Greevenbroek MM, Schalkwijk CG, Stehouwer CD. Obesity-associated low-grade inflammation in type 2 diabetes mellitus: causes and consequences. *Neth J Med* 2013; 71: 174–187.
133. Montane J, Cadavez L, Novials A. Stress and the inflammatory process: a major cause of pancreatic cell death in type 2 diabetes. *Diabetes Metab Syndr Obes* 2014; 7: 25–34.
134. Vendrell J, Chacon MR. TWEAK: a new player in obesity and diabetes. *Front Immunol* 2013; 4: 488.
135. Zhong J, Rao X, Braunstein Z et al. T cell costimulation protects obesity-induced adipose inflammation and insulin resistance. *Diabetes* 2013; 63: 1289–1302.

136. Lee J. Adipose tissue macrophages in the development of obesity-induced inflammation, insulin resistance and type 2 diabetes. *Arch Pharm Res* 2013; 36: 208–222.
137. Rice TB, Foster GD, Sanders MH et al. The relationship between obstructive sleep apnea and self-reported stroke or coronary heart disease in overweight and obese adults with type 2 diabetes mellitus. *Sleep* 2012; 35: 1293–1298.
138. Foster GD, Sanders MH, Millman R, Group SAR. Obstructive sleep apnea among obese patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2009; 32(6): 1017–1019.
139. Shaw JE, Punjabi NM, Wilding JP, Alberti KG, Zimmet PZ, Prevention IDFToEa. Sleep-disordered breathing and type 2 diabetes: a report from the International Diabetes Federation Taskforce on Epidemiology and Prevention. *Diabetes Res Clin Pract* 2008; 8: 2–12.
140. Walders-Abramson N. Depression and quality of life in youth-onset type 2 diabetes mellitus. *Curr Diab Rep* 2014; 14: 449.
141. Zenlea IS, Mednick L, Rein J, Quinn M, Wolfsdorf J, Rhodes ET. Routine behavioral and mental health screening in young children with type 1 diabetes mellitus. *Pediatr Diabetes* 2013; Nov 26 Epub ahead of print.
142. Pervanidou P, Chrousos GP. Metabolic consequences of stress during childhood and adolescence. *Metabolism* 2012; 61: 611–619.
143. Anderson BJ, Edelstein S, Abramson NW et al. Depressive symptoms and quality of life in adolescents with type 2 diabetes: baseline data from the TODAY study. *Diabetes Care* 2011; 34: 2205–2207.
144. Lawrence JM, Standiford DA, Loots B et al. Prevalence and correlates of depressed mood among youth with diabetes: the SEARCH for diabetes in youth study. *Pediatrics* 2006; 117: 1348–1358.
145. Dietz WH, Gross WL, Kirkpatrick JA. Blount disease (tibia vara): another skeletal disorder associated with childhood obesity. *J Pediatr* 1982; 101: 735–737.
146. Loder RT, Aronson DD, Greenfield ML. The epidemiology of bilateral slipped capital femoral epiphysis. A study of children in Michigan. *J Bone Joint Surg Am* 1993; 75: 1141–1147.
147. Constantino MI, Molyneaux L, Limacher-Gisler F et al. Long-term complications and mortality in young-onset diabetes: type 2 diabetes is more hazardous and lethal than type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2013; 36: 3863–3869.
148. Rhodes ET, Prosser LA, Hoerger TJ, Ludwig DS, Laffel LM. Estimated morbidity and mortality in adolescents and young adults diagnosed with type 2 diabetes mellitus. *Diabet Med* 2012; 29: 453–463.
149. Sackett DL, Holland WW. Controversy in detection of disease. *Lancet* 1965; ii: 357–359.

## **ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ МОНОГЕННОГО САХАРНОГО ДИАБЕТА У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ**

---

Rubio-Cabezas O., Hattersley A.T., Njølstad P.R., Mlynarski W., Ellard S., White N., Chi D.V., Craig M.E.

The diagnosis and management of monogenic diabetes in children and adolescents.  
*Pediatric Diabetes* 2014; 15 (Suppl. 20): 47–64.

**Oscar Rubio-Cabezas<sup>a</sup>, Andrew T Hattersley<sup>b</sup>, Pål R Njølstad<sup>c,d</sup>,  
Wojciech Mlynarski<sup>e</sup>, Sian Ellard<sup>b</sup>, Neil White<sup>f</sup>, Dung Vu Chi<sup>g</sup> and Maria E  
Craig<sup>h,i</sup>**

<sup>a</sup>Department of Paediatric Endocrinology, Hospital Infantil Universitario Niño Jesús, Madrid, Spain; <sup>b</sup>Institute of Biomedical and Clinical Sciences, University of Exeter Medical School, Exeter, UK; <sup>c</sup>Department of Clinical Science, University of Bergen, Bergen, Norway; <sup>d</sup>Department of Pediatrics, Haukeland University Hospital, Bergen, Norway; <sup>e</sup>Department of Pediatrics, Oncology, Hematology and Diabetology, Medical University of Lodz, Lodz, Poland; <sup>f</sup>Division of Pediatric Endocrinology and Metabolism, Department of Pediatrics, Washington University School of Medicine, St Louis Children's Hospital, St. Louis, MO, USA; <sup>g</sup>Department of Pediatric Endocrinology, National Hospital for Pediatrics, Hanoi, Vietnam; <sup>h</sup>The Children's Hospital at Westmead and Discipline of Pediatrics and Child Health, University of Sydney, Sydney, Australia and <sup>i</sup>School of Women's and Children's Health, University of New South Wales, Sydney, Australia

Ключевые слова: ребенок – генетика – MODY – моногенный сахарный диабет – неонатальный сахарный диабет

Ответственный автор:

Maria E. Craig, The Children's Hospital at Westmead and Discipline of Pediatrics and Child Health, University of Sydney, Gray St, Kogarah, Sydney, New South Wales, Australia.  
e-mail: m.craig@unsw.edu.au

Редакторы «Консенсуса ISPAD по клинической практике» 2014 г. (ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2014 Compendium): Carlo Acerini, Carine de Beaufort, Maria Craig, David Maahs, Ragnar Hanas.

Эта статья – глава из «Консенсуса ISPAD по клинической практике» 2014 г. Полный текст «Консенсуса...» можно бесплатно скачать на сайте: [www.ispad.org](http://www.ispad.org). Система уровней достоверности доказательств идентична системе, используемой Американской диабетологической ассоциацией. См. стр. 3 в *Pediatric Diabetes* 2014; 15 (Suppl. 20): 1–3.

## АННОТАЦИЯ И РЕКОМЕНДАЦИИ

- МГСД встречается редко, к нему относится примерно 1–4% всех случаев СД у детей (В).
- Все пациенты, которым диагноз СД поставлен в первые 6 мес жизни, должны немедленно пройти молекулярно-генетическое тестирование для подтверждения того, что их заболевание относится к типу «моногенный НСД», так как СД1 в этой подгруппе встречается крайне редко (В). При выявлении заболевания в возрасте 6–12 мес тестирование на НСД следует проводить только у пациентов, имеющих антитела к островковым клеткам, поскольку у большинства пациентов этой возрастной группы СД относится к 1-му типу (В).
- Молекулярно-генетическая диагностика НСД позволяет понять, у кого из пациентов есть мутация гена калиевых каналов, и в связи с этим их можно лечить высокими дозами сульфонилмочевины, а у кого ГНСД, который пройдет через некоторое время, но может вернуться позже. Диагностика также позволяет получить информацию о других вероятных проявлениях болезни, например, об экзокринной недостаточности поджелудочной железы и задержке развития (В).
- На возможный диагноз «диабет зрелого типа у молодых» (MODY) указывают следующие признаки:
  - Семейная история СД у одного из родителей и одного из его родственников первой линии родства при отсутствии у пациента характеристик СД1 [нет островковых антител, нет потребности в инсулине или низкая потребность в инсулине в течение 5 лет после постановки диагноза (стимулированный С-пептид >200 пмоль/л)] и СД2 (нет выраженного ожирения и черного акантоза).
  - Слабовыраженная, стабильная, не прогрессирующая гипергликемия натощак. В таких случаях следует провести тестирование на мутации гена глюкокиназы (*GCK*), которые являются самой распространенной причиной персистирующей случайной гипергликемии у детей (В).
- На определенный подтип MODY могут указывать специфические признаки, например, порок развития почек или кисты почек (HNF1B-MODY), а также макросомия и/или неонатальная гипогликемия (HNF4A-MODY) (С).
- При СД с аутосомно-доминантным типом наследования и наличием симптомов (HNF1A-MODY) в качестве первой диагностической возможности следует рассматривать мутации гена ядерного

фактора гепатоцитов 1- $\alpha$  (*HNF1A*), тогда как мутации гена *GCK* являются наиболее распространенной причиной при отсутствии симптомов или выраженной гипергликемии (В).

- Сообщать семье результаты генетического тестирования следует в ясных и однозначных терминах, поскольку эти результаты могут сильно влиять на принимаемые клинические меры (Е).
- Направлять больного к специалисту по моногенному диабету или в отделение клинической генетики следует в тех случаях, когда требуется прогностическое тестирование при отсутствии симптомов (Е).
- Некоторые формы MODY, например HNF1A-MODY и HNF4A-MODY, чувствительны к препаратам сульфонилмочевины (В).
- Легкая гипергликемия натощак не прогрессирует в детском возрасте; у пациентов не развиваются осложнения (В), и их заболевание не реагирует на низкие дозы инсулина или пероральных средств (С), поэтому они не должны получать лечения.

## ВВЕДЕНИЕ

МГСД развивается вследствие мутации или нескольких мутаций одного гена. Он наследуется доминантным, или рецессивным путем, или путем неменделевского наследования, или же может оказаться новой мутацией, т.е. возникнуть спонтанно. На сегодняшний день выявлено более 40 генетических подтипов МГСД, каждый со своим типичным фенотипом и специфическим типом наследования.

Легкая наследственная форма СД с дебютом в подростковом или раннем взрослом возрасте была впервые описана много лет назад [1, 2]. Несмотря на то что диабет проявлялся у молодых пациентов, клинически он напоминал неинсулинозависимый СД у пожилых, и поэтому новому подтипу наследственного диабета дали название MODY (*Maturity-Onset Diabetes of the Young* — диабет зрелого типа у молодых) [3]. Поскольку пациенты с MODY передавали это заболевание своим детям путем аутосомно-доминантного наследования, сразу же возникло подозрение, что заболевание может быть моногенным [4]. MODY, безусловно, самый распространенный тип моногенного диабета. Все известные сегодня подтипы MODY вызываются доминантными гетерозиготными мутациями в генах, влияющими на развитие или функцию  $\beta$ -клеток [1, 5]. Однако за последние несколько лет было выявлено много форм МГСД, клинически и генетически отличающихся от MODY [6]. У некоторых пациентов доминантные мутации возникают *de novo* (т.е. не унаследованы от родителей), поэтому семейная история, свидетельствующая о моногенности заболевания, отсутствует

[7–9]. Эти факты, а также отсутствие информированности мешают клинической диагностике, вследствие чего большинство детей с генетически доказанным МГСД исходно получают неверный диагноз СД1 [10–12] или реже СД2 [13]. Несмотря на то что МГСД — редкое заболевание, к нему относится 1–4% случаев СД у детей [14–16].

## **КЛИНИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ ДИАГНОСТИКИ МОНОГЕННОГО САХАРНОГО ДИАБЕТА**

Выявление детей с МГСД обычно позволяет оказывать им более качественную клиническую помощь. Постановка конкретного диагноза с помощью молекулярных методов позволяет предсказать ожидаемое клиническое течение заболевания и назначить наиболее подходящий конкретному пациенту курс лечения, в том числе фармакологического. Постановка диагноза также имеет большое значение для родственников пациента, так как она позволяет провести соответствующее генетическое консультирование и часто становится сигналом к проведению генетического тестирования других членов семьи, страдающих СД, в результате которого их диабет может быть отнесен к другому типу.

### **КОМУ НЕОБХОДИМО МОЛЕКУЛЯРНОЕ ТЕСТИРОВАНИЕ**

В отличие от СД1 и СД2, для которых не существует единственного диагностического теста, для выявления МГСД существует молекулярно-генетическое тестирование с высокой чувствительностью и специфичностью. Генетическое тестирование сегодня доступно во многих странах мира, и его проведение настоятельно рекомендуется пациентам с подозрением на МГСД (см. ниже). Перед тестированием необходимо получить согласие на него от пациента или его законных представителей. Генетическое тестирование на некоторые заболевания может проводиться бесплатно некоторыми научными учреждениями в рамках исследовательских программ (см., например: [www.diabetesgenes.org](http://www.diabetesgenes.org), <http://monogenicdiabetes.uchicago.edu>, <http://www.pediatrics.umed.pl/team/en/contact>, [www.mody.no](http://www.mody.no) и <http://www.euro-wabb.org/en/european-genetic-diagnosticlaboratories>).

Новейшие технологии секвенирования позволяют относительно недорого проводить одновременный анализ множественных генов и могут в ближайшем будущем стать достойной альтернативой традиционному генетическому тестированию [17–20]. Пока этого не произошло, важно помнить, что к выбору кандидатов для молекулярного

тестирования следует подходить очень тщательно. Самым простым способом обеспечения максимальной эффективности затрат на традиционное генетическое тестирование является увеличение числа положительных результатов путем обоснованного выбора нужного гена или генов для анализа согласно клиническому, иммунологическому и/или биохимическому фенотипу [21, 22]. Этот процесс может быть относительно простым в исполнении, если есть клинические признаки, прямо указывающие на конкретный синдром, однако если диабет — единственное проявление моногенного нарушения, результат может оказаться труднодостижимым.

### **В КАКИХ СЛУЧАЯХ СЛЕДУЕТ ПРЕДПОЛОЖИТЬ, ЧТО ДИАГНОЗ САХАРНОГО ДИАБЕТА 1-го ТИПА У РЕБЕНКА НЕВЕРЕН?**

Признаки, проявляющиеся у детей, которым сначала был поставлен диагноз СД1, и нередко указывающие на возможный МГСД, приводятся ниже. Ни один из них, за исключением возраста постановки диагноза младше 6 мес, не является патогномичным, и все они должны рассматриваться в совокупности, а не по отдельности:

- 1) СД1 крайне редко манифестирует в возрасте младше 6 мес [2, 23];
- 2) семейная история — диабет у одного из родителей и кого-то из родственников первой степени родства этого родителя;
- 3) отсутствие антител к островковым клеткам, особенно при измерении на момент постановки диагноза;
- 4) сохранение функции  $\beta$ -клеток с низкой потребностью в инсулине и определяемым С-пептидом (в крови или в моче) в течение длительной фазы частичной ремиссии (5 лет после постановки диагноза).

### **В КАКИХ СЛУЧАЯХ СЛЕДУЕТ ПРЕДПОЛОЖИТЬ, ЧТО ДИАГНОЗ САХАРНОГО ДИАБЕТА 2-го ТИПА У РЕБЕНКА НЕВЕРЕН?**

СД2 в молодом возрасте часто впервые проявляется в пубертатном периоде и чаще всего у лиц, страдающих ожирением. Ниже приведены признаки, указывающие на возможность МГСД:

- 1) отсутствие тяжелого ожирения;
- 2) отсутствие черного акантоза и/или других маркеров МС;
- 3) принадлежность к этнической группе с низкой распространенностью СД2, например к европеоидной расе;
- 4) много случаев СД, не сопровождающегося ожирением, в семейном анамнезе.

## **ИНТЕРПРЕТАЦИЯ РЕЗУЛЬТАТОВ ГЕНЕТИЧЕСКОГО ТЕСТИРОВАНИЯ**

Несмотря на очевидные клинические преимущества от большей информированности и более широкой доступности услуг генетической диагностики, при интерпретации ее результатов следует проявлять осторожность [24]. Интерпретация результатов генетического тестирования клиницистом имеет большое значение для дальнейшего лечения пациента и членов его семьи. Таким образом, крайне важно, чтобы результаты были представлены ясно и недвусмысленно, для того чтобы и у врачей, и у пациентов была адекватная и понятная информация. Опубликованы конкретные рекомендации по информации, которая должна быть включена в отчет молекулярно-генетической лаборатории по тестированию на MODY [25]. Она включает информацию о методе скрининга на наличие мутации, о том, является ли мутация новой, и если да, то доказательства ее патогенности и вероятность наследования заболевания детьми. При запросе на проведение прогностического тестирования лиц, не имеющих симптомов, необходимо направлять в специализированное подразделение (занимающееся генетикой диабета или клинической генетикой).

## **СПЕЦИФИЧЕСКИЕ ПОДТИПЫ МОНОГЕННОГО САХАРНОГО ДИАБЕТА И ИХ ЛЕЧЕНИЕ**

Разные формы МГСД можно разделить на две группы по основному патогенному механизму [26]: генетические дефекты секреции инсулина и генетические дефекты действия инсулина. У детей большинство случаев МГСД являются результатом мутации генов, вызывающих разрушение или дисфункцию  $\beta$ -клеток, хотя диабет редко вызывается мутациями, приводящими к тяжелой инсулинорезистентности. С клинической точки зрения к сценариям, указывающим на возможность МГСД, относятся следующие:

- 1) СД манифестирует до шестимесячного возраста (НСД);
- 2) аутосомно-доминантная слабовыраженная наследственная гипергликемия или СД;
- 3) диабет, ассоциированный с внепанкреатическими характеристиками;
- 4) моногенные синдромы инсулинорезистентности.

## **НЕОНАТАЛЬНЫЙ САХАРНЫЙ ДИАБЕТ, ДИАГНОСТИРОВАННЫЙ В ПЕРВЫЕ 6-12 МЕС ЖИЗНИ**

Клиническая манифестация аутоиммунного СД1 крайне редко встречается раньше шестимесячного возраста [23, 27]. Несмотря на то

что антитела к антигенам  $\beta$ -клеток могут иногда встречаться у младенцев очень раннего возраста, страдающих диабетом [23], сейчас считается, что большинство таких случаев связано с мутациями *FOX3*, а не с СД1 [28]. В связи с этим все пациенты, диагноз которым был поставлен до шестимесячного возраста, должны пройти генетическое тестирование на моногенный НСД. В некоторых случаях МГСД может быть диагностирован в возрасте 6–12 мес [12, 29, 30], хотя у абсолютного большинства пациентов этого возраста СД1.

Многие пациенты с НСД рождаются с малой для своего гестационного возраста массой тела, что отражает пренатальный дефицит секреции инсулина, поскольку инсулин оказывает существенное влияние на рост плода во время внутриутробного развития [31]. Примерно половине из них для контроля за гипергликемией потребуются лечение в течение всей жизни — у них ПНСД. В остальных случаях СД перейдет в стадию ремиссии в течение нескольких недель или месяцев — это ТНСД. Такой СД может рецидивировать через какое-то время. В обоих случаях СД чаще выступает как изолированное нарушение, однако у некоторых пациентов присутствуют различные внепанкреатические клинические признаки, связанные с определенным геном, что может помочь при принятии решения о проведении генетического тестирования (табл. 4.1).

Генетическая основа ТНСД в основном выяснена: примерно две трети случаев вызываются аномалиями импринтинга хромосомы 6q24 [32, 33], тогда как большинство остальных случаев связано с активирующими мутациями одного из двух генов, кодирующих две субъединицы АТФ-чувствительного калиевого канала на мембране  $\beta$ -клетки (*KCNJ11* или *ABCC8*) [34]. Небольшое количество случаев ТНСД вызывается мутациями других генов, в том числе *HNF1B* [35], *INS* (ген препроинсулина) [36] и др. И наоборот, генетическая аномалия, ответственная за ПНСД, в 30% случаев остается неизвестной, хотя самой распространенной его причиной в аутбредных популяциях являются мутации генов АТФ-чувствительного калиевого канала или *INS* [37, 38]. Если родители являются кровными родственниками, самая распространенная этиология — синдром Уолкотта–Раллисона или гомозиготные мутации гена *GCK* [37].

### **ТРАНЗИТОРНЫЙ НЕОНАТАЛЬНЫЙ САХАРНЫЙ ДИАБЕТ ВСЛЕДСТВИЕ АНОМАЛИЙ ИМПРИНТИНГА 6Q24**

Аномалии импринтинга в локусе 6q24, затрагивающие гены-кандидаты *PLAGL1* и *HYAMI*, являются наиболее распространенной при-

Таблица 4.1

## Моногенные подтипы неонатального и младенческого диабета (модифицированные данные из [37])

Ген	Локус	Наследование	Другие клинические характеристики	Источники
<i>Аномальное развитие поджелудочной железы</i>				
<i>PLAGL1/NUYMAI</i>	6q24	Вариабельное (импринтинг)	ТНСД ± макроглоссия ± пулочная грыжа	[33]
<i>ZFP57</i>	6p22.1	Рецессивное	ТНСД (синдром множественного гипометилирования) ± макроглоссия ± задержка развития ± дефекты пупка ± врожденные заболевания сердца	[43]
<i>PDX1</i>	13q12.1	Рецессивное	ПНСД + агенезия поджелудочной железы (стеаторея)	[173]
<i>PTF1A</i>	10p12.2	Рецессивное	ПНСД + агенезия поджелудочной железы (стеаторея) + гипоплазия/аплазия мозжечка + центральная респираторная дисфункция	[174]
Ген-усилитель <i>PTF1A</i>	10p12.2	Рецессивное	ПНСД + агенезия поджелудочной железы, без воздействия на ЦНС	[89]
<i>HNF1B</i>	17q21.3	Доминантное	ТНСД + гипоплазия поджелудочной железы и почечные кисты	[35]
<i>RFX6</i>	6q22.1	Рецессивное	ПНСД + атрезия кишечника + агенезия желчного пузыря	[175]
<i>GATA6</i>	18q11.1-q11.2	Доминантное	ПНСД + агенезия поджелудочной железы + врожденные пороки сердца + аномалии желчных протоков	[90]
<i>GATA4</i>	8p23.1	Доминантное	ПНСД + агенезия поджелудочной железы + врожденные пороки сердца	[176]

Продолжение табл. 4.1

Ген	Локус	Наследование	Другие клинические характеристики	Источники
<i>GLIS3</i>	9p24.3-p23	Рецессивное	ПНСД + врожденный гипотиреоз + глаукома + фиброз печени + почечные кисты	[177]
<i>NEUROG3</i>	10q21.3	Рецессивное	ПНСД + энтерический анэндокриноз (диарея с нарушением всасывания)	[178]
<i>NEUROD1</i>	2q32	Рецессивное	ПНСД + гипоплазия мозжечка + нарушения зрения + тугоухость	[179]
<i>PAX6</i>	11p13	Рецессивное	ПНСД + микрофтальмия + пороки развития головного мозга	[180]
<i>MX1</i>	7Q36.3	Рецессивное	ПНСД + задержка развития + агенезия крестца + атрезия заднего прохода	[181], [175]
<i>MX2-2</i>	20p11.22	Рецессивное	ПНСД + задержка развития + гипотония + низкорослость + тугоухость + запоры	[182]
<b>Аномалии функции β-клеток</b>				
<i>KCNJ11</i>	11p15.1	Спонтанное или доминантное	ПНСД/ТНСД ± DEND-синдром (синдром задержки развития, эпилепсии и неонатального диабета)	[7]
<i>ABCC8</i>	11p15.1	Спонтанное, доминантное или рецессивное	ПНСД/ТНСД ± DEND-синдром	[48]
<i>INS</i>	11p15.5	Рецессивный	Изолированный ПНСД или ТНСД	[36]
<i>GCK</i>	7p15-p13	Рецессивный	Изолированный ПНСД	[83]
<i>SLC2A2 (GLUT2)</i>	3q26.1-q26.3	Рецессивный	Синдром Фанкони–Бикеля: ПНСД + гипергалактоземия, дисфункция печени	[183]
<i>SLC19A2</i>	1q23.3	Рецессивный	Синдром Роджера: ПНСД + тиаминчувствительная мегалобластная анемия, нейросенсорная тугоухость	[184]

Окончание табл. 4.1

Ген	Локус	Наследование	Другие клинические характеристики	Источники
<i>Разрушение β-клеток</i>				
<i>INS</i>	11p15.5	Спонтанное или доминантное	Изолированный ПНСД	[9]
<i>EIF2AK3</i>	2p11.2	Рецессивное	Синдром Уолкотта–Раллисона: ПНСД + дисплазия скелета + рекуррентная дисфункция печени	[77]
<i>IER3IP1</i>	18q21.2	Рецессивное	ПНСД + микроцефалия + лиссэнцефалия + эпилептическая энцефалопатия	[185]
<i>FOXP3</i>	Xp11.23-p13.3	X-сцепленное, рецессивное	IPЕХ-синдром [аутоиммунная энтеропатия, экзема, аутоиммунный гипотиреоз и повышенный уровень иммуноглобулина E (IgE)]	[186]
<i>WFS1</i>	4p16.1	Рецессивное	ПНСД* + атрофия зрительного нерва ± несахарный диабет ( <i>diabetes insipidus</i> ) ± тугоухость	[126]

ПНС — центральная нервная система; IPЕХ-синдром — X-сцепленный синдром иммунной дисрегуляции, полиэндокринопатии и энтеропатии; ПНСД — транзиторийный неонатальный сахарный диабет.

\*Медианный возраст постановки диагноза пациентам с мутациями *WFS1* — примерно 5 лет [129].

чиной неонатального сахарного диабета (НСД) и всегда приводят к ТНСД [39]. При нормальных обстоятельствах происходит материнский импринтинг этого региона и экспрессируется только аллель, унаследованный от отца. ТНСД в конечном итоге связан со сверхэкспрессией генов, подвергшихся импринтингу [40]. На сегодняшний день выявлено три различных молекулярных механизма того, как это происходит: партеногенетическая дисомия по линии отца по хромосоме 6 (полная или частичная; она отвечает за 50% случаев спорадического ТНСД), несбалансированная дупликация 6q24 (обнаруживаемая в большинстве наследственных случаев), а также аномалии метилирования материнского аллеля (в некоторых спорадических случаях) [41]. Дефекты метилирования могут влиять только на локус 6q24, а могут возникать в контексте синдрома глобального гипометилирования в сочетании с другими клиническими признаками, включая врожденные пороки сердца, пороки развития головного мозга и др. [42]. В некоторых случаях ТНСД вторичен по отношению к множественным дефектам метилирования и вызывается рецессивно действующими мутациями гена *ZFP57*, расположенного на хромосоме 6p и участвующего в регуляции метилирования ДНК [43].

Дети с аномалиями 6q24 рождаются со значительной задержкой внутриутробного развития, и у них очень рано, обычно в течение первой недели жизни, развивается тяжелая неклеточная гипергликемия [41, 44]. Несмотря на тяжесть первоначальной манифестации, дозу инсулина можно быстро начать сводить на нет, и большинству пациентов после медианного возраста 12 нед никакого лечения не требуется. У трети младенцев встречается макроглоссия, реже имеет место пупочная грыжа. У ребенка в ремиссии может иметь место транзиторная гипергликемия во время интеркуррентных заболеваний [45]. В дальнейшем рецидив диабета случается у 50–60% пациентов, обычно в пубертатном возрасте, хотя зафиксированы рецидивы даже у четырехлетних детей. Клинически рецидив напоминает СД2 с дебютом в молодом возрасте и характеризуется утратой первой фазы секреции инсулина. Инсулинотерапия не всегда необходима (обычно заболевание в какой-то степени реагирует на прием внутрь препаратов сульфонилмочевины), а, если инсулин все-таки требуется, необходимые дозы обычно ниже, чем у пациентов с СД1.

Описанные выше фазы присутствуют не у всех пациентов. Интересно, что у некоторых родственников — носителей мутации во взрослом возрасте развивается СД2 или гестационный диабет при отсутствии признаков того, что у них когда-то был неонатальный диабет, что заставляет предположить влияние других генетических или

эпигенетических факторов на клиническую экспрессию изменений хромосомы 6q24 [32].

Роль генетического консультирования зависит от лежащего в основе нарушения молекулярного механизма. Партеногенетическая дисомия по хромосоме 6 обычно является спорадической, и поэтому риск ее повторения у братьев и сестер или у детей больного невысок. При дупликации участка 6q24 по отцовской линии мужчина с вероятностью 50% передаст мутацию и заболевание своим детям. Мать же передаст ребенку только мутацию, но не заболевание. В этом случае ТНСД может вернуться в следующем поколении, так как не имеющие симптомов сыновья будут передавать молекулярный дефект своим детям. Некоторые дефекты метилирования (например, мутации *ZPF57*) наследуются аутосомно-рецессивно, поэтому риск заболевания составляет 25% для братьев и сестер и почти отсутствует для детей пациента.

### **НЕОНАТАЛЬНЫЙ САХАРНЫЙ ДИАБЕТ ВСЛЕДСТВИЕ МУТАЦИЙ АТФ-ЧУВСТВИТЕЛЬНЫХ КАЛИЕВЫХ КАНАЛОВ**

АТФ-чувствительные калиевые каналы — это гетерооктамерные комплексы, состоящие из четырех порообразующих Kir6.2-субъединиц и четырех регулирующих SUR1-субъединиц, кодируемых генами *KCNJ11* и *ABCC8* соответственно [46]. Они регулируют секрецию инсулина, связывая внутриклеточный метаболизм с электрической активностью  $\beta$ -клеток. Любое увеличение внутриклеточной метаболической активности вызывает повышение соотношения АТФ/АДФ в панкреатических  $\beta$ -клетках, в результате чего АТФ-чувствительные калиевые каналы закрываются и происходит деполяризация клеточной мембраны, в конечном итоге запускающая секрецию инсулина [47].

Активирующие мутации генов *KCNJ11* и *ABCC8* не позволяют каналам закрываться, предотвращая секрецию инсулина в ответ на гипергликемию, и являются самой распространенной причиной ПНСД [7, 48–51], а также второй по распространенности причиной ТНСД [34].

У большинства пациентов с мутациями *KCNJ11* перманентный, а не ТНСД (у 90 против 10%). И наоборот, мутации *ABCC8* чаще вызывают ТНСД (примерно в 66% случаев) [48, 52]. Между этими двумя подтипами НСД нет существенных различий по тяжести внутриутробной задержки развития или возрасту диагностирования заболевания [34, 53]. Пациенты с мутациями АТФ-чувствительных калиевых каналов обычно имеют менее выраженную задержку внутриутробного развития, а диагноз им ставится несколько позже, чем пациентам с аномалиями 6q24, что указывает на менее выраженный дефицит инсулина в послед-

ние месяцы внутриутробного развития и при рождении. У пациентов с ТНСД, вызванным мутациями генов АТФ-чувствительных калиевых каналов, ремиссия диабета обычно наступает позже, а рецидив раньше, чем у больных с ТНСД, вызванным мутациями 6q24 [34].

Клинические проявления у пациентов с мутациями в генах АТФ-чувствительных калиевых каналов включают инсулинозависимость с низким или неопределяемым уровнем С-пептида; заболевание также часто манифестирует диабетическим кетоацидозом [54]. Кроме диабета, примерно у 20% пациентов с мутациями гена *KCNJ11* манифестация болезни часто включает неврологические проявления [7, 54, 55] ввиду экспрессии генов АТФ-чувствительных каналов в нейронах и мышечных клетках [47, 56]. Самый тяжелый дефект включает значительную задержку развития и раннее начало эпилепсии и называется DEND-синдромом (синдромом задержки развития, эпилепсии и неонатального диабета). DEND-синдром средней тяжести, характеризующийся неонатальным диабетом, менее выраженной задержкой развития и отсутствием эпилепсии, встречается чаще. Неврологические проявления раньше считались более редкими и слабовыраженными у пациентов с мутациями *ABCC8* [48, 49]. Однако в ходе недавнего проведенного исследования выяснилось, что при подробном тестировании всех пациентов с мутациями генов АТФ-чувствительных калиевых каналов могут обнаруживаться легкие аномалии нервно-психического развития, в том числе нарушение координации (в частности, визуально-пространственная диспраксия) или дефицит внимания [57].

Примерно 90% пациентов с активирующими мутациями генов АТФ-чувствительных калиевых каналов можно переводить с инсулина на таблетки сульфонилмочевины [58, 59]. При этом обычно удается достигать лучшего гликемического контроля без увеличения риска гипогликемии. Необходимые дозы высоки при расчете на килограмм массы тела по сравнению со взрослыми с СД2; обычно требуется около 0,5 мг/кг глибенкламида в сутки, хотя некоторым пациентам может потребоваться и 2,3 мг/кг в сутки [60, 61]. С течением времени многим пациентам удавалось снизить дозы препаратов сульфонилмочевины после отказа от инсулина, сохранив при этом хороший гликемический контроль [58, 62]. Из побочных эффектов на сегодняшний день сообщается лишь о транзиторной диарее и зубном флюорозе [63, 64]. Некоторые томографические исследования показывают, что препараты сульфонилмочевины могут преодолевать гематоэнцефалический барьер [65, 66]. Существуют очень интересные описания случаев, свидетельствующие о том, что препараты сульфонилмочевины могут до некоторой степени уменьшать неврологические симптомы [67–70].

Активирующие мутации *KCNJ11*, вызывающие НСД, всегда гетерозиготны. Поскольку около 90% этих мутаций возникает *de novo*, в семейном анамнезе неонатальный диабет обычно отсутствует [71], однако в случаях наследственного диабета мы имеем дело с ауто-сомно-доминантным наследованием. Риск возникновения диабета у детей больного равен 50%. Это относится к большинству пациентов с активирующими мутациями *ABCC8*. Однако некоторые пациенты гомозиготны или компаунд-гетерозиготны по двум разным мутациям, и неонатальный диабет у них наследуется рецессивно [49]. В таком случае риск НСД у их будущих братьев и сестер составляет 25%, а у их детей практически отсутствует. Генеративный мозаицизм (при котором мутации присутствуют в гонадах, но не обнаруживаются в крови) был описан в нескольких семьях [71], а это означает, что здоровым родителям ребенка с мутацией, которая представляется возникшей *de novo*, следует знать, что риск заболевания у их других детей существует, хотя и очень низкий.

### НЕОНАТАЛЬНЫЙ САХАРНЫЙ ДИАБЕТ, ВЫЗВАННЫЙ МУТАЦИЯМИ В ГЕНЕ *INS*

Гетерозиготные кодирующие мутации гена *INS* являются второй по распространенности причиной ПНСД после мутаций генов калиевых АТФ-каналов [9, 53, 72, 73]. Мутация обычно приводит к неправильной укладке молекул проинсулина, которые накапливаются в эндоплазматическом ретикулуме, что ведет к стрессу эндоплазматического ретикулума и апоптозу  $\beta$ -клеток [74].

У пациентов с гетерозиготными мутациями *INS* задержка внутриутробного развития бывает примерно такой же тяжелой, как у пациентов с мутациями калиевых АТФ-каналов. При этом диабет дебютирует в несколько более позднем возрасте, хотя сроки сильно пересекаются, а неврологические признаки у пациентов не манифестируют как прямое следствие мутации [53].

Большинство гетерозиготных мутаций *INS* — это спорадические мутации *de novo*. Лишь около 20% пробандов имеют ауто-сомно-доминантный неонатальный диабет в семейном анамнезе [53]. Иногда мутации *INS* вызывают перманентный диабет после шестимесячного возраста ребенка, и поэтому в некоторых ситуациях показано генетическое тестирование, особенно пациентам с СД1 при негативном анализе на антитела [12, 73, 75, 76].

Кроме гетерозиготных мутаций *INS*, есть данные и о гомозиготных или компаунд-гетерозиготных мутациях, вызывающих НСД [36].

Биаллельные мутации не вызывают медленно прогрессирующего разрушения  $\beta$ -клеток, но приводят к дефекту биосинтеза инсулина во внутриутробном периоде или после рождения, что объясняет значительно более низкую массу тела при рождении и более ранний дебют диабета у детей. Поскольку это заболевание наследуется рецессивно, риск его возникновения у братьев и сестер больного составляет 25%, но очень низкий для детей пациента, за исключением случаев, когда родители этих детей состоят в кровном родстве друг с другом.

### СИНДРОМ УОЛКОТТА-РАЛЛИСОНА

Биаллельные мутации гена *EIF2AK3* (эукариотического фактора инициации трансляции  $2\alpha$ -киназы-3) вызывают редкий аутосомно-рецессивный синдром, характеризующийся ранним дебютом СД, спондилоэпифизарной дисплазией и рецидивирующей дисфункцией печени и/или почек [77, 78]. *EIF2AK3* кодирует белок, участвующий в регулировании реакции эндоплазматического ретикулума на стресс. При отсутствии функционального белка развитие поджелудочной железы в целом нормальное, но неправильно уложенные белки накапливаются в эндоплазматическом ретикулуме после рождения и в дальнейшем индуцируют апоптоз  $\beta$ -клеток. Обычно диабет манифестирует в младенческом возрасте, но это может произойти и в 3–4 года. Диабет может быть первым клиническим проявлением синдрома, и это следует иметь в виду при наблюдении ребенка с ПНСД, особенно если его родители состоят между собой в родственных отношениях или в популяции, к которой относится пациент, часто встречается инбридинг [79, 80]. Поскольку заболевание наследуется рецессивно, риск его возникновения у братьев и сестер больного равен 25%, однако при отсутствии родства между родителями риск для детей очень низкий.

### НЕОНАТАЛЬНЫЙ ДИАБЕТ, СВЯЗАННЫЙ С МУТАЦИЯМИ *GSK*

Фермент глюкокиназа считается сенсором глюкозы для  $\beta$ -клеток, поскольку он катализирует этап замедления фосфорилирования глюкозы, позволяя  $\beta$ -клеткам нужным образом реагировать на уровень гликемии [81]. Гетерозиготные мутации гена *GSK* вызывают слабо-выраженную наследственную непрогрессирующую гипергликемию (см. ниже). Однако абсолютный дефицит глюкокиназы, вторичный по отношению к мутациям обоих аллелей — гомозиготных либо компаунд-гетерозиготных, не позволяет  $\beta$ -клеткам секретировать инсулин в ответ на гипергликемию [82, 82]. В связи с этим у пациентов наблюда-

ется тяжелая задержка внутриутробного развития, диабет у них обычно диагностируется в течение первых дней жизни, и им требуется терапия экзогенным инсулином. У пациентов нет других релевантных экстрапанкреатических проявлений, кроме диабета.

На долю *GCK* приходится не более 2–3% всех случаев ПНСД [37]. Этот тип ПНСД наследуется рецессивно, поэтому риск возникновения заболевания у детей больного составляет 25%. Следует внимательно относиться к возможности этого заболевания у пробандов, родители которых имеют бессимптомную слабовыраженную гипергликемию, и если у ребенка есть неонатальный диабет, у родителей настоятельно рекомендуется измерить уровень ГК натошак, даже при отсутствии данных о родственных отношениях между родителями или диабета в семейном анамнезе. Испытания с применением препаратов сульфонилмочевины не дали выраженного эффекта (по неопубликованным наблюдениям *Andrew T. Hattersley* и *Pal R. Njolstad*).

### **X-СЦЕПЛЕННЫЙ СИНДРОМ ИММУННОЙ ДИСРЕГУЛЯЦИИ, ПОЛИЭНДОКРИНОПАТИИ И ЭНТЕРОПАТИИ**

Мутации гена *FOX3* отвечают за возникновение IPЕХ-синдрома [84, 85]. Это единственная четко определенная форма ПНСД, связанная с аутоиммунитетом против  $\beta$ -клеток и наличием аутоантител к островковым клеткам поджелудочной железы. Возможность мутаций гена *FOX3* следует рассматривать у младенцев мужского пола с СД, иммунодефицитом и/или опасной для жизни инфекцией. Рекомендуется лечение иммунодепрессантами (сиролимусом или стероидами) [86, 87]. Как альтернатива может рассматриваться аллогенная трансплантация костного мозга с использованием режима кондиционирования пониженной интенсивности [88].

### **ДРУГИЕ ПРИЧИНЫ НЕОНАТАЛЬНОГО САХАРНОГО ДИАБЕТА**

Клинические характеристики других причин неонатального и младенческого СД приведены в табл. 4.1. Сканирование поджелудочной железы в неонатальном периоде не дает надежных результатов, поэтому для выявления аплазии поджелудочной железы лучше проводить функциональную диагностику экзокринной функции поджелудочной железы (анализ кала на эластазу и жиры) [89, 90]. При диабете, вызванном любыми причинами, кроме мутации генов АТФ-чувствительных калиевых каналов, показаны подкожные инъекции инсулина. Пациентам с аплазией/гипоплазией поджелудочной железы также требуется заместительная терапия экзокринными панкреатическими препаратами.

**Генетическое тестирование необходимо проводить сразу после выявления диабета у ребенка в возрасте младше 6 мес**

Генетическое тестирование позволяет определить конкретный тип МГСД у более 80% пациентов, у которых диабет был выявлен в первые 6 мес жизни. Как уже было сказано, результаты такого тестирования повлияют как на ход лечения, так и на клинический прогноз. Это означает, что молекулярно-генетическое тестирование на сегодняшний день рекомендуется проводить сразу же после выявления диабета у детей младше 6 мес. Теперь нет необходимости ждать, не пройдет ли диабет и не появятся ли другие проявления, поскольку крупные лаборатории предлагают полномасштабное тестирование на все подтипы НСД, а также быстрое тестирование на подтип диабета, результаты которого могут повлиять на ход лечения.

**АУТОСОМНО-ДОМИНАНТНАЯ НАСЛЕДСТВЕННАЯ  
СЛАБОВЫРАЖЕННАЯ ГИПЕРГЛИКЕМИЯ ИЛИ САХАРНЫЙ ДИАБЕТ  
(ДИАБЕТ ЗРЕЛОГО ТИПА У МОЛОДЫХ)**

Генетические подтипы MODY отличаются друг от друга возрастом дебюта, динамикой гипергликемии и реакцией на терапию. Большинство из них вызывают изолированный СД и поэтому могут быть ошибочно диагностированы как наследственный СД1 или СД2 [10, 13, 91]. К классическим критериям MODY относится наличие СД в семейном анамнезе, однако есть данные и о спорадических мутациях *de novo* в некоторых каузативных генах [92].

За возникновение большинства случаев MODY отвечают три гена (*GCK*, *HNFI1A* и *HNFI4A*), о которых говорится ниже (также см. табл. 4.2). При этом выявлено до 13 разных генов, вызывающих аутосомно-доминантный неинсулинозависимый СД, но они встречаются так редко, что детей с СД имеет смысл проверять на их наличие только в рамках научных исследований или при наличии дополнительных фенотипов, например, при экзокринной дисфункции поджелудочной железы [93].

**СЛАБОВЫРАЖЕННАЯ ГИПЕРГЛИКЕМИЯ НАТОЩАК В СВЯЗИ  
С МУТАЦИЯМИ ГЕНА ГЛЮКОКИНАЗЫ (*GCK-MODY*, *MODY2*)**

Случайное обнаружение слабовыраженной гипергликемии (5,5–8,0 ммоль/л, или 100–145 мг/дл) у детей и подростков, не имеющих других симптомов, свидетельствует о том, что в будущем у них, возможно, разовьется СД1 или СД2. При отсутствии сопутствующего панкреати-

Таблица 4.2

**Распространенные подтипы диабета зрелого типа у молодых и связанные с ними клинические проявления**

Ген	Локус	Клинические проявления	Терапия	Источник
<i>HNF4A</i>	20q12-q13.1	Макросомия и неонатальная гипогликемия, почечный синдром Фанкони (в зависимости от мутации)	Сульфонил-мочевина	[187]
<i>GCK</i>	7p15-p13	Легкая бессимптомная гипергликемия	Без терапии/диета	[188]
<i>HNF1A</i>	12q24.2	Почечная глюкозурия	Сульфонил-мочевина	[189]
<i>HNF1B</i>	17q12	Нарушения развития почек, аномалии развития половых путей	Инсулин	[190]

*MODY* — диабет зрелого возраста у молодых.

ческого аутоиммунитета риск развития СД1 минимален [94], а у значительной части этих детей окажется гетерозиготная мутация *GCK* [95, 96]. У детей и подростков околопубертатного возраста отсутствие ожирения и других признаков инсулинорезистентности может указывать на СД2.

*GCK-MODY* — самый распространенный подтип моногенного диабета у детей, а его клинический фенотип отличается гомогенностью. В противоположность другим подтипам диабета при *GCK-MODY* секреция инсулина регулируется адекватно, но вокруг несколько более высоких значений, чем у здоровых детей. В результате у них с рождения присутствует непрогрессирующая слабовыраженная гипергликемия [97]. Уровень *HbA1c* слегка повышен, но обычно ниже 7,5% [98]. Несмотря на легкую гипергликемию натощак, при проведении ПГТТ обычно есть небольшое повышение уровня ГК (<60 мг/дл, или <3,5 ммоль/л) [99], хотя этот критерий нельзя считать абсолютным из-за вариабельности ПГТТ. Поскольку уровень гипергликемии недостаточно высокий для того, чтобы вызвать осмотические симптомы, заболевание в большинстве случаев обнаруживается случайно, при измерении уровня ГК по другому поводу. Очень часто диагноз у родителя вообще не выявляется или ошибочно определяется как СД2 с дебютом в молодом возрасте. При подозрении на мутацию гена глюкокиназы важно измерять уровень глюкозы натощак у не имеющих симптомов родителей.

Поскольку уровень ГК существенно не ухудшается с течением времени, этот подтип МГСД редко связан с хроническими микро- или

макрососудистыми осложнениями диабета [100, 101] и обычно не требует лечения [102]. Следует отметить, что присутствие мутации *GCK* не защищает от развития впоследствии сопутствующего полигенного СД2, который в этой группе пациентов распространен с такой же частотой, как и в популяции в целом [103]. *GCK*-ПНСД может появляться в семьях с *GCK*-*MODY* в контексте родственных браков или второй мутации *de novo*.

### **НАСЛЕДСТВЕННЫЙ САХАРНЫЙ ДИАБЕТ, СВЯЗАННЫЙ С *HNF1A*-*MODY* (*MODY3*) И *HNF4A*-*MODY* (*MODY1*)**

Подозрение на моногенный диабет возникает, когда у родителя ребенка с СД тоже есть диабет, даже если считается, что это СД1 или СД2. *HNF1A*-*MODY* — самая распространенная форма моногенного диабета, приводящая к наследственному симптоматическому диабету, причем при этой форме диабета гетерозиготные мутации гена *HNF1A* встречаются примерно в 10 раз чаще, чем гетерозиготные мутации *HNF4A* [104]. Именно поэтому для семей с аутосомно-доминантным симптоматическим диабетом *HNF1A*-*MODY* следует рассматривать как наиболее вероятный диагноз.

Как при *HNF1A*-*MODY*, так и при *HNF4A*-*MODY* непереносимость глюкозы обычно проявляется в подростковом или раннем взрослом возрасте. На ранних стадиях заболевания уровень ГК натощак может быть нормальным со значительным повышением уровня ГК (80 мг/дл, или 5 ммоль/л) после еды или при проведении двухчасового ПГТТ [99]. Пациенты с *HNF1A*-*MODY* демонстрируют нарушение инкретинового эффекта и неадекватную секрецию глюкагона в ходе ПГТТ [105]. Через некоторое время появляются гипергликемия натощак и осмотические симптомы (полиурия и полидипсия), но кетоз развивается редко, в связи с тем что остаточная секреция инсулина сохраняется у пациента в течение многих лет. Часто встречаются хронические осложнения диабета; их появление связано с уровнем метаболического контроля [106]. Распространенность микрососудистых осложнений (ретинопатии, нефропатии и нейропатии) примерно такая же, как среди пациентов с СД1 и СД2. Мутации *HNF1A* связаны с большей частотой сердечно-сосудистых заболеваний [107].

Мутации *HNF1A* проявляются с высокой частотой: у 63% носителей мутации СД развивается до 25-летнего возраста, у 79% — до 35-летнего и у 96% — до 55-летнего [6]. Возраст диагностики СД частично зависит от места расположения мутации в гене [108, 109]. Пациентам с мутациями в терминальных экзонах 8–10 диагноз в среднем ставится

на 8 лет позже, чем тем, у кого мутации расположены в экзонах 1–6. С другой стороны, если у матери был диабет в течение беременности (при наследовании мутации по материнской линии), диабет у ребенка проявляется примерно к 12 годам [99]. В детской популяции диабет у носителей мутации в *HNF4A* проявляется примерно в том же возрасте, что и у пациентов с мутациями в *HNF1A* [16].

У пациентов с мутациями в *HNF4A* и *HNF1A* есть разные клинические характеристики, которые помогают определить, какой ген следует первым искать в конкретной семье.

- У пациентов с мутациями *HNF1A* обычно наблюдается низкий почечный порог реабсорбции глюкозы в связи с нарушением канальцевого транспорта глюкозы, и постпрандиальная глюкозурия у них может проявляться еще до появления значимой гипергликемии [110].
- Кроме диабета, у носителей мутации R76W в гене *HNF4A* проявляется атипичная форма синдрома Фанкони с гиперкальциурией и нефрокальцинозом [111].
- У 50% носителей мутации в *HNF4A* при рождении есть макросомия, а у 15% — гиперинсулинемическая гипогликемия, чувствительная к действию диазоксид<sup>®</sup> [112]. В этом случае гиперинсулинемия обычно переходит в стадию ремиссии в младенческом возрасте, а в подростковом развивается диабет [113, 114]. Недавно появились данные о случаях гиперинсулинемической гипогликемии у носителей мутации в *HNF4A* [115], но они крайне редки.

Лечение пациентов как с *HNF1A*-, так и с *HNF4A*-MODY можно начинать с диеты, хотя у них после приема богатой углеводами пищи бывает выраженная постпрандиальная гипергликемия [99]. Большинству пациентов потребуются медикаментозная терапия по мере прогрессирующего ухудшения гликемического контроля. Они очень чувствительны к препаратам сульфонилмочевины [116], которые обычно больше способствуют улучшению гликемического контроля, чем инсулин, особенно при их использовании детьми и молодыми взрослыми [117]. Исходная доза должна быть низкой (четверть обычной взрослой стартовой дозы) для предотвращения гипогликемии. Пациенты могут принимать низкие дозы препаратов сульфонилмочевины (например, 20–40 мг гликлазида в сутки) в течение десятилетий, если у них нет проблемы с гипогликемией. Если гипогликемия присутствует, несмотря на титрацию дозы принимаемого 1 или 2 раза в сутки препарата сульфонилмочевины, рекомендуется переход на препарат с замедленным высвобождением или на препараты кратковременного действия, например натеглинид, с едой [120, 121]. В ходе проведенного недавно

рандомизированного контролируемого испытания, в котором сравнивалось действие агониста ГПП-1 и сульфонилмочевины, выяснилось, что при приеме агониста ГПП-1 уровень глюкозы натощак ниже [122].

## **ГЕНЕТИЧЕСКИЕ СИНДРОМЫ, АССОЦИИРОВАННЫЕ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ**

Когда СД у ребенка ассоциируется с другими мультисистемными внепанкреатическими проявлениями, следует заподозрить у него моногенный синдром. Эти синдромы могут либо вызывать НСД (табл. 4.1), либо манифестировать в более позднем возрасте (см. ниже). При определении клинических характеристик и для выяснения того, определен ли ген, отвечающий за конкретный синдром, и, следовательно, существует ли соответствующее молекулярно-генетическое тестирование, можно зайти на сайт «Менделевская наследственность человека онлайн»: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi>. Генетическое тестирование на некоторые из синдромов доступно в рамках исследований ([www.euro-wabb.org](http://www.euro-wabb.org)) [124]. Наиболее распространенные генетические синдромы, обычно манифестирующие после младенческого возраста, описаны ниже.

### **СИНДРОМ НЕСАХАРНОГО ДИАБЕТА, САХАРНОГО ДИАБЕТА, АТРОФИИ ЗРИТЕЛЬНОГО НЕРВА И ТУГОУХОСТИ (СИНДРОМ ВОЛЬФРАМА)**

Ассоциация диабета с прогрессирующей атрофией зрительного нерва в возрасте младше 16 лет является диагностическим признаком этого аутосомно-рецессивного синдрома [125]. Неаутоиммунный диабет с дефицитом инсулина обычно является первой манифестацией заболевания с дебютом в среднем в 6 лет, хотя дебют может произойти даже в раннем младенческом возрасте [126, 127]. Инсулинотерапия требуется пациентам с момента постановки диагноза.

Другими типичными клиническими характеристиками являются нейросенсорная тугоухость, центральный несахарный диабет, дилатация мочевыводящих путей, а также неврологические симптомы, которые развиваются позже, и порядок их появления разный даже у членов одной семьи. Многим пациентам с синдромом Вольфрама первоначально ставят диагноз СД1; последующая потеря зрения, происходящая примерно через 4 года после диагностики диабета, может быть ошибочно принята за диабетическую ретинопатию [128, 129]. Медианная продолжительность жизни у пациентов с синдромом

Вольфрама составляет 30 лет, смерть чаще всего наступает в результате нейродегенеративных осложнений.

Рецессивные мутации гена, ответственного за развитие синдрома Вольфрама (*WFS1*), присутствуют как минимум у 90% пациентов [130, 131]. Второй вариант синдрома недавно был описан в связи с мутациями гена *CISD2* [132]. У пациентов с этой редкой разновидностью синдрома не развивается несахарный диабет, но есть дополнительные симптомы, в том числе геморрагический диатез и пептическая язва.

### **ПОЧЕЧНЫЕ КИСТЫ И СИНДРОМ САХАРНОГО ДИАБЕТА (*HNF1B-MODY*, ИЛИ *MODY5*)**

Раньше считалось, что мутации в *HNF1B* вызывают редкую разновидность наследственного СД, но сейчас вполне ясно, что у больных с гетерозиготными мутациями этого гена редко встречается изолированный СД [133]. Нарушения развития почек, особенно кисты и дисплазия почек, присутствуют практически у всех пациентов с мутациями или делециями гена *HNF1B* [8] — это главное проявление мутации, даже при отсутствии диабета [134]. Другие характеристики, которые могут присутствовать у детей, включают аномалии развития половых путей (особенно, матки), гиперурикемию, подагру и аномальные результаты функциональной диагностики печени [133]. Диабет развивается позже, обычно в подростковом или раннем взрослом возрасте [135, 136], хотя случаи ТНСД также были описаны [35, 137]. Кроме дефицита инсулина, связанного с гипоплазией поджелудочной железы [138], у пациентов в определенной степени присутствует печеночная инсулинорезистентность [139], объясняющая их нечувствительность к сульфонилмочевине и потребность в инсулинотерапии [6]. Более того, у носителей мутации снижены экзокринная функция поджелудочной железы и содержание эластазы в кале; это относится как к протоковым, так и к ацинарным клеткам [140]. Таким образом, фенотип пациентов с синдромом почечных кист и диабета весьма вариабелен даже среди членов одной и той же семьи с одинаковой мутацией *HNF1B*, и поэтому возможность этого диагноза следует рассматривать не только в диабетологических клиниках, но и в неврологических, урологических, гинекологических и др. Пациентам с почечными кистами требуется томография поджелудочной железы, так как отсутствие тела поджелудочной железы с большой вероятностью указывает на наличие *HNF1B-MODY* [141]. Обязательно следует измерить уровень эластазы в кале, поскольку у пациентов с *HNF1B-MODY* он всегда аномален [140]. Важно отметить, что для назначения генетического тестирования необязательно, чтобы

в семейном анамнезе было заболевание почек или диабет, поскольку часто (в 1/3–2/3 случаев) мутации и делеции этого гена происходят спонтанно [8, 134].

## МИТОХОНДРИАЛЬНЫЙ САХАРНЫЙ ДИАБЕТ

СД, вызванный мутациями и делециями митохондриальной ДНК, редко встречается у детей, поскольку в большинстве случаев такой диабет развивается у молодых взрослых или людей среднего возраста. Наиболее распространенная форма митохондриального СД вызывается мутацией митохондриальной ДНК *m.3243A>G*. Обычно СД начинается бессимптомно, однако примерно у 20% пациентов он манифестирует острым состоянием вплоть до ДКА [142]. Несмотря на то что обычно дебют диабета происходит во взрослом возрасте, есть данные о его случаях у подростков с высоким уровнем гетероплазмии [143, 144]. Подозрение на митохондриальный СД возникает при наличии у пациента СД и нейросенсорной тугоухости, унаследованной по линии матери. Интересно, что та же мутация *m.3243A>G* имеет место и при синдроме MELAS (митохондриальная миопатия, энцефалопатия, лактацидоз и инсультоподобные эпизоды) [145].

Митохондриальный диабет может сначала хорошо реагировать на диету или прием пероральных гипогликемических средств, но через несколько месяцев или лет пациенту часто требуется инсулинотерапия. Назначать метформин не рекомендуется, поскольку он влияет на митохондриальную функцию и может вызывать эпизоды лактацидоза [146].

Распространенность СД у носителей мутации зависит от возраста, но к 70 годам она превышает 85% [142]. Имеющие СД мужчины не передают заболевание своим детям. Женщины, наоборот, передают мутацию всем своим детям, хотя у некоторых из них заболевание не разовьется [6]. Диабет с ранним дебютом (даже в младенчестве) может развиваться не только в результате мутации *m.3243A>G*, но и в результате других, менее распространенных митохондриальных нарушений, таких как синдромы Кернса–Сейра [147] и Пирсона [148].

## САХАРНЫЙ ДИАБЕТ, ВОЗНИКАЮЩИЙ ВСЛЕДСТВИЕ МОНОГЕННЫХ НАРУШЕНИЙ ЭКЗОКРИННОЙ ФУНКЦИИ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Гетерозиготные мутации гена *CEL*, кодирующего липазу поджелудочной железы, вызывают аутосомно-доминантное расстройство — экзокринную недостаточность поджелудочной железы и диабет [93]. Важно, что экзокринный компонент этого синдрома, о котором может свидетельствовать пониженный уровень эластазы в кале и/или липома-

тоз поджелудочной железы, инициируется уже в детстве, за 10–30 лет до развития СД [149, 150]. Среди других аутосомно-доминантных моногенных заболеваний, влияющих в основном на экзокринную функцию поджелудочной железы, которые рано или поздно могут привести к сахарному диабету, — муковисцидоз (*CFTR*) [151], наследственный панкреатит (*PRSS1* и *SPINK1*) [152] и агенезия/гипоплазия поджелудочной железы (*GATA6*) [90].

## МОНОГЕННЫЕ СИНДРОМЫ ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТИ

Основными особенностями синдромов инсулинорезистентности являются наличие черного акантоза средней или тяжелой степени, связанного либо с сильно повышенной концентрацией инсулина, либо с повышенной потребностью в инсулине (в зависимости от наличия или отсутствия у пациента СД), обычно при отсутствии соответствующей степени ожирения. В зависимости от патогенеза заболевания его предлагается относить к одной из трех групп: первичным дефектам сигнальных путей инсулина; инсулинорезистентности, вторичной по отношению к аномалиям жировой ткани; инсулинорезистентности как составляющей комплексных синдромов [153]. При принятии решения о необходимости генетического тестирования можно руководствоваться клиническими и биохимическими характеристиками пациентов с тяжелой степенью инсулинорезистентности, как, например, при моногенном  $\beta$ -клеточном СД (табл. 4.3). Однако диабет, связанный с тяжелой моногенной инсулинорезистентностью, встречается гораздо реже, чем дефекты функции  $\beta$ -клеток, особенно у детей препубертатного возраста, так как гипергликемия обычно начинается на поздних этапах развития этих заболеваний [154]. В связи с тем что гиперандрогения яичников — это обычно самое распространенное проявление заболевания у подростков, в диагностике наблюдается гендерный перекос. Наиболее значимые нарушения кратко описаны ниже.

### ПЕРВИЧНЫЕ ДЕФЕКТЫ СИГНАЛЬНЫХ ПУТЕЙ ИНСУЛИНА, СВЯЗАННЫЕ С МУТАЦИЯМИ ГЕНА РЕЦЕПТОРА ИНСУЛИНА

Мутации гена рецептора инсулина (*INSR*) отвечают за несколько редких синдромов инсулинорезистентности [155]. Уровень лептина понижен, а уровень адипонектина нормальный или повышен в связи с тем, что инсулин обычно подавляет секрецию адипонектина. Наиболее распространенной формой является синдром инсулинорезистентности типа А, который обычно диагностируется у не страдающих ожирением

Таблица 4.3  
Классификация синдромов тяжелой степени инсулинорезистентности (адаптировано по источнику [154])

Подтип синдрома инсулинорезистентности	Ген (наследование)	Лептин	Адипонектин	Другие клинические проявления
Первичные дефекты сигнальных путей инсулина	<i>INSR</i> (АР или АД), <i>AKT2</i> , <i>TBC1D4</i> (АД)	Понижен	Нормальный или повышен	Дислипидемии нет. Жировой болезни печени нет
Аномалии жировой ткани	<i>MC4R</i> (АД), <i>LEP</i> , <i>LEPR</i> , <i>POMC</i> (АР), Другие	Повышен (низкий при <i>LEP</i> )	—	Высокий рост ( <i>MC4R</i> ). Гипогонадизм ( <i>LEP</i> ). Гипокортицизм ( <i>POMC</i> )
	Врожденная общая липодистрофия	Понижен	Понижен	Тяжелая дислипидемия (высокий уровень триглицеридов, низкий холестерин ЛПВП). Жировая болезнь печени
	Частичная липодистрофия	Вариабельный	—	Миопатия и кардиомиопатия ( <i>LMNA</i> ). Псевдоахромегалия ( <i>PARG</i> ). SHORT-синдром с частичной липодистрофией, инсулинорезистентностью и диабетом ( <i>PK3R1</i> )
Комплексные синдромы	Синдром Альстрема	—	—	—
	Синдром Барде-Бидля	—	—	—
	Нарушения репарации ДНК	—	—	—
	Врожденная карликовость	—	—	—

АД — аутосомно-доминантное; АР — аутосомно-рецессивное; ЛПВП — липопротеин высокой плотности; SHORT — синдром, характеризующийся низкорослостью, гиперподвижностью суставов, глубоко посаженными глазами, аномалией Ригера и задержкой роста зубов.

подростков женского пола, у которых присутствуют тяжелая степень черного акантоза и гиперандрогения (синдром поликистозных яичников), причем наследование может быть как аутосомно-доминантным, так и аутосомно-рецессивным. Мутации в обоих аллелях *INSR* также отвечают за развитие синдрома Донохью (ранее известного как лепречаунизм) и синдрома Рабсона–Менделхолла. К врачу обращаются с жалобами на задержку развития, нарушение линейного роста и отсутствие увеличения массы тела при избыточном росте мягких тканей. Постпрандиальная гипергликемия может быть тяжелой степени, но она обычно сопровождается гипогликемией натощак.

Метаболический контроль у пациентов с мутациями гена *INSR* не улучшается, и часто встречаются долговременные осложнения СД. Лечение можно начать с применения сенситизаторов инсулина, однако большинству пациентов требуются очень высокие дозы инсулина, но эффект от их приема остается ограниченным [155]. В качестве альтернативного метода для маленьких детей использовали рекомбинантный человеческий инсулиноподобный фактор роста (ИФР-1), и отчеты о его применении свидетельствуют о том, что он положительно влияет на гликемию натощак и после еды, хотя его долгосрочный эффект в плане продолжительности жизни остается невыясненным [156].

## МОНОГЕННЫЕ ЛИПОДИСТРОФИИ

Липодистрофии характеризуются селективным отсутствием жировой ткани, в результате которого снижается уровень адипокинов и возникает инсулинорезистентность [157]. Мутации в гене *AGPAT2* или *BSCL* отвечают примерно за 80% случаев врожденной генерализованной липодистрофии (синдром Берардинелли–Сейпа) [158]. Это рецессивное нарушение, характеризующееся практически полным отсутствием подкожного и висцерального жира, а также вздутием живота из-за стеатоза печени, который впоследствии может развиться в фиброз печени. Диабет обычно проявляется в раннем подростковом возрасте. При этом наследственная частичная липодистрофия обычно обнаруживается по завершении пубертатного периода у пациентов с отсутствием подкожного жира на конечностях и нижней части торса и прогрессирующим накоплением жировой ткани на лице и вокруг шеи. Значительно увеличивается количество висцерального жира. В дополнение к гиперинсулинемии, гипертриглицеридемии и снижению уровня холестерина ЛПНП у пациентов также наблюдаются признаки гиперандрогении и иногда псевдоакромегалическое разрастание мяг-

ких тканей. СД обычно возникает в позднем подростковом или раннем взрослом возрасте. Гетерозиготные мутации в генах *LMNA* или *PPARG* ответственны примерно за 50% случаев [157]. В последнее время обнаружены два фактора, вызывающие липодистрофию и мультисистемные заболевания: 1) подкожная липодистрофия и СД, тугоухость, мандибулярная гипоплазия и гипогонадизм у мужчин, связанные с определенной мутацией *POLD1* — универсальной полимеразы ДНК [159]; 2) *SHORT*-синдром (характеризующийся низкорослостью, гиперподвижностью суставов, глубоко посаженными глазами, аномалией Ригера и задержкой роста зубов) с частичной липодистрофией, при котором инсулинорезистентность и СД возникают в связи с мутацией в «горячей точке» гена *PIK3R1*, кодирующего белок p85, который играет центральную роль в сигнальном пути инсулина [160].

Основой лечения липодистрофии является диета с низким содержанием жира, в некоторых случаях низкокалорийная; она может давать значительный эффект на метаболические расстройства. При частичной липодистрофии на первом этапе лечения могут оказаться эффективными сенситизаторы инсулина, такие как метформин и глитазоны [161], однако глитазоны могут вызывать дальнейшее накопление жира на лице и шее [154]. Пациентам с врожденной липодистрофией тяжелой степени хорошо помогает лечение рекомбинантным лептином [162]. При частичной липодистрофии заместительная терапия лептином имеет ограниченный эффект, выражающийся в положительном воздействии на гипертриглицеридемию и отсутствии воздействия на гипергликемию [163].

## **ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТЬ И ДИАБЕТ, СВЯЗАННЫЕ С ЦИЛИОПАТИЕЙ**

*Синдром Альстрема.* Это аутосомно-рецессивное нарушение имеет симптомы, сходные с симптомами синдрома Барде—Бидля (см. ниже), в том числе прогрессирующее снижение зрения, связанное с дистрофией колбочек и палочек, нейросенсорной тугоухостью, ожирением и СД. Синдром Альстрема отличается от синдрома Барде—Бидля тем, что при первом отсутствуют полидактилия и гипогонадизм, а также когнитивные нарушения [164]. Более чем у 60% пациентов с синдромом Альстрема развивается кардиомиопатия. Этот синдром вызывается мутациями гена *ALMS1* с неизвестной функцией [165]. Пациенты с синдромом Альстрема имеют многие признаки МС, в том числе черный акантоз, гиперлипидемию, гиперурикемию, гипертензию и медленно прогрессирующий инсулинорезистентный СД [166]. На начальном этапе хорошее действие на метаболические аномалии оказывает изменение образа жизни [167].

*Синдром Барде–Бидля.* Это нарушение характеризуется задержкой умственного развития, прогрессирующим снижением зрения в связи с дистрофией колбочек и палочек, полидактилией, ожирением, СД, дисплазией почек, фиброзом печени и гипогонадизмом. Ожирением страдает практически каждый пациент с этим синдромом, а СД присутствует менее чем у 50% больных [168]. У синдрома Барде–Бидля есть общие характеристики с синдромом Лоренса–Муна, а отличаются они наличием параплегии и отсутствием полидактилии, ожирения и СД при синдроме Лоренса–Муна. В связи с этими различиями не следует использовать такие названия, как «синдром Лоренса–Муна–Барде–Бидля» или «синдром Лоренса–Муна–Бидля». Синдром Барде–Бидля связан с 18 различными генными локусами — от *BBS1* до *BBS18* [169, 170]. В большинстве случаев он наследуется аутосомно-рецессивным путем [171], хотя есть и примеры трехаллельного наследования [172]. Список лабораторий генетической диагностики и подробные клинические рекомендации для пациентов с синдромами Альстрема и Барде–Бидля можно найти на сайте: <http://www.euro-wabb.org>.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Благодаря прогрессу в молекулярной генетике удалось определить гены, связанные с многими клинически обнаруженными подвидами СД. Молекулярно-генетическое тестирование используется в качестве диагностического инструмента, который может помочь в установлении диагноза и лечении детей, страдающих СД. В связи с его высокой стоимостью генетическое тестирование следует проводить только в тех случаях, когда есть клинические основания подозревать наличие генетической мутации.

## КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы не заявляли о наличии конфликта интересов.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Fajans SS, Bell GI. MODY: history, genetics, pathophysiology, and clinical decision making. *Diabetes Care* 2011; 34: 1878–1884.
2. Tattersall R. Maturity-onset diabetes of the young: a clinical history. *Diabet Med* 1998; 15: 11–14.
3. Tattersall RB, Fajans SS. A difference between the inheritance of

classical juvenile-onset and maturity-onset type diabetes of young people. *Diabetes* 1975; 24: 44–53.

4. Tattersall RB. Mild familial diabetes with dominant inheritance. *Q J Med* 1974; 43: 339–357.

5. Fajans SS, Bell GI, Polonsky KS. Molecular mechanisms and clinical pathophysiology of maturity-onset diabetes of the young. *N Engl J Med* 2001; 345: 971–980.

6. Murphy R, Ellard S, Hattersley AT. Clinical implications of a molecular genetic classification of monogenic beta-cell diabetes. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2008; 4: 200–213.

7. Gloyn AL, Pearson ER, Antcliff JF et al. Activating mutations in the gene encoding the ATP-sensitive potassium-channel subunit Kir6.2 and permanent neonatal diabetes. *N Engl J Med* 2004; 350: 1838–1849.

8. Bellanné-Chantelot C, Clauin S, Chauveau D et al. Large genomic rearrangements in the hepatocyte nuclear factor-1beta (TCF2) gene are the most frequent cause of maturity-onset diabetes of the young type 5. *Diabetes* 2005; 54: 3126–3132.

9. Støy J, Edghill EL, Flanagan SE et al. Insulin gene mutations as a cause of permanent neonatal diabetes. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2007; 104: 15040–15044.

10. Møller AM, Dalgaard LT, Pociot F, Nerup J, Hansen T, Pedersen O. Mutations in the hepatocyte nuclear factor-1alpha gene in Caucasian families originally classified as having type I diabetes. *Diabetologia* 1998; 41: 1528–1531.

11. Lambert AP, Ellard S, Allen LI et al. Identifying hepatic nuclear factor 1alpha mutations in children and young adults with a clinical diagnosis of type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2003; 26: 333–337.

12. Rubio-Cabezas O, Edghill EL, Argente J, Hattersley AT. Testing for monogenic diabetes among children and adolescents with antibody-negative clinically defined Type 1 diabetes. *Diabet Med* 2009; 26: 1070–1074.

13. Awa WL, Schober E, Wiegand S et al. Reclassification of diabetes type in pediatric patients initially classified as type 2 diabetes mellitus: 15 years followup using routine data from the German/Austrian DPV database. *Diabetes Res Clin Pract* 2011; 94: 463–467.

14. Fendler W, Borowiec M, Baranowska-Jazwiecka A et al. Prevalence of monogenic diabetes amongst Polish children after a nationwide genetic screening campaign. *Diabetologia* 2012; 55: 2631–2635.

15. Irgens HU, Molnes J, Johansson BB et al. Prevalence of monogenic diabetes in the population-based Norwegian Childhood Diabetes Registry. *Diabetologia* 2013; 56: 1512–1519.

16. Pihoker C, Gilliam LK, Ellard S et al. Prevalence, characteristics and clinical diagnosis of maturity onset diabetes of the young due to mutations in HNF1A, HNF4A, and glucokinase: results from the SEARCH for Diabetes in Youth. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98: 4055–4062.

17. Bonnefond A, Philippe J, Durand E et al. Highly sensitive diagnosis of 43 monogenic forms of diabetes or obesity through one-step PCR-based enrichment in combination with next-generation sequencing. *Diabetes Care* 2014; 37: 460–467.

18. Ellard S, Lango Allen H, De Franco E et al. Improved genetic testing for monogenic diabetes using targeted next-generation sequencing. *Diabetologia* 2013; 56: 1958–1963.

19. Gao R, Liu Y, Gjering AP et al. Evaluation of a target region capture sequencing platform using monogenic diabetes as a study-model. *BMC Genet* 2014; 15: 13.
20. Johansson S, Irgens H, Chudasama KK et al. Exome sequencing and genetic testing for MODY. *PLoS One* 2012; 7: e38050.
21. Greeley SA, John PM, Winn AN et al. The costeffectiveness of personalized genetic medicine: the case of genetic testing in neonatal diabetes. *Diabetes Care* 2011; 34: 622–627.
22. Naylor RN, John PM, Winn AN et al. Costeffectiveness of MODY genetic testing: translating genomic advances into practical health applications. *Diabetes Care* 2014; 37: 202–209.
23. Iafusco D, Stazi MA, Cotichini R et al. Permanent diabetes mellitus in the first year of life. *Diabetologia* 2002; 45: 798–804.
24. Rubio-Cabezas O. Diagnosing monogenic diabetes: common misinterpretations of genetic findings. *Pediatr Diabetes* 2009; 10: 497–499.
25. Ellard S, Bellanne-Chantelot C, Hattersley AT. European Molecular Genetics Quality Network Mg. Best practice guidelines for the molecular genetic diagnosis of maturity-onset diabetes of the young. *Diabetologia* 2008; 51: 546–553.
26. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2014; 37 (Suppl. 1): S81–S90.
27. Edghill EL, Dix RJ, Flanagan SE et al. HLA genotyping supports a nonautoimmune etiology in patients diagnosed with diabetes under the age of 6 months. *Diabetes* 2006; 55: 1895–1898.
28. Rubio-Cabezas O, Minton JA, Caswell R et al. Clinical heterogeneity in patients with FOXP3 mutations presenting with permanent neonatal diabetes. *Diabetes Care* 2009; 32: 111–116.
29. Rubio-Cabezas O, Flanagan SE, Damhuis A, Hattersley AT, Ellard S. KATP channel mutations in infants with permanent diabetes diagnosed after 6 months of life. *Pediatr Diabetes* 2012; 13: 322–325.
30. Mohamadi A, Clark LM, Lipkin PH, Mahone EM, Wodka EL, Plotnick LP. Medical and developmental impact of transition from subcutaneous insulin to oral glyburide in a 15-yr-old boy with neonatal diabetes mellitus and intermediateDENDS syndrome: extending the age of KCNJ11 mutation testing in neonatal DM. *Pediatr Diabetes* 2010; 11: 203–207.
31. Gicquel C, Le Bouc Y. Hormonal regulation of fetal growth. *Horm Res* 2006; 65 (Suppl. 3): 28–33.
32. Temple IK, Gardner RJ, Mackay DJ, Barber JC, Robinson DO, Shield JP. Transient neonatal diabetes: widening the understanding of the etiopathogenesis of diabetes. *Diabetes* 2000; 49: 1359–1366.
33. Gardner RJ, Mackay DJ, Mungall AJ et al. An imprinted locus associated with transient neonatal diabetes mellitus. *Hum Mol Genet* 2000; 9: 589–596.
34. Flanagan SE, Patch AM, Mackay DJ et al. Mutations in ATP-sensitive K<sup>+</sup> channel genes cause transient neonatal diabetes and permanent diabetes in childhood or adulthood. *Diabetes* 2007; 56: 1930–1937.
35. Yorifuji T, Kurokawa K, Mamada M et al. Neonatal diabetes mellitus and neonatal polycystic, dysplastic kidneys: phenotypically discordant recurrence of a mutation in

the hepatocyte nuclear factor-1beta gene due to germline mosaicism. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 2905–2908.

36. Garin I, Edghill EL, Akerman I et al. Recessive mutations in the *INS* gene result in neonatal diabetes through reduced insulin biosynthesis. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2010; 107: 3105–3110.

37. Rubio-Cabezas O, Ellard S. Diabetes mellitus in neonates and infants: genetic heterogeneity, clinical approach to diagnosis, and therapeutic options. *Horm Res Paediatr* 2013; 80: 137–146.

38. Russo L, Iafusco D, Brescianini S et al. Permanent diabetes during the first year of life: multiple gene screening in 54 patients. *Diabetologia* 2011; 54: 1693–1701.

39. Mackay D, Bens S, Perez de Nanclares G, Siebert R, Temple IK. Clinical utility gene card for: transient neonatal diabetes mellitus, 6q24-related. *Eur J Hum Genet* 2014; Feb 26. doi: 10.1038/ejhg.2014.27.

40. Ma D, Shield JP, Dean W et al. Impaired glucose homeostasis in transgenic mice expressing the human transient neonatal diabetes mellitus locus, *TNDM*. *J Clin Invest* 2004; 114: 339–348.

41. Temple IK, Shield JP. Transient neonatal diabetes, a disorder of imprinting. *JMedGenet* 2002; 39: 872–875.

42. Mackay DJ, Boonen SE, Clayton-Smith J et al. A maternal hypomethylation syndrome presenting as transient neonatal diabetes mellitus. *Hum Genet* 2006; 120: 262–269.

43. Mackay DJ, Callaway JL, Marks SM et al. Hypomethylation of multiple imprinted loci in

individuals with transient neonatal diabetes is associated with mutations in *ZFP57*. *Nat Genet* 2008; 40: 949–951.

44. Docherty LE, Kabwama S, Lehmann A et al. Clinical presentation of 6q24 transient neonatal diabetes mellitus (6q24 *TNDM*) and genotype-phenotype correlation in an international cohort of patients. *Diabetologia* 2013; 56: 758–762.

45. Shield JP, Temple IK, Sabin M et al. An assessment of pancreatic endocrine function and insulin sensitivity in patients with transient neonatal diabetes in remission. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2004;

89: F341–F343. 46. McTaggart JS, Clark RH, Ashcroft FM. The role of the *KATP* channel in glucose homeostasis in health and disease: more than meets the islet. *J Physiol* 2010; 588 (Pt 17): 3201–3209.

47. Ashcroft FM. ATP-sensitive potassium channelopathies: focus on insulin secretion. *J Clin Invest* 2005; 115: 2047–2058.

48. Babenko AP, Polak M, Cavé H et al. Activating mutations in the *ABCC8* gene in neonatal diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2006; 355: 456–466.

49. Ellard S, Flanagan SE, Girard CA et al. Permanent neonatal diabetes caused by dominant, recessive, or compound heterozygous *SUR1* mutations with opposite functional effects. *Am J Hum Genet* 2007; 81: 375–382.

50. Flanagan SE, Edghill EL, Gloyn AL, Ellard S, Hattersley AT. Mutations in *KCNJ11*, which encodes Kir6.2, are a common cause of diabetes diagnosed in the first 6 months of life, with the phenotype determined by genotype. *Diabetologia* 2006; 49: 1190–1197.

51. Vaxillaire M, Populaire C, Busiah K et al. Kir6.2 mutations are a common cause of permanent neonatal diabetes in a large cohort of French patients. *Diabetes* 2004; 53: 2719–2722.
52. Proks P, Arnold AL, Bruining J et al. A heterozygous activating mutation in the sulphonylurea receptor SUR1 (ABCC8) causes neonatal diabetes. *Hum Mol Genet* 2006; 15: 1793–1800.
53. Edghill EL, Flanagan SE, Patch AM et al. Insulin mutation screening in 1,044 patients with diabetes: mutations in the INS gene are a common cause of neonatal diabetes but a rare cause of diabetes diagnosed in childhood or adulthood. *Diabetes* 2008; 57: 1034–1042.
54. Hattersley AT, Ashcroft FM. Activating mutations in Kir6.2 and neonatal diabetes: new clinical syndromes, new scientific insights, and new therapy. *Diabetes* 2005; 54: 2503–2513.
55. Gloyn AL, Diatloff-Zito C, Edghill EL et al. KCNJ11 activating mutations are associated with developmental delay, epilepsy and neonatal diabetes syndrome and other neurological features. *Eur J Hum Genet* 2006; 14: 824–830.
56. Clark RH, McTaggart JS, Webster R et al. Muscle dysfunction caused by a KATP channel mutation in neonatal diabetes is neuronal in origin. *Science* 2010; 329: 458–461.
57. Busiah K, Drunat S, Vaivre-Douret L et al. Neuropsychological dysfunction and developmental defects associated with genetic changes in infants with neonatal diabetes mellitus: a prospective cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2013; 1: 199–207.
58. Pearson ER, Flechtner I, Njolstad PR et al. Switching from insulin to oral sulfonylureas in patients with diabetes due to Kir6.2 mutations. *N Engl J Med* 2006; 355: 467–477.
59. Rafiq M, Flanagan SE, Patch AM et al. Effective treatment with oral sulfonylureas in patients with diabetes due to sulphonylurea receptor 1 (SUR1) mutations. *Diabetes Care* 2008; 31: 204–209.
60. Sagen JV, Raeder H, Hathout E et al. Permanent neonatal diabetes due to mutations in KCNJ11 encoding Kir6.2: patient characteristics and initial response to sulfonylurea therapy. *Diabetes* 2004; 53: 2713–2718.
61. Greeley SA, Tucker SE, Naylor RN, Bell GI, Philipson LH. Neonatal diabetes mellitus: a model for personalized medicine. *Trends Endocrinol Metab* 2010; 21: 464–472.
62. Klupa T, Skupien J, Mirkiewicz-Sieradzka B et al. Efficacy and safety of sulfonylurea use in permanent neonatal diabetes due to KCNJ11 gene mutations: 34-month median follow-up. *Diabetes Technol Ther* 2010; 12: 387–391.
63. Codner E, Flanagan S, Ellard S, Garcia H, Hattersley AT. High-dose glibenclamide can replace insulin therapy despite transitory diarrhea in early-onset diabetes caused by a novel R201L Kir6.2 mutation. *Diabetes Care* 2005; 28: 758–759.
64. Kumaraguru J, Flanagan SE, Greeley SA et al. Tooth discoloration in patients with neonatal diabetes after transfer onto glibenclamide: a previously unreported side effect. *Diabetes Care* 2009; 32: 1428–1430.
65. Mlynarski W, Tarasov AI, Gach A et al. Sulfonylurea improves CNS function in a case of intermediate DEND syndrome caused by a mutation in KCNJ11. *Nat Clin Pract Neurol* 2007; 3: 640–645.

66. Fendler W, Pietrzak I, Brereton MF et al. Switching to sulphonylureas in children with iDEND syndrome caused by KCNJ11 mutations results in improved cerebellar perfusion. *Diabetes Care* 2013; 36: 2311–2316.
67. Battaglia D, Lin YW, Brogna C et al. Glyburide ameliorates motor coordination and glucose homeostasis in a child with diabetes associated with the KCNJ11/S225T, del226–232 mutation. *Pediatr Diabetes* 2012; 13: 656–660.
68. Gurgel LC, Crispim F, Noffs MH, Belzunces E, Rahal MA, Moises RS. Sulfonylurea treatment in permanent neonatal diabetes due to G53D mutation in the KCNJ11 gene: improvement in glycemic control and neurological function. *Diabetes Care* 2007; 30: e108.
69. Koster JC, Cadario F, Peruzzi C, Colombo C, Nichols CG, Barbetti F. The G53D mutation in Kir6.2 (KCNJ11) is associated with neonatal diabetes and motor dysfunction in adulthood that is improved with sulfonylurea therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: 1054–1061.
70. Slingerland AS, Nuboer R, Hadders-Algra M, Hattersley AT, Bruining GJ. Improved motor development and good long-term glycaemic control with sulfonylurea treatment in a patient with the syndrome of intermediate developmental delay, early-onset generalised epilepsy and neonatal diabetes associated with the V59M mutation in the KCNJ11 gene. *Diabetologia* 2006; 49: 2559–2563.
71. Edghill EL, Gloyn AL, Goriely A et al. Origin of de novo KCNJ11 mutations and risk of neonatal diabetes for subsequent siblings. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 1773–1777.
72. Colombo C, Porzio O, Liu M et al. Seven mutations in the human insulin gene linked to permanent neonatal/infancy-onset diabetes mellitus. *J Clin Invest* 2008; 118: 2148–2156.
73. Polak M, Dechaume A, Cave H et al. Heterozygous missense mutations in the insulin gene are linked to permanent diabetes appearing in the neonatal period or in early infancy: a report from the French ND (Neonatal Diabetes) Study Group. *Diabetes* 2008; 57: 1115–1119.
74. Eizirik DL, Cardozo AK, Cnop M. The role for endoplasmic reticulum stress in diabetes mellitus. *Endocr Rev* 2008; 29: 42–61.
75. Bonfanti R, Colombo C, Nocerino V et al. Insulin gene mutations as cause of diabetes in children negative for five type 1 diabetes autoantibodies. *Diabetes Care* 2009; 32: 123–125.
76. Molven A, Ringdal M, Nordbo AM et al. Mutations in the insulin gene can cause MODY and autoantibody-negative type 1 diabetes. *Diabetes* 2008; 57: 1131–1135.
77. Delépine M, Nicolino M, Barrett T, Golamaully M, Lathrop GM, Julier C. EIF2AK3, encoding translation initiation factor 2-alpha kinase 3, is mutated in patients with Wolcott-Rallison syndrome. *Nat Genet* 2000; 25: 406–409.
78. Senée V, Vattem KM, Delépine M et al. Wolcott-Rallison syndrome: clinical, genetic, and functional study of EIF2AK3 mutations and suggestion of genetic heterogeneity. *Diabetes* 2004; 53: 1876–1883.
79. Habeb AM, Flanagan SE, Deeb A et al. Permanent neonatal diabetes: different aetiology in Arabs compared to Europeans. *Arch Dis Child* 2012; 97: 721–723.

80. Rubio-Cabezas O, Patch AM, Minton JA et al. Wolcott-Rallison syndrome is the most common genetic cause of permanent neonatal diabetes in consanguineous families. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94: 4162–4170.

81. Matschinsky FM. Glucokinase, glucose homeostasis, and diabetes mellitus. *CurrDiabRep* 2005; 5: 171–176.

82. Njolstad PR, Sagen JV, Bjorkhaug L et al. Permanent neonatal diabetes caused by glucokinase deficiency: inborn error of the glucose-insulin signaling pathway. *Diabetes* 2003; 52: 2854–2860.

83. Njolstad PR, Søvik O, Cuesta-Muñoz A et al. Neonatal diabetes mellitus due to complete glucokinase deficiency. *N Engl J Med* 2001; 344: 1588–1592.

84. Bennett CL, Christie J, Ramsdell F et al. The immune dysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, X-linked syndrome (IPEX) is caused by mutations of FOXP3. *Nat Genet* 2001; 27: 20–21.

85. Verbsky JW, Chatila TA. Immune dysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, X-linked (IPEX) and IPEX-related disorders: an evolving web of heritable autoimmune diseases. *Curr Opin Pediatr* 2013; 25: 708–714.

86. Bindl L, Torgerson T, Perroni L et al. Successful use of the new immune-suppressor sirolimus in IPEX (immune dysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, X-linked syndrome). *J Pediatr* 2005; 147: 256–259.

87. Yong PL, Russo P, Sullivan KE. Use of sirolimus in IPEX and IPEX-like children. *J Clin Immunol* 2008; 28: 581–587.

88. Rao A, Kamani N, Filipovich A et al. Successful bone marrow transplantation for IPEX syndrome after reduced-intensity conditioning. *Blood* 2007; 109: 383–385.

89. Weedon MN, Cebola I, Patch AM et al. Recessive mutations in a distal PTF1A enhancer cause isolated pancreatic agenesis. *Nat Genet* 2014; 46: 61–64.

90. Lango Allen H, Flanagan SE, Shaw-Smith C et al. GATA6 haploinsufficiency causes pancreatic agenesis in humans. *Nat Genet* 2012; 44: 20–22.

91. Shields BM, Hicks S, Shepherd MH, Colclough K, Hattersley AT, Ellard S. Maturity-onset diabetes of the young (MODY): how many cases are we missing? *Diabetologia* 2010; 53: 2504–2508.

92. Stanik J, Dusatkova P, Cinek O et al. De novo mutations of GCK, HNF1A and HNF4A may be more frequent in MODY than previously assumed. *Diabetologia* 2014; 57: 480–484.

93. Raeder H, Johansson S, Holm PI et al. Mutations in the CEL VNTR cause a syndrome of diabetes and pancreatic exocrine dysfunction. *Nat Genet* 2006; 38: 54–62.

94. Lorini R, Alibrandi A, Vitali L et al. Risk of type 1 diabetes development in children with incidental hyperglycemia: a multicenter Italian study. *Diabetes Care* 2001; 24: 1210–1216.

95. Feigerlova E, Pruhova S, Dittertova L et al. Aetiological heterogeneity of asymptomatic hyperglycaemia in children and adolescents. *Eur J Pediatr* 2006; 165: 446–452.

96. Lorini R, Klersy C, d'Annunzio G et al. Maturity-onset diabetes of the young in children with incidental hyperglycemia: a multicenter Italian study of 172 families. *Diabetes Care* 2009; 32: 1864–1866.

97. Prisco F, Iafusco D, Franzese A, Sulli N, Barbetti F. MODY 2 presenting as neonatal hyperglycaemia: a need to reshape the definition of “neonatal diabetes”? *Diabetologia* 2000; 43: 1331–1332.

98. Steele AM, Wensley KJ, Ellard S et al. Use of HbA1c in the identification of patients with hyperglycaemia caused by a glucokinase mutation: observational case control studies. *PLoS One* 2013; 8: e65326.

99. Stride A, Vaxillaire M, Tuomi T et al. The genetic abnormality in the beta cell determines the response to an oral glucose load. *Diabetologia* 2002; 45: 427–435.

100. Steele AM, Shields BM, Wensley KJ, Colclough K, Ellard S, Hattersley AT. Prevalence of vascular complications among patients with glucokinase mutations and prolonged, mild hyperglycemia. *JAMA* 2014; 311: 279–286.

101. Velho G, Blanché H, Vaxillaire M et al. Identification of 14 new glucokinase mutations and description of the clinical profile of 42 MODY-2 families. *Diabetologia* 1997; 40: 217–224.

102. Stride A, Shields B, Gill-Carey O et al. Cross-sectional and longitudinal studies suggest pharmacological treatment used in patients with glucokinase mutations does not alter glycaemia. *Diabetologia* 2014; 57: 54–56.

103. Fendler W, Malachowska B, Baranowska-Jazwiecka A et al. Population-based estimates for double diabetes amongst people with glucokinase monogenic diabetes, GCK-MODY. *Diabet Med* 2014; 31: 881–883.

104. Pearson ER, Pruhova S, Tack CJ et al. Molecular genetics and phenotypic characteristics of MODY caused by hepatocyte nuclear factor 4alpha mutations in a large European collection. *Diabetologia* 2005; 48: 878–885.

105. Ostoft SH, Bagger JI, Hansen T et al. Incretin effect and glucagon responses to oral and intravenous glucose in patients with maturity onset diabetes of the young - type 2 and type 3. *Diabetes* 2014; Mar 27. [Epub ahead of print].

106. Isomaa B, Henricsson M, Lehto M et al. Chronic diabetic complications in patients with MODY3 diabetes. *Diabetologia* 1998; 41: 467–473.

107. Steele AM, Shields BM, Shepherd M, Ellard S, Hattersley AT, Pearson ER. Increased all-cause and cardiovascular mortality in monogenic diabetes as a result of mutations in the HNF1A gene. *Diabet Med* 2010; 27: 157–161.

108. Bellanne-Chantelot C, Carette C, Riveline JP et al. The type and the position of HNF1A mutation modulate age at diagnosis of diabetes in patients with maturity-onset diabetes of the young (MODY)-3. *Diabetes* 2008; 57: 503–508.

109. Harries LW, Ellard S, Stride A, Morgan NG, Hattersley AT. Isomers of the TCF1 gene encoding hepatocyte nuclear factor-1 alpha show differential expression in the pancreas and define the relationship between mutation position and clinical phenotype in monogenic diabetes. *Hum Mol Genet* 2006; 15: 2216–2224.

110. Stride A, Ellard S, Clark P et al. Beta-cell dysfunction, insulin sensitivity, and glycosuria precede diabetes in hepatocyte nuclear factor-1alpha mutation carriers. *Diabetes Care* 2005; 28: 1751–1756.

111. Hamilton AJ, Bingham C, McDonald TJ et al. The HNF4A R76W mutation causes atypical dominant Fanconi syndrome in addition to a beta cell phenotype. *J Med Genet* 2014; 51: 165–169.

112. Pearson ER, Boj SF, Steele AM et al. Macrosomia and hyperinsulinaemic hypoglycaemia in patients with heterozygous mutations in the HNF4A gene. *PLoS Med* 2007; 4: e118.
113. Flanagan SE, Kapoor RR, Mali G et al. Diazoxideresponsive hyperinsulinemic hypoglycemia caused by HNF4A gene mutations. *Eur J Endocrinol* 2010; 162: 987–992.
114. Kapoor RR, Locke J, Colclough K et al. Persistent hyperinsulinemic hypoglycemia and maturity-onset diabetes of the young due to heterozygous HNF4A mutations. *Diabetes* 2008; 57: 1659–1663.
115. Stancescu DE, Hughes N, Kaplan B, Stanley CA, De Leon DD. Novel presentations of congenital hyperinsulinism due to mutations in the MODY genes: HNF1A and HNF4A. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97: E2026–E2030.
116. Pearson ER, Starkey BJ, Powell RJ, Gribble FM, Clark PM, Hattersley AT. Genetic cause of hyperglycaemia and response to treatment in diabetes. *Lancet* 2003; 362: 1275–1281.
117. Byrne MM, Sturis J, Menzel S et al. Altered insulin secretory responses to glucose in diabetic and nondiabetic subjects with mutations in the diabetes susceptibility gene MODY3 on chromosome 12. *Diabetes* 1996; 45: 1503–1510.
118. Fajans SS, Brown MB. Administration of sulfonylureas can increase glucose-induced insulin secretion for decades in patients with maturity-onset diabetes of the young. *Diabetes Care* 1993; 16: 1254–1261.
119. Shepherd M, Shields B, Ellard S, Rubio-Cabezas O, Hattersley AT. A genetic diagnosis of HNF1A diabetes alters treatment and improves glycaemic control in the majority of insulin-treated patients. *Diabet Med* 2009; 26: 437–441.
120. Becker M, Galler A, Raile K. Meglitinide analogues in adolescent patients with HNF1A-MODY (MODY 3). *Pediatrics* 2014; 133: e775–e779.
121. Tuomi T, Honkanen EH, Isomaa B, Sarelin L, Groop LC. Improved prandial glucose control with lower risk of hypoglycemia with nateglinide than with glibenclamide in patients with maturity-onset diabetes of the young type 3. *Diabetes Care* 2006; 29: 189–194.
122. Ostoft SH, Bagger JI, Hansen T et al. Glucoselowering effects and low risk of hypoglycemia in patients with maturity-onset diabetes of the young when treated with a GLP-1 receptor agonist: a doubleblind, randomized, crossover trial. *Diabetes Care* 2014; 37: 1797–1805.
123. Schmidt F, Kapellen TM, Wiegand S et al. Diabetes mellitus in children and adolescents with genetic syndromes. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2012; 120: 579–585.
124. Farmer A, Ayme S, de Heredia ML et al. EUROWABB: an EU rare diseases registry for Wolfram syndrome, Alstrom syndrome and Bardet-Biedl syndrome. *BMC Pediatr* 2013; 13: 130.
125. Domenech E, Gomez-Zaera M, Nunes V. Wolfram/DIDMOAD syndrome, a heterogenic and molecularly complex neurodegenerative disease. *Pediatr Endocrinol Rev* 2006; 3: 249–257.
126. Barrett TG, Bunday SE, Macleod AF. Neurodegeneration and diabetes: UK nationwide study of Wolfram (DIDMOAD) syndrome. *Lancet* 1995; 346: 1458–1463.

127. Marshall SL, Edidin D, Sharma V, Ogle G, Arena VC, Orchard T. Current clinical status, glucose control, and complication rates of children and youth with type 1 diabetes in Rwanda. *Pediatr Diabetes* 2013; 14: 217–226.
128. de Heredia ML, Cleries R, Nunes V. Genotypic classification of patients with Wolfram syndrome: insights into the natural history of the disease and correlation with phenotype. *Genet Med* 2013; 15: 497–506.
129. Zmyslowska A, Borowiec M, Fichna P et al. Delayed recognition of Wolfram syndrome frequently misdiagnosed as type 1 diabetes with early chronic complications. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2014; 122: 35–38.
130. Inoue H, Tanizawa Y, Wasson J et al. A gene encoding a transmembrane protein is mutated in patients with diabetes mellitus and optic atrophy (Wolfram syndrome). *Nat Genet* 1998; 20: 143–148.
131. Khanim F, Kirk J, Latif F, Barrett TG. WFS1/wolframin mutations, Wolfram syndrome, and associated diseases. *Hum Mutat* 2001; 17: 357–367.
132. Amr S, Heisey C, Zhang M et al. A homozygous mutation in a novel zinc-finger protein, ERIS, is responsible for Wolfram syndrome 2. *Am J Hum Genet* 2007; 81: 673–683.
133. Bingham C, Hattersley AT. Renal cysts and diabetes syndrome resulting from mutations in hepatocyte nuclear factor-1beta. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19: 2703–2708.
134. Ulinski T, Lescure S, Beaufile S et al. Renal phenotypes related to hepatocyte nuclear factor-1beta (TCF2) mutations in a pediatric cohort. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17: 497–503.
135. Edghill EL, Bingham C, Ellard S, Hattersley AT. Mutations in hepatocyte nuclear factor-1beta and their related phenotypes. *J Med Genet* 2006; 43: 84–90.
136. Raile K, Klopocki E, Holder M et al. Expanded clinical spectrum in hepatocyte nuclear factor 1b maturity-onset diabetes of the young. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94: 2658–2664.
137. Edghill EL, Bingham C, Slingerland AS et al. Hepatocyte nuclear factor-1 beta mutations cause neonatal diabetes and intrauterine growth retardation: support for a critical role of HNF-1beta in human pancreatic development. *Diabet Med* 2006; 23: 1301–1306.
138. Bellanné-Chantelot C, Chauveau D, Gautier JF et al. Clinical spectrum associated with hepatocyte nuclear factor-1beta mutations. *Ann Intern Med* 2004; 140: 510–517.
139. Pearson ER, Badman MK, Lockwood CR et al. Contrasting diabetes phenotypes associated with hepatocyte nuclear factor-1alpha and -1beta mutations. *Diabetes Care* 2004; 27: 1102–1107.
140. Tjora E, Wathle G, Erchinger F et al. Exocrine pancreatic function in hepatocyte nuclear factor 1beta-maturity-onset diabetes of the young (HNF1BMODY) is only moderately reduced: compensatory hypersecretion from a hypoplastic pancreas. *Diabet Med* 2013; 30: 946–955.
141. Haldorsen IS, Vesterhus M, Raeder H et al. Lack of pancreatic body and tail in HNF1B mutation carriers. *Diabet Med* 2008; 25: 782–787.

142. Maassen JA, T Hart LM, Van Essen E et al. Mitochondrial diabetes: molecular mechanisms and clinical presentation. *Diabetes* 2004; 53 (Suppl. 1): S103–S109.
143. Guillausseau PJ, Dubois-Laforgue D, Massin P et al. Heterogeneity of diabetes phenotype in patients with 3243 bp mutation of mitochondrial DNA (maternally inherited diabetes and deafness or MIDD). *Diabetes Metab* 2004; 30: 181–186.
144. Laloï-Michelin M, Meas T, Ambonville C et al. The clinical variability of maternally inherited diabetes and deafness is associated with the degree of heteroplasmy in blood leukocytes. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94: 3025–3030.
145. Goto Y, Nonaka I, Horai S. A mutation in the tRNA(Leu)(UUR) gene associated with the MELAS subgroup of mitochondrial encephalomyopathies. *Nature* 1990; 348: 651–653.
146. Lalau JD. Lactic acidosis induced by metformin: incidence, management and prevention. *Drug Saf* 2010; 33: 727–740.
147. Laloï-Michelin M, Virally M, Jardel C et al. Kearns Sayre syndrome: an unusual form of mitochondrial diabetes. *Diabetes Metab* 2006; 32: 182–186.
148. Superti-Furga A, Schoenle E, Tuchschnid P et al. Pearson bonemarrow-pancreas syndrome with insulin-independent diabetes, progressive renal tubulopathy, organic aciduria and elevated fetal haemoglobin caused by deletion and duplication of mitochondrial DNA. *Eur J Pediatr* 1993; 152: 44–50.
149. Raeder H, Haldorsen IS, Erslund L et al. Pancreatic lipomatosis is a structural marker in nondiabetic children with mutations in carboxyl-ester lipase. *Diabetes* 2007; 56: 444–449.
150. Raeder H, McAllister FE, Tjora E et al. Carboxylester lipase maturity-onset diabetes of the young is associated with development of pancreatic cysts and upregulated MAPK signaling in secretin-stimulated duodenal fluid. *Diabetes* 2014; 63: 259–269.
151. Moran A, Pillay K, Becker D, Acerini CL. Management of cystic fibrosis related diabetes in children and adolescents. *Pediatr Diabetes* 2014; 15: 65–76.
152. Rebours V, Boutron-Ruault MC, Schnee M et al. The natural history of hereditary pancreatitis: a national series. *Gut* 2009; 58: 97–103.
153. Semple RK, Savage DB, Cochran EK, Gorden P, O'Rahilly S. Genetic syndromes of severe insulin resistance. *Endocr Rev* 2011; 32: 498–514.
154. Parker VE, Semple RK. Genetics in endocrinology: genetic forms of severe insulin resistance: what endocrinologists should know. *Eur J Endocrinol* 2013; 169: R71–R80.
155. Musso C, Cochran E, Moran SA et al. Clinical course of genetic diseases of the insulin receptor (type A and Rabson-Mendenhall syndromes): a 30-year prospective. *Medicine (Baltimore)* 2004; 83: 209–222.
156. Regan FM, Williams RM, McDonald A et al. Treatment with recombinant human insulin-like growth factor (rhIGF)-I/rhIGF binding protein-3 complex improves metabolic control in subjects with severe insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95: 2113–2122.
157. Garg A. Acquired and inherited lipodystrophies. *N Engl J Med* 2004; 350: 1220–1234. 158. Agarwal AK, Simha V, Oral EA et al. Phenotypic and genetic heterogeneity in congenital generalized lipodystrophy. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 4840–4847.

159. Weedon MN, Ellard S, Prindle MJ et al. An inframe deletion at the polymerase active site of POLD1 causes a multisystem disorder with lipodystrophy. *Nat Genet* 2013; 45: 947–950.
160. Chudasama KK, Winnay J, Johansson S et al. SHORT syndrome with partial lipodystrophy due to impaired phosphatidylinositol 3 kinase signaling. *Am J Hum Genet* 2013; 93: 150–157.
161. Owen KR, Donohoe M, Ellard S, Hattersley AT. Response to treatment with rosiglitazone in familial partial lipodystrophy due to a mutation in the LMNA gene. *Diabet Med* 2003; 20: 823–827.
162. Beltrand J, Beregszaszi M, Chevenne D et al. Metabolic correction induced by leptin replacement treatment in young children with Berardinelli-Seip congenital lipodystrophy. *Pediatrics* 2007; 120: e291–e296.
163. Simha V, Subramanyam L, SzczepaniakLet al. Comparison of efficacy and safety of leptin replacement therapy in moderately and severely hypoleptinemic patients with familial partial lipodystrophy of the Dunnigan variety. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97: 785–792.
164. Alstrom CH, Hallgren B, Nilsson LB, Asander H. Retinal degeneration combined with obesity, diabetes mellitus and neurogenous deafness: a specific syndrome (not hitherto described) distinct from the Laurence-Moon-Bardet-Biedl syndrome: a clinical, endocrinological and genetic examination based on a large pedigree. *Acta Psychiatr Neurol Scand Suppl* 1959; 129: 1–35.
165. Hearn T, Renforth GL, Spalluto C et al. Mutation of ALMS1, a large gene with a tandem repeat encoding 47 amino acids, causes Alstrom syndrome. *Nat Genet* 2002; 31: 79–83.
166. Mokashi A, Cummings EA. Presentation and course of diabetes in children and adolescents with Alstrom syndrome. *Pediatr Diabetes* 2011; 12 (3 Pt 2): 270–275.
167. Paisey RB, Geberhiwot T, Waterson M et al. Modification of severe insulin resistant diabetes in response to lifestyle changes in Alstrom syndrome. *Eur J Med Genet* 2014; 57: 71–75.
168. Tobin JL, Beales PL. Bardet-Biedl syndrome: beyond the cilium. *Pediatr Nephrol* 2007; 22: 926–936.
169. Scheidecker S, Etard C, Pierce NW et al. Exome sequencing of Bardet-Biedl syndrome patient identifies a null mutation in the BBSome subunit BBIP1 (BBS18). *J Med Genet* 2014; 51: 132–136.
170. Guo DF, Rahmouni K. Molecular basis of the obesity associated with Bardet-Biedl syndrome. *Trends Endocrinol Metab* 2011; 22: 286–293.
171. Abu-Safieh L, Al-Anazi S, Al-Abdi L et al. In search of triallelism in Bardet-Biedl syndrome. *Eur J Hum Genet* 2012; 20: 420–427.
172. Katsanis N, Ansley SJ, Badano JL et al. Triallelic inheritance in Bardet-Biedl syndrome, a Mendelian recessive disorder. *Science* 2001; 293: 2256–2259.
173. Stoffers DA, Zinkin NT, Stanojevic V, Clarke WL, Habener JF. Pancreatic agenesis attributable to a single nucleotide deletion in the human IPF1 gene coding sequence. *Nat Genet* 1997; 15: 106–110.
174. Sellick GS, Barker KT, Stolte-Dijkstra I et al. Mutations in PTF1A cause pancreatic and cerebellar agenesis. *Nat Genet* 2004; 36: 1301–1305.

175. Smith SB, Qu HQ, Taleb N et al. Rfx6 directs islet formation and insulin production in mice and humans. *Nature* 2010; 463: 775–780.
176. D'Amato E, Giacomelli F, Giannattasio A et al. Genetic investigation in an Italian child with an unusual association of atrial septal defect, attributable to a new familial GATA4 gene mutation, and neonatal diabetes due to pancreatic agenesis. *Diabet Med* 2010; 27: 1195–1200.
177. Senee V, Chelala C, Duchatelet S et al. Mutations in GLIS3 are responsible for a rare syndrome with neonatal diabetes mellitus and congenital hypothyroidism. *Nat Genet* 2006; 38: 682–687.
178. Rubio-Cabezas O, Jensen JN, Hodgson MI et al. Permanent neonatal diabetes and enteric anendocrinosis associated with biallelic mutations in NEUROG3. *Diabetes* 2011; 60: 1349–1353.
179. Rubio-Cabezas O, Minton JA, Kantor I, Williams D, Ellard S, Hattersley AT. Homozygous mutations in NEUROD1 are responsible for a novel syndrome of permanent neonatal diabetes and neurological abnormalities. *Diabetes* 2010; 59: 2326–2331.
180. Solomon BD, Pineda-Alvarez DE, Balog JZ et al. Compound heterozygosity for mutations in PAX6 in a patient with complex brain anomaly, neonatal diabetes mellitus, and microphthalmia. *Am J Med Genet A* 2009; 149A: 2543–2546.
181. Bonnefond A, Vaillant E, Philippe J et al. Transcription factor gene MNX1 is a novel cause of permanent neonatal diabetes in a consanguineous family. *Diabetes Metab* 2013; 39: 276–280.
182. Flanagan SE, De Franco E, Lango Allen H et al. Analysis of transcription factors key for mouse pancreatic development establishes NKX2-2 and MNX1 mutations as causes of neonatal diabetes in man. *Cell Metab* 2014; 19: 146–154.
183. Yoo HW, Shin YL, Seo EJ, Kim GH. Identification of a novel mutation in the GLUT2 gene in a patient with Fanconi-Bickel syndrome presenting with neonatal diabetes mellitus and galactosaemia. *Eur J Pediatr* 2002; 161: 351–353.
184. Mandel H, Berant M, Hazani A, Naveh Y. Thiamine-dependent beriberi in the “thiamineresponsive anemia syndrome”. *N Engl J Med* 1984; 311: 836–838.
185. Abdel-Salam GM, Schaffer AE, Zaki MS et al. A homozygous IER3IP1 mutation causes microcephaly with simplified gyral pattern, epilepsy, and permanent neonatal diabetes syndrome (MEDS). *Am J Med Genet A* 2012; 158A: 2788–2796.
186. Wildin RS, Ramsdell F, Peake J et al. X-linked neonatal diabetes mellitus, enteropathy and endocrinopathy syndrome is the human equivalent of mouse scurfy. *Nat Genet* 2001; 27: 18–20.
187. Yamagata K, Furuta H, Oda N et al. Mutations in the hepatocyte nuclear factor-4alpha gene in maturity-onset diabetes of the young (MODY1). *Nature* 1996; 384: 458–460.
188. Vionnet N, Stoffel M, Takeda J et al. Nonsense mutation in the glucokinase gene causes early-onset non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Nature* 1992; 356: 721–722.
189. Yamagata K, Oda N, Kaisaki PJ et al. Mutations in the hepatocyte nuclear factor-1alpha gene in maturity-onset diabetes of the young (MODY3). *Nature* 1996; 384: 455–458.
190. Horikawa Y, Iwasaki N, Hara M et al. Mutation in hepatocyte nuclear factor-1 beta gene (TCF2) associated with MODY. *Nat Genet* 1997; 17: 384–385.

## ЛЕЧЕНИЕ САХАРНОГО ДИАБЕТА, ОБУСЛОВЛЕННОГО МУКОВИСЦИДОЗОМ (КИСТОЗНЫМ ФИБРОЗОМ), У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ

---

*Pediatric Diabetes* 2014; 15 (Suppl. 20): 65–76.

**Antoinette Moran<sup>a</sup>, Kubendran Pillay<sup>b</sup>, Dorothy J Becker<sup>c</sup>  
and Carlo L Acerini<sup>d</sup>**

<sup>a</sup>Department of Pediatrics, University of Minnesota, Minneapolis, MN, USA; <sup>b</sup>Westville Hospital, Durban, South Africa; <sup>c</sup>Children's Hospital of Pittsburgh, Pittsburgh, PA, USA and <sup>d</sup>Department of Pediatrics, University of Cambridge, Cambridge, UK

Ключевые слова: консенсус – муковисцидоз – диабет – руководство

Ответственный автор: Antoinette Moran, MD,  
Pediatric Endocrinology and Diabetes,  
University of Minnesota,  
East Building,  
Room MB671,  
2450 Riverside Avenue,  
Minneapolis, MN 55455,  
USA.  
Tel: 612-624-5409;  
fax: 612-626-5262;  
e-mail: moran001@umn.edu

Редакторы «Консенсуса ISPAD по клинической практике» 2014 г. (ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2014 Compendium): Carlo Acerini, Carine de Beaufort, Maria Craig, David Maahs, Ragnar Hanas.

Эта статья – глава из «Консенсуса ISPAD по клинической практике» 2014 г. Полный текст «Консенсуса...» можно бесплатно скачать на сайте: [www.ispad.org](http://www.ispad.org). Система уровней достоверности доказательств идентична системе, используемой Американской диабетологической ассоциацией. См. стр. 3 в *Pediatric Diabetes*-2014; 15 (Suppl. 20): 1–3.

## АННОТАЦИЯ И РЕКОМЕНДАЦИИ

- МЗСД — самое распространенное из сопутствующих муковисцидозу (МВ) заболеваний.
- МЗСД имеет сложную патофизиологию и проявляется среди прочего в разрушении островковых клеток поджелудочной железы, что ведет к дефициту инсулина и глюкагона, колебаниям инсулинорезистентности, потребности в высококалорийном питании, а также к кишечным аномалиям, среди которых медленное опорожнение желудка, изменение перистальтики и заболевания печени.
- МЗСД может начаться в любом возрасте, в том числе в младенчестве, и по мере взросления пациентов его распространенность возрастает.
- У некоторых пациентов с МВ толерантность к глюкозе нормальная, и даже при нормальном уровне глюкозы натощак и по результатам ПГТТ у них в ходе постоянного мониторинга глюкозы (ПМГ) часто может наблюдаться периодическая вариабельная гипергликемия.
- По мере увеличения возраста пациентов МВ ассоциируется с прогрессирующим ухудшением глюкозотолерантности — от неопределенной гликемии до нарушения толерантности к глюкозе (НТГ) и в конечном итоге диабета.
- Ранняя стадия МЗСД характеризуется нормальным уровнем глюкозы натощак, но с течением времени развивается гипергликемия натощак. Уровни глюкозы в разные моменты времени могут быть различными в зависимости от острых изменений легочного и инфекционного статуса.
- У большинства пациентов на момент постановки диагноза отсутствуют явные симптомы, которые, однако, могут развиваться в скрытой форме. МЗСД с большей вероятностью проявляется во время повышения инсулинорезистентности (например, во время легочных инфекций или приема глюкокортикоидов).
- МЗСД редко проявляется в виде ДКА.
- Дебют МЗСД определяется по дате первого выявления диагностических критериев СД у больного МВ, даже если после этого гипергликемия снижается (Е, Консенсус).
- Во время периода стабильности по основному заболеванию диагноз МЗСД может быть поставлен пациенту с МВ по стандартным критериям ADA (Е, Консенсус).
- Диагноз МЗСД может быть поставлен пациенту с МВ во время острого заболевания при уровне глюкозы в плазме нато-

- шак  $\geq 126$  мг/дл (7,0 ммоль/л) или при двухчасовом постпрандиальном уровне глюкозы в плазме  $\geq 200$  мг/дл (11,1 ммоль/л), персистирующих в течение более 48 ч (Е, Консенсус).
- Больные МВ с гестационным диабетом не получают диагноз МЗСД, однако им требуется скрининг на МЗСД в течение 6–12 нед после окончания беременности (Е, Консенсус).
  - Нет необходимости различать МЗСД с гипергликемией натощак и без нее (В).
  - Использовать анализ на гемоглобин А1с (HbA1c) в качестве скринингового теста на МЗСД не рекомендуется (В).
  - Скрининг на МЗСД следует проводить с использованием двухчасового ПГТТ с 75 г (1,75 г/кг) глюкозы (Е, Консенсус).
  - Ежегодный скрининг на МЗСД следует проводить с возраста 10 лет у всех пациентов, не имеющих МЗСД (В).
  - В идеале пациенты с МЗСД должны ежеквартально встречаться со специализированной мультидисциплинарной группой, компетентной в вопросах диабета и МВ (Е, Консенсус).
  - Пациенты с МЗСД должны постоянно получать обучение по вопросам самопомощи по программам диабетического обучения, соответствующим национальным стандартам (Е, Консенсус).
  - Пациенты с МЗСД должны получать инсулинотерапию (А).
  - Пероральные диабетические средства менее эффективны, чем инсулин, в плане диетических и метаболических результатов лечения МЗСД, и их применение вне контекста исследовательских клинических испытаний не рекомендуется (А).
  - Пациенты с МЗСД на инсулинотерапии должны самостоятельно измерять уровень ГК не менее 3 раз в день (Е, Консенсус).
  - Пациенты с МЗСД должны стремиться к достижению целей уровня глюкозы в плазме, соответствующих рекомендациям ADA для всех людей с СД; при этом следует помнить, что для отдельных пациентов могут быть поставлены более высокие или более низкие цели и что здесь очень важен индивидуальный подход (Е, Консенсус).
  - Пациентам с МЗСД рекомендуется проводить измерение HbA1c 4 раза в год для корректировки инсулинотерапии (Е, Консенсус).
  - Пациентам с МЗСД рекомендуется следовать основанным на доказательствах руководствам по питанию, изданным Фондом муковисцидоза (*CF Foundation*) (Е, Консенсус).
  - Пациентам с МЗСД и тем, кто ухаживает за ними, рекомендуется проходить обучение по вопросам симптомов, профилактики и лечения гипогликемии, в том числе с использованием глюкагона (Е, Консенсус).

- Рекомендуется ежегодно проводить мониторинг микроангиопатических осложнений, и делать это следует начиная с 5-го года после постановки диагноза МЗСД или, если точное время постановки диагноза неизвестно, с момента первого обнаружения гипергликемии натощак (Е, Консенсус).
- Пациенты с МЗСД, у которых диагностированы гипертензия или микроангиопатические осложнения, должны получать обычное лечение, но без ограничений на потребление соли и в целом белков (Е, Консенсус).
- Пациентам с МЗСД и без недостаточности экзокринной функции поджелудочной железы рекомендуется ежегодно сдавать анализ на липидный профиль (Е, Консенсус).

МВ — самое распространенное летальное генетическое аутосомно-рецессивное заболевание у представителей европеоидной расы; на 2500 живорожденных детей в мире приходится 1 случай МВ. МЗСД — самое распространенное из сопутствующих МВ заболеваний. Между МЗСД и СД 1-го и 2-го типа существуют значительные патофизиологические различия (табл. 5.1), с которыми связана необходимость уникального подхода к диагностике и ведению больных. Среди МВ-специфичных факторов, влияющих на обмен глюкозы, — потеря целых островков, ведущая к дефициту инсулина и глюкагона; хронические и острые воспаления и инфекции, вызывающие колебания инсулинорезистентности; необходимость в большом потреблении калорий из-за повышенного расхода энергии и плохого всасывания; опасный для жизни риск недоедания; кишечные аномалии, ведущие в замедленному опорожнению кишечника, изменениям перистальтики и заболеваниям печени.

Таблица 5.1

### Сравнительные характеристики разных форм диабета

	СД1	СД2	МЗСД
Распространенность	0,2%	11%	35%
Дебют	Обычно острый	Бессимптомный	Бессимптомный
Пиковый возраст дебюта	Дети, молодежь	Взрослые	18–24 года
Обычный хабитус	Нормальный	Ожирение	От нормальной массы тела до пониженной
Аутоиммунная этиология	Да	Нет	Нет
Дефицит инсулина	Почти полный	Частичный, переменный	Тяжелый, неполный

Окончание табл. 5.1

	<b>СД1</b>	<b>СД2</b>	<b>МЗСД</b>
Чувствительность к инсулину	Несколько понижена	Сильно понижена	Несколько понижена*
Кетоны	Да	Редко	Редко
Стандартное лечение	Инсулин	Диета, пероральные средства, инсулин	Инсулин
Микроангиопатические осложнения	Да	Да	Да
Макроангиопатические осложнения	Да	Да	Нет
МС	Нет	Да	Нет
Причина смерти	Сердечно-сосудистая	Сердечно-сосудистая	Легочная

**Примечания:**

МЗСД — муковисцидозозависимый сахарный диабет.

\*Чувствительность к инсулину значительно снижается во время острого заболевания.

## **ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ МУКОВИСЦИДОЗОЗАВИСИМОГО САХАРНОГО ДИАБЕТА И АНОМАЛЬНОЙ ТОЛЕРАНТНОСТИ К ГЛЮКОЗЕ**

Диагностические критерии МЗСД в Северной Америке были обновлены Комитетом по руководствам по МЗСД (*CFRD Guidelines Committee*) в программном заявлении, сделанном совместно ADA и Фондом муковисцидоза (*Cystic Fibrosis Foundation*) и одобренном Обществом педиатрической эндокринологии (*Pediatric Endocrine Society*) [1]. Эти критерии идентичны критериям, используемым для диагностики других форм СД, в том числе и в отношении HbA1c, который относительно недавно был добавлен в качестве диагностического критерия. При этом следует отметить, что низкий или нормальный уровень HbA1c не исключает диагноза МЗСД, так как при МВ HbA1c иногда обманчиво низок.

МЗСД относится к спектру прогрессирующих нарушений толерантности к глюкозе, определяемых с помощью ПГТТ (табл. 5.2). У некоторых пациентов с МЗСД толерантность к глюкозе может быть на самом деле нормальной. Даже при нормальном уровне глюкозы натощак и при проверке с помощью двухчасового ПГТТ ПМГ в домашних

условиях может нередко выявлять периодическую переменную постпрандиальную гипергликемию [2, 3]. Со временем, по мере ухудшения толерантности к глюкозе, развивается гликемия неясной этиологии (*indeterminate glycemia* — INDET) (с промежуточным уровнем глюкозы в ходе ПГТТ  $\geq 11,1$  ммоль/л), а затем НТГ и в конечном итоге диабет. Ранние стадии СД характеризуются нормальным уровнем глюкозы натощак, но с течением времени развивается гипергликемия натощак. У пациентов с МВ иногда встречаются изолированные нарушения глюкозы натощак (НГН) [4, 5].

Таблица 5.2

### Категории аномальной толерантности к глюкозе при муковисцидозе

Категория	Уровень глюкозы в плазме натощак, ммоль/л	Двухчасовая глюкоза, ммоль/л	Примечания
Нормальная	<7,0	<7,8	Все уровни глюкозы <11,1
Неопределенная (INDET)	<7,0	<7,8	Промежуточный уровень глюкозы в ходе ПГТТ $\geq 11,1$
Нарушенная (НТГ)	<7,0	7,8–11,1	—
МЗСД без гипергликемии натощак	<7,0	$\geq 11,1$	—
МЗСД с гипергликемией натощак	$\geq 7,0$	—	—

**Примечания:** МЗСД — муковисцидозозависимый сахарный диабет; ПГТТ — пероральный глюкозотолерантный тест

По мере взросления пациентов с МВ наблюдается общая динамика прогрессирующего ухудшения глюкозотолерантности. Однако в разные моменты времени уровень глюкозы может варьировать в зависимости от острых изменений в легочном и инфекционном статусе. Комитет по руководствам по МЗСД определяет дебют МЗСД по тому моменту, когда у пациента выявляются диагностические критерии СД, даже если впоследствии наблюдается улучшение толерантности к глюкозе, поскольку долгосрочные последствия в виде микроангиопатических осложнений и показатели смертности коррелируют с продолжительностью СД, которая включает первые годы заболевания, когда диабет то усиливается, то ослабевает, а также в связи с тем, что, если у пациента уже была значительная гипергликемия, даже в контексте острого заболевания, она обычно впоследствии повторяется [1]. У женщин, боль-

ных МВ, гипергликемия часто встречается во время беременности в связи с базовой инсулиновой недостаточностью [6, 7]; женщины с МВ, имеющие гестационный диабет, чье состояние не соответствует диагностическим критериям СД до и после беременности, не считаются больными МЗСД.

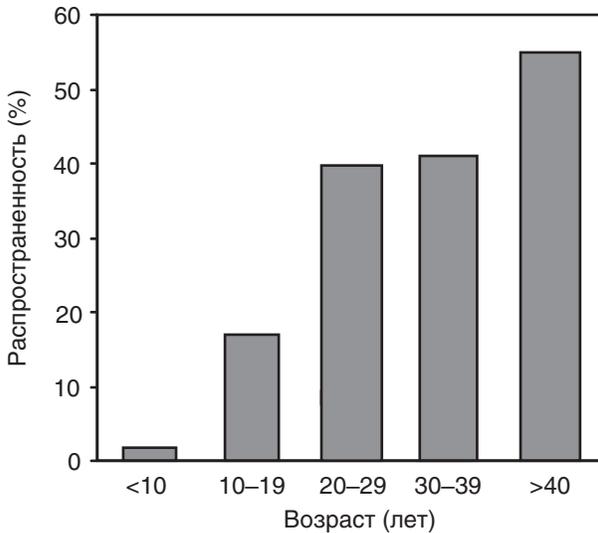
## **ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬ И РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ**

Заболеваемость СД и его распространенность среди больных МВ выше, чем среди любой другой группы того же возраста. В Дании в 1990-е гг. заболеваемость составляла 4–9% в зависимости от возраста [8]. В ходе исследования, проведенного Университетом штата Миннесота (США), была выявлена заболеваемость на уровне 2,7 на 100 пациенто-лет [9]. Данные о распространенности МЗСД могут быть занижены в тех медицинских центрах, где не проводится всеобщий ПГТТ-скрининг.

МЗСД может начаться в любом возрасте, включая младенческий. Однако его распространенность увеличивается с возрастом пациентов. Европейский эпидемиологический реестр МВ (ERCF) сообщает о распространенности 5 и 13% в возрастных группах 10–14 и 15–19 лет соответственно [10]. В ходе проспективного исследования, проведенного в Ирландии, получены аналогичные показатели распространенности: нормальная толерантность к глюкозе — 69%, нарушенная толерантность к глюкозе — 14% и МЗСД — 17% в возрастной группе 10–19 лет [11]. В Дании МЗСД развился у 50% пациентов к возрасту 30 лет [12]. В одном из медицинских центров в США СД был обнаружен у менее 5% детей в возрасте 10 лет и младше, у 15–20% подростков, у около 40% 20–30-летних пациентов и у более 50% пациентов старше 40 лет [9] (рис. 5.1).

## **ПАТОФИЗИОЛОГИЯ МУКОВИСЦИДОЗОЗАВИСИМОГО САХАРНОГО ДИАБЕТА**

МЗСД имеет сложную патофизиологию. Основной дефект — инсулиновая недостаточность присутствует практически у всех пациентов с МВ и связана с сопутствующим разрушению экзокринной ткани повреждением островков. Однако не у всех пациентов с МВ развивается СД; на метаболические последствия влияют и другие факторы, среди которых тяжесть воспаления или инфекции, генетическая предрасположенность, недостаточное питание и, возможно, сам по себе дефект холеридных каналов при МВ.



**Рис. 5.1.** Распространенность муковисцидозозависимого сахарного диабета в разных возрастных группах в популяции более 500 пациентов по данным Университета штата Миннесота [9]

## ПАТОЛОГИЯ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Нарушения функции хлоридных каналов при муковисцидозе приводят к образованию густого, вязкого секрета, вызывающего обструктивное повреждение экзокринной составляющей поджелудочной железы с прогрессирующим фиброзом и жировой инфильтрацией. Это приводит к нарушению и деструкции архитектоники островков, к утрате эндокринных  $\beta$ -,  $\alpha$ - и полипептидных клеток поджелудочной железы [13–15]. У большинства пациентов с МВ, независимо от наличия или отсутствия СД, утрачено более половины островковой массы. Разрушение  $\beta$ -клеток при МВ не связано с аутоиммунным заболеванием, поскольку распространенность у них диабетических аутоантител и типов человеческого лейкоцитарного антигена (HLA), связанных с СД1, сходна с таковой в популяции в целом [16, 17]. Однако были описаны изолированные случаи, когда у больного были одновременно и СД1, и МВ.

## РОЛЬ ИНСУЛИНОВОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

Первичный дефект при МЗСД достаточно тяжелый, но абсолютной недостаточности инсулина нет. Практически у всех пациентов с

муковисцидозом и недостаточной экзокринной функцией, с СД или без него, есть признаки дисфункции  $\beta$ -клеток [8, 18]. Уровни инсулина и С-пептида натошак исходно находятся в пределах нормальных, но отмечаются задержка или подавление пиковой секреции инсулина при стандартном ПГТТ [19]. Этот эффект становится более выраженным при ухудшении гликемического статуса [20–22]. Отсроченная секреция инсулина при ПГТТ связана с утратой первой фазы инсулиновой секреции, которая отмечается даже у пациентов с муковисцидозом с нормальной глюкозотолерантностью [23]. Секреция глюкагона при МВ также нарушена в связи с разрушением целых островков [19, 23].

### **РОЛЬ ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТИ**

У пациентов с муковисцидозом без СД чувствительность к инсулину, по данным большинства отчетов, сохранена, однако некоторые исследователи обнаружили инсулинорезистентность, что, вероятно, связано с более тяжелой формой заболевания [24–28]. Большинство этих пациентов чувствительны к инсулину, когда их состояние по основному заболеванию стабильно, однако инсулинорезистентность остро повышается в периоды активной инфекции. Пациенты с МВ, страдающие СД, имеют среднюю степень инсулинорезистентности со сниженной периферической утилизацией глюкозы и ухудшением инсулиновой супрессии производства глюкозы печенью [26, 27]. В патогенезе МЗСД инсулинорезистентность не так важна, как инсулиновая недостаточность, но она приобретает большее значение в периоды стресса, например, во время острых легочных заболеваний, связанных с обострением инфекции.

### **ГЕНЕТИКА МУКОВИСЦИДОЗОЗАВИСИМОГО САХАРНОГО ДИАБЕТА**

МВ вызывается мутацией гена муковисцидозного трансмембранно-регулятора проводимости (МВТР), хлоридного канала. СД в основном имеет место у людей с мутациями МВТР, вызывающими тяжелые заболевания, в том числе недостаточность экзокринной функции поджелудочной железы. МВТР экспрессируется на  $\beta$ -клетках [29, 30], где его роль неизвестна. У хорьков с МВ с рождения наблюдается аномальная секреция инсулина, что указывает на то, что МВТР может играть роль в секреции инсулина с самого рождения [31]. Это подтверждается и небольшим пилотным исследованием с участием больных МВ, у которых инсулиновая реакция на пероральную и внутривенную глюкозу улучшалась под воздействием нового корректора МВТР [32].

На генетическую ассоциацию между МВ и СД2 указывают повышенная распространенность СД2 у однояйцевых в противоположность двуяйцевым близнецам с МВ [33], повышенная распространенность МЗСД у лиц с СД2 в семейном анамнезе [34] и ассоциация с локусами подверженности СД2 [34, 35]. Также есть взаимодействие между МЗСД и генами, связанными с воспалениями, например, с фактором некроза опухолей [36], белками температурного шока [37] и кальпаином-10 [38]. Эти открытия позволили выдвинуть гипотезу, что, хотя основным патологическим дефектом при МЗСД является частичная утрата островков в связи с их физическим разрушением, лица с базовыми дефектами секреции инсулина или чувствительности к нему могут быть больше подвержены сахарному диабету, поскольку они в меньшей степени могут компенсировать снижение массы  $\beta$ -клеток.

## КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА МУКОВИСЦИДОЗОЗАВИСИМОГО САХАРНОГО ДИАБЕТА

МЗСД развивается бессимптомно. Симптомы МЗСД приведены в табл. 5.3. Важно отметить, что очевидных симптомов у большинства пациентов нет. ДКА встречается редко, преимущественно вследствие сохранной эндогенной секреции инсулина или вследствие того, что секреция глюкагона также нарушается. МЗСД часто присутствует в ситуациях повышения инсулинорезистентности, таких как острые легочные инфекции, терапия глюкокортикоидами, высокое потребление углеводов при заместительном питании (например, при непрерывном капельном питании в ночное время). СД часто встречается при трансплантации легких, когда перед трансплантацией пациент находится в критическом состоянии и поэтому обладает довольно сильной инсулинорезистентностью или когда после трансплантации получает диабетогенные средства, например, стероиды или ингибиторы кальциневрина [39, 42]. Распространенность МЗСД выше у лиц с заболеванием печени [43].

Таблица 5.3

### Симптомы муковисцидозозависимого сахарного диабета

Необъяснимая полиурия или полидипсия. Отсутствие прибавки или невозможность поддержания массы тела, несмотря на усиленное питание. Плохая скорость роста. Задержка наступления пубертата. Необъяснимое хроническое снижение легочной функции. Симптомы могут отсутствовать
---

## ВЫЖИВАЕМОСТЬ И ПРОГНОЗ

### УВЕЛИЧЕНИЕ СМЕРТНОСТИ ПРИ МУКОВИСЦИДОЗОЗАВИСИМОМ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ

Начиная с 1980-х гг. некоторые исследователи в США и Европе отмечали, что СД в качестве сопутствующего заболевания связан с увеличением смертности среди больных МВ и что риск ранней смерти был особенно большим у женщин с МЗСД [44–48]. Больные с МЗСД, как и все пациенты с МВ, практически всегда умирают от легочной недостаточности, а не от микро- или макроангиопатических заболеваний, как пациенты с СД1 и СД2. СД непосредственно участвует в патофизиологии снижения легочной функции при МВ из-за катаболического эффекта инсулиновой недостаточности на нутритивный статус и мышечную массу [49–52], а также в связи с негативным воздействием хронической гипергликемии на легочную функцию [53–56], причем последнее может быть, по крайней мере отчасти, связано с тем, что гипергликемия способствует воспалению и бактериальной инфекции.

В исследовании 2009 г. изучались временные тенденции смертности пациентов с МЗСД в крупной, четко определенной популяции больных МВ, за которыми велось лонгитюдное наблюдение в стенах одного медицинского учреждения с начала 1990-х гг. [9]. С 1992 по 2008 г. было отмечено значительное стабильное снижение риска смерти, связанной с МЗСД. В начале 1990-х гг. смертность среди лиц с МЗСД была в 13,4 раза выше, чем смертность среди больных, не имевших СД; к 2008 г. она была уже в 3,5 раза выше, но только среди пациентов старше 30 лет, а различия в уровне смертности, в зависимости от пола, исчезли. Это значительное улучшение показателей смертности, связанной с МЗСД, авторы объяснили проведением ежегодного скрининга на СД и ранним началом инсулинотерапии.

### МИКРО- И МАКРОАНГИПАТИЧЕСКИЕ ОСЛОЖНЕНИЯ

При МЗСД имеют место микроангиопатические осложнения, но они относительно слабо выражены (хотя имеются данные о случаях с тяжелыми осложнениями). В датском исследовании была отмечена 36% распространенность ретинопатии у пациентов с МЗСД при длительности заболевания более 10 лет [57]. В проведенном в США исследовании с участием 285 пациентов с МЗСД осложнения СД редко встречались при длительности диабета до 10 лет, а после десятилетнего срока у пациентов с гипергликемией натошак в 14% случаев была обнаружена микроальбуминурия, в 16% случаев — ретинопатия;

нейропатия была выявлена у 55% больных и гастропатия — у 50%. Микроангиопатические осложнения у пациентов, никогда не имевших гипергликемии натощак, обнаружены не были [1].

Данных о смертности от макроангиопатических осложнений при МВ нет. Это важно, поскольку риск макроангиопатических заболеваний является определяющим при составлении рекомендаций по лечению и терапии больных с СД1 и СД2; многие из этих рекомендаций не относятся к МВ и даже могут оказаться вредными. Уровень холестерина при МВ обычно низкий, но нередко встречается изолированное повышение уровня триглицеридов [59–63]. Повышенный уровень липидов может чаще встречаться после трансплантации легких и у пациентов старшего возраста при менее тяжелых мутациях МВ. Клиническое значение аномального уровня липидов неизвестно, но он может играть более заметную роль по мере увеличения возраста популяции больных МВ.

### ГИПОГЛИКЕМИЯ

Гипогликемия является довольно распространенным явлением среди больных МВ независимо от наличия или отсутствия у них СД. Гипогликемия натощак была обнаружена у 14% из 129 детей и взрослых с МВ в ходе исследования, проведенного в Италии; она была связана с плохим клиническим статусом больных (значительным ухудшением легочной функции, более частыми госпитализациями) [28]. В той же когорте пациентов реактивная гипогликемия была выявлена в 15% случаев во время ПГТТ, тогда как в исследовании, проведенном в Германии, реактивная гипогликемия после ПГТТ была отмечена у 6,3% пациентов [64]. Предполагается, что это было связано с замедленной секрецией инсулина. Несмотря на то что у больных МВ снижена секреция глюкагона, у них отмечается нормальное восстановление от вызванной инсулином гипогликемии, что, вероятно, связано с сохранностью катехоламиновой реакции [23]. Так же как и для всех пациентов на инсулинотерапии, гипогликемия представляет собой риск, который пациенты и их близкие должны уметь распознавать, предотвращать и лечить.

### УВЕЛИЧЕНИЕ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ В ПРЕДИАБЕТИЧЕСКОМ СОСТОЯНИИ

В нескольких исследованиях было показано бессимптомное ухудшение клинического статуса в течение нескольких лет, предшествующих диагностике МЗСД, когда у пациента развивается преддиабетическая инсулиновая недостаточность [44, 65–68]. В ходе проспективного исследования ухудшение легочной функции в течение четырехлетнего периода реже всего встречалось у пациентов с нормальной толерант-

ностью к глюкозе, чаще у пациентов с нарушенной толерантностью к глюкозе и чаще всего у пациентов с МВ, у которых была ранняя стадия нелеченого СД (без гипергликемии натощак) [66]. В этом и других исследованиях [28] ухудшение легочной функции коррелировало с тяжестью инсулиновой недостаточности. В силу ассоциации между катаболизмом белков, недостаточным питанием и смертью при МВ и сильным анаболическим эффектом инсулина нутритивное воздействие инсулиновой недостаточности, вероятно, сильнее при МВ, чем метаболическое воздействие гипергликемии. Это может приводить к клиническим нарушениям задолго до того, как уровень глюкозы станет достаточно высоким для диагностики СД. Катаболический эффект инсулиновой недостаточности может быть особенно важным для растущего детского организма [69–71].

## **СКРИНИНГ НА МУКОВИСЦИДОЗОЗАВИСИМЫЙ САХАРНЫЙ ДИАБЕТ**

В связи с тем что МЗСД часто не имеет клинических проявлений, большое значение имеет регулярный скрининг. На сегодня единственным признанным скрининговым тестом является ПГТТ (после 8 ч голодания, 1,75 г глюкозы внутрь на 1 кг массы тела, но не более 75 г; двухчасовой тест).

### **ПЕРОРАЛЬНЫЙ ГЛЮКОЗОТОЛЕРАНТНЫЙ ТЕСТ**

Североамериканский комитет по руководствам по МЗСД (*North America CFRD Guidelines Committee*) одобрил ПГТТ в качестве скринингового теста выбора для МЗСД [1] в связи с плохими результатами других тестов при МВ, наличием долгосрочных прогностических данных, связывающих результаты ПГТТ с соответствующими клиническими результатами, и важностью ранней диагностики СД, когда уровень глюкозы натощак еще нормальный. Почти две трети пациентов с МЗСД не имеют гипергликемии натощак [9], и их заболевание может быть обнаружено только с помощью ПГТТ. Выявление заболевания важно из-за высокого риска значительного снижения легочной функции и развития гипергликемии натощак [8], а также в связи с тем, что инсулинотерапия, как выяснилось, может улучшать нутритивный статус в этой популяции [72]. ПГТТ также помогает выявить пациентов с аномальной толерантностью к глюкозе. В ходе большого исследования с участием более 1000 немецких и австрийских пациентов с МВ, НГН и НТГ, а также неопределенная гликемия оказались прогностическими факторами будущего МЗСД [73].

СД во время беременности опасен как для матери, так и для ребенка. Гестационный диабет при МВ развивается на ранних стадиях беременности [6, 7, 74]. Скрининг на СД с помощью ПГТТ следует проводить до наступления беременности или сразу после ее начала, а скрининг на гестационный диабет — в конце I и II триместра [1].

В последнее время появляются доказательства, что промежуточный уровень глюкозы в ходе ПГТТ может даже с большей точностью указывать на клиническое ухудшение, чем двухчасовой, и поэтому рекомендуется в ходе двухчасового теста измерять уровень глюкозы каждые полчаса [55, 73, 75, 76]. Рекомендуется начинать проводить скрининг с помощью ПГТТ не позже чем в 10 лет. Диабет как таковой редко встречается у пациентов младше 10 лет, однако 42–78% детей в возрасте 9 лет и младше имеют аномальную толерантность к глюкозе [7, 77, 78]. В ходе проспективного лонгитюдного исследования, проведенного в одном из центров по лечению МВ в Северной Америке, выяснилось, что у детей 6–9 лет нарушенная толерантность к глюкозе или неопределенная гликемия по отдельности указывали на высокий риск развития диабета в раннем подростковом возрасте [78]. По этой причине в некоторых медицинских центрах скрининг начинают проводить с 6 лет.

## **ГЕМОГЛОБИН А1с КАК ДИАГНОСТИЧЕСКИЙ ИНСТРУМЕНТ**

HbA1c, как было показано несколькими исследователями, является ненадежным инструментом для диагностики МЗСД, поскольку при этом заболевании он обманчиво низкий [8, 44, 79]. Считается, что это связано с более активным обновлением красных кровяных телец в связи с воспалением. В одном исследовании лишь у 16% пациентов с МЗСД на момент постановки диагноза был повышенный уровень HbA1c [8]. Повышение HbA1c свидетельствует о гипергликемии, при этом нормальный уровень HbA1c не исключает ее.

## **УРОВЕНЬ ГЛЮКОЗЫ НАТОЩАК ПРИ СЛУЧАЙНОМ ОПРЕДЕЛЕНИИ И ПРИ САМОСТОЯТЕЛЬНОМ МОНИТОРИНГЕ ГЛЮКОЗЫ В КРОВИ В ДИАГНОСТИКЕ МУКОВИСЦИДОЗЗАВИСИМОГО САХАРНОГО ДИАБЕТА**

Нормальный уровень глюкозы натощак и при случайном определении не исключает СД при МВ. В некоторых ситуациях с высокой степенью риска, например, при внутривенном введении антибиотиков или глюкокортикоидов в домашних условиях или при ночном кормлении через гастростому, полезно, чтобы пациенты делали предварительный скрининг дома с помощью самостоятельного мониторинга глюкозы

в крови (СМГК). СМГК недостаточно точен для диагностики СД, и всем пациентам, у которых СМГК указывает на высокий риск диабета, необходим дальнейший скрининг методами, описанными ниже, в разделе «Рекомендации».

### **ПОСТОЯННЫЙ МОНИТОРИНГ ГЛЮКОЗЫ**

Валидность и полезность ПМГ для детей и подростков с МЗСД доказаны, он может использоваться для принятия решений о том, как обеспечить безопасность и эффективность инсулинотерапии [2]. При этом его роль для пациентов с МВ, не имеющих СД, не столь определена. ПМГ недостаточно точен для того, чтобы использоваться для постановки диагноза СД. Более того, хорошо известно, что постпрандиальные гликемические аномалии, которые могут быть выявлены с помощью ПМГ, есть у пациентов с МВ задолго до того, как результаты ПГТТ укажут на НТГ или СД, однако клиническое значение этих кратковременных повышений уровня глюкозы до сих пор неясно [75, 80].

## **ЛЕЧЕНИЕ МУКОВИСЦИДОЗОЗАВИСИМОГО САХАРНОГО ДИАБЕТА**

### **МЕДИЦИНСКАЯ ДИЕТОТЕРАПИЯ**

Рекомендации по питанию для больных МЗСД отличаются от рекомендаций для больных СД1 и СД2 (табл. 5.4) как в связи с их разными потребностями, так и из-за того, что при МЗСД риск сердечно-сосудистых заболеваний невысокий. Всем пациентам с МВ, в том числе страдающим СД, требуется высококалорийная диета с большим потреблением соли и жиров. Противопоказаны ограничения по калоражу принимаемой пищи (хотя ограничения могут рассматриваться для пациентов старшего возраста с более легкими мутациями МВ, имеющих избыточную массу тела). Для пациентов на инсулинотерапии полезно подсчитывать потребляемые углеводы для определения препрандиальной дозы инсулина. Для сладких напитков, например, газированных, в больших количествах может быть сложно ввести достаточно инсулина, поэтому обычно рекомендуют их не употреблять.

### **ИНСУЛИНОТЕРАПИЯ**

Инсулиновая недостаточность — основная патологическая характеристика МЗСД, и заместительная терапия инсулином является единственным рекомендуемым медикаментозным способом лечения [1]. Инсулинотерапия стабилизирует функцию легких и улучшает nutri-

Таблица 5.4

**Диетические рекомендации при муковисцидозозависимом сахарном диабете**

	<b>СД1 и СД2</b>	<b>МЗСД</b>
Калории	≤100% нормы для соответствующего возраста и пола; часто бывает необходимо следить за потреблением калорий или ограничивать его для предотвращения избыточной массы тела	Обычно необходимо 120–150% (или больше) обычного потребления калорий для соответствующего возраста и пола для предотвращения пониженной массы тела
Жир	<35% общего количества калорий	40% общего количества калорий
Общее количество углеводов	45–60% общего количества калорий	45–50% общего количества калорий
Клетчатка	≈3,3 г клетчатки на мегаджоуль	Полезна пациентам, получающим достаточное питание, но у пациентов с недостаточным питанием может негативно сказаться на потреблении энергии
Белок	15–20% общего количества калорий; ≈1–2 г/кг в сутки	200% референсного потребления
Соль	От 1000 до 1500 мг/сут	Повышенная потребность, неограниченное потребление

тивный статус больных МЗСД [9, 72, 81]. Общие принципы инсулинотерапии представлены в табл. 5.5. Когда пациент стабилен по основному заболеванию, потребность в инсулине обычно невелика из-за сохранения эндогенной секреции инсулина и, возможно, из-за сниженного уровня глюкагона (средняя доза инсулина составляет <0,5–0,8 ЕД/кг в сутки как для подростков, так и для взрослых) [82, 83]. Пациенты с гипергликемией натошак обычно получают базисную болюсную терапию, инсулин через помпу или комбинацию базального инсулина длительного действия и ультракороткого инсулина для коррекции гипергликемии, возникающей вследствие потребления углеводов. Пациентам с МЗСД, не имеющим гипергликемии натошак, препрандиальный инсулин ультракороткого действия помогает справиться с хронической потерей массы тела, и сейчас он считается стандартом лечения [72]. Вследствие связи между нутритивным статусом и выживанием пациентов с МВ анаболический эффект инсулина может быть наиболее значимым аспектом терапии. Таким образом, цель состоит в

том, чтобы вводить пациенту максимально высокие дозы инсулина, не наносящие вреда его здоровью.

Таблица 5.5

### Принципы инсулинотерапии при муковисцидозозависимом сахарном диабете

Общие принципы	<p>Пациентам с МЗСД обычно требуется 0,5–0,8 ЕД инсулина на 1 кг массы тела в сутки в периоды стабильности по основному заболеванию. В стрессовые периоды может требоваться намного больше.</p> <p>В связи с катаболическим эффектом инсулинодефицита цель заключается в том, чтобы вводить столько инсулина, сколько организм пациента сможет выдержать без вреда для здоровья. Выбирают режим инсулина в зависимости от образа жизни пациента и потребностей, связанных с МВ</p>
Базальный инсулин	<p>Обычная цель — 0,25 МЕ/кг массы тела за 24 ч; начинают с половины этой дозы и корректируют ее в зависимости от уровня глюкозы натощак</p>
Прандиальный инсулин	<p>Обычно начинают с дозы 0,5–1,0 МЕ инсулина ультракороткого действия на каждые 15 г углеводов, поступающих с пищей. Могут потребоваться инсулиновые шприц-ручки или шприцы на полдозы.</p> <p>Дозу корректируют по 0,5 МЕ на 15 мг углеводов для достижения двухчасовых постпрандиальных уровней ГК.</p> <p>Пациентам самого маленького возраста или когда неизвестно, что ребенок будет есть из-за тошноты или гастропареза, дозу можно вводить сразу после еды (хотя всегда, когда это возможно, лучше делать это перед едой).</p> <p>Пациентам с МЗСД без гипергликемии натощак может быть достаточно инсулина только перед едой или только базального (в зависимости от факторов, связанных с конкретным пациентом, включая пищевые привычки)</p>
Корректирующая доза (чувствительность)	<p>Корректирующая доза перед едой обычно начинается с 0,5–1,0 МЕ инсулина ультракороткого действия на каждые 2,8 ммоль/л (50 мг/дл) свыше 8,3 ммоль/л (150 мг/дл) и корректируется по мере необходимости</p>
Инсулин при капельном питании в ночное время	<p>Часто для покрытия потребностей пациента, получающего капельное питание в ночное время, достаточно одной дозы обычного/растворимого инсулина плюс НПХ-инсулина [например, инсулин-изофан (человеческий генно-инженерный) (Хумулин НПХ<sup>▲</sup>, Протафан НМ<sup>▲</sup>), новолин Н<sup>®</sup>, инсулатард<sup>®</sup> и др.]. Обычный инсулин покрывает потребности, связанные с первой половиной поступающей пищи, а НПХ — со второй.</p> <p>Начальная доза: подсчитывают общее количество поступающих в организм углеводов в граммах, определяют общую дозу инсулина</p>

Окончание табл. 5.5

	<p>на основании соотношения инсулина и углеводов (обычно это 0,5–1,0 ЕД на 15 г) и вводят половину этой дозы в виде обычного, а половину — в виде НПХ-инсулина.</p> <p>Уровень глюкозы через 4 ч после начала приема капельного питания используют для корректировки дозы обычного инсулина, а уровень глюкозы в конце приема питания — для корректировки дозы НПХ-инсулина. Иногда вначале требуется также немного инсулина ультракороткого действия.</p> <p>Капельное питание считают одним продолжительным приемом пищи. Инсулин в этом случае не заменяет базальный, и его следует вводить только в том случае, если пациент получает питание</p>
Ограниченная терапия в условиях плохой доступности ресурсов	<p>Если аналог инсулина недоступен, для терапии при МЗСД можно использовать НПХ-инсулин [например, инсулин-изофан (человеческий генно-инженерный) (Хумулин НПХ<sup>▲</sup>, Протафан НМ<sup>▲</sup>), новолин Н<sup>®</sup>, инсулатард<sup>®</sup>, изофан<sup>®</sup> и др.] — и обычный/растворимый инсулин, но следует внимательно следить за тем, чтобы не допустить поздней постпрандиальной гипогликемии. Один из возможных режимов включает прием НПХ-инсулина перед сном и обычного инсулина во время завтрака, обеда и ужина, если у пациента три полноценных приема пищи и три перекуса в день</p>

МЗСД — муковисцидозозависимый сахарный диабет.

## ПЕРОРАЛЬНЫЕ САХАРОСНИЖАЮЩИЕ ПРЕПАРАТЫ

Пероральные сахароснижающие препараты в настоящее время не рекомендованы при МЗСД. В недавнем Кохрановском обзоре было особо подчеркнуто отсутствие рандомизированных контролируемых исследований, за исключением МЗСД-испытаний (CFRDT *Trial*) [84], в которых стимулятор секреции репаглинид не вызывал стабильного увеличения массы тела у больных с МЗСД без гипергликемии натощак [72]. Маловероятно, что средства, снижающие инсулинорезистентность, могут быть эффективными при МЗСД, поскольку инсулинорезистентность не является существенным этиологическим фактором. Более того, есть проблемы и с доступными на сегодняшний день сенсibilизаторами инсулина, которые могут быть неприемлемыми, в частности, для популяции МВ, так как могут вызывать среди прочего побочное действие со стороны желудочно-кишечного тракта (метформин) и остеопороз (тиазолидиндионы). Данные об использовании миметиков инкретина, таких как агонисты ГПП-1 или ингибиторы дипептидилпептидазы-4, при МВ отсутствуют, но маловероятно, что они подошли бы для использования в данной популяции, поскольку их механизм действия включает сокращение опорожнения кишечника и снижение уровня глюкагона.

## **ВЕДЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ С МУКОВИСЦИДОЗОЗАВИСИМЫМ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ В СТАЦИОНАРНЫХ УСЛОВИЯХ**

При острых заболеваниях дети и подростки с муковисцидозом находятся в группе повышенного риска развития гипергликемии [85, 86]. В то время как данные, полученные в других популяциях, показывают, что интенсивная инсулинотерапия в условиях госпитализации может иметь положительный эффект, нет исследований, в которых изучались бы преимущества поддержания строгой эугликемии у госпитализированных пациентов с муковисцидозом. Потребность в инсулине при уже существующем СД может быть высокой при острых заболеваниях: она может возрасти до 4 раз по сравнению с обычной. Дозу инсулина следует активно снижать по мере улучшения состояния пациента во избежание гипогликемии, хотя это может занять несколько месяцев [85]. У пациентов с МЗСД, у которых до заболевания был нормальный уровень глюкозы, ГК может снова вернуться к нормальному после того, как состояние больного нормализуется, хотя есть вероятность, что гипергликемия возникнет снова во время следующего обострения.

## **ЛЕЧЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ С МУКОВИСЦИДОЗОЗАВИСИМЫМ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ ПРИ АНОМАЛЬНОЙ ТОЛЕРАНТНОСТИ К ГЛЮКОЗЕ**

Результаты небольших неконтролируемых исследований указывают на то, что пациентам с НТГ может быть полезна инсулинотерапия [81, 87–89]. Однако четких данных о пользе инсулинотерапии для пациентов с МВ, не имеющих диагноза СД, нет. Этот вопрос считается исследовательской проблемой первостепенной важности [1].

## **РЕКОМЕНДАЦИИ**

ISPAD придерживается рекомендаций 2010 г., принятых ADA и Фондом муковисцидоза и одобренных Обществом детской эндокринологии (*Pediatric Endocrine Society*), опубликованных в качестве программного заявления ADA [1].

## **ДИАГНОСТИКА**

- Дебют МЗСД определяется по дате, когда впервые было выявлено соответствие состояния пациента с МВ диагностическим критериям СД, даже если гипергликемия впоследствии уменьшилась (Е, Консенсус).

- Когда пациент с МВ стабилен по основному заболеванию, диагноз МЗСД можно ставить на основании стандартных критериев ADA (Е, Консенсус):
  - глюкоза в плазме натощак  $\geq 126$  мг/дл (7,0 ммоль/л); или
  - глюкоза в плазме по результатам двухчасового ПГТТ  $\geq 200$  мг/дл (11,1 ммоль/л); или
  - HbA1c  $\geq 48$  ммоль/моль (6,5%) (HbA1c ниже этого уровня не исключает МЗСД); или
  - глюкоза при случайном определении  $\geq 200$  мг/дл (11,1 ммоль/л) при наличии симптомов.
- Диагноз МЗСД может быть поставлен пациенту с МВ во время острого заболевания (при внутривенном введении антибиотиков в больнице или дома, при получении системной терапии глюкокортикоидами), когда уровень глюкозы в плазме натощак  $\geq 126$  мг/дл (7,0 ммоль/л) или двухчасовой постпрандиальный уровень глюкозы в плазме  $\geq 200$  мг/дл (11,1 ммоль/л) не снижается в течение более 48 ч (Е, Консенсус).
- Диагноз МЗСД может быть поставлен пациенту с МВ на непрерывном энтеральном капельном питании, если уровень глюкозы в плазме во время или после получения питания превышает 200 мг/дл (11,1 ммоль/л) при измерении в два разных дня (Е, Консенсус).
- Диагноз гестационного диабета должен ставиться на основании рекомендаций исследовательской группы Международной ассоциации изучения диабета и беременности (*International Association of Diabetes and Pregnancy Study Group*) [90], согласно которым СД диагностируется на основании измерения уровня глюкозы через 0, 1 и 2 ч после начала ПГТТ с 75 г глюкозы при наличии одного из следующих показателей:
  - глюкоза в плазме натощак  $\geq 92$  мг/дл (5,1 ммоль/л);
  - глюкозы в плазме  $\geq 180$  мг/дл (10,0 ммоль/л);
  - двухчасового уровня глюкозы в плазме  $\geq 153$  мг/дл (8,5 ммоль/л).
- Пациенткам с МВ и гестационным диабетом не ставят диагноз МЗСД, однако через 6–12 нед после окончания беременности им необходимо пройти скрининг на МЗСД (Е, Консенсус).
- Нет необходимости различать МЗСД с гипергликемией натощак и без нее (В).

## СКРИНИНГ

- Использование HbA1c в качестве скринингового теста на МЗСД не рекомендуется. (В).
- Скрининг на МЗСД следует проводить с использованием двухчасового ПГТТ с 75 г глюкозы (1,75 г/кг) (Е, Консенсус).
- Ежегодный скрининг на МЗСД следует проводить с десятилетнего возраста у всех пациентов с МВ, не имеющих МЗСД (В).
- Скрининг на МЗСД у пациентов с легочным обострением, требующим внутривенного введения антибиотиков и/или системных глюкокортикоидов, следует проводить путем мониторинга глюкозы в плазме натощак и через 2 ч после приема пищи в течение первых 48 ч (Е, Консенсус).
- Скрининг на МЗСД путем измерения уровня глюкозы в плазме во время и сразу после приема пищи рекомендуется пациентам с МВ, получающим непрерывное энтеральное питание на момент начала питания через гастростомическую трубку и затем ежемесячно в домашних условиях. При обнаружении повышенного уровня глюкозы методом СМГК результат следует подтвердить в сертифицированной лаборатории (Е, Консенсус).
- Женщины с МВ, планирующие беременность или с уже подтвержденной беременностью, должны пройти скрининг на уже существующий МЗСД методом двухчасового ПГТТ с 75 г глюкозы, если они не проходили скрининг на МЗСД в предшествующие 6 мес с нормальным результатом (Е, Консенсус).
- Скрининг на гестационный СД женщинам с МВ и без выявленного МЗСД рекомендуется проходить на 12–16-й и на 24–28-й неделе беременности методом двухчасового ПГТТ с 75 г глюкозы, измеряя уровень ГК через 0, 1 и 2 ч (Е, Консенсус).
- После беременности скрининг на МЗСД рекомендуется проводить методом двухчасового ПГТТ на 6–12-й неделе после окончания беременности у женщин с гестационным диабетом (диабетом, впервые выявленным во время беременности) (Е, Консенсус).
- Пациенты с МВ, о наличии диабета у которых ничего не известно, перед любой трансплантацией должны пройти скрининг методом ПГТТ, если они не проходили скрининг на МЗСД за последние 6 мес. Необходимо внимательно следить за уровнем глюкозы в плазме в течение периода периоперативной интенсивной терапии и до выписки из больницы. Рекомендации по скринингу пациентов, не соответствующих диагностическим критериям МЗСД на момент выписки, такие же, как и для всех остальных пациентов с МВ (Е, Консенсус).

## ВЕДЕНИЕ МУКОВИСЦИДОЗОЗАВИСИМОГО САХАРНОГО ДИАБЕТА

- Пациентам с МЗСД в идеале следует ежеквартально встречаться со специализированной междисциплинарной группой, занимающейся вопросами СД и МВ (Е, Консенсус).
- Пациенты с МЗСД должны постоянно получать обучение по вопросам ухода за собой в рамках программ обучения по диабету, соответствующим национальным стандартам (Е, Консенсус).
- Пациенты с МЗСД должны получать инсулинотерапию (А).
- Пероральные диабетические средства не так эффективны, как инсулин для улучшения нутритивных и метаболических результатов при МЗСД, и их использование не рекомендуется вне контекста клинических испытаний (А).
- Пациенты с МЗСД, получающие инсулинотерапию, должны проводить СМГК не менее 3 раз в день. Многим пациентам показано делать это 4–8 раз в день или чаще в зависимости от режима питания, физической нагрузки, проблем с желудочно-кишечным трактом (таких как гастропарез) и актуального состояния здоровья (Е, Консенсус).
- Пациенты с МЗСД должны стремиться к уровню глюкозы в плазме, соответствующему рекомендациям ADA для больных СД; при этом необходимо помнить, что некоторым из них нужны более высокие или более низкие целевые показатели и что важен индивидуальный подход (Е, Консенсус).
- Пациентам с МЗСД рекомендуется ежеквартально измерять уровень HbA<sub>1c</sub> для корректировки инсулинотерапии (Е, Консенсус).  
– Для большинства пациентов с МЗСД целевой уровень должен составлять менее 7% (53 ммоль/моль) для снижения риска микроангиопатических осложнений; при этом следует помнить, что некоторым из них нужны более высокие или более низкие целевые показатели и что важен индивидуальный подход (В).
- Всем больным МЗСД рекомендуется следовать основанным на доказательствах руководствам по диетотерапии для пациентов с МВ (Е, Консенсус).
- Пациентам с МЗСД рекомендуется выполнять аэробные упражнения средней тяжести не меньше 150 мин в неделю (Е, Консенсус).

## ОСЛОЖНЕНИЯ

- Всем пациентам с МЗСД и тем, кто помогает им в уходе за собой, рекомендуется проходить обучение по вопросам симптомов, про-

- филактики и лечения гипогликемии, в том числе с использованием глюкагона (Е, Консенсус).
- АД пациентов с МЗСД следует измерять при каждом посещении диabetолога в соответствии с рекомендациями ADA. Если систолическое давление  $\geq 130$  мм рт.ст. или диастолическое  $\geq 80$  мм рт.ст. или более 90-го перцентиля для соответствующего возраста и пола ребенка, давление следует повторно измерить в другой день для подтверждения гипертензии (Е, Консенсус).
  - Рекомендуются ежегодный мониторинг микроангиопатических осложнений СД, согласно руководствам ADA, начиная с 5-го года после постановки диагноза МЗСД или, если точное время постановки диагноза неизвестно, с момента первого выявления гипергликемии натощак (Е, Консенсус).
  - Пациенты с МЗСД, у которых обнаружены гипертензия или микроангиопатические осложнения, должны получать лечение в соответствии с рекомендациями ADA для всех больных СД, за исключением того, что при МЗСД нет ограничений на потребление соли и в целом ограничений на потребление белка (Е, Консенсус).
  - Рекомендуются ежегодное определение липидного профиля всем пациентам с МЗСД и достаточной экзокринной функцией поджелудочной железы или при наличии любого из указанных ниже факторов риска: ожирения, коронарного заболевания в семейном анамнезе или получения иммуносупрессивной терапии после трансплантации (Е, Консенсус).

## КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы не заявили о наличии конфликта интересов.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Moran A, Brunzell C, Cohen RC et al. Clinical care guidelines for CFRD: recommendations from the cystic fibrosis foundation, the American diabetes association and the pediatric endocrine society. *Diabetes Care* 2010; 33: 2697–2708.
2. O’Riordan SM, Hindmarsh P, Hill NR et al. Validation of continuous glucose monitoring in children and adolescents with cystic fibrosis: a prospective cohort study. *Diabetes Care* 2009; 32: 1020–1022.
3. Moreau F, Weiller MA, Rosner V et al. Continuous glucose monitoring in CF patients according to the glucose tolerance. *HormMetab Res* 2008; 40: 502–506.

4. Frohnert B, Ode KL, Moran A et al. Impaired fasting glucose in cystic fibrosis. *Diabetes Care* 2010; 33: 2660–2664.
5. Scheuing N, Holl RW, Dockter G et al. Diabetes in cystic fibrosis: Multicenter screening results based on current guidelines. *PLoS One* 2013; 8: e81545 doi:10.1371/journal.pone.0081545
6. Hardin DS, Rice J, Cohen RC, Ellis KJ, Nick JA. The metabolic effects of pregnancy in cystic fibrosis. *Obstet Gynecol* 2005; 106: 367–375.
7. Martin-Frias M, Lamas Ferreira A, Enes Romero P, Cano Gutierrez B, Barrio Castellanos R. Abnormal glucose tolerance in prepubertal patients with cystic fibrosis. *An Pediatr (Barc)* 2012; 77: 339–343.
8. Lannig S, Hansen A, Thorsteinsson B, Nerup J, Koch C. Glucose tolerance in cystic fibrosis: a five year prospective study. *BMJ* 1995; 311: 655–659.
9. Moran A, Dunitz J, Nathan B, Saeed A, Holme B, Thomas W. Cystic fibrosis related diabetes: current trends in prevalence, incidence and mortality. *Diabetes Care* 2009; 32: 1626–1631.
10. Koch D, Rainisio M, Madessani U et al. Presence of cystic fibrosis-related diabetes mellitus is tightly linked to poor lung function in patients with cystic fibrosis: data from the European epidemiologic registry of cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 2001; 32: 343–350.
11. O’Riordan SM, Hoey H, Costigan C. Demographics and prevalence of glucose intolerance and cystic fibrosis related diabetes in 167 cystic fibrosis children. *Diabetes* 2006; 55: A224.
12. Lannig S. Glucose intolerance in cystic fibrosis patients. *Paediatr Respir Rev* 1991; 2: 253–259.
13. Iannucci A, Mukai K, Johnson D, Burke B. Endocrine pancreas in cystic fibrosis: an immunohistochemical study. *Hum Pathol* 1984; 15: 278–284.
14. Lohr M, Goertchem P, Nizze H et al. CF associated islet changes may provide a basis for diabetes. *Virchows Arch A Pathol Anat* 1989; 414: 179–185.
15. Couce M, O’Brien TD, Moran A, Roche PC, Butler PC. Diabetes mellitus in CF is characterized by islet amyloidosis. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 1267–1272.
16. Gottlieb PA, Yu L, Babu S et al. No relation between cystic-fibrosis related diabetes and type 1 diabetes autoimmunity. *Diabetes Care* 2012; 35: e1.
17. Bismuth E, Laborde K, Taupin P et al. Glucose tolerance and insulin secretion, morbidity and death in patients with CF. *J Pediatr* 2008; 152: 540–545.
18. Holl RW, Wolf A, Thon A et al. Insulin resistance with altered secretory kinetics and reduced proinsulin in CF patients. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1997; 25: 188–193.
19. Lannig S, Thorsteinsson B, Roder ME et al. Pancreas and gut hormone responses to oral glucose and intravenous glucagon in cystic fibrosis patients with normal, impaired, and diabetic glucose tolerance. *Acta Endocrinol* 1993; 128: 207–214.
20. DeSchepper J, Dab I, Derde MP, Loeb H. Oral glucose tolerance testing in cystic fibrosis: correlations with clinical parameters and glycosylated hemoglobin determinations. *Eur J Pediatr* 1991; 150: 403–406.
21. Hamdi I, Payne S, Barton D et al. Genotype analysis in CF in relation to the occurrence of diabetes mellitus. *Clin Genet* 1993; 43: 186–189.

22. Yung B, Noormohamed FH, Kemp M, Hooper J, Lant AF, Hodson ME. CFRD: the role of peripheral insulin resistance and beta-cell dysfunction. *Diabet Med* 2002; 19: 221–226.
23. Moran A, Diem P, Klein DJ, Levitt MD, Robertson RP. Pancreatic endocrine function in cystic fibrosis. *J Pediatr* 1991; 118: 715–723.
24. Cucinotta D, De Luca F, Gigante A et al. No changes of insulin sensitivity in cystic fibrosis patients with different degrees of glucose tolerance: an epidemiological and longitudinal study. *Eur J Endocrinol* 1994; 130: 253–258.
25. Lannig S, Thorsteinsson B, Roder ME, Nerup J, Koch C. Insulin sensitivity and insulin clearance in CF patients with normal and diabetic glucose tolerance. *Clin Endocrinol* 1994; 41: 217–223.
26. Hardin DS, LeBlance A, Para L, Seilheimer DK. Hepatic insulin resistance and defects in substrate utilization in cystic fibrosis. *Diabetes* 1999; 48: 1082–1087.
27. Moran A, Pyzdrowski K, Weinreb MD et al. Insulin sensitivity in cystic fibrosis. *Diabetes* 1994; 43: 1020–1026.
28. Battezzatti A, Mari A, Zazzerson L et al. Identification of insulin secretory defects and insulin resistance during oral glucose tolerance test in a cohort of cystic fibrosis patients. *Eur J Endocrinol* 2011; 165: 69–76.
29. Edlund A, Huhn M, Flodstrom-Tullberg M, Eliasson L. Active CFTR channels are important for insulin and glucagon secretion. *Acta Physiologica* 2010; 198 (Suppl. 677P-MON-66).
30. Boom A, Lybaert P, Pollet JF et al. Expression and localization of CFTR in the rat endocrine pancreas. *Endocr Pract* 2008; 32: 197–205.
31. Olivier AK, Yi Y, Sun X et al. Abnormal endocrine pancreas function at birth in cystic fibrosis ferrets. *J Clin Invest* 2012; 122: 3755–3768.
32. Bellin MD, Laguna T, Leschyshyn J et al. Proof-of-concept pilot: insulin secretion improves in cystic fibrosis following ivacaftor correction of CFTR. *Pediatr Diabetes* 2013; 14: 417–421.
33. Blackman SM, Hsu S, Vanscoy LL et al. Genetic modifiers play a substantial role in diabetes complicating cystic fibrosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94: 1302–1309.
34. Blackman SM, Hsu S, Ritter SE et al. A susceptibility gene for type 2 diabetes confers substantial risk for diabetes complicating cystic fibrosis. *Diabetologia* 2009; 52: 1858–1865.
35. Blackman SM, Commander CW, Watson C et al. Genetic modifiers of cystic fibrosis-related diabetes. *Diabetes* 2013; 62: 3627–3635.
36. Lannig S, Thorsteinsson B, Pociot F et al. Diabetes mellitus in cystic fibrosis: genetic and immunological markers. *Acta Paediatr* 1993; 82: 150–154.
37. Jensen P, Johansen HK, Carmi P, Hoiby N, Cohen IR. Autoantibodies to pancreatic hsp60 precede the development of glucose intolerance in patients with CF. *J Autoimmun* 2001; 17: 165–172.
38. Derbel S, Doumaguec C, Hubert D et al. Calpain 10 and development of diabetes mellitus in cystic fibrosis. *J Cyst Fibros* 2006; 5: 47–51.
39. Braun AT, Merlo CA. Cystic fibrosis and lung transplantation. *Curr Opin Pulm Med* 2011; 17: 467–472.

40. Hadjiliadis D, Madill J, Chaparro C et al. Incidence and prevalence of diabetes mellitus in patients with cystic fibrosis undergoing lung transplantation before and after lung transplantation. *Clin Transplant* 2005; 19: 773–778.
41. Bradbury RA, Shirkhedkar D, Glanveill AR, Campbell LV. Prior diabetes mellitus is associated with increased morbidity in CF patients undergoing bilateral lung transplantation: an “orphan” area? A retrospective case-control study. *Intern Med J* 2009; 39: 384–388.
42. van Meerkerk G, van de Graff EA, Kwakkelman Erp JM et al. Diabetes before and after lung transplantation in patients with cystic fibrosis and other lung diseases. *Diabet Med* 2012; 29: e159–e162.
43. Marshall BC, Butler SM, Stoddard M, Moran AM, Liou TG, Morgan WJ. Epidemiology of cystic fibrosis-related diabetes. *J Pediatr* 2005; 146: 681–687.
44. Finkelstein SM, Wielinski CL, Elliott GR et al. Diabetes mellitus associated with cystic fibrosis. *J Pediatr* 1988; 112: 373–377.
45. Rosenecker J, Hofler R, Steinkamp G et al. Diabetes mellitus in patients with cystic fibrosis: the impact of diabetes mellitus on pulmonary function and clinical outcome. *Eur J Med Res* 2001; 6: 345–350.
46. Milla CE, Billings J, Moran A. Diabetes is associated with dramatically decreased survival in female but not male subjects with cystic fibrosis. *Diabetes Care* 2005; 28: 2141–2144.
47. Sims EJ, Green MW, Mehta A. Decreased lung function in female but not male subjects with established cystic fibrosis-related diabetes. *Diabetes Care* 2005; 28: 1581–1587.
48. Chamnan P, Shine BSF, Haworth C, Bilton D, Adler AI. Diabetes as a determinant of mortality in cystic fibrosis. *Diabetes Care* 2010; 33: 311–316.
49. Kien CL, Zipf WB, Horswill CA, Denne SC, McCoy KS, O’Dorsio TM. Effects of feeding on protein turnover in healthy children and in children with cystic fibrosis. *Am J Clin Nutr* 1996; 64: 608–614.
50. Hardin DS, Leblanc A, Lukenbaugh S, Para L, Seilheimer DK. Proteolysis associated with insulin resistance in cystic fibrosis. *Pediatrics* 1998; 101: 433–437.
51. Moran A, Milla C, DuCret R, Nair KS. Protein metabolism in clinically stable adult CF patients with abnormal glucose tolerance. *Diabetes* 2001; 50: 1336–1343.
52. Moran A, Basu R, Milla C, Jensen M. Insulin regulation of free fatty acid kinetics in adult cystic fibrosis patients with impaired glucose tolerance. *Metabolism* 2004; 53: 1467–1472.
53. Brennan AL, Gyi KM, Wood DM et al. Airway glucose concentrations and effect on growth of respiratory pathogens in CF. *J Cyst Fibros* 2007; 6: 101–109.
54. Ntimbane T, Krishnamoorthy P, Huot C et al. Oxidative stress and cystic fibrosis-related diabetes: a pilot study in children. *J Cyst Fibros* 2008; 7: 373–384.
55. Suratwala D, Chan JSH, Kelly A et al. Nocturnal hypoxemia and glucose tolerance in children with cystic fibrosis. *Thorax* 2011; 66: 574–578.
56. Hunt WR, Zughair SM, Guentert DE et al. Hyperglycemia impedes lung bacterial clearance in a murine model of cystic-fibrosis-related diabetes. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2014; 306: L43–L49.

57. Andersen HU, Lanng S, Tressler T, Laugesen CS, Mathiesen ER. Cystic fibrosis-related diabetes: the presence of microvascular diabetes complications. *Diabetes Care* 2006; 29: 2660–2663.
58. Schwarzenberg SJ, Thomas W, Olsen TW et al. Microvascular complications in cystic fibrosis-related diabetes. *Diabetes Care* 2007; 30: 1056–1061.
59. Figueroa V, Milla C, Parks EJ, Schwarzenberg SJ, Moran A. Abnormal lipid levels in cystic fibrosis. *Am J Clin Nutr* 2002; 75: 1005–1011.
60. Georgiopolou W, Denker A, Bishop KL et al. Metabolic abnormalities in adults with CF. *Respirology* 2010; 15: 823–829.
61. Ishimo MC, Belson L, Ziai S et al. Hypertriglyceridemia is associated with insulin levels in adult cystic fibrosis patients. *J Cyst Fibros* 2013; 12: 271–276.
62. Nash EF, Stephenson A, Helm EJ et al. Impact of lung transplantation on serum lipids in adults with cystic fibrosis. *J Heart Lung Transplant* 2011; 30: 188–193.
63. Rhodes B, Nash EF, Tullis E et al. Prevalence of dyslipidemia in adults with CF. *J Cyst Fibros* 2010; 9: 24–28.
64. Radike K, Molz K, Holl RW, Peoeter B, Hebestreit H, Ballmann M. Prognostic relevance of hypoglycemia following an oral glucose challenge for cystic fibrosis-related diabetes. *Diabetes Care* 2011; 34: e43.
65. Lanng S, Thorsteinsson B, Nerup J, Koch C. Influence of the development of diabetes mellitus on clinical status in patients with cystic fibrosis. *Eur J Pediatr* 1992; 151: 684–687.
66. Milla CE, Warwick WJ, Moran A. Trends in pulmonary function in cystic fibrosis patients correlate with the degree of glucose intolerance at baseline. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 162: 891–895.
67. Nousia-Arvanitakis S, Galli-Tsinopoulou A, Karamouzis M. Insulin improves clinical status of patients with cystic fibrosis-related diabetes mellitus. *Acta Paediatr* 2001; 90: 515–519.
68. Rolon MA, Benali K, Munck A et al. CFRD: clinical impact of prediabetes and effects of insulin therapy. *Acta Paediatr* 2001; 90: 860–867.
69. White H, Morton AM, Peckham DG, Conway SP. Dietary intakes in adult patients with cystic fibrosis-do they achieve guidelines? *J Cyst Fibros* 2004; 3: 1–7.
70. Cheung MS, Bridges NA, Prasad SA et al. Growth in children with cystic fibrosis-related diabetes. *Pediatr Pulmonol* 2009; 44: 1223–1225.
71. Ripa P, Robertson I, Cowley D, Harris M, Master IB, Cotterill AM. The relationship between insulin secretion, the insulin-like growth factor axis and growth in children with cystic fibrosis. *Clin Endocrinol* 2002; 56: 383–389.
72. Moran A, Pekow P, Grover P et al. Insulin therapy to improve BMI in cystic fibrosis related diabetes without fasting hyperglycemia: results of the cystic fibrosis related diabetes therapy trial. *Diabetes Care* 2009; 32: 1783–1788.
73. Schmid K, Fink K, Holl RW, Hebestreit H, Ballmann M. Predictors for future cystic fibrosis-related diabetes by oral glucose tolerance test. *J Cyst Fibros* 2014; 13: 80–85.
74. Geocobbe LE, Nguyen RH, Aguilera MN et al. Effect of maternal cystic fibrosis genotype on diabetes in pregnancy. *Obstet Gynecol* 2012; 120: 1394–1399.

75. Hameed S, Morton J, Jaffe A et al. Early glucose abnormalities in cystic fibrosis are preceded by poor weight gain. *Diabetes Care* 2010; 33: 221–226.
76. Brodsky J, Dougherty S, Ramkrishna M, Rubenstein RC, Kelly A. Elevation of 1-hour plasma glucose during oral glucose tolerance testing is associated with worse pulmonary function in cystic fibrosis. *Diabetes Care* 2011; 34: 292–295.
77. Mozzillo E, Raia V, Raggorusso V et al. Glucose derangements in very young children with cystic fibrosis and pancreatic insufficiency. *Diabetes Care* 2012; 35: e78.
78. Ode KL, Frohnert B, Laguna T et al. Oral glucose tolerance testing in children with cystic fibrosis. *Pediatr Diabetes* 2010; 11: 487–492.
79. Dobson L, Sheldon CD, Hattersley AT. Conventional measures underestimate glycaemia in CF patients. *Diabet Med* 2004; 21: 691–696.
80. Schiaffini R, Brufani C, Russo B et al. Abnormal glucose tolerance in children with cystic fibrosis: the predictive role of continuous glucose monitoring system. *Eur J Endocrinol* 2010; 162: 705–710.
81. Kolouskova S, Zemkova D, Bartosova J et al. Lowdose insulin therapy in patients with cystic fibrosis and early-stage insulinopenia prevents deterioration of lung function: a 30 year prospective study. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2011; 24: 499–454.
82. Sunni M, Bellin MD, Moran A. Exogenous insulin requirements do not differ between youth and adults with cystic fibrosis related diabetes. *Pediatr Diabetes* 2013; 14: 295–298.
83. Konrad K, Thon A, Fritsch M et al. Comparison of CFRD with T1D based on a German/Austrian pediatric diabetes registry. *Diabetes Care* 2012; 35: 1–8.
84. Onady GM, Stolfi A. Insulin and oral agents for managing cystic fibrosis-related diabetes. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 7: CD004730. doi:10.1002/14651858.CD004730.pub3.
85. Nezer N, Shoseyov D, Kerem E, Zangen DH. Patients with cystic fibrosis and normoglycemia exhibit diabetic glucose tolerance during pulmonary exacerbation. *J Cyst Fibros* 2010; 9: 199–204.
86. Rasouli N, Seggelke S, Gibbs J et al. Cystic fibrosis related diabetes in adults: impatient management of 121 patients during 410 admissions. *J Diabetes Sci Technol* 2012; 6: 1038–1044.
87. Mozzillo E, Franzese A, Valerio G et al. One year glargine treatment can improve the course of lung disease in children and adolescents with cystic fibrosis and early glucose derangements. *Pediatr Diabetes* 2009; 10: 162–167.
88. Bizzarri C, Lucidi V, Ciampalini P, Bella S, Russo B, Cappa M. Clinical effects of early treatment with insulin glargine in patients with cystic fibrosis and impaired glucose tolerance. *J Endocrinol Invest* 2006; 29: RC1–RC4.
89. Hameed S, Morton JR, Field PI et al. Once daily insulin detemir in cystic fibrosis with insulin deficiency. *ADC* 2012; 97: 464–467.
90. HAPO Study Cooperative Research Group. Hyperglycemia and adverse pregnancy outcomes. *N Engl J Med* 2008; 358: 1991–2002.

## ВОПРОСЫ ОБУЧЕНИЯ ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ

---

Lange K., Swift P., Pankowska E., Danne T. Diabetes education in children and adolescents. *Pediatric Diabetes* 2014; 15 (Suppl. 20): 77–85.

**Karin Lange<sup>a</sup>, Peter Swift<sup>b</sup>, Ewa Pankowska<sup>c</sup> and Thomas Danne<sup>d</sup>**

<sup>a</sup>Department of Medical Psychology, Hannover Medical School, OE 5430, 30625, Hannover, Germany; <sup>b</sup>Childrens Hospital, Leicester Royal Infirmary, Leicester, LE1 5WW, UK; <sup>c</sup>The Institute of Diabetology, ul. Zegańska 46a, 04-736, Warszawa, Poland; and <sup>d</sup>Diabetes Centre for Children and Adolescents at the Kinder- und Jugendkrankenhaus, Auf der Bult, Janusz-Korczak-Allee 12, 30173, Hannover, Germany

Ключевые слова: дети – диабет – образование – руководство

Ответственный автор:

Karin S. Lange, PhD,  
Department of Medical Psychology,  
Hannover Medical School,  
Carl Neuberg Str. 1,  
30625 Hannover,  
Germany.  
Tel: +49511-532-4437;  
fax: +49511-532-4214;  
e-mail: lange.karin@mh-hannover.de

Редакторы «Консенсуса ISPAD по клинической практике» 2014 г. (ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2014 Compendium): Carlo Acerini, Carine de Beaufort, Maria Craig, David Maahs, Ragnar Hanas.

Эта статья – глава из «Консенсуса ISPAD по клинической практике» 2014 г. Полный текст «Консенсуса...» можно бесплатно скачать на сайте: [www.ispad.org](http://www.ispad.org). Система уровней достоверности доказательств идентична системе, используемой Американской диабетологической ассоциацией. См. стр. 3 в *Pediatric Diabetes* 2014; 15 (Suppl. 20): 1–3.

## АННОТАЦИЯ И РЕКОМЕНДАЦИИ

Обучение — ключ к успешному ведению больных с сахарным диабетом (Е). Есть данные, что обучение по вопросам СД у детей и подростков дает положительный эффект на гликемический контроль и психосоциальные результаты (А).

Для того чтобы сделать максимальной эффективность традиционных способов лечения СД и современных достижений в процедурах и технологии (особенно самостоятельного мониторинга уровня ГК, аналогов инсулина, инсулиновых помп и ПМГ), рекомендуется предоставлять всем молодым людям с СД и тем, кто за ними ухаживает, качественное, структурированное обучение (Е).

Участие междисциплинарной группы с общей философией, целями и единодушным мнением по вопросам диабета дает положительный эффект на метаболические и психосоциальные результаты (В).

Медицинским работникам требуется соответствующее специализированное обучение принципам и практике обучения и просвещения для успешного использования поведенческих подходов к образованию, помогающему молодым людям и тем, кто о них заботится, осваивать самопомощь (Е).

Содержание и методы структурированного образования требуют регулярного пересмотра с тем, чтобы оно могло развиваться, качественно удовлетворяя потребности отдельных лиц, системы здравоохранения на местном уровне и прогресса в процедурах и технологиях (Е).

Образовательные подходы, продемонстрировавшие наибольшую эффективность, в большинстве своем обладают следующими характеристиками:

- Основаны на четких теоретических психологических и обучающих принципах (Е).
- Интегрированы в повседневную клиническую помощь (например, являются неотъемлемой составляющей интенсивной инсулинотерапии) (А).
- Трактуются как непрерывный процесс предоставления индивидуализированной самопомощи и психосоциальной поддержки (Е).
- Включают постоянную ответственность родителей и других лиц, осуществляющих уход, в течение всего подросткового периода (В).
- Используют когнитивно-бихевиоральные техники, чаще всего связанные с решением проблем, постановкой целей, коммуникативными навыками, мотивационным интервьюированием, разрешением семейных конфликтов, умением справляться с трудностями и управлением стрессом (А).

- Используют новые технологии помощи больным СД как один из двигателей мотивации к обучению (А).

Оценивая структурированные образовательные программы, важно фокусироваться на результатах, таких как достижение пациентом самостоятельно поставленных целей по ведению диабета, улучшение психосоциальной адаптации и увеличение самоэффективности, а также обеспечение гликемического контроля (Е).

Обучение — краеугольный камень ведения СД, и структурированное обучение самопомощи является основой для достижения успешных результатов [1]. В национальных педиатрических руководствах подчеркивается значимость обучения, и в большинство из них включены специальные главы по обучению и его принципам [2–9].

Публикации, в которых приводятся полезные руководства по обучению при СД, следующие: «Национальные стандарты по обучению самопомощи при СД» (*national standards for Diabetes Self-Management Education — DSME*) [2], «Основные положения по структурированному обучению» (*Position statement on structured education*) [11], «Рекомендации по обучению детей и подростков с СД в соответствии с возрастом и их родителей в Европейском союзе» (*Recommendations for age-appropriate education of children and adolescents with diabetes and their parents in the European Union*) [12], «Рекомендации по педиатрическим программам обучения для медицинских работников в ЕС» (*the Good practice recommendations on pediatric training programs for health care professionals in the EU*) [13] и «Инструменты по созданию информационных центров по детскому диабету» (*The pediatric diabetes toolbox for creating centres of references*) [14].

Было предложено следующее определение обучения при СД: «*Это процесс обеспечения лица знаниями и навыками, которые необходимы для самостоятельного ведения СД, ведения кризов и изменения образа жизни для успешного лечения заболевания*» [15]. Обучение можно рассматривать как область взаимодействия между клинической практикой и научными исследованиями. Исследования в области СД и методы обучения имеют большое значение для улучшения клинической практики [2–5, 7, 8] и должны быть национальным приоритетом и ответственностью каждого государства [7, 8, 11–13].

Образовательные программы должны тщательно планироваться, обладать рядом специфических целей и обучающих задач, которые должны распространяться на людей с СД и на тех, кто занимается помощью таким людям и их семьям [2, 4, 5, 12, 14].

Остается предметом дискуссий вопрос, дают ли образовательные вмешательства *per se* положительный эффект при лечении СД, особенно у детей и подростков, так как «*образовательные, психосоциальные и пси-*

*хотерапевтические вмешательства часто комбинируют для улучшения познаний, навыков и эффективности с учетом различных аспектов самостоятельного ведения СД» [15]. Однако успех интенсивной инсулинотерапии у детей и подростков зависит от знаний, навыков самопомощи и мотивации всей семьи [2, 3, 8, 12].*

Тем не менее систематические обзоры психолого-образовательных мер свидетельствуют о том, что эти меры дают эффект на гликемический контроль от положительного до среднего [16–21] и несколько больший — на психологические результаты [22, 23]. Эти эффекты более заметны у детей, чем у взрослых [22]. Усилия по обучению наиболее эффективны, когда они интегрированы в повседневную помощь и осуществляются с участием родителей. Кроме того, активное использование принципов расширения возможностей, техник эффективного решения проблем, постановки целей и самооэффективности улучшают эффективность психологического обучения [2, 4, 7–9, 12, 14, 16, 18, 24, 25].

В исследовании DCCT было четко показано, что интенсификация терапии снижает частоту микроангиопатических осложнений и что эта интенсификация требует более эффективной самопомощи при СД. Что еще более важно: эффективная самопомощь требует более частого и высокоинтенсивного обучения и продолжающейся поддержки как юных пациентов, так и их родителей и помощников [26, 27]. Профессионалы в области здравоохранения, связанные с обучением, в которых молодые люди видят «мотиваторов», в конечном итоге могут лучше выполнять предписания врача [28]. Высокий уровень мотивации и энтузиазм при обучении могут улучшить биомедицинские конечные исходы и делают интерпретацию исследований в области обучения комплексной наукой [24, 29].

В противоположность этому люди, которые не обучаются или не продолжают образовательные контакты, более предрасположены к развитию осложнений СД [2, 5, 29–31].

Проблема, однако, заключается в том, что родители и подростки часто высказывают удовлетворение получаемыми услугами, даже когда есть большие пробелы в обучении, а также психологической поддержкой и изучением техник самопомощи при относительно неудовлетворительном и вариабельном метаболическом контроле [32].

## **УНИВЕРСАЛЬНЫЕ ПРИНЦИПЫ**

Каждый молодой человек имеет право на всеобъемлющее, экспертное, структурированное обучение, которое даст возможность ему и его семье контролировать СД [1–8].

Дети и подростки, их родители [8, 14, 33] и помощники должны иметь простой доступ к обучению и быть включенными в него. Воспитатели в детских садах и учителя в школах также должны иметь доступ к соответствующему структурированному обучению по вопросам диабета [14, 34].

Это обучение должно предоставляться междисциплинарной группой медработников, хорошо понимающих специальные меняющиеся потребности семей по мере прохождения ими разных этапов жизни [1, 2, 5, 8, 13, 14, 24]. Обучение в области СД должно быть адаптировано и персонализировано таким образом, чтобы это соответствовало возрасту, стадии СД, степени полового созревания и образу жизни; при этом должны учитываться культурные аспекты и индивидуальные потребности [1, 2, 4, 5, 8, 12].

Приоритеты профессионалов в области здравоохранения могут не соответствовать приоритетам ребенка и его семьи. Таким образом, обучение в области СД должно проводиться с учетом отношений, убеждений, стиля обучения, способностей и готовности к обучению, а также с учетом имеющихся знаний и целей [1].

Специалисты по обучению (доктора, медицинские сестры, диетологи, психологи, социальные работники и другие специалисты в области здравоохранения) должны иметь доступ к системе постоянного специального совершенствования в области современных принципов инсулинотерапии, новых технологий ведения диабета, обучения и методов обучения по проблемам СД [2, 4, 5, 8, 12–14, 24].

Обучение в области СД для достижения наибольшего эффекта должно быть непрерывным и повторяющимся процессом [2–14].

## **СОДЕРЖАНИЕ И ОРГАНИЗАЦИЯ ОБРАЗОВАТЕЛЬНЫХ ПРОГРАММ**

Общепризнанным является тот факт, что СД нельзя успешно лечить без изменения поведения [35, 36]. Специалисты в области здравоохранения должны понимать, что обучение, заключающееся только в получении знаний, не приводит к изменению поведения, особенно в тех случаях, когда СД плохо поддается контролю. Следовательно, медицинских специалистов следует обучать не только принципам обучения и структурированного образования, но и необходимым изменениям в образе жизни, включая принципы консультирования [2, 35, 36].

Важность программ структурированного обучения [12, 14] рассматривалась в различных контекстах, и есть данные, полученные преимущественно при исследовании СД у взрослых, подтверждающие его большую эффективность по улучшению метаболического контроля по

сравнению с неформальным, неструктурированным обучением [15, 17, 37, 38]. При СД у детей структурированные программы обучения встречаются редко и фокусируются преимущественно на психосоциальных вмешательствах. Однако существуют этические и методологические ограничения для проведения рандомизированных контролируемых испытаний по диабетическому обучению с момента дебюта заболевания. Свидетельства об эффективности таких вмешательств получены в основном в Северной Америке, Австралии и Европе и проанализированы в большом количестве публикаций [14, 15, 17–21, 39, 40].

Есть четыре ключевых критерия, которые характеризуют структурированную образовательную программу [10, 12]:

- 1) структурированный, согласованный письменный учебный план;
- 2) участие специалистов по обучению, прошедших тренинги;
- 3) высокое качество обучения;
- 4) аудит.

Для претворения этой программы в клиническую практику необходимо следующее [1–14].

- Структурированное обучение должно быть доступно для всех людей с СД при постановке первичного диагноза или когда это им необходимо и далее по потребности на постоянной основе, на основании формальной, регулярной индивидуальной оценки потребностей.
- Обучение должно проводиться правильно обученной междисциплинарной группой врачей; у членов группы должно быть четкое понимание принципов обучения и получения знаний.
- Междисциплинарные группы по обучению должны включать как минимум детского эндокринолога/диабетолога или врача, обученного лечению детей и подростков с диабетом, медицинскую сестру/специалиста по обучению по вопросам СД и диетолога. Психолог и социальный работник также считаются обязательными участниками междисциплинарной группы [12].
- Сессии должны проводиться в местах, доступных для пациента и его семьи, будь то в пределах сообщества или в условиях поликлиники.

В образовательных программах должен использоваться ряд техник обучения с адаптацией там, где это возможно, для соответствия различным потребностям, персональному выбору, стилям обучения молодых людей с СД и их родителей наряду с местными моделями ведения пациентов.

В табл. 6.1 кратко изложена философия обучения детей и подростков с диабетом и их родителей [2, 14, 39–41] (табл. 6.1).

Таблица 6.1

**Принципы и практика обучения детей, подростков  
и их родителей/помощников**

1. Мотивация	Обучающийся должен иметь или уже имеет желание учиться
2. Контекст	Где обучающийся находится сейчас? Где обучающийся хочет оказаться в дальнейшем?
3. Окружение	Сфокусированное на обучающемся, комфортное, доверяющее. Приятное/увлекательное/интересное/открытое
4. Значение	Осмысленное, важное, образует связи — вознаграждение или выгода
5. Концепции	От простых к сложным небольшими шагами (небольшой объем внимания)
6. Активность	Постоянно интерактивная. Практическая (вписанная в реальную жизнь). Постановка целей и решение проблем
7. Закрепление	Повторение, обзор, обобщение
8. Пересмотр, оценка, аудит	
9. Движение вперед (непрерывное обучение)	

Более того, принципы управления качеством при обучении должны признаваться специалистами по обучению при СД (табл. 6.2) [41].

Таблица 6.2

**Качественные характеристики, которых ожидает Бюро стандартов  
в образовании [39]**

<p>Уроки должны иметь четкую цель и удовлетворять обучающимся высокий уровень ожиданий.</p> <p>Обучающиеся должны получать возможность организовывать свою собственную работу (слишком энергичного подталкивания со стороны учителя следует избегать). На уроках должен вызываться и поддерживаться интерес учащихся, и уроки в глазах обучающихся должны быть на актуальную тему и провоцировать их интерес.</p> <p>Работа в классе должна соответствовать способностям и учебным потребностям учеников.</p> <p>Необходимо развивать язык учащихся (здесь важно умение учителя задавать вопросы).</p> <p>Следует использовать различные виды учебной деятельности.</p> <p>Порядок и контроль должны в основном основываться на умелом управлении участием учеников в уроке и взаимном уважении</p>
---

## ПЕРВИЧНЫЙ УРОВЕНЬ ОБУЧЕНИЯ (УРОВЕНЬ 1)

Следующие темы рекомендуется полноценно освещать при постановке диагноза в качестве базы для успешной терапии и позитивного эмоционального настроя с самого начала и в течение всей жизни пациентов и их семей.

1. Объяснение того, почему был поставлен диагноз, и изложение причин клинической симптоматики.

2. Простое объяснение того, что точно не известно, почему развивается СД. Никто не виноват.

3. Необходимость в немедленном начале инсулинотерапии и объяснение того, как она работает.

4. Что такое глюкоза? Нормальный уровень ГК и цели уровня глюкозы.

5. Практические навыки:

- инсулиновые инъекции;
- исследование крови и/или мочи и необходимость мониторинга, ПМГ, если он назначен врачом.

6. Основные советы по диете, в том числе по подсчету потребляемых углеводов и правилам здорового питания.

7. Простое объяснение гипогликемии (симптомы, профилактика, менеджмент).

8. СД при развитии сопутствующего заболевания. Советы относительно того, что если не забывать инъекции инсулина, то можно предотвратить ДКА; мониторинг кетонов.

9. СД дома и в школе, включая эффекты физических упражнений.

10. Идентификационные карточки, кулоны, браслеты и др.

11. Членство в Диабетической ассоциации, а также другие доступные службы поддержки.

12. Психологическая адаптация к диагнозу (родителей и детей).

13. Интеграция самопомощи при диабете в жизнь семьи и деятельность в обществе.

14. Предоставление телефонных контактов скорой медицинской помощи и постоянных служб помощи.

В некоторых руководствах обсуждается противоречие [6, 8] между стационарным и амбулаторным обучением в момент дебюта диабета. В силу разнообразия служб здравоохранения и форм финансирования услуг для больных и образования есть данные в поддержку обоих подходов [40, 42–46].

Методы обучения первичных уровней и применения образовательных ресурсов на первичном уровне зависят от местного опыта, условий

и государственной системы здравоохранения [12, 14]. Исходно обучение ведется с каждым конкретным ребенком (семьей), но в отдельных странах разрабатываются и проходят оценку программы для определенного возраста и детей разного когнитивного уровня и для подростков, а также специальные программы для родителей [12, 14, 39, 40].

Специалисты в области здравоохранения должны объединяться и проводить обучение с использованием поведенческих подходов, лично ориентированное и недидактическое (не в форме нравоучений) [35, 47, 48]. Все члены группы должны следовать общей философии и стремиться к общим целям в обучении [24].

Первичное обучение должно быть специально подкреплено руководствами и программами. Оно должно сопровождаться высококачественными обучающими материалами (книгами, буклетами, листовками, DVD, веб-сайтами, играми и др.), подходящими для соответствующего возраста ребенка или подростка и степени его зрелости [12, 14]. Все материалы должны выполнять общие терапевтические цели и следовать общему целостному подходу.

В опубликованных материалах для родителей должны использоваться соответствующие язык и стиль, которые будут понятны при чтении (предполагается, что материалы будут написаны в стиле популярных местных газет или таблоидов). Интегрированная концепция обучения для родителей сочетает в себе знания и практические навыки самопомощи с советами психолога для родителей и эмоциональную поддержку [2–14]. Для родителей с ограниченной грамотностью и/или плохими навыками счета рекомендуется разрабатывать специальные материалы с диаграммами и рисунками, а также видеоклипы и другие визуальные материалы [49, 50].

## ПРОДОЛЖЕНИЕ ОБУЧЕНИЯ (УРОВЕНЬ 2)

Основные темы программы:

1. Патофизиология, эпидемиология, классификация и метаболизм.
2. Секреция, действие и физиология инсулина.
3. Инъекции инсулина, типы, всасывание, профили действия, вариабельность и коррекция доз, помповая терапия с различными боллусами и подсчет боллусов.
4. Питание — планы питания, количественные и качественные советы по приему углеводов, жиров, белков и клетчатки; питание при посещении мероприятий и питание вне дома; увеличение массы тела; продукты для людей с СД; заменители сахара и напитки с ними; профилактика беспорядочного питания.

5. Мониторинг (глюкозы и кетонов), включая определение уровня гликированного гемоглобина и четкие (согласованные) цели контроля; использование ПМГ (если применимо).

6. Гипогликемия и ее профилактика, распознавание и ведение, включая введение глюкагона.

7. Интеркуррентные заболевания, гипергликемия, кетоз и профилактика кетоацидоза.

8. Решение проблем и адаптация к лечению в повседневной жизни, мотивация и умение справляться с непредвиденными колебаниями уровня глюкозы.

9. Постановка целей.

10. Микро- и макроангиопатические осложнения и их профилактика. Необходимость регулярной оценки.

11. Физическая активность, планирование отпуска и путешествий, включая каникулы с обучением и лагеря отдыха.

12. Курение, алкоголь и наркотики.

13. Ясли, детский сад, школа, колледж, трудоустройство и вождение автомобиля.

14. Сексуальность, контрацепция, беременность и рождение детей.

15. Последние результаты научных исследований.

Продолжение обучения чаще всего проводится в амбулаторных условиях (в поликлинике, на дому, в сообществе) [2–4, 51]. Если наличие персонала, квалификация и местные обстоятельства не позволяют этого, то обучение должно проводиться в условиях стационара индивидуально или в группах и по возможности в безопасных и подходящих для успешного обучения условиях [43, 51].

Программы обучения должны включать использование ориентированных на пациентов интерактивных методов обучения для всех людей, связанных с лечением СД, в особенности самих детей или подростков с СД [2–14].

Высокий уровень обучения при СД должен базироваться на реалистическом понимании того, что успеха в самостоятельном ведении заболевания можно добиться только с учетом как образовательных, так и психосоциальных аспектов [2, 12, 15, 39, 40].

Для молодых людей могут быть привлекательными новые технологии, включая видео, СД, компьютерные игры, текстовые послания для информирования [52], образовательный портал web 2.0 [53], напоминания и поддержку по телефону [54], но наибольшей эффективности можно достичь с использованием интерактивных методов [5, 15, 19, 55].

Обучение в группах может быть более эффективным с точки зрения затрат и усилено в группе сверстников [37, 38, 51] или со школьными

друзьями [39], хотя есть подтверждения тому, что индивидуальное обучение как минимум столь же эффективно, как и групповое [56].

Есть некоторые подтверждения преимуществ участия в организованных собраниях Диабетической ассоциации, а также участия в организованных выходных и лагерях отдыха [57, 58].

Доказательства, собранные в ходе обсуждений с молодыми людьми, указывают на то, что обучение с помощью новых технологий является для них привлекательным, и научные данные свидетельствуют о том же [53, 55].

Когда обучение рассматривается как важный фактор в предоставлении информации для родителей и подростков, у подростков должна появиться возможность использовать знания и практические навыки в решении проблем и самостоятельной помощи, а также возможность ставить собственные цели терапии. По сути, пациенты должны почувствовать, что они могут влиять на свою жизнь посредством принятия информированных решений о ведении своего СД [2–14, 47, 48].

Подбор и регулировка инсулиновых профилей с учетом количественного состава принимаемой пищи и уровня физической активности становятся важной частью современного интенсивного лечения диабета. Более сложные современные режимы терапии с проведением многократных инъекций, использованием разных инсулинов и их аналогов, постоянная подкожная инфузия инсулина (ППИИ, инсулиновые помпы), а также ношение приборов постоянного измерения уровня глюкозы требуют соответствующего обучения. Для того чтобы обеспечить успех таких вмешательств, требуется высокий уровень обучения и понимания механизмов, а также больше времени, навыков и ресурсов [2, 8, 9, 14, 59–61]. Изменение инсулиновых режимов в качестве единственного метода вмешательства не улучшает метаболический контроль [16, 24, 32]. В противоположность этому при использовании более общего подхода посредством всеобъемлющего структурированного обучения вероятность достичь успеха выше [2–8, 16, 24, 61, 62], в особенности при наличии высокого уровня мотивации у специалистов по обучению [29].

## **ОБУЧЕНИЕ И ВОЗРАСТНЫЕ ГРУППЫ**

Обучение по проблемам СД должно быть адаптивным и соответствующим возрасту и степени зрелости пациента [1, 14, 63]. Конкретные программы и соответствующие обучающие материалы и пособия рекомендуются для детей и подростков разных возрастных групп [3–5, 5–6, 7–9, 9–12, 13–18 лет, а также для молодых взрослых в рамках структу-

рированного процесса перехода), для родителей и других лиц, помогающих молодым людям с СД.

### **МЛАДЕНЦЫ И ДЕТИ ПРЕДДОШКОЛЬНОГО ВОЗРАСТА**

- Полная зависимость от родителей и других лиц в проведении инъекций/обслуживании помп, приеме пищи и мониторинге и потребность в привязанности между ребенком и теми, кто за ним ухаживает [63].
- У матерей растет стрессовое состояние, снижается связь с ребенком и отмечается депрессия [64–67], но это характерно для многих хронических заболеваний [68].
- Непредсказуемое беспорядочное питание и уровни физической активности.
- Трудности с различением нормального поведения новорожденных и колебаний настроения, связанных с СД, например, с гипогликемией [64–67].
- Боль от инъекций, установки катетеров и проверки уровня ГК причиняется, как кажется, теми, кто ухаживает за ребенком.
- Гипогликемия встречается чаще (см. главу 12 о гипогликемии). Долгие периоды гипергликемии могут приносить даже больший вред. Следовательно, приоритетом является обучение предотвращению развития, распознаванию и ведению этих нарушений [69, 70].
- Уход в яслях и детском саду.

Существует противоречивая доказательная база по возможности влияния на характеристики поведения дошкольников с СД [64, 68] и по тому, зависят ли конечные исходы СД от обучения. Но родители сообщают о значимости обучения и поддержки без моральных оценок со стороны группы обучающихся [24, 25, 40, 61, 65].

### **ДЕТИ ШКОЛЬНОГО ВОЗРАСТА**

- Адаптация к переходу из домашних условий к обучению в школе, развитие чувства собственного достоинства и отношений со сверстниками [34, 55].
- Учиться помогать и развивать навыки проведения инъекций и мониторинга.
- Научиться распознавать и понимать симптомы гипогликемии.
- Улучшение понимания и самостоятельного ведения заболевания.
- Адаптация СД к школьному расписанию, графику приема пищи, физической активности и занятиям спортом [54].

- Включение мониторинга уровня ГК и инъекций в школьный режим.
- Советы родителям по постепенному развитию независимости ребенка с прогрессирующей постепенной передачей ему соответствующей ответственности [1, 63].

Дети школьного возраста часто выражают недовольство тем, что врачи разговаривают с родителями, а не с ними. Есть некоторая доказательная база, что соответствующее возрасту пациента обучение эффективно для детей и их близких [17–20, 23, 25, 71–74].

## ПОДРОСТКИ

(библиографию см. в главе по подростковому диабету)

- Принятие основной роли продолжающегося участия родителей с одновременным развитием независимости и ответственной самопомощи в соответствии с уровнем зрелости и осознанности [72, 74].
- Понимание того, что знания по сахарному диабету в подростковом возрасте способствуют лучшему самостоятельному ведению СД и лучшим показателям (метаболического) контроля, но эта ассоциация умеренно выражена.
- Обсуждение эмоциональных конфликтов и конфликтов в группе сверстников.
- Обсуждение контроля за массой тела и профилактика беспорядочного питания [75, 76].
- Обучение стратегиям решения задач при нарушении диеты, сопутствующих заболеваниях, гипогликемии, колебаниях уровня ГК в связи с пубертатом, занятиях спортом, курении, приеме алкоголя, наркотиков и сексуального здоровья.
- Обсуждение целей, задач и приоритетов и обеспечение уверенности в том, что задачи, поставленные подростком, понятны, принимаются и достижимы [77].
- Понимание того, что пропуск инъекций инсулина не так редко встречается. Предпочтение должно отдаваться обсуждению этого вопроса без моральных оценок.
- Разработка стратегий по осуществлению перехода в систему взрослой службы здравоохранения [78].

В заключение следует сказать, что соответствующее возрасту, качественное и структурированное обучение по вопросам диабета должно быть доступно всем молодым людям, страдающим СД, и тем, кто за ними ухаживает, для максимизации эффективности как традиционных способов лечения диабета, так и более современных методов и технологий.

## КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

KL получала гонорары за чтение лекций от *Abbott, Bayer Vital, Lifescan, Lilly Deutschland, Menarini, Merck Serono, Novo Nordisk, Roche diagnostics* и *Sanofi*. Кроме того, она получала поддержку в исследованиях от *Menarini, Novo Nordisk* и *Roche*. TD получал гонорары от *Novo Nordisk, Lilly, Sanofi, Medtronic, Bidel, Becton Dickinson, Boehringer* и *Roche*. EW и PGFS не заявляли о конфликте интересов.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. ISPAD Consensus Guidelines for the Management of Type 1 Diabetes Mellitus in Children and Adolescents. Swift PGF, ed. Zeist: Medforum, Brussels, 2000.
2. Haas L, Maryniuk M, Beck J et al. Standards Revision Task Force. National standards for diabetes selfmanagement education and support. *Diabetes Care* 2012; 37 (Suppl. 1): S144–S153.
3. Silverstein J, Klingensmith G, Copeland K et al. American Diabetes Association. CARE of children and adolescents with type 1 diabetes: a statement of the American Diabetes Association (ADA Statement). *Diabetes Care* 2005; 28: 186–212.
4. Canadian Diabetes Association Clinical Practice Guidelines Expert Committee. Canadian Diabetes Association 2013 Clinical Practice Guidelines for the Prevention and Management of Diabetes in Canada. *Can J Diabetes* 2013; 37 (Suppl. 1): S1–S212.
5. Craig ME, Twigg SM, Donaghue KC et al. for the Australian Type Diabetes Guidelines Expert Advisory Group. National Evidence-based Clinical Care Guidelines for Type 1 Diabetes in Children, Adolescents and Adults. Canberra: Australian Government Department of Health and Ageing, 2011 (available from <http://www.diabetessociety.com.au/position-statements.asp>).
6. National Institute for Clinical Excellence UK (NICE). Type 1 diabetes: Diagnosis and management of type 1 diabetes in children, young people and adults. 2004. (available from <http://www.nice.org.uk/pdf/CG015NICEguideline.pdf>).
7. DH Diabetes Policy Team. Making Every Young Person with Diabetes Matter: Report of the Children and Young People with Diabetes Working Group. UK Department of Health, London. 2007. (available from [http://www.dh.gov.uk/prod\\_consum\\_dh/groups/dh\\_digitalassets/@dh/@en/documents/digitalasset/dh\\_073\\_675.pdf](http://www.dh.gov.uk/prod_consum_dh/groups/dh_digitalassets/@dh/@en/documents/digitalasset/dh_073_675.pdf)).
8. Holterhus PM, Beyer P, Bürger-Büsing J et al. Diagnostik, Therapie und Verlaufskontrolle des Diabetes mellitus im Kindes- und Jugendalter. S3 Leitlinie der Deutschen Diabetes Gesellschaft. [Diagnosis, Therapy and Long Term Care of Diabetes in Childhood and Adolescence – S3 Guideline]. Mainz: Kirchheim, 2009: p1–p306.
9. Kulzer B, Albus C, Herpertz S, Kruse J, Lange K, Lederbogen F, Petrak F. Evidenzbasierte Leitlinie - Psychosoziales und Diabetes mellitus S2-Leitlinie Psychosoziales und Diabetes. Herausgeber: S. Matthaei, M. Kellerer. *Diabetologie und Stoffwechsel* (2013) Teil 1. (2013) 8: 198–242. [S2-Guidelines: Diabetes and psychosocial aspects]
10. Diabetes UK and Department of Health. Structured Patient Education in Diabetes. Report from the Patient Education Working Group. Diabetes UK and Department of Health. 2005. (available from <http://www.dh.gov.uk/publications>).

11. IDF Consultative Section on Diabetes Education (DECS). International Curriculum for Diabetes Health Professional Education. 2 edn. Brussels: International Diabetes Federation. 2008. (available from <http://www.idf.org>).
12. Martin D, Lange K, Sima A et al. on behalf of the SWEET group. Recommendations for age-appropriate education of children and adolescents with diabetes and their parents in the European Union. *Pediatr Diabetes* 2012; 13 (Suppl. 16): 20–28.
13. Waldron S, Rurik I, Madacsy L et al. Good practice recommendations on paediatric training programmes for health care professionals in the EU. *Pediatr Diabetes* 2012; 13 (Suppl. 16): 29–38.
14. Lange K, Klotmann S, Saßmann H et al. SWEET group. A pediatric diabetes toolbox for creating centres of reference. *Pediatr Diabetes* 2012; 13 (Suppl. 16): 49–61.
15. Murphy HR, Raymann G, Skinner TC. Psychoeducational interventions for children and young people with type 1 diabetes. *Diabet Med* 2006; 23: 935–943.
16. Rosenbauer J, Dost A, Karges B et al. Improved metabolic control in children and adolescents with type 1 diabetes: a trend analysis using prospective multicenter data from Germany and Austria. *Diabetes Care* 2012; 35: 80–86.
17. Hampson SE, Skinner TC, Hart J et al. Effects of educational and psychosocial interventions for adolescents with diabetes mellitus: a systematic review. *Health Technol Assess* 2001; 5: 1–79.
18. Northam EA, Todd S, Cameron FJ. Interventions to promote optimal health outcomes in children with type 1 diabetes – are they effective? *Diabet Med* 2006; 23: 113–121.
19. Couch R, Jetha M, Dryden DM, et al. (2008) Diabetes education for children with type 1 diabetes mellitus and their families. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); (Evidence Reports/Technology Assessments, No. 166)
20. Gage H, Hampson S, Skinner TC et al. Educational and psychosocial programmes for adolescents with diabetes: approaches, outcomes and cost-effectiveness. *Patient Educ Couns* 2004; 53: 333–346.
21. Grey M, Whitmore R, Jeon S, Murphy K, Faulkner MS, Delamater A; TeenCope Study Group. Internet psycho-education programs improve outcomes in youth with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2013; 36: 2475–2482.
22. Winkley K, Ismail K, Landau S, Eisler I. Psychological interventions to improve glycemic control in patients with type 1 diabetes: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *BMJ* 2006; 333: 65.
23. Peyrot M, Rubin RR. Behavioral and psychosocial interventions in diabetes: a conceptual review. *Diabetes Care* 2007; 30: 2433–2440.
24. Cameron F, de Beaufort C, Aanstoot HJ et al. International Study Group. Lessons from the Hvidoere International Study Group on childhood diabetes: be dogmatic about outcome and flexible in approach. *Pediatr Diabetes* 2013; 14: 473–480.
25. Barlow JH, Ellard DR. Psycho-educational interventions for children with chronic disease, parents and siblings: an overview of the research evidence-base. *Child Care Health Dev* 2004; 30: 637–645.
26. Diabetes Control and Complications Research Group. Effect of intensive diabetes treatment on the development and progression of long-term complications in adolescents with insulin-dependent diabetes mellitus. *J Pediatr* 1994; 125: 177–188.

27. Implications of the Diabetes control and Complications Trial. ADA Position Statement. *Diabetes Care* 2003; 26: S25–S27.
28. Kyngas H, Hentinen M, Barlow JH. Adolescents' perceptions of physicians, nurses, parents and friends: help or hindrance in compliance with diabetes self-care. *J Adv Nurs* 1998; 27: 760–769.
29. Skinner TC. What does make the difference? *Diabet Med* 2006; 23: 933–934.
30. Jacobson AM, Hauser ST, Willett J, Wolfsdorf JI, Herman L. Consequences of irregular versus continuous medical follow-up in children and adolescents with insulin-dependent diabetesmellitus. *J Pediatr* 1997; 131: 727–733.
31. Kaufman FR, Halvorson M, Carpenter S. Association between diabetes control and visits to a multidisciplinary pediatric diabetes clinic. *Pediatrics* 1999; 103: 948–951.
32. Holl R, Swift PGF, Mortensen HB et al. Insulin injection regimens and metabolic control in an international survey of adolescents with type 1 diabetes over 3 years: results from the Hvidovre Study Group. *Eur J Pediatr* 2003; 162: 22–29.
33. Sullivan-Bolyai S, Bova C, Lee M, Gruppuso PA. Mentoring fathers of children newly diagnosed with T1DM. *MCN Am J Matern Child Nurs* 2011; 36: 224–231.
34. American Diabetes Association, Clarke W, Deeb LC et al. Diabetes care in the school and day care setting. *Diabetes Care* 2013; 36 (Suppl. 1): S75–S79.
35. Doherty Y, James P, Roberts S. Stage of change counselling. In: Snoek FJ, Skinner TC, eds. Chapter 5 in *Psychology in Diabetes Care*. 2 edn. Chichester: John Wiley, 2007.
36. Prochaska JO, Diclemente CC. Towards a comprehensive model of change. In: Miller WR, Heather N, eds. *Treating Addictive Behaviors: Process of Change*. New York: Plenum, 1986: 1007–1030.
37. Mühlhauser I, Bruckner I, Berger M et al. Evaluation of an intensified insulin treatment and teaching programme as routine management of type 1 diabetes (insulin-dependent) diabetes. *The Bucharest-Düsseldorf Study Diabetologia* 1987; 30: 681–690.
38. DAFNE Study Group. Training in flexible, intensive insulin management to enable dietary freedom in people with type 1 diabetes: dose adjustment for normal eating (DAFNE) randomized controlled trial. *Br Med J* 2002; 325: 746–749.
39. Knowles JA, Waller H, Eiser C et al. The development of an innovative educational curriculum for 11–16 yr old children with type 1 diabetes (T1DM). *Pediatr Diabetes* 2006; 7: 322–328.
40. Lange K, Sassmann H, von Schütz W, Kordonouri O, Danne T. Prerequisites for age-appropriate education in type 1 diabetes: a model programme for paediatric diabetes education in Germany. *Pediatr Diabetes* 2007; 8 (Suppl. 6): 63–71.
41. Kyriacou C. *Essential Teaching Skills*. 2 edn. Nelson Thornes Ltd, Cheltenham, 1998.
42. Lange K, Kleine T, Danne T, on behalf of AG Diabetesschulung für Eltern. Initialschulung für Eltern von Kindern mit Diabetes: Aufwand und Effekte bei Kindern und Eltern [Initial education for parents of children with diabetes: expenditure and effects in children and parents]. *DMW* 2011; 136: 1106–1110.
43. Forsander GA, Sundelin J, Persson B. Influence of the initial management regimen and family social situation on glycemic control and medical care in children with type 1 diabetes. *Acta Paediatr* 2000; 89: 1462–1468.

44. Jasinski CF, Rodriguez-Monguio R, Tonyushkina K, Allen H. Healthcare cost of type 1 diabetes mellitus in new-onset children in a hospital compared to an outpatient setting. *BMC Pediatr* 2013; 13: 55. doi:10.1186/1471-2431-13-55.

45. Tiberg I, Katarina SC, Carlsson A, Hallström I. Children diagnosed with type 1 diabetes: a randomized controlled trial comparing hospital versus home-based care. *Acta Paediatr* 2012; 101: 1069–1073.

46. Boren SA, Fitzner KA, Panhalkar PS, Specker JE. Costs and benefits associated with diabetes education: a review of the literature. *Diabetes Educ* 2009; 35: 72–96.

47. Anderson RM, Funnell M, Carlson A, Salehstain N, Craddock S, Skinner TC. Facilitating self care through empowerment. In: Snoek FJ, Skinner TC, eds. Chapter 4 in *Psychology in Diabetes Care*. 2 edn. Chichester: John Wiley, 2007.

48. Anderson RM, Funnell M, Butler P, Arnold MS, Fitzgerald JT, Feste C. Patient empowerment: results of a randomized control trial. *Diabetes Care* 1995; 18: 943–949.

49. Kerr D. Poor numeracy: the elephant in the diabetes technology room. *J Diabetes Sci Technol* 2010; 4: 1284–1287.

50. Janisse HC, Naar-King S, Ellis D. Brief report: parent's health literacy among high-risk adolescents with insulin dependent diabetes. *J Pediatr Psychol* 2010; 35: 436–440.

51. Von Sengbusch S, Müller-Grodeffroy E, Hager S et al. Mobile diabetes education and care: intervention for children and young people with type 1 diabetes in rural areas of northern Germany. *DiabetMed* 2005; 23: 122–127.

52. Franklin VL, Waller A, Pagliari C, Greene SA. A randomized controlled trial of sweet talk, a text messaging system to support young people with diabetes. *Diabet Med* 2006; 23: 1332–1338.

53. Hanberger L, Ludvigsson J, Nordfeldt S. Use of a web 2.0 portal to improve education and communication in young patients with families: randomized controlled trial. *J Med Internet Res* 2013; 15: e175.

54. Howells L, Wilson AC, Skinner TC, Newton R, Morris AD, Greene SA. A randomized control trial of the effect of negotiated telephone support on glycemic control in young people with type 1 diabetes. *Diabet Med* 2002; 19: 643–648.

55. Hieftje K, Edelman EJ, Camenga DR, Fiellin LE. Electronic media-based health interventions promoting behavior change in youth: a systematic review. *JAMA Pediatr* 2013; 167: 574–580.

56. Rickheim PL, Weaver TW, Flader JL, Kendall DM. Assessment of group versus individual diabetes education: a randomized study. *Diabetes Care* 2002; 25: 269–274.

57. Carlson KT, Carlson GW Jr, Tolbert L, Demma LJ. Blood glucose levels in children with Type 1 diabetes attending a residential diabetes camp: a 2-year review. *Diabet Med* 2013; 30: e123–e126. doi:10.1111/dme.12070.

58. García-Pérez L, Perestelo-Pérez L, Serrano-Aguilar P, Del Mar Trujillo-Martín M. Effectiveness of a psychoeducative intervention in a summer camp for children with type 1 diabetes mellitus. *Diabetes Educ* 2010; 36: 310–317.

59. Grey M, Boland EA, Davidson M, Li J, Tamborlane WV. Coping skills training for youth with diabetes mellitus has long-lasting effects on metabolic control and quality of life. *J Pediatr* 2000; 137: 107–113.

60. Boland EA, Grey M, Oesterle A et al. Continuous subcutaneous insulin infusion. A new way to lower risk of severe hypoglycemia, improve metabolic control, and enhance coping in adolescents with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 1999; 22: 1779–1784.
61. Pánkowska E, Błazik M, Czerniawska E et al. Quality of treatment in children with type 1 diabetes based on the Polish Prospective Pump Programme. *Med Wieku Rozwoj* 2012; 16: 15–22.
62. Deakin TA, Cade JE, Williams R, Greenwood DC. Structured patient education: the diabetes X-PERT Programme makes a difference. *Diabet Med* 2006; 23: 944–954.
63. Follansbee DS. Assuming responsibility for diabetes management: what age? What price? *Diabet Educ* 1989; 15: 347–352.
64. Powers SW, Byars KC, Mitchell MJ, Patton SR, Standiford DA, Dolan LM. Parent report of mealtime behaviour and parenting stress in young children with type 1 diabetes and in healthy control subjects. *Diabetes Care* 2002; 25: 313–318.
65. Hatton DL, Canam C, Thorne S, Hughes AM. Parents' perception of caring for an infant or toddler with diabetes. *J Adv Nurs* 1995; 22: 569–577.
66. Horsch A, McManus F, Kennedy P, Edge J. Anxiety, depressive, and post-traumatic stress symptoms in mothers of children with type 1 diabetes. *J Trauma Stress* 2007; 20: 881–891.
67. Lindström C, Amaan J, Norberg AL. Parental burnout in relation to sociodemographic, psychosocial and personality factors as well as disease duration and glycaemic control in children with type 1 diabetes mellitus. *Acta Paediatr* 2011; 100: 1011–1017.
68. Eiser C. *Chronic childhood disease: an introduction to psychological theory and research*. New York Cambridge University Press, Cambridge, 1990.
69. Patton SR, Dolan LM, Smith LB, Thomas IH, Powers SW. Pediatric parenting stress and its relation to depressive symptoms and fear of hypoglycemia in parents of young children with type 1 diabetes mellitus. *J Clin Psychol Med Settings* 2011; 18: 345–352.
70. Barnard K, Thomas S, Royle P, Noyes K, Waugh N. Fear of hypoglycaemia in parents of young children with type 1 diabetes: a systematic review. *BMC Pediatr* 2010; 10: 50. doi:10.1186/1471-2431-10-50.
71. Sassmann H, de Hair M, Danne T, Lange K. Reducing stress and supporting positive relations in families of young children with type 1 diabetes: a randomized controlled study for evaluating the effects of the DELFIN parenting program. *BMC Pediatr* 2012; 12: 152 doi: 10.1186/1471-2431-12-152.
72. Laffel LM, Vangsness L, Connell A, Goebel-Fabri A, Butler D, Anderson BJ. Impact of ambulatory, family-focused teamwork intervention on glycemic control in youth with type 1 diabetes. *J Pediatr* 2003; 142: 409–416.
73. Nordfeldt S, Johansson C, Carlsson E, Hammersjö JA. Persistent effects of a pedagogical device targeted at prevention of severe hypoglycaemia: a randomized, controlled study. *Acta Paediatr* 2005; 94: 1395–1401.
74. Wysocki T, Harris MA, Buckloh LM et al. Randomized trial of behavioral family systems therapy for diabetes: maintenance of effects on diabetes outcomes in adolescents. *Diabetes Care* 2007; 30: 555–560.
75. Olmsted MP, Daneman D, Rydall AC, Lawson ML, Rodin G. The effects of psychoeducation on disturbed eating attitudes and behavior in young women with type 1 diabetes mellitus. *Int J Eat Disord* 2002; 32: 230–239.

76. Young V, Eiser C, Johnson B et al. Eating problems in adolescents with type 1 diabetes: a systematic review with meta-analysis. *Diabet Med* 2013; 30: 189–198.

77. Gayes LA, Steele RG. A meta-analysis of motivational interviewing interventions for pediatric health behavior change. *J Consult Clin Psychol* 2014; 82: 521–535.

78. Peters A, Laffel L, American Diabetes Association Transitions WorkingGroup. Diabetes care for emerging adults: recommendations for transition from pediatric to adult diabetes care systems: a position statement of the American Diabetes Association, with representation by the American College of Osteopathic Family Physicians, the American Academy of Pediatrics, the American Association of Clinical Endocrinologists, the American Osteopathic Association, the Centers for Disease Control and Prevention, Children with Diabetes, The Endocrine Society, the International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes, Juvenile Diabetes Research Foundation International, the National Diabetes Education Program, and the Pediatric Endocrine Society (formerly Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society). *Diabetes Care* 2011; 34: 2477–2485.

## ОКАЗАНИЕ АМБУЛАТОРНОЙ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ ПОМОЩИ ДЕТЯМ И ПОДРОСТКАМ С ДИАБЕТОМ

---

Pihoker C., Forsander G., Fantahun B., Virmani A., Luo X., Hallman M., Wolfsdorf J., Maahs D.M. The delivery of ambulatory diabetes care to children and adolescents with diabetes. *Pediatric Diabetes* 2014; 15 (Suppl. 20): 86–101.

**Catherine Pihoker<sup>a</sup>, Gun Forsander<sup>b</sup>, Bereket Fantahun<sup>c</sup>, Anju Virmani<sup>d</sup>, Xiaoping Luo<sup>e</sup>, Marie Hallman<sup>b</sup>, Joseph Wolfsdorf<sup>f</sup> and David M Maahs<sup>g</sup>**

Department of Pediatrics, University of Washington, Seattle, WA, USA; <sup>b</sup>Division of Diabetes, The Queen Silvia Children's Hospital, Sahlgrenska University Hospital, Gothenburg, Sweden; <sup>c</sup>Department of Pediatrics, Addis Ababa University, Addis Ababa, Ethiopia; <sup>d</sup>Department of Pediatrics, Apollo, Max, Pentamed and SL Jain Hospitals, Delhi, India; <sup>e</sup>Department of Pediatrics, Tongji Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan, China; <sup>f</sup>Division of Endocrinology, Boston Children's Hospital, Harvard University, Boston, MA, USA and <sup>g</sup>Barbara Davis Center for Childhood Diabetes, Aurora, CO, USA

Ключевые слова: амбулаторная помощь – диабет – ISPAD – педиатрический

Ответственный автор: David M Maahs,  
Barbara Davis Center for Childhood Diabetes,  
Aurora, CO,  
USA.

Tel: 303-724-2323;

fax: 303-724-6779;

e-mail: david.maahs@ucdenver.edu

Редакторы «Консенсуса ISPAD по клинической практике» 2014 г. (ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2014 Compendium): Carlo Acerini, Carine de Beaufort, Maria Craig, David Maahs, Ragnar Hanas.

Эта статья – глава из «Консенсуса ISPAD по клинической практике» 2014 г. Полный текст «Консенсуса...» можно бесплатно скачать на сайте: [www.ispad.org](http://www.ispad.org). Система уровней достоверности доказательств идентична системе, используемой Американской диабетологической ассоциацией. См. стр. 3 в *Pediatric Diabetes* 2014; 15 (Suppl. 20): 1–3.

## АННОТАЦИЯ И РЕКОМЕНДАЦИИ

Страдающие диабетом дети и подростки, а также их семьи должны с самого начала заболевания получать помощь от мультидисциплинарной группы специалистов по диабету, имеющих подготовку и экспертизу как в сфере лечения диабета, так и в педиатрии и понимающих, как развиваются дети и подростки (Е). Группа терапии сахарного диабета (ГТСД) должна акцентировать внимание на том, что семья и ребенок являются ее ключевыми членами (Е). Принципиально важна ясная и последовательная коммуникация, касающаяся просвещения семьи и плана лечения. План лечения должен интегрировать современную технологию, соответствующие ей доступные ресурсы и индивидуальные потребности ребенка/семьи (Е). Такая мультидисциплинарная команда вряд ли будет доступна в районах с низкой плотностью населения или в местах, где детский диабет встречается редко. В таких случаях уход, скорее всего, будет обеспечиваться местным педиатром или терапевтом (семейным врачом), который должен иметь возможность прибегать к экспертизе ГТСД, обращаясь за советом в ближайший специализированный центр [1–3] (С, Е).

ГТСД должна обеспечить:

- специализированный больничный уход;
- всеобъемлющую квалифицированную амбулаторную помощь при диабете и связанных с ним заболеваниях детского возраста;
- внедрение новых способов лечения и новых технологий по ходу лечения диабета;
- экспертизу в вопросах, связанных с диабетом, таких как физические нагрузки, путешествия и другие аспекты жизни;
- рекомендации по лечению в школе, лагерях и в других местах, где могут оказаться дети, страдающие диабетом;
- скрининг на сопутствующие заболевания, осложнения или риск осложнений;
- круглосуточную неотложную связь по телефону и другую поддержку пациентов и семей;
- дополнительное внимание, включающее психосоциальную оценку и помощь детям, находящимся в так называемой группе риска, например, детям с плохим гликемическим контролем [ $HbA_{1c} > 8,5\%$  ( $64$  ммоль/моль)] и/или с частыми неотложными посещениями врача/госпитализацией;
- консультирование и поддержку врачей и работников здравоохранения, осуществляющих уход за больными диабетом в тех случаях, когда у пациентов нет непосредственного доступа к помощи ГТСД (В, Е).

Процесс оказания помощи больным с диабетом включает следующее:

- Посещение врача с частотой не менее 1 раза в 3 мес для возможного пересмотра хода лечения и для ознакомления с домашними наблюдениями по уходу, а также для оценки роста, развития и общего состояния здоровья пациента.
- Ежегодные посещения врача для оценки и проверки диетической осведомленности пациентов и семьи, навыков и поведения, связанных с самостоятельным уходом за собой, психологических нужд; для скрининга на возможные сопутствующие болезни и факторы риска отдаленных осложнений; для определения препятствий на пути лечения и для того, чтобы освежить знания семьи о диабете.
- Обеспечение плавного перехода к взрослой модели оказания помощи, что позволит улучшить результаты и гарантировать непрерывность оказания помощи в это критически важное время (В, Е) [4, 5]. Возраст перехода зависит от индивидуальных и местных особенностей.
- Коммуникацию и консультирование, учитывающие особенности культурного происхождения пациента, поощрение к перемене негативных и неконструктивных предубеждений и взглядов на диабет [6].
- Помощь в получении ухода.

Качеству помощи способствуют электронные или бумажные инструменты, например, клинические информационные формы (Е), предназначенные для того, чтобы отслеживать прогресс ребенка и вырабатывать клинические стандартные показатели улучшения для сравнения их с показателями региональными, национальными и международными с целью улучшить качество оказываемой помощи (Е).

## РЕЗУЛЬТАТЫ ОКАЗЫВАЕМОЙ ПОМОЩИ

ГТСД должна отслеживать показатели своих пациентов с тем, чтобы структура и процесс оказания помощи помогли улучшить метаболические и другие показатели состояния здоровья (Е). Сравнение с региональными и национальными/международными стандартами благотворно сказывается на результатах (Е) [7]. Наивысшей целью является предоставление помощи, ведущей к нормальному росту и развитию, высокому качеству жизни (QoL) и низкому риску обострений и отдаленных осложнений. Наилучшим способом достичь этих целей является помощь семьям в овладении способами управления своими

состояниями, в поддержке уровня мотивации у детей и подростков и в предоставлении детям возможности стать независимыми здоровыми взрослыми (Е).

Стоимость ведения и стоимость лечения являются критическими факторами для улучшения показателей по ходу жизни ребенка с диабетом и для предоставления оптимальной помощи. Сбор и предоставление такой информации государственным органам и органам здравоохранения должны иметь приоритетное значение. Необходимо привлекать органы государственной власти и политиков к тематике диабета с тем, чтобы высококачественной помощи больным с диабетом соответствовали адекватные ресурсы. Для оказания непрерывной помощи детям из развивающихся стран очень важна последовательная поддержка со стороны Международной федерации диабета и других причастных организаций. Публичная поддержка диабетической тематики и просвещение общественности могут способствовать повышению уровня осведомленности и понимания проблем, связанных с диабетом, а следовательно, защищенности и благополучию больных детей (Е).

## ВВЕДЕНИЕ

Этот раздел «Консенсуса ISPAD...» предлагает рекомендации по оказанию амбулаторной помощи при диабете, включающие как периодическую оценку клинических результатов, так и лучшие и новейшие практические достижения. Ресурсы и стоимость ухода — важные аспекты оказания помощи. Доступность ресурсов сильно варьирует как в разных странах, так и внутри одной страны и среди разных слоев населения. У каких-то детей есть доступ к современным технологиям, в то время как у других доступ ограничен даже к инсулину и другим базовым компонентам лечения диабета. Сравнение характеристик оказания амбулаторной помощи больным с диабетом и ее эффективности представляется важной сферой интереса, данные о которой на сегодняшний день ограничены. Также в этом разделе уделяется внимание оказанию помощи в условиях школы и лагерей отдыха. Особые рекомендации, касающиеся отдельных элементов амбулаторной помощи больным диабетом, таких как инсулиновая терапия, оценка и мониторинг гликемического контроля, управление диетой, просвещение, скрининг и лечение микро- и макрососудистых осложнений, а также СД2, будут предоставлены в других главах «Консенсуса ISPAD...», к которым также следует обращаться наравне с данным разделом.

Диабет преимущественно лечат амбулаторно. Очень важно осуществлять постоянную амбулаторную оценку состояния молодых людей с диабетом с тем, чтобы поддерживать оптимальный уровень глюкозы и проводить мониторинг факторов риска, предрасполагающих к острым и хроническим осложнениям. Составляющими медицинской помощи являются ее структура, процессы, содержание и результаты. Структура помощи представляет собой организацию и финансирование систем обеспечения помощи; процессы помощи описывают, как именно предоставляется помощь; содержание помощи свидетельствует о том, что именно (включая лечение и просвещение) осуществляется и что влияет на результаты [8]. Регулярная критическая переоценка этих компонентов дает возможность последовательно улучшать качество помощи, предоставляемой с использованием доступных средств и ресурсов. Поскольку диабет является хроническим заболеванием, подходы ко всем аспектам индивидуальной медицинской помощи будут, без сомнения, меняться с течением времени. Будет также полезным обратиться к рекомендациям других организаций, как национальных, так и международных [9].

## СТРУКТУРА ПОМОЩИ

Цель лечения — обеспечить высокое качество жизни, нормальный рост и развитие и избежать тяжелых ранних и поздних осложнений. Режим приема инсулина в идеале должен копировать его физиологическую секрецию, а цель инсулинотерапии состоит в том, чтобы восстановить нормальный обмен веществ.

Инсулин влияет на метаболизм углеводов, белков и жиров. Он необходим для нормального роста. Цель ежедневного получения инсулина состоит в том, чтобы обеспечить хороший гликемический контроль, не ухудшая при этом психологического здоровья пациента и семьи. Борьба за нормогликемию, а именно усилия по поддержанию концентрации глюкозы в плазме внутри узкого физиологического промежутка или рядом с ним являются крайне сложным, но существенным делом для получения оптимальных для здоровья результатов. У людей с СД1, которым не удается достаточно хорошо заботиться о своем здоровье, со временем могут развиваться осложнения, которые могут плохо сказаться на качестве и продолжительности жизни [10]. Эти осложнения также ведут к существенным социальным расходам, а высокий уровень распространения заболевания является большой проблемой для общества и здравоохранения. И этические, и экономические последствия в даль-

нейшем еще больше отягощаются тем фактом, что СД1 обычно проявляется в раннем возрасте. И задача поддержки эффективного уровня заботы о себе среди детей и подростков и ухаживающих за ними взрослых, равно как и их просвещение, является непростой, в особенности когда речь идет о непривилегированных меньшинствах и других слоях общества, находящихся в таком же непривилегированном положении.

Различия в уровне предоставления помощи и ее результатах существуют. У детей, принадлежащих к группам менее обеспеченного населения, отмечаются менее интенсивное лечение, не столь хороший уровень контроля за глюкозой и высокий уровень ДКА [11–14].

Оказывающий помощь детям медицинский персонал должен стремиться определить статус каждого ребенка в том, что касается уровней потенциальных рисков, осведомленности, контроля, а также возможных преимуществ и затрат, связанных со здоровым поведением. ГТСД должна использовать соответствующие возрасту образовательные инструменты, а ребенка нужно лечить в контексте его психосоциальной среды, что требует от мультидисциплинарной группы высокого уровня культурной компетентности.

Помощь при диабете лучше обеспечивать с помощью мультидисциплинарной группы. В группу должны входить:

- педиатр, специализирующийся в области диабетологии или эндокринологии (предпочтительно) или врач со специализацией (и образованием) в области детского и подросткового СД;
- медицинская сестра — специалист в области СД или медицинская сестра — специалист по обучению в области СД;
- диетолог (или специалист по лечебному питанию);
- педиатрический социальный работник, прошедший обучение в сфере СД и хронических заболеваний;
- психолог со специализацией в педиатрии и со знаниями в области СД и хронических заболеваний у детей [12].

Прямо в день постановки диагноза семье должно быть разъяснено, что как ребенок, так и непосредственные члены его семьи являются ключевыми членами группы помощи (ГТСД). Школьные медицинские сестры, специалисты, осуществляющие уход в течение дня, учителя и другие лица, оказывающие помощь ребенку, часто играют важную роль в уходе за ребенком с диабетом и могут служить посредниками между ребенком и группой медиков.

Мультидисциплинарная группа специалистов едва ли будет доступна в областях с низкой плотностью населения или там, где редко встречается СД. В этих обстоятельствах медицинская помощь должна оказываться местным педиатром/врачом. Тем не менее у этих практикующих

врачей должен быть доступ к помощи ГТСД в региональных центрах повышения квалификации врачей [13–15].

- Основной целью ГТСД должно быть предоставление индивидуализированной помощи, которая наилучшим образом соответствует интересам ребенка и семьи и предполагает, в частности:
  - понимание и поддержку психологических и социальных потребностей ребенка и семьи, помощь в приучении ребенка и семьи к самоконтролю в лечении, начиная с определенного возраста;
  - экспертное практическое руководство и тренировку навыков.
- Постоянно повторяющееся обучение в области СД и обучение навыкам самоконтроля.
- Самые современные советы, касающиеся инсулинотерапии, техник мониторинга уровня ГК, мониторинга концентрации кетоновых тел и сопутствующих заболеваний, факторов риска осложнений и самих осложнений. Последовательную и четкую артикуляцию индивидуальных биохимических целей (целевых значений ГК и гликированного гемоглобина). Последовательный осмысленный подход к целевым гликемическим значениям как со стороны ГТСД, так и со стороны родителей, оказывающий влияние на уровень гликированного гемоглобина HbA1c [15]. Взаимодействие с другими детьми с диабетом и их семьями и группами поддержки.
- Обеспечение пациентов и региональных врачей современной информацией об исследованиях в области СД.
- Постоянные усилия по развитию клинической практики через оптимальное использование сложившихся технологий, разработку и оценку новых.

СД представляет собой состояние, которое требует тщательного самоконтроля в домашних условиях и в привычной среде обитания. У ГТСД должны быть ресурсы для установления прочных связей, эффективной коммуникации и совместной деятельности:

- с ребенком и семьей или опекунами в домашних условиях;
- молодыми людьми в школе или в колледже/университете;
- специалистами, обеспечивающими первичную медицинскую помощь;
- педиатрами и другими работниками здравоохранения в областях с низкой плотностью населения/низкой распространенностью СД.

Организация ГТСД, ее размеры и место расположения зависят от географических и демографических характеристик. Обычно, для того чтобы члены ГТСД получили достаточный профессиональный опыт, количество пациентов должно быть не меньше 150. Количество про-

фессионалов зависит от местных особенностей, однако оптимальное количество ставок на 100 пациентов составляет: 1 ставка медицинской сестры, 0,75 ставки педиатра-диабетолога, 0,5 ставки диетолога, 0,3 — социального работника/психолога [16].

Группы из районных и региональных центров могут организовать специальные выездные клиники для детей и родителей, проживающих в отдаленных местностях. Для этого, конечно же, нужны дополнительные ресурсы [14, 15].

- В некоторых местах двусторонняя телевизионная связь с использованием видеокомпьютерной технологии и местных медресработников, обеспечивающих телекоммуникацию, позволяют оказывать более результативную и эффективную дистанционную помощь [13, 17, 18].

Глюкометры, совместимые с компьютером, сенсоры непрерывного мониторинга глюкозы, инсулиновые помпы и инсулиновые шприц-ручки — все это помогает обеспечивать взаимодействие с ГТСД между посещениями, что может способствовать улучшению ведения СД [16–18].

- Эти заочные службы должны получать соответствующее возмещение расходов для того, чтобы ГТСД могла продолжать использовать эти технологии [13].

## ПРОЦЕССЫ ОКАЗАНИЯ ПОМОЩИ

Общепринятая приемлемая клиническая практика успешного ведения детей и подростков с СД включает следующие параметры.

### ПРИ ДЕБЮТЕ

Легкий доступ (24 ч в сутки) к быстрой диагностике и терапии, а также наличие в письменном виде протоколов ведения ДКА и других проявлений СД в детском возрасте [19, 20].

- Обеспечение помощи в лечении на стадии диагностики, которое включает обучение, необходимое для того, чтобы семья чувствовала себя уверенно, оказывая больному помощь в домашних условиях, и понимала основы патофизиологии СД и его терапии. Важно установить партнерство между членами семьи и ГТСД, что позволит семье принимать совместные со специалистами долгосрочные, основанные на доверии решения.
- Психосоциальная поддержка ребенка и его семьи. Поддержка включает определение вредных для здоровья предрассудков и работу с ними. Например, не исключено, что ГТСД придется

убеждать семью, что диабет не заразен и что ребенка не надо изолировать от окружающих.

- Письменные материалы и/или изображения в формате и на языке, понятном семье и ребенку.

Амбулаторное ведение детей со времени установки диагноза возможно по месту жительства в некоторых центрах с соответствующими ресурсами, но оно может быть рекомендовано только в тех случаях, когда члены ГТСД имеют достаточный опыт амбулаторной инициации инсулинотерапии, ведения пациентов и просвещения членов семьи, а также если есть возможность адекватного возмещения медицинских расходов ГТСД. Должна быть доступна госпитализация в случае метаболического ухудшения.

Важность обеспечения лечению «хорошего старта» с уверенными, ясными, позитивными посланиями, поддержкой и советами невозможно переоценить. Просветительская и профилактическая дискуссии, касающиеся типичных, связанных с диабетом проблем, таких как пропуск введения инсулина, могут помочь снизить риск появления этих проблем в будущем.

Диабет является дорогим для лечения заболеванием. План лечения, прописанный с начала заболевания, должен соответствовать экономическому и образовательному статусу семьи. Например, обычный инсулин и НПХ-инсулин намного дешевле своих аналогов; пузырек инсулина стоит меньше, чем картридж для заправки инсулиновой шприц-ручки; менее дорогие измерительные полоски могут быть столь же точными, как и обладающие расширенными возможностями. При соблюдении разумной осторожности инсулиновые шприцы и тестовые ланцеты могут быть использованы повторно для одного и того же пациента. Эти и другие способы удешевления лечения должны быть рекомендованы семьям с дефицитом средств [1, 2].

Использование графических учебных материалов и простых инструкций принципиально важно для малограмотных семей. Также важно обращать внимание на связанные с диабетом практические вопросы повседневной жизни. Например, среди отходов человека, постоянно делающего анализ крови на уровень глюкозы и инъекции инсулина, обязательно будут находиться острые предметы (иглы или ланцеты).

Семьям нужно постоянно напоминать о необходимости безопасной утилизации острых предметов и объяснять, как именно их следует утилизировать. Это можно делать разными способами в зависимости от местных условий. Если другие способы недоступны, родителям можно предложить собирать острые предметы в металлическую или пластик-

вую коробку с прочными стенками, например, в бутылку из-под шампуня, и приносить их с собой для безопасной утилизации каждый раз, когда они посещают клинику [3].

Инсулин нельзя подвергать воздействию крайних температур. После покупки инсулина семья должна пройти инструктаж по его перевозке и хранению. Случайно замороженный инсулин необходимо выбросить. С другой стороны, инсулин теряет свою действенность, если подвергается чрезмерному воздействию тепла: хранение при температуре от 32 до 37 °С снижает эффективность препарата уже через 3 нед, в то время как хранение инсулина при температуре 25–26 °С позволяет ему сохранять действенность до конца 4-й недели. В местностях, где температура окружающей среды может подниматься до 45–48 °С, если семьям недоступны холодильники, инсулин можно хранить в местных охлаждающих устройствах (рис. 7.1), которые могут обеспечивать температуру 25–26 °С [19, 20]. Причиной плохого гликемического контроля может быть использование утратившего свою эффективность инсулина, а это часто упускается из внимания.



**Рис. 7.1.** Хранение инсулина в домашних условиях. Упаковки помещаются во внутреннюю, покрытую глазурью емкость. Предоставлено доктором *Archana Sarda, Aurangabad*, Индия

## ПЕРВЫЕ 6–12 МЕС

- В промежутке от нескольких месяцев до года после постановки диагноза у многих детей имеет место частичная ремиссия, и

потребность в инсулине может резко снизиться. Для того чтобы понимать, как правильно менять дозировку инсулина, что часто требуется на ранних стадиях диабета, необходимо поддерживать постоянный контакт с ГТСД. Это могут быть частые визиты в клинику, вызов ГТСД на дом, разговоры по телефону и др. В зависимости от местных особенностей контакт с ГТСД часто осуществляется сразу несколькими из этих способов.

- Лечение инсулином не должно прекращаться, даже если потребность в инсулине крайне низкая, а пациентов нужно в любом случае просить ежедневно проводить СКГК.
- Отслеживание пациентов с когнитивными или ментальными проблемами после постановки диагноза поможет идентифицировать людей (детей или тех, кто предоставляет им помощь), которым может оказаться сложно ухаживать за собой. От 5 до 10% детей страдают нейрокогнитивными расстройствами и как минимум 2% — психиатрическими расстройствами. Сочетание когнитивных или ментальных расстройств с диабетом или наличие психиатрического расстройства у родителя или опекуна повышает вероятность неадекватного или неправильного ухода за собой. Эти пациенты требуют особого внимания и специального обращения.

## ПОСТОЯННАЯ ПОМОЩЬ ПРИ ДИАБЕТЕ

Обычная практика при ведении СД у детей и подростков — проведение осмотров в поликлинике 3–4 раза в год или чаще, если отмечаются сложности при ведении СД или ребенок очень маленький.

На встрече с пациентом члены ГТСД должны обращать внимание на следующее:

- Общее здоровье и благополучие.
- Рост, массу тела и ИМТ (данные должны регистрироваться и отмечаться на графике физического развития, на котором отмечен средний рост родителей). Показатели массы тела могут дать общее представление о гликемическом контроле, так как ее потеря может указывать на повышение уровня сахара в крови.
- Показатели АД в соотношении с соответствующей возрасту нормой.
- Объективное обследование, включающее обследование щитовидной железы; кардиальное и абдоминальное обследование (на наличие гепатомегалии); обследование ступней ног (на наличие мозолей, вросших ногтей и других поражений, а также неврологических функций, например чувствительности к легким прикосновениям,

вибрации); обследование кожи, в особенности в местах инъекций, катетеризации и других местах контакта с приборами самоконтроля для обнаружения признаков липогипертрофии, липоатрофии или инфекции. Оказывающая помощь сторона должна указывать на необходимость ротации мест инъектирования и катетеризации.

- Типы инсулина, дозы и приспособления для инъекций/систем введения инсулина. Адекватность способов хранения и доставки инсулина, техника инъекций, а также, если различные виды инсулина смешиваются, адекватность техники смешивания.
- Подбор дозы инсулина в зависимости от показателей гликемии, питания и физической активности.
- Гликемический контроль, включая определение уровня HbA1c и анализ домашних данных об уровне ГК (имеются в виду данные глюкометра, ПМГ, показатели содержания глюкозы в моче/мониторинга кетоновых тел, слежение за симптомами ноктурии и гипогликемии). Необходимо проверять значения уровня глюкозы, хранящиеся в памяти глюкометра, в целях оценки точности информации, предоставляемой родителями или ребенком. Мониторинг HbA1c и домашний мониторинг должны использоваться в качестве дополнительных средств оценки гликемического контроля. Важно отметить, что более низкие показатели HbA1c, связанные с рекуррентной гипогликемией, не свидетельствуют о более качественном гликемическом контроле! Важно регулярно проверять домашние глюкометры на точность показаний, сравнивая их с результатами измерений уровня глюкозы в плазме в условиях клиники, особенно в тех случаях, когда показатели глюкометра не соответствуют уровню HbA1c. Показания домашних глюкометров могут отличаться от лабораторных на 10–15%.
- Историю гипогликемий, включая оценку уровня осведомленности о гипогликемии, методах ее лечения и оценку доступности глюкагона.
- Сопутствующие проблемы со здоровьем (инфекции, энурез/ноктурия, неотложные состояния и госпитализации, связанные с СД, и другие педиатрические проблемы и проблемы развития).
- Изменения в ходе развития, проблемы в обучении (в частности, пропуск школьных занятий/проблемы с поведением), изменения в способах проведения досуга и в занятиях спортом, а также в психосоциальном прогрессе.
- Симптомы, соответствующие сопутствующим заболеваниям, например, слабость или боль в животе, которые могут свидетельствовать о гипотиреозе или целиакии соответственно. Учитывая

предрасположенность к аутоиммунным заболеваниям и наличие симптомов или признаков, может быть показано дополнительное обследование. Например, при потере массы тела, анорексии, необъяснимой гипогликемии или снижении потребности в инсулине следует искать гиперпигментацию и рассмотреть возможность дополнительного обследования пациента на первичную адренкортикальную недостаточность (обращают внимание на кортизол, возможно, на уровень антител к 21-гидроксилазе). Если имеется зоб, необходимо рассмотреть возможность обследования функции щитовидной железы [тиреотропного гормона (ТТГ), свободного или общего тироксина ( $T_4$ ) и, возможно, антител к тиреоидной пероксидазе].

- Новые нарушения здоровья, включая нарушения пищевого поведения.
- Все принимаемые препараты и пищевые добавки.
- Специфические для СД знания, соответствующие возрасту пациента, включая информированность семьи о диете и регуляции дозировки инсулина, тактике лечения в дни обострений; знания о том, как отслеживать кетоз и предотвращать кетоацидоз; умение опознавать ситуации, повышающие риск гипогликемии, знания о том, как предотвращать и лечить гипогликемию.

Результаты каждого визита включают следующее:

- Индивидуальный план ведения СД, учитывающий особые потребности каждого ребенка/подростка и семьи, направленный на оптимизацию конечных результатов лечения СД у ребенка. Этот план может включать обновленные специфические подсчеты данных об углеводах и чувствительности к инсулину (коррекционные дозы при гипергликемии и целевые показатели ГК).
- Письменную копию плана, в котором обращается внимание на любое изменение в лечении диабета у ребенка, включая результаты измерений гликированного гемоглобина HbA1c (в том числе индивидуальные целевые показатели HbA1c) и скрининговые тесты на сопутствующие заболевания. Этот план должен предоставляться семье в конце посещения.
- Заинтересованное обсуждение, направленное на понимание ребенком и членами семьи основных целей лечения и его медицинского смысла, например, того, что качественный гликемический контроль связан с меньшим риском микро- и макроvascularных осложнений. Поскольку детям и подросткам часто бывает трудно представить проблемы, которые могут возникнуть в отдаленном будущем, имеет смысл сосредоточиться на непо-

средственных эффектах правильного контроля (хорошем внешнем виде, улучшении самочувствия и успеваемости, дополнительных возможностях время от времени менять диету), которые могут быть более понятными и привлекательными.

В рамках правильной клинической практики стоит проводить ежегодную корректировку терапии. В фокусе внимания должны быть следующие положения:

- Физическое развитие и благополучие с особым вниманием к росту, пубертатному развитию, состоянию кожи в местах взятия анализов на ГК и инъекций инсулина и/или введения канюль (для тех, кто пользуется помпой или приборами ПМГ).
- Дополнительный семейный анамнез, который может иметь отношение к заболеванию (обнаружение новых случаев СД или других эндокринных заболеваний, сердечно-сосудистых нарушений/диагнозов).
- Обзор целей терапии СД.
- Оценка связанных с диабетом знаний пациента, соответствующих его возрасту, и знаний его семьи, осуществляемая специализирующейся на диабете медицинской сестрой-инструктором.
- Оценка уровня приспособленности семьи и ребенка к хроническому болезненному состоянию и готовности к передаче ответственности за собственное лечение подрастающему ребенку/подростку.
- Определение препятствий к успешному лечению диабета, таких как страх перед уколами, страх гипогликемии (как у ребенка, так и у взрослых), предубеждения и предрассудки, связанные с диабетом (например, боязнь заражения диабетом при физическом контакте), финансовая обеспеченность семьи, взаимодействие членов семьи с другими влияющими на ситуацию лицами, сокрытие факта заболевания в ситуациях, где оно может быть помехой (занятия спортом, вождение автомобиля и т.д.).
- Оценка оптимальной интенсификации плана лечения СД с учетом сказанного выше.
- Оценка плана питания и диеты специалистом по лечебному питанию (диетологом). Родителей стоит настраивать на то, чтобы они приносили записи за последние несколько дней, отражающие диету ребенка, с тем, чтобы врач-диетолог мог дать индивидуальные рекомендации и скорректировать дозу инсулина.
- Обзор физической активности и изменений в терапии в связи с этой активностью.
- Психосоциальная оценка (например, как влияет на ребенка наличие одного или двух родителей в семье, расширенная семья, нали-

чие сестер и/или братьев и отношения с ними, нестабильность в семье, напряженные отношения между родителями, наличие поддержки со стороны родителей, дискриминация в школе и/или на работе).

- Просвещение в вопросах, касающихся необходимости постоянного ухода за зубами. Взрослые люди с диабетом более подвержены гингивиту и периодонтиту по сравнению с остальным населением [21, 22]. Плохой гликемический контроль у детей и подростков может быть связан с повышенными уровнями глюкозы в слюне и более частыми случаями кариеса [23].
- Скрининг, направленный на обнаружение депрессии или расстройств питания.
- Поддержание соответствующего возрасту уровня осведомленности.
- Информирование подростков о рисках, связанных с вождением автомобиля, курением, алкоголем, марихуаной и другими наркотиками, сексом и отсутствием контрацепции, консультирование, касающееся возможной беременности. В некоторых случаях, для того чтобы с ребенком можно было обсудить подобные темы, можно попросить родителей или отвечающих за ребенка взрослых удалиться и подождать в соседней комнате.
- Обзор всех принимаемых лекарственных средств и пищевых добавок, включая препараты дополнительной и альтернативной терапии.
- Оценка понимания рисков осложнений СД и оценка планов терапии для минимизации рисков.
- Оценка сопутствующих заболеваний, включающая скрининг на тиреоидную дисфункцию и целиакию у детей с невыраженными симптомами, ежегодная оценка уровня ТТГ и раз в 2 года измерение уровня антител к тканевой трансглутаминазе (tTG).
- Скрининг на возможные осложнения и сопутствующие заболевания у детей старше 10 лет со стажем диабета более 2 лет, включающий слежение за артериальным давлением, измерение уровня микроальбумина в моче и офтальмологическое обследование. Липидный скрининг в пубертатном возрасте (12 лет) и далее каждые 5 лет, если исходные показатели были в интервале приемлемого риска, или ежегодно, если показатели выходили за его рамки (см. главу 16 для ознакомления с другими деталями, касающимися скрининга на осложнения). Детям, в семейной истории которых отмечалось нарушение липидного обмена, скрининг стоит проводить через 6 мес после постановки диагноза. Скрининг при

постановке диагноза менее полезен, так как нарушения липидного обмена типичны на этот момент. Улучшения отмечаются по мере улучшения гликемического контроля. Если обнаруживаются новые факторы риска осложнений, показаны дополнительная оценка и лечение [5].

### **ОЦЕНКА ДОМАШНИХ ЗАПИСЕЙ ПАЦИЕНТОВ ПРИ ПОСЕЩЕНИИ ДИАБЕТОЛОГА И МЕЖДУ ПОСЕЩЕНИЯМИ**

Необходимо всегда хвалить пациента и его семью за проведение тестирования крови в домашних условиях. Ни в коем случае нельзя использовать показатели ГК, полученные в домашних условиях, для критики ребенка и членов его семьи за то, что не достигнуты целевые показатели гликемии. Эти записи стоит использовать как средство оценки для выявления характера течения болезни и ее динамики, выявления и решения проблем и для обучения навыкам самостоятельного ведения СД. Родителям надо посоветовать избегать осуждения ребенка за слишком высокие или слишком низкие показатели. По возможности стоит использовать глюкометр с функцией запоминания результатов, с тем чтобы быть уверенным в точности отчетных данных. Бывает так, что родители или сам ребенок записывают ложные данные, поэтому стоит побеспокоиться, чтобы лекарственные назначения не основывались на неверных показателях. Специалисты должны идентифицировать помехи в проведении тестирования и регистрации верных результатов.

Существует много моделей помощи, цель которых заключается в улучшении передачи информации об уровнях ГК, дозах инсулина, диете и физической активности между ребенком, подростком/семьей и ГТСД. Важно разъяснять ребенку и семье, что корректировка доз инсулина может быть необходима и между визитами в клинику. Семью стоит подготовить к тому, чтобы они изучали и старались анализировать данные еще до того, как они обратятся к группе специалистов за советом.

Примеры полезного клинического инструментария следующие:

- Персональные, собственноручные записи, дневники мониторинга, журналы записей.
- Электронные персональные записи. Сегодня для этого существует несколько компьютерных приложений.
- Глюкометры с функцией памяти (с возможностью загрузки на компьютер/телефон или без нее).
- Сенсоры глюкозы непрерывного цикла с памятью, со связью с компьютером (или без таковой).

Возможность загружать показатели ГК из глюкометров, инсулиновых шприц-ручек, помп и систем постоянного мониторинга уровня глюкозы позволяет получить очень хорошее представление о лечении СД в домашних условиях. Эти данные часто позволяют группам терапии СД выявлять области, где необходимо внести коррективы в планы терапии СД и, что более важно, выявлять области, где маленькому пациенту требуется дополнительная помощь или контроль со стороны семьи или взрослого, который занимается поддержкой ребенка. Эти данные могут также быть полезны как средства обучения для показа влияния повседневного образа жизни и терапии СД на показатели гликемии и могут использоваться для поощрения самосовершенствования и благотворных изменений поведения. В тех случаях, когда пациенты или родители фабрикуют данные об уровне глюкозы, специалистам может помочь память приборов. Такое поведение является показанием к психологическому консультированию.

Необходимо особо подчеркнуть, что память глюкометров и загрузка клинических данных мониторинга не служит заменой регулярного обзора данных ГК, полученных в домашних условиях, пациентом и его семьей. Важно научить детей, подростков и их родителей правильно обращаться с показателями и их динамикой независимо от того, какими инструментами измерения они пользуются.

Теперь все чаще и чаще данные вышеуказанных устройств могут быть загружены в домашний компьютер или на веб-сайт производителя для обзора в семье и передачи в электронном виде в группу терапии СД, когда семье требуются советы по ведению заболевания. Это позволяет членам семьи и группе специалистов чаще контактировать друг с другом в рамках телефонного или электронного консультирования. В целях возможного улучшения лечения СД группам терапии СД важно определить, потребуются ли изменения в количестве и качестве персонала для задействования этих новых технологий, а также дополнительное возмещение затрат на эти виды работ.

Использование мобильных телефонов подростками стало практически повсеместным, и большое количество подростков владеют смартфонами — аппаратами с мобильными компьютерными платформами. Также интенсивно распространяются компьютерные приложения для смартфонов, позволяющие улучшить самостоятельный контроль за состоянием при диабете. Среди этих приложений программы для отслеживания данных (например, уровня ГК, дозировки инсулина, потребления углеводов), обучения и тренинга, информации о пищевых продуктах, общения в социальных сетях. Несмотря на то что мобильные приложения здоровья (*mHealth*) имеют потенциал улучшить

оказание помощи при хроническом заболевании за пределами традиционных визитов к специалистам в поликлинику, на сегодняшний день доказательств их клинической эффективности явно недостаточно. Также стоит принять во внимание, что существуют проблемы интеграции этих приложений с системами медицинской помощи, а также проблемы, связанные с безопасностью и защитой частной жизни [21].

## ПИТАНИЕ

Проблематика, связанная с питанием, затрагивается в других главах, но, в общем, всей семье рекомендована сбалансированная диета, аналогичная детской диабетической. Если семья придерживалась здоровой диеты и до постановки диагноза, ребенок может продолжить следовать семейной диете. Семью, скорее, стоит научить, как питаться и вести себя во время праздничных событий (например, употреблять калорийную еду малыми порциями, менять дозировки инсулина, больше двигаться), чем рекомендовать избегать праздников.

## УПРАЖНЕНИЯ

Ребенка/подростка стоит поощрять к полноценному участию в физических упражнениях; при этом его следует научить, когда лучше дополнительно перекусить и/или на основании показателей уровня сахара в крови сократить дозу инсулина. Это особенно важно для семей девочек, которым не позволяют выполнять физические упражнения в большом объеме, или для семей, в которых ребенок воспринимается «больным» и, как следствие, не должен «уставать». Если во время физической активности с ребенком случался приступ гипогликемии, ему потребуются интенсивные занятия для преодоления страха повторения приступа в будущем.

## ПОМОЩЬ НА ЭТАПЕ ВЗРОСЛЕНИЯ

Стадия развития, соответствующая возрасту 20 лет, называемая еще началом взросления, является особенно ответственным временем для пациентов с СД1. Это время, когда закладываются и начинают конкурировать друг с другом образовательные, социальные и экономические приоритеты.

Переход в систему взрослой медицинской помощи непрост для молодых людей. Многочисленные отчеты центров разных стран, включая страны со всеобщим медицинским страхованием, свидетельствуют

о том, что от 25 до 65% молодых людей перестают получать должную медицинскую помощь; в частности, отмечаются большие временные разрывы между педиатрической помощью и помощью взрослой [4, 22–28], снижение посещаемости клиник [5, 25, 26, 29] и неудовлетворенность пациентов переходным периодом [25, 26, 30]. Взрослеющие молодые люди демонстрируют ухудшение относящихся к диабету показателей, в частности, ухудшение гликемического контроля [31], рост количества связанных с диабетом госпитализаций [23–26, 28], возникновение хронических диабетических осложнений [6, 22, 28, 32–34] и преждевременную смерть [6, 33, 35]. Для того чтобы обеспечить высококачественную медицинскую помощь, должен быть спланирован процесс перехода от помощи, ориентированной на ребенка, к помощи, ориентированной на взрослого [36]. При этом последние отчеты ADA о положении дел признают недостаточность эмпирических данных; в связи с этим рекомендации основываются на мнении экспертов и обычно не обеспечиваются результатами высококачественных клинических исследований [37].

Возраст перехода во взрослую клинику варьирует в зависимости от места и системы здравоохранения; на него влияют местные обычаи и ресурсы, предпочтения пациента и семей, государственная политика [26, 28, 38]. Не существует эмпирических данных, на основании которых можно было бы рекомендовать оптимальный возраст для перехода. Недавние исследования с участием старшеклассников в США показали, что те, кто перешли к получению помощи для взрослых перед последним годом обучения в старшей школе, т.е. в более юном возрасте, демонстрируют худший гликемический контроль через год после окончания старшей школы по сравнению с молодыми людьми, продолжавшими получать педиатрическую помощь (у них гликемический контроль не ухудшался) [39]. Эти наблюдения показывают, что более ранний переход от педиатрического медицинского обслуживания к взрослому может быть связан с ухудшением гликемического контроля [39].

Обсуждение перехода к другому виду помощи и другой группе специалистов за несколько встреч с ГТСД до планируемого перехода помогает молодым людям подготовиться к переходу. Разъяснение того, как именно взрослая помощь отличается от помощи педиатрической, будет также полезно юношам и девушкам [40].

Исследования показывают, что преемственность и координация разных видов помощи улучшают переход к взрослому медицинскому обслуживанию [27, 41]. Естественно, что спланированный и структурированный переход к взрослому обслуживанию больных диабетом улучшает результаты и поможет обеспечить непрерывность помощи [42], а

организованность служб перехода будет способствовать уменьшению потерь на новом этапе оказания услуг [27, 43].

Программы, в которых участвуют координаторы по переходу или «навигаторы» пациентов, помогают уменьшить разрывы в лечении после перехода и улучшить постпереходную посещаемость клиник наряду с уменьшением количества случаев ДКА [43]. Роль связующего звена между детской и взрослой медицинской помощью может выполнять специализирующаяся на диабете медицинская сестра [44]. Во время последнего посещения педиатрической клиники и первого посещения взрослой может быть очень полезно организовать встречу специалистов обоих заведений [41, 45].

Комбинированная клиника для подростков и молодых взрослых со специалистами-диабетологами как для детей, так и для взрослых может как вариант стать оптимальной альтернативной моделью перехода во взрослую систему медицинской помощи [46, 47].

Для улучшения перехода потребуются дальнейшая работа и новые данные. Однако, без сомнения, для взрослеющих молодых людей существенным является поддержание контакта с группой специалистов.

## **ПРЕГРАДЫ В ОКАЗАНИИ ПОМОЩИ**

На путях оказания помощи больным диабетом существует много потенциальных преград. Они включают финансовые проблемы, психосоциальную нестабильность, например, неполноту семей, неумение принять болезнь как факт, вредные для здоровья привычки, ограниченный или недостаточный доступ к инсулину, еде, расходным материалам и помощи. В дополнение к индивидуальным особенностям существует заметное неравенство в уровнях педиатрической помощи при диабете, доступной разным детям и зависящей в разных местах мира от широкого спектра факторов, начиная от существенного дисбаланса в географическом, экономическом и научном развитии и заканчивая гендерной дискриминацией. Различия особенно заметны на примере сравнения хорошо образованного населения, относящегося к этническому большинству, с менее образованным, с более бедными расово-этническими группами, представляющими меньшинство.

## **МЕДИЦИНСКАЯ ПОМОЩЬ ДЛЯ ДЕТЕЙ ИЗ НАЦИОНАЛЬНЫХ МЕНЬШИНСТВ И ДЕТЕЙ НЕДАВНИХ ИММИГРАНТОВ**

Глобализация и миграция населения представляют собой серьезные проблемы для систем медицинского здравоохранения стран развитого,

а иногда и развивающегося мира. С ростом урбанизации в развивающихся странах многие дети и члены их семей мигрируют в новую для себя городскую среду или же уезжают из дома без родителей с другими родственниками.

Затруднения в оказании помощи детям из национальных меньшинств и детям недавних иммигрантов могут оказаться новыми для специалистов ГТСД, и это может негативно повлиять на медицинскую помощь этим детям. Распознавание этих преград необходимо для оптимизации медицинской помощи. Новые способы их преодоления можно найти только при условии взаимодействия, сотрудничества и доверия между членами ГТСД и членами семьи. Более того, предполагаемый, а иногда и реальный доступ семей иммигрантов и меньшинств к медицинской помощи может отличаться от доступа, имеющегося у большинства населения.

Способность к восприятию этой ситуации и к пониманию различий требует культурной чувствительности, осторожного вмешательства и знания социальных обстоятельств семьи. Правильное лечение требует не только внимания к обычным медицинским потребностям, но также внимания к разнообразным и уникальным потребностям в поддержке, необходимой представителям национальных меньшинств и семьям иммигрантов для получения оптимальной медицинской помощи.

- Необходимо всегда, когда это необходимо, привлекать лицензированных переводчиков. Если нет лицензированного переводчика, оптимальным будет переводчик, не являющийся членом семьи. Ребенок или другой член семьи может привлекаться в качестве переводчика только в том случае, если нет других вариантов.
- Использование хорошо настроенных в культурном плане средств общения может помочь в коммуникации, консультировании, диетических рекомендациях и придании веры в лечение, а также в изменении предубеждений и негативных нездоровых представлений о СД. Примером таких средств общения могут быть материалы ЭтноМед ([www.ethnomed.org](http://www.ethnomed.org)).
- Поддержка в обеспечении доступа к лечению является существенным компонентом всеобъемлющей помощи при диабете. Поездка в клинику может быть затруднительна для детей из сельских районов, особенно в состояниях, требующих неотложной помощи. Очень важно создавать местные центры педиатрической диабетической помощи с тем, чтобы способствовать осуществлению стандартной помощи при диабете.
- Диетические стереотипы семей мигрантов могут быть очень необычными, но с ними надо ознакомиться, чтобы дать правиль-

- ный диетологический совет. Например, у выходцев из Южной Азии высокоуглеводная диета, многие из них вегетарианцы; и наоборот, люди, приехавшие из прибрежных районов, употребляют большое количество морепродуктов.
- Информация о культурных и религиозных представлениях семьи может быть критической при предоставлении помощи. Например, страх заражения, опасения относительно слабых перспектив женитьбы или получения работы, или стигма, связанная с хроническим заболеванием, могут отсрочить или изменить неотложное или необходимое повседневное лечение СД [33]. Стигматизация может привести к тому, что семья начинает держать факт диабета в секрете, а это может воспрепятствовать своевременному приему ребенком пищи или инсулина или, наоборот, может вынуждать его питаться неправильно, что может привести к гипогликемии или кетозу. Более того, секретность может воспрепятствовать оказанию адекватной помощи со стороны учителей, одноклассников, коллег в ситуациях крайней необходимости, как, например, в случае гипогликемии. Поощрение семей к тому, чтобы они делились своей ситуацией, по крайней мере с несколькими важными людьми, такими как учителя ребенка, или с ближайшим другом, может быть принципиально важным для получения помощи в обстоятельствах острой необходимости. Кроме того, просветительная работа в школе, куда ходит ребенок, может существенно снизить риск стигматизации. В некоторых местах в дискриминированном по половому признаку положении могут оказаться девочки и девушки. Это может затруднить для них постановку правильного диагноза и лечение.
  - Диабет может стать помехой в обучении и получении работы. В некоторых странах люди, болеющие диабетом, не имеют права занимать определенные должности на государственной службе. Образовательные учебные заведения, особенно если их студенты живут в общежитии, могут отказывать болеющим диабетом абитуриентам. Подобные ситуации могут приводить к росту зависимости от семьи вплоть до пожизненной в том, что касается покрытия расходов, связанных с лечением. В этом свете является особенно важным поощрять семью к просвещению ребенка по поводу его возможностей зарабатывать на жизнь, чтобы во взрослом возрасте лечение оставалось для него доступным. ГТСД должна стремиться быть осведомленной о случаях дискриминации, чтобы иметь возможность предотвратить ее. Общественная и политическая

помощь, взаимодействие профессионалов и групп поддержки могут быть необходимыми для борьбы с подобными случаями.

## **ВНИМАНИЕ К ГРАМОТНОСТИ (РОДИТЕЛЕЙ И РЕБЕНКА) И УМЕНИЮ СЧИТАТЬ**

Недостаточная грамотность или неумение как следует считать могут сильно осложнить просвещение в вопросах диабета и уход за пациентом. Даже относительно простые задания, такие как чтение и запись значений уровня сахара в крови или доз инсулина, могут оказаться сложными. Для того чтобы справляться с подобными ситуациями, можно разработать наглядные материалы. Можно использовать изобретательные техники, например, предлагать детям и родителям просто рисовать цифры, если не могут их написать, предоставлять маркированные разным цветом шприцы (использовать для этого цветную клейкую ленту), использовать цветную маркировку для обозначения нужной дозы инсулина в зависимости от близости уровня глюкозы к целевому показателю. Сходной проблемой может стать проблема языковых различий и диалектов, к примеру, образовательные и справочные материалы на местном языке могут отсутствовать.

## **КАЧЕСТВО, СТРУКТУРА, ПРОЦЕССЫ ПОМОЩИ И ЕЕ РЕЗУЛЬТАТЫ**

Центры помощи больным диабетом нуждаются в методах оценки качества предоставляемых услуг и результатов лечения. Улучшения в процессе помощи обычно предшествуют улучшению клинических результатов. Влияние изменений в структуре помощи на клинические результаты в педиатрической диабетической практике изучено меньше. Отслеживание релевантных результатов является существенным фактором процесса улучшения качества. Например, в Норвегии введение в действие системы соответствия результатов стандартам привело к существенным улучшениям в уходе за больными и в качестве скрининговых оценок. Слежение за соответствием ожиданиям в сочетании с совещаниями, посвященными качеству, и обсуждениями положительно влияет на результаты лечения на национальном уровне (снижение уровня гликированного гемоглобина HbA<sub>1c</sub> и уменьшение частоты тяжелой гипогликемии) [7]. Программы улучшения качества могут привести к более эффективному следованию рекомендуемым процессам оказания помощи, таким как частота определения уровня гликированного гемоглобина HbA<sub>1c</sub>, офтальмологический скрининг и

скрининг на почечную микроальбуминурию [34]. Следование рекомендациям по проведению скрининга на микроальбуминурию приводит к ранней диагностике аномальной экскреции альбумина, а лечение ингибиторами АПФ или блокаторами рецепторов ангиотензина приводит к обратному развитию этой аномалии с предполагаемым снижением риска нефропатии [35, 36]. Аналогично распознавание ранней фоновой ретинопатии дает возможность интенсификации и улучшения показателей гликемического контроля со снижением степени прогрессирования пролиферативной ретинопатии [37, 38].

Регулярный офтальмологический скрининг также помогает идентифицировать людей, которым требуется срочная офтальмологическая помощь для профилактики потери зрения. Влияние программ улучшения качества на уровень HbA1c недостаточно выяснено. Доступность данных о соответствии результатов стандартам, предоставляемых всеми диабетическими педиатрическими центрами, как это делалось, например, в Швеции на протяжении последних 10 лет, может помочь определить лучшие виды практик и привести к улучшению гликемического контроля [39, 48, 49].

Хотя считается, что уровень гликемического контроля, который необходим для оптимального снижения риска долговременных осложнений, соответствует HbA1c примерно 7–8%, данные многоцентрового исследования группы «Гвидор» показали, что в большинстве центров невозможно достичь среднего уровня HbA1c менее 7,5% у большинства детей и особенно у подростков [40].

Эти данные были недавно подтверждены участниками исследования, проводимого Организацией исследований диабета среди молодежи (SEARCH) и Сводной базой данных больных с СД1 (*T1D Exchange Registry*) в США [50, 51]. Более низкий уровень HbA1c, достигаемый за счет более частых случаев гипогликемии, не может быть желательным. Соответственно уровни HbA1c следует рассматривать вместе с данными СКГК. В тех случаях, когда показатели HbA1c и самостоятельных измерений сахара в крови существенно разнятся и если самостоятельные измерения верны, стоит подозревать наличие гемоглобинопатии или другой патологии, влияющей на уровень HbA1c. Для сопоставления со стандартами из бумажных и компьютерных источников должна быть собрана необходимая и качественная информация. Изменения должны анализироваться с интервалом 3–12 мес. Это поможет замечать улучшения или ухудшения, происходящие с течением времени. Стандартизованные формы для клинических данных, журналы учета, базы данных — все это должно способствовать усилиям, направленным на лечение. Для оценки данных по улучшению качества требу-

ются разумный учет данных и возможность анализировать статистику. В табл. 7.1 приведены примеры индикаторов как процесса помощи, так и клинических результатов, существенных для педиатрической помощи больным с диабетом [41].

Таблица 7.1

**Показатели качества, отражающие процесс и конечные исходы лечения сахарного диабета, особенно значимые для сахарного диабета в педиатрической практике (цитируется по [41])**

<b>Цель</b>	<b>Показатели качества</b>
Нормальный рост	Доля пациентов с ростом >3-го перцентиля (скорректированный в соответствии со средним ростом родителей)
Нормальное физическое развитие	Средний ИМТ у детей с СД по сравнению с детьми без СД
Нормальное пубертатное развитие	Доля пациентов с ИМТ >10-го и <85-го перцентиля. Средний возраст менархе у девочек
Гликемический контроль	Средний уровень HbA1 у всех пациентов и по каждой возрастной группе
Низкий уровень острых осложнений	Частота встречаемости тяжелой гипогликемии у всех пациентов и по каждой возрастной группе. Частота госпитализаций вследствие ДКА после начала СД
Профилактика микроангиопатических осложнений	Доля пациентов, прошедших офтальмологическое обследование в течение прошедшего года. Доля пациентов с альбуминурией, определенной в прошедшем году. Доля пациентов с длительностью СД более 5 лет с диабетической ретинопатией. Доля пациентов с длительностью СД более 5 лет с диабетической нефропатией. Доля пациентов с персистирующей микроальбуминурией, не получающих ингибиторы АПФ (или других способов лечения микроальбуминурии)
Профилактика сердечно-сосудистых осложнений	Доля пациентов, для которых имеются данные об уровне липидов за последний год. Доля пациентов с доступными записями показателей АД за последний год. Доля пациентов с артериальной гипертензией. Доля пациентов с гиперлипидемией. Доля пациентов с артериальной гипертензией, получающих антигипертензивную терапию. Доля пациентов с гиперлипидемией, получающих препараты для снижения уровня липидов (липидоснижающие препараты)

Окончание табл. 7.1

Цель	Показатели качества
Интенсивная терапия	Доля пациентов на гибком режиме инсулинотерапии. Доля пациентов с инсулиновыми помпами. Частота мониторинга глюкозы
Мультидисциплинарная помощь	Доля пациентов, посещавших диетолога в течение последнего года. Доля пациентов, посетивших образовательные занятия, касающиеся диабета, в течение последнего года. Доля пациентов, проходивших психосоциальное обследование в прошлом году
Оптимальная социальная адаптация	Среднее число дней, проведенных в больнице. Среднее число пропущенных дней в школе из-за СД
Качество жизни пациентов с диабетом	QoL пациентов с СД. Доля пропущенных посещений врача
Количество посещений в год	Доля пациентов с тремя амбулаторными посещениями и более в год. Количество посещений на пациента в год и среднее и медианное число посещений на пациента в год

**Примечания:** ИМТ — индекс массы тела; HbA1c — гемоглобин A1c; QoL — качество жизни.

Маркеры структуры медицинской помощи:

- состав группы терапии СД;
- помещение, доступное для группы терапии и пациентов, включая ресурсы и место для проведения обучения и консультаций пациентов;
- доступность помощи (в том числе по телефону, круглосуточно, семь дней в неделю);
- проведение и документирование первичного и продолжающегося обучения пациентов в соответствии с имеющимися рекомендациями.

Сравнение результатов работы отдельных центров является важной составной частью улучшения качества работы. Центры могут сравнивать свои результаты (например, данные ежемесячных и годовых отчетов) с ожидаемыми показателями или с данными других центров. Консорциумы диабетических центров или исследовательских групп, согласившихся собирать и опубликовывать лонгитюдинальные исследования, такие как исследовательская группа «Гвидор» (*Hvidore Study Group*), Австрийская диабетическая инициатива по контролю за качеством DPV, исследователи группы SWEET, Британская сводная база данных (*UK Clinical Registry*),

Организация исследований диабета среди молодежи США (SEARCH) и Сводная база данных больных с диабетом 1-го типа в США (*T1D Exchange*), предоставили полезные для многих педиатрических диабетических центров данные о результатах [7, 13, 29, 50–55].

Результаты отдельных центров также публикуются, но систематических лонгитюдных данных у них меньше, чем у исследовательских групп. Опубликованные обобщенные многоцентровые исследования демонстрируют анализ некоторых процессов оказания помощи, которые могут повлиять на результаты. Но для определения лучших способов лечения по-прежнему требуются дополнительные исследования. Имеющиеся сводные данные позволят ГТСД определять способы помощи, которые помогут достичь лучших биологических показателей, обеспечивая качественную помощь детям по всему миру.

## **МЕДИЦИНСКАЯ ПОМОЩЬ ДЕТЯМ В ДРУГИХ МЕСТАХ**

### **ДЕТИ, БОЛЬНЫЕ ДИАБЕТОМ, В ШКОЛЕ**

40–50% своего времени, не считая сна, дети проводят в школе.

Медицинская помощь в школе является важной частью плана лечения СД.

В школе должны быть установлены правила, позволяющие ребенку носить/иметь измерительный прибор и инсулин и обеспечивающие место, где можно провести измерения и сделать инъекцию (например, непосредственно классная комната, медицинский кабинет и т.д.). Различные школьные занятия должны быть вписаны в план лечения (например, дополнительная активность в школе предполагает дополнительный перекус), но при этом сам план лечения меняться не должен. Ребенок имеет право равноправно участвовать во всех школьных занятиях, включая занятия на открытом воздухе и проводимые за пределами школы, а также получать помощь в лечении со стороны взрослых в школьное время (Е). При этом школьный персонал не должен разрешать ребенку использовать свою болезнь как способ манипулировать ситуацией.

- Школьный персонал должен быть подготовлен к тому, чтобы предоставлять или контролировать терапию, прописанную ГТСД. Это включает обеспечение доступа к еде для предотвращения потенциальной гипогликемии из-за активной игры или физической нагрузки, контроль за дозами инсулина и его получением через уколы или болюсами с помощью помпы. Школьные работники должны быть осведомлены о факторах, влияющих на уровни

сахара, такие как прием пищи и физическая активность, и должны уметь помочь определить дозу инсулина или быть готовыми немедленно связаться с родителями, если это необходимо. Для принятия решения или в случае возникновения urgentной ситуации у них должна быть контактная информация родителей или медработников.

- Школьный персонал должен поддерживать обеспечение медицинской помощи при СД и способствовать лечению СД в школьные часы.
- Тестировать ГК у маленьких детей и детей старшего возраста и подростков со свежевыявленным СД до тех пор, пока они не смогут делать это самостоятельно. Если ребенок пользуется измерителем глюкозы постоянного действия (ПМГ), школьный персонал должен пройти тренинг и получить конкретные инструкции, как реагировать на данные сенсора и когда производить замеры уровня глюкозы.
- Идентифицировать и уметь справляться с гипогликемией разной степени выраженности. Несмотря на то что большинство подростков могут справиться сами, им может потребоваться помощь в случае среднего или тяжелого приступа гипогликемии. В ходе недавней частной переписки с членами ISPAD большинство сочли приемлемой возможность ребенка получать глюкагон от школьных работников в случае острой необходимости. Соответственно все работники школы должны уметь распознавать симптомы гипогликемии, начинать лечение и понимать, когда нужно вызывать помощь и что делать в случае острой гипогликемии. Недавние исследования показали, что 75% детей с диабетом испытывали гипогликемию в школе. В этой ситуации требовалась помощь со стороны работников школы. Медианное значение случаев гипогликемии в школах в течение года равняется пяти [42]. Новые, более простые в употреблении формы глюкагона находятся сейчас в стадии разработки. Их появление позволит упростить применение глюкагона в школе и дома.

Большинство национальных диабетических ассоциаций и организаций предоставляют брошюры с рекомендациями по оказанию помощи в школах и программами для вспомогательного школьного персонала и семей по координации помощи больным диабетом в школе [43, 44]. Эти ресурсы доступны на веб-сайтах или на DVD, а также в печатном виде. В качестве примера могут служить издания ADA, программа «Безопасная школа», оснащенная образовательной слайд-презентацией, созданной специально для школьного персонала ([www.diabetes.org/schooltraining](http://www.diabetes.org/schooltraining)), или публикация Австралийского диабетического

ческого совета «Помощь ученикам с диабетом в школьных условиях» ([www.diabeteskidsandteens.com.au/teachers\\_and\\_schools](http://www.diabeteskidsandteens.com.au/teachers_and_schools)). Однако отчеты показывают, что, несмотря на то что работники школы становятся более осведомленными о сложных требованиях к уходу за детьми с диабетом, многие из них по-прежнему опасаются ответственности, связанной с оказанием помощи больным диабетом [45, 46].

## **ДЕТИ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ В ЛАГЕРЯХ ОТДЫХА**

Многие местные и национальные диабетологические организации открывают лагеря отдыха для детей с СД, выездные или городские, и примерно 15 000–20 000 детей во всем мире ежегодно проводят время в таких лагерях [46].

В лагерях для детей с СД обычно работают профессионалы и добровольцы, которые проходят специальный тренинг. Лагеря для людей с СД дают возможность детям и подросткам наслаждаться опытом пребывания в лагере отдыха в безопасной обстановке, в месте, где у всех или почти у всех есть СД. Для многих детей это возможность встретиться с другими детьми с СД и научиться правильно следить за своим заболеванием [47–51]. Опыт лагерей отдыха для людей с СД помогает многим детям научиться самостоятельно вести свой СД в условиях лагеря, и в дальнейшем они могут посещать и другие лагеря по выбору или наслаждаться безопасным отдыхом в лагере вместе со своей семьей. Сертифицированные лагеря отдыха со специализацией в области лечения СД можно найти в интернете.

У многих национальных организаций есть положения или руководства по терапии СД в условиях лагерей для детей с СД. Эти данные должны быть предметом изучения медицинскими директорами лагерей на предмет соответствия национальным стандартам терапии [46].

Требования к лагерям, специализирующимся на помощи детям с СД:

- должны иметь адекватный задачам обслуживающий персонал, прошедший тренинг по терапии детей с СД (Е);
- иметь достаточное количество инсулина для удовлетворения потребностей детей;
- персонал должен обладать знаниями о подборе дозы инсулина с учетом повышения уровня физической активности, характерного для лагерей отдыха;
- понимание персоналом того, как изменять установки на помпах и обслуживать их, если они используются в лагере отдыха;
- возможность проводить измерение содержания ГК, содержания кетонов в моче и крови, а также адекватные условия для оказания неотложной помощи;

- весь персонал должен быть обучен распознаванию гипогликемии и обращению с ней;
- медицинский персонал должен быть обучен выявлению и лечению ранних признаков кетоацидоза и пониманию того, когда необходимо обращаться в медицинские подразделения.
- как минимум один представитель персонала должен быть ознакомлен с принципами медицинского питания, содержания углеводов в потребляемой пище и принципами подбора дозы инсулина с учетом переменного содержания углеводов в пище;
- должен быть план ведения журнала показателей ГК и дозы инсулина для каждого участника лагеря. Обычной практикой является передача родителям или опекунам (попечителям) копий этих записей в конце лагерной смены.

В большинстве лагерей отдыха проводится обучение по вопросам СД в виде запланированных формальных сессий, или же чаще участникам предоставляется возможность обучения на практике или на показательных моментах и обсуждения один на один или в группе вопросов, касающихся лечения и его результатов. Персонал лагеря должен понимать, что первичной целью лагеря отдыха является обеспечение приятного отдыха для каждого ребенка в безопасных условиях [57, 58].

Другие виды активности за пределами клиники, в которых может участвовать ГТСД:

- локальные (и национальные) группы поддержки;
- повышение квалификации (например, курсы помповой инсулинотерапии для продвинутых пользователей или курсы использования приборов ПМГ);
- ресурсы (информационные листовки/книги, оборудование, информационные веб-сайты и т.д.);
- игры по вопросам питания, эксперименты, инновации;
- группы обсуждения, дни физической активности, экскурсии, лекции, праздники, лагеря и т.д.

## **ЗАТРАТЫ НА ЛЕЧЕНИЕ И АНАЛИЗ ИХ ЭФФЕКТИВНОСТИ**

Анализ затрат на оказание медицинской помощи имеет большое значение при создании соответствующих рекомендаций и принятии решений по политике в области здравоохранения [59]. Точных данных немного, но вполне очевидно, что регулярное измерение уровня сахара в домашних условиях очень экономично. Помощь, оказываемая в неотложном отделении, или кратковременное пребывание в больнице в связи с гипогликемией или кетоацидозом будет стоить дороже, чем

несколько недель измерений уровня глюкозы или содержания кетонов в крови [60]. Большинство исследований на эту тему малы и не включают долговременные оценки стоимости лечения [61, 62]. Более того, безопасное, интенсивное ведение диабета, направленное на поддержание гликемии на уровне, близком к нормальному, невозможно без частого измерения уровня глюкозы. В течение последних 10 лет с введением аналогов инсулина, ростом использования инсулиновых помп и увеличением частоты измерения ГК стоимость лечения диабета сильно возросла. По мере расширения использования технологии постоянного измерения стоимость лечения продолжит расти. Личные расходы на лечение диабета в разных местах мира сильно варьируют, причем в некоторых из них стоимость непомерно высока, а в других расходы покрываются государством или частными страховыми компаниями. Независимо от источника оплаты лечения информация о стоимости должна быть доступной для принятия решений о лечении.

Страны и системы здравоохранения по-разному приспосабливаются к растущей стоимости лечения диабета. Некоторые страны или системы страхования уже ограничили использование новых аналогов инсулина или новых технологий или рассматривают такую возможность, с тем чтобы пациенты, выбирающие новые формы терапии, оплачивали до 100% стоимости лечения.

- Сегодня аналоги инсулина (кратко- и долгосрочного действия) в 1,3–8 раз дороже по сравнению с обычным человеческим рекомбинантным инсулином или НПХ-инсулином. Однако и кратко-, и долгосрочный аналоги снижают частоту легкой и умеренной гипогликемии. Нужно оценить краткосрочные расходы и понять, позволяют ли устойчивые преимущества уменьшить расходы на протяжении жизни, принимая во внимание качество жизни, возможность осложнений и ожидаемую продолжительность жизни.
- На сегодняшний день не хватает информации, позволяющей оценить режимы использования современных аналогов инсулина, используя периодический капиллярный мониторинг ГК среди обеспеченных слоев общества по критерию стоимости на протяжении времени лечения или рассчитать соотношение стоимости и выгоды на протяжении всей жизни [52, 53].
- Отчеты свидетельствуют, что базальная болюсная терапия и с недавних пор помповая инсулинотерапия дают лучшие долгосрочные результаты и сокращают долгосрочные расходы [сравнивая пожизненные многократные в течение дня (МД I) инъекции НПХ-инсулина в качестве базального и помповую инсулинотерапию] [54, 55].

- В настоящее время проводятся исследования преимуществ постоянного мониторинга уровня ГК. Далее исследования идут к анализу использования систем замкнутого цикла (*closed loop systems*) для улучшения показателей здоровья у молодых людей с диабетом [56]. Отмечается стремительный рост данных, касающихся использования в педиатрии ранних форм систем замкнутого цикла (*closed loop systems*) с функцией приостановки при низком уровне глюкозы и внедрения более совершенных систем замкнутого цикла [63–67].

## ОБЩИЙ АНАЛИЗ ЗАТРАТ, СВЯЗАННЫХ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ

Было четко показано, что на взрослых СД ложится тяжелым экономическим бременем [57], при этом информации о затратах на СД у детей и подростков явно недостаточно, особенно если речь идет о СД2 (см. главу 3 «Сахарный диабет 2-го типа у детей и подростков»). Такая информация является критической при оценке экономического бремени заболевания и оценке экономической эффективности профилактики СД и программ контроля в этой популяции. Результаты недавнего популяционного исследования, проведенного в Швеции, показали, что по сравнению с популяцией без СД прямые медицинские затраты на детей с СД1 в возрасте 0–14 лет были в 7,7 раза больше. Эти затраты включали затраты на здравоохранение в системе первичной медицинской помощи, помощь в стационаре и поликлинике и предписанные врачом лекарственные препараты. Дополнительные расходы на человека с СД в педиатрии составили 3930 евро [58].

Необходимы дополнительные данные по затратам на помощь детям с СД1 и СД2, а также более экономически выгодные подходы к оказанию медицинской помощи. Кроме того, не хватает данных об эффекте применения различных моделей и практик лечения в долгосрочном плане. Эти данные являются существенными для принятия решений в сфере здравоохранения. В заключение стоит отметить, что, по мере того как меры по предотвращению долгосрочных осложнений будут помогать сокращать грядущие расходы на лечение и улучшать благополучие детей, дети с диабетом по возможности должны получать самое эффективное, доступное на сегодняшний день лечение.

## КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Shobhana R, Rama Rao P, Lavanya A et al. Costs incurred by families having type 1 diabetes in a developing country – a study from Southern India. *Diabetes Res Clin Pract* 2002; 55: 45–48.
2. Elrayah H, Eltom M, Bedri A, Belal A, Rosling H, Ostenson CG. Economic burden on families of childhood type 1 diabetes in urban Sudan. *Diabetes Res Clin Pract* 2005; 70:159–165.
3. Virmani A. Safe disposal of used sharp objects. *Indian Pediatr* 2008; 46: 539–540.
4. Garvey KC, Wolpert HA, Rhodes ET et al. Health care transition in patients with type 1 diabetes: young adult experiences and relationship to glycemic control. *Diabetes Care* 2012; 35: 1716–1722.
5. Channon S, Smith V, Alcolado J, Gregory JW. Current methods of transfer of young people with type 1 diabetes to adult services. *DiabetMed* 2003; 20: 1034.
6. Bryden KS, Dunger DB, Mayou RA, Peveler RC, Neil HA. Poor prognosis of young adults with type 1 diabetes: a longitudinal study. 2003; 26: 1052–1057.
7. Margeisdottir HD, Larsen JR, Kummernes SJ, Brunborg C, Dahl-Jorgensen K. The establishment of a new national network leads to quality improvement in childhood diabetes: implementation of the ISPAD Guidelines. *Pediatr Diabetes* 2010; 11: 88–95.
8. Institute of Medicine. *Crossing the Quality Chasm: A New Health System for the 21st Century*. Washington, DC: The National Academies Press, 2001.
9. American Diabetes Association Clinical Practice Recommendations. *Diabetes Care* 2014; 37 (Suppl 1): 50–59.
10. The DCCT Research group. Diabetes Control and Complications Trial (DCCT): results of feasibility study. The DCCT Research Group. *Diabetes Care* 1987; 10: 1–19.
11. Valenzuela JM, La Greca AM, Hsin O, Taylor C, Delamater AM. Prescribed regimen intensity in diverse youth with type 1 diabetes: role of family and provider perceptions. *Pediatr Diabetes* 2011; 12: 696–703.
12. Blackman SM, Raghinaru D, Adi S et al. Insulin pump use in young children in the T1D Exchange clinic registry is associated with lower hemoglobin A1c levels than injection therapy. *Pediatr Diabetes* 2014. doi: 10.1111/pedi.12121, [Epub ahead of print].
13. Pihoker C, Badaru A, Anderson A et al. Insulin regimens and clinical outcomes in a type 1 diabetes cohort, the SEARCH study. *Diabetes Care* 2013; 2013: 1.
14. Icks A, Razum O, Bachle C et al. Lower frequency of insulin pump treatment in children of Turkish background with type 1 diabetes: analysis of 21497 patients in Germany. *Diabetes Technol Ther* 2012; 14: 1105–1109.
15. Swift PG, Skinner TC, de Beaufort CE et al. Target setting in intensive insulin management is associated with metabolic control: the Hvidovre childhood diabetes study group centre differences study 2005. *Pediatr Diabetes* 2005; 11: 271–279.
16. de Beaufort C, Vazeou A, Sumnik Z et al. Harmonize care to optimize outcome in children and adolescents with diabetes mellitus: treatment recommendations in Europe. *Pediatr Diabetes* 2012; 13 (Suppl 16): 15–19.

17. Pinsker JE, Nguyen C, Young S, Fredericks GJ, Chan D. A pilot project for improving diabetes outcomes using a website: the Pediatric Diabetes education Portal. *J Telemed Telecare* 2011; 17: 226–230.
18. Izquierdo R, Morin PC, Bratt K, Moreau Z et al. School-centered telemedicine for children with type 1 diabetes mellitus. *J Pediatr* 2009; 155: 374–379.
19. Vimalavathini R, Gitanjali B. Effect of temperature on the potency and pharmacological action of insulin. *Indian J Med Res* 2009; 130: 166–169.
20. Al Shaibi K, Falata W, Sayes N et al. Storing insulin in a clay pot in the desert causes no loss of activity: a preliminary report. *Annals of Saudi medicine* 1999; 19: 547–549.
21. Eng DS, Lee J. The promise and peril of mobile health applications for diabetes and endocrinology. *Pediatr Diabetes* 2013; 14: 231–238.
22. Frank M. Factors associated with non-compliance with a medical follow-up regimen after discharge from a pediatric diabetes clinic. *Can J Diabetes* 1996; 20: 13–20.
23. Pacaud D, McConnell B, Huot C, Aebi C, Yale J. Transition from pediatric care to adult care for insulin-independent diabetes patients. *Can J Diabetes* 1996; 20: 14–20.
24. Pacaud D, Yale JF, Stephure D, Dele-Davies H. Problems in transition from pediatric care to adult care for individuals with diabetes. *Can J Diabetes* 2005; 29: 13–18.
25. Kipps S, Bahu T, Ong K et al. Current methods of transfer of young people with type 1 diabetes to adult services. *Diabet Med* 2002; 19: 649–654.
26. Busse FP, Hiermann P, Galler A et al. Evaluation of patients' opinion and metabolic control after transfer of young adults with type 1 diabetes from a pediatric diabetes clinic to adult care. *Horm Res* 2007; 67: 132–138.
27. Van Walleghem N, Macdonald CA, Dean HJ. Evaluation of a systems navigator model for transition from pediatric to adult care for young adults with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2008; 31: 1529–1530.
28. Nakhla M, Daneman D, To T, Paradis G, Guttmann A. Transition to adult care for youths with diabetes mellitus: findings from a Universal Health Care System. *Pediatrics* 2009; 124: e1134–e1141. doi: 10.1542/peds.2009-0041, [Epub 2009 Nov 23].
29. Sparud-Lundin C, Ohrn I, Danielson E, Forsander G. Glycaemic control and diabetes care utilization in young adults with type 1 diabetes. *Diabet Med* 2008; 25: 968–973.
30. Dovey-Pearce G, Hurrell R, May C, Walker C, Doherty Y. Young adults' (16–25 years) suggestions for providing developmentally appropriate diabetes services: a qualitative study. *Health Soc Care Community* 2005; 13: 409–419.
31. Lotstein DS, Seid M, Klingensmith Get al. Transition from pediatric to adult care for youth diagnosed with type 1 diabetes in adolescence. *Pediatrics* 2013; 131: e1062–e1070.
32. Jacobson AM, Hauser ST, Willett J, Wolfsdorf JI, Herman L. Consequences of irregular versus continuous medical follow-up in children and adolescents with insulin-dependent diabetes mellitus. *J Pediatr* 1997; 131: 727–733.
33. Bryden KS, Peveler RC, Stein A, Neil A, Mayou RA, Dunger DB. Clinical and psychological course of diabetes from adolescence to young adulthood: a longitudinal cohort study. *Diabetes Care* 2001; 24: 1536–1540.

34. Wills CJ, Scott A, Swift PG, Davies MJ, Mackie AD, Mansell P. Retrospective review of care and outcomes in young adults with type 1 diabetes. *BMJ* 2003; 327: 260–261.
35. Laing SP, Jones ME, Swerdlow AJ, Burden AC, Gatling W. Psychosocial and socioeconomic risk factors for premature death in young people with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2005; 28: 1618–1623.
36. Blum RW, Garell D, Hodgman CH et al. Transition from child-centered to adult health-care systems for adolescents with chronic conditions. A position paper of the Society for Adolescent Medicine. *J Adolesc Health* 1993; 14: 570–576.
37. Peters A, Laffel L. Diabetes care for emerging adults: recommendations for transition from pediatric to adult diabetes care systems: a position statement of the American Diabetes Association, with representation by the American College of Osteopathic Family Physicians, the American Academy of Pediatrics, the American Association of Clinical Endocrinologists, the American Osteopathic Association, the Centers for Disease Control and Prevention, Children with Diabetes, The Endocrine Society, the International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes, Juvenile Diabetes Research Foundation International, the National Diabetes Education Program, and the Pediatric Endocrine Society (formerly Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society). *Diabetes Care* 2011; 34: 2477–2485.
38. Pacaud D, Yale JF. Exploring a black hole: Transition from paediatric to adult care services for youth with diabetes. *Pediatr Child Health* 2005; 10: 31–34.
39. Helgeson VS, Reynolds KA, Snyder PR et al. Characterizing the transition from paediatric to adult care among emerging adults with type 1 diabetes. *Diabet Med* 2013; 30: 610–615.
40. Weissberg-Benchell J, Wolpert H, Anderson BJ. Transitioning from pediatric to adult care: a new approach to the post-adolescent young person with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2007; 30: 2441–2446.
41. Cadario F, Prodham F, Bellone S et al. Transition process of patients with type 1 diabetes (T1DM) from paediatric to the adult health care service: a hospital-based approach. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2009; 71: 346–350.
42. Lundin CS, Ohrn I, Danielson E. From multidimensional support to decreasing visibility: a field study on care culture in paediatric and adult diabetes outpatient clinics. *Int J Nurs Stud* 2008; 45: 180–190.
43. Holmes-Walker DJ, Llewellyn AC, Farrell K. A transition care programme which improves diabetes control and reduces hospital admission rates in young adults with type 1 diabetes aged 15–25 years. *Diabet Med* 2007; 24: 764–769.
44. Jones SE, Hamilton S. The missing link: paediatric to adult transition in diabetes services. *Br J Nurs* 2008; 17: 842–847.
45. Vanelli M, Caronna S, Adinolfi B, Chiari G, Gugliotta M, Arsenio L. Effectiveness of an uninterrupted procedure to transfer adolescents with type 1 diabetes from the Paediatric to the Adult Clinic held in the same hospital: eight-year experience with the Parma protocol. *Diabetes Nutr Metab* 2004; 17: 304–308.
46. Eiser C, Flynn M, Green E et al. Coming of age with diabetes: patients' views of a clinic for under-25 year olds. *Diabet Med* 1993; 10: 285–289.

47. Carson W. Adolescence to adulthood: how to keep adolescents in the system. *J Diabetes Nurs* 2007; 7: 24–27.
48. Samuelsson U. Data from the Swedish National Paediatric Diabetes Registry (SWEDIABKIDS). 2012.
49. Hanberger L, Samuelsson U, Lindblad B, Ludvigsson J. A1C in children and adolescents with diabetes in relation to certain clinical parameters: the Swedish Childhood Diabetes Registry SWEDIABKIDS. *Diabetes Care* 2008; 31: 927–929.
50. Wood JR, Miller KM, Maahs DM et al. Most youth with type 1 diabetes in the T1D Exchange Clinic Registry do not meet American Diabetes Association or International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes clinical guidelines. *Diabetes Care* 2013; 36: 2035–2037.
51. Petitti DB, Klingensmith GJ, Bell RA et al. Glycemic control in youth with diabetes: the SEARCH for diabetes in Youth Study. *J Pediatr* 2009; 155: 668–672 e1-3.
52. Gerstl EM, Rabl W, Rosenbauer J et al. Metabolic control as reflected by HbA1c in children, adolescents and young adults with type-1 diabetes mellitus: combined longitudinal analysis including 27,035 patients from 207 centers in Germany and Austria during the last decade. *Eur J Pediatr* 2008; 167: 447–453.
53. Craig ME, Twigg SM, Donaghue KC et al. Technical Report: Guidelines for Type 1 Diabetes. Australian Government Department of Health and Ageing; Canberra, 2011.
54. Mortensen HB, Hougaard P. International perspectives in childhood and adolescent diabetes: a review. The Hvidore Study Group on Childhood Diabetes. *J Pediatr Endocrinol Metab* 1997; 10: 261–264.
55. Mortensen HB, Robertson KJ, Aanstoot HJ et al. Insulin management and metabolic control of type 1 diabetes mellitus in childhood and adolescence in 18 countries. Hvidore Study Group on Childhood Diabetes. *Diabet Med* 1998; 15: 752–759.
56. Abdel Gawwad ES. Teachers and management practices about diabetes care in Riyadh's schools. *J Egypt Public Health Assoc* 2008; 83: 206–222.
57. Maslow GR, Lobato D. Diabetes summer camps: history, safety and outcomes. *Pediatr Diabetes* 2009; 10: 278–288.
58. Viklund GE, Rudberg S, Wikblad KF. Teenagers with diabetes: self-management education and training on a big schooner. *Int J Nurs Pract* 2007; 13: 385–392.
59. Lee JM, Ruedy K, O'grady MJ et al. Health utilities for children and adults with type 1 diabetes. *Med Care* 2011; 49: 924–931.
60. Petkova E, Petkova V, Konstantinova M, Petrova G. Economic evaluation of continuous subcutaneous insulin infusion for children with diabetes – a pilot study: CSII application for children – economic evaluation. *BMC Pediatr* 2013; 13.
61. Huang ES, O'Grady M, Basu A et al. The costeffectiveness of continuous glucose monitoring in type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2010; 33: 1269–1274.
62. Pickup JC. The evidence base for diabetes technology: appropriate and inappropriate meta-analysis. *J Diabetes Sci Technol* 2013; 7: 1567–1574.
63. Danne T, Kordonouri O, Holder Met al. Prevention of hypoglycemia by using low glucose suspend function in sensor-augmented pump therapy. *Diabetes Technol Ther* 2011; 13: 1129–1134.

64. Phillip M, Danne T, Shalitin S et al. Use of continuous glucose monitoring in children and adolescents. *Pediatr Diabetes* 2012; 13: 215–228.
65. Phillip M, Battelino T, Atlas E et al. Nocturnal glucose control with an artificial pancreas at a diabetes camp. *N Engl J Med* 2013; 368: 824–833.
66. Tamborlane WV. Closed-loop insulin delivery: we're “virtually” there. *Diabetes Technol Ther* 2012; 14: 203–204.
67. Mauseth R, Hirsch IB, Bollyky J et al. Use of a “fuzzy logic” controller in a closed-loop artificial pancreas. *Diabetes Technol Ther* 2013; 15: 628–633.
68. Ministry of Health. Health and Health Related Indicators. 2011. 12.
69. Virmani A, Ushabala P, Rao PV. Diabetes mortality in a tertiary referral hospital in India. *Lancet* 1990; 2: 1341.
70. Bereket FEG. Prevalence of diabetic ketoacidosis in newly diagnosed diabetes mellitus pediatrics patients in Tikur Anbessa Specialized Hospital. *Ethiop J Pediatr Child Health* 2008; 4: 5–8.
71. Ethiopia Demography and Health Survey. Education Attainment. 26–30.

## ОЦЕНКА И МОНИТОРИНГ КОНТРОЛЯ ГЛИКЕМИИ У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ

---

Rewers M.J., Pillay K., de Beaufort C., Craig M.E., Hanas R., Acerini C.L., Maahs D.M. Assessment and monitoring of glycemic control in children and adolescents with diabetes. *Pediatric Diabetes* 2014; 15 (Suppl. 20): 102–114.

**Marian J Rewers<sup>a</sup>, Kuben Pillay<sup>b</sup>, Carine de Beaufort<sup>c</sup>, Maria E Craig<sup>d</sup>, Ragnar Hanas<sup>e</sup>, Carlo L Acerini<sup>f</sup> and David M Maahs<sup>a</sup>**

<sup>a</sup>Barbara Davis Center, University of Colorado Denver, Aurora, CO, USA; <sup>b</sup>Westville Hospital, Durban, South Africa; <sup>c</sup>DECCP, Clinique Pediatrique/CHL, Luxembourg, Luxembourg; <sup>d</sup>Institute of Endocrinology and Diabetes, Westmead, Australia; <sup>e</sup>Department of Pediatrics, Uddevalla Hospital, Uddevalla, Sweden and <sup>f</sup>Department of Pediatrics, University of Cambridge, Cambridge, UK

Ключевые слова: диабет – контроль гликемии – ISPAD – педиатрические

Ответственный автор:

Marian J Rewers, MD, PhD,  
Barbara Davis Center for Childhood Diabetes,  
1775 Aurora Court, A140, Aurora, CO 80045-6511,  
USA.  
Tel: 303 724 6838;  
fax: 303 724 6779;  
e-mail: marian.rewers@ucdenver.edu

Редакторы «Консенсуса ISPAD по клинической практике» 2014 г. (ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2014 Compendium): Carlo Acerini, Carine de Beaufort, Maria Craig, David Maahs, Ragnar Hanas.

Эта статья – глава из «Консенсуса ISPAD по клинической практике» 2014 г. Полный текст «Консенсуса...» можно бесплатно скачать на сайте: [www.ispad.org](http://www.ispad.org). Система уровней достоверности доказательств идентична системе, используемой Американской диабетологической ассоциацией. См. стр. 3 в *Pediatric Diabetes* 2014; 15 (Suppl. 20): 1–3.

## АННОТАЦИЯ И РЕКОМЕНДАЦИИ

Мониторинг гликемического контроля включает ежедневные измерения уровня глюкозы в домашних условиях наряду с периодическим мониторингом показателей гликемии в целом. Цели мониторинга гликемического контроля следующие:

- Точно и достоверно оценить уровень гликемического контроля, достигаемого каждым пациентом, чтобы обеспечить достижение гликемических целей (А) [1, 2].
- Помочь предотвратить развитие острых осложнений в виде гипогликемии, ДКА и хронических микро- и макроангиопатических осложнений (А).
- Свести к минимуму эффекты гипогликемии (А) и гипергликемии (В, С) на когнитивную функцию и настроение.
- Понять параметры, влияющие на контроль гликемии у индивидов, в специфических группах пациентов и у пациентов различных центров, для сравнения с заявленными стандартами, с тем чтобы улучшить терапию и педиатрический уход (В, С) [4].

## РЕКОМЕНДАЦИИ

- СКГК является важным инструментом оптимального ухода за детьми и подростками с диабетом. Он должен быть доступен для детей во всех случаях, когда это позволяют финансовые средства (А).
- СКГК должен быть рекомендован к использованию с оптимальной для контроля за диабетом частотой, обычно 4–6 раз в день, так как частота СКГК коррелирует с гликемическим контролем (В, С).
- Мониторинг содержания ГК является дорогостоящей процедурой. Во многих странах его стоимость в сравнении со стоимостью жизни может ограничивать его применение или делать его недоступным. Тем не менее все центры, оказывающие помощь молодым людям с диабетом, должны отстаивать перед своими странами, правительствами и системами здравоохранения необходимость обеспечения детей и подростков адекватными средствами мониторинга (Е).
- Должно быть признано, что без точного мониторинга существенно повышаются риски острых кризисов, долгосрочных сосудистых и других вредных осложнений, ведущих к высокому уровню затрат на здравоохранение и повышению показателей инвалидности (А).
- Становятся более доступными приборы ПМГ. Это может принести особую пользу тем, кто нечувствителен к гипогликемии:

- прибор подает сигнал, когда значения глюкозы опускаются за пределы установленного уровня или в случае быстрого снижения уровня глюкозы (А).
- Тесты на кетоны должны быть доступны и регулярно проводиться (А):
    - во время болезни, особенно сопровождающейся болями в области живота, рвотой, сонливостью или учащенным дыханием;
    - при стойких уровнях ГК более 14 ммоль/л (250 мг/дл).
  - Данные мониторинга ГК должны использоваться не в качестве вывода, а в качестве показателя, важного для обсуждения причин вариабельности и стратегий для улучшения гликемического контроля (Е).
  - Данные измерений должны подвергаться частому анализу в домашних условиях с тем, чтобы выявлять типичные паттерны уровней гликемии и реагировать на них изменениями в уходе, необходимыми для успешного интенсивного лечения диабета (Е).
  - В некоторых случаях, особенно когда речь идет о подростках, ведение записей, отражающих данные ГК-мониторинга, является непростой задачей. Если семья умеет загружать данные мониторинга ГК для дальнейшего обращения к ним в компьютер, это может заменить записи от руки. К сожалению, такой способ ведения учета может лишить ежедневные записи детальности (Е).
  - Центры, обеспечивающие помощь молодым людям с диабетом, должны иметь специализированные кабинеты для измерения гликированного гемоглобина (HbA1c) (В, С).
  - Частота замеров HbA1c зависит от местных ресурсов. Минимальная рекомендуемая частота измерений составляет 4 раза в год (В, С).
  - Рекомендуемое целевое значение HbA1c для всех возрастных групп составляет менее 7,5% (В).
  - Во всех возрастных группах следует стремиться к минимизации количества случаев тяжелой гипогликемии и сведению на нет случаев гипогликемической нечувствительности (В).
  - Если гипогликемическая нечувствительность имеет место, гликемические цели следует повышать до тех пор, пока гликемическая чувствительность не восстановится (В).

## ОБЩИЕ ПРИНЦИПЫ КОНТРОЛЯ ГЛИКЕМИИ

Оценка состояния контроля гликемии в определенный момент времени лучше всего достигается при самоконтроле уровня глюкозы в крови (СКГК), так как он позволяет оценить наличие гипергликемии

и гипогликемии для оптимизации стратегии терапии, а также для того, чтобы избежать выхода показателей уровня глюкозы за определенные пределы.

Становясь доступным все большему количеству пациентов, ПМГ дает возможность более всеобъемлющего мониторинга в режиме реального времени, что в ближайшем будущем, возможно, станет стандартом.

HbA1c является единственным показателем контроля гликемии, для которого существует надежная база данных результатов. Повышение уровня HbA1c предопределяет долговременные микро- и макроангиопатические осложнения [1, 2] (A).

DCCT и схожие исследования представляют явные доказательства того, что и у взрослых, и у подростков более качественный контроль за обменом веществ, выражаемый в меньших значениях уровня HbA1c, связан с меньшим количеством или отсроченным проявлением микроангиопатических осложнений [1, 2, 5–7]. В исследовании DCCT 96% эффекта терапии на риск осложнений в группе пациентов объяснялись изменениями HbA1c, хотя при этом общий эффект интенсивной терапии отвечал менее чем за 7% вариаций в степени риска.

Эффект интенсивной терапии на осложнения [8] может быть связан и с другими механизмами прямо или опосредованно, через взаимодействие с HbA1c. HbA1c имеет свои ограничения как мера гликемического контроля, т.е. среднего уровня ГК. В исследовании DCCT HbA1c, равный 7%, соответствовал более высокому среднему уровню ГК (при определении 7 раз в сутки), равному 192 мг/дл (10,7 ммоль/л), у пациентов на традиционной терапии по сравнению с 163 мг/дл (9 ммоль/л) в группе интенсивной терапии [6]. Сходные различия между измерениями ГК и HbA1c отмечались в исследовании, где рассчитывали среднее значение данных ГК за период 3 мес, полученных с помощью мониторинга, близкого к постоянному ( $\geq 4$  дней в неделю) [9]. Проявлялась существенная индивидуальная вариабельность со средними значениями концентрации глюкозы на сенсоре от 128 до 187 мг/дл при HbA1c 6,9–7,1%. Эти данные свидетельствуют о том, что предполагаемые средние значения концентрации глюкозы, рассчитанные на основании измеренных значений HbA1c, должны использоваться с осторожностью.

HbA1c может быть одним из нескольких параметров оценки и достижения оптимального гликемического контроля наряду с данными о гипогликемии, типом лечения, возрастом пациента и качеством жизни.

Частый и точный мониторинг ГК и сопутствующий оптимальный подбор дозы инсулина в соответствии с потреблением углеводов и

физической активностью необходимы для достижения и поддержания оптимального метаболического контроля.

И, наконец, данные динамических исследований DCCT указывают на то, что 5–7 лет плохого гликемического контроля, даже в подростковом или юношеском возрасте, приводят к повышению риска микро- и макроангиопатических осложнений в последующие 6–10 лет [7, 10–13]. Эти данные поддерживают рекомендации, свидетельствующие о том, что надо стараться достичь максимально приближенного к норме уровня HbA1c. Полный обзор эффектов гипогликемии представлен в главе 12 «Оценка и ведение гипогликемии у детей и подростков с сахарным диабетом». Исторически низкие уровни HbA1c ассоциировались с увеличением количества эпизодов тяжелой гипогликемии [1, 2], но более недавние исследования гипогликемии у молодежи в эпоху помп и многократных ежедневных инъекций (МЕИ) свидетельствуют о том, что этот фактор не является более таким значимым фактором риска, как это было раньше [14–17]. Тяжелая гипогликемия является значимой причиной заболеваемости и в редких случаях смертности у молодых людей с СД1 [18–21]. Исследование ожидаемых осложнений, проведенное EURODIAB, оценивало взаимоотношение между значениями HbA1c и смертности от всех возможных причин на временном отрезке 7 лет среди 2764 европейских пациентов с диабетом 1-го типа в возрасте 15–60 лет. Риск смертности увеличивался при низких и высоких значениях HbA1c (графически совпадал с U-образным графиком). Смертность от всех факторов была на самом низком уровне при значениях HbA1c 7–8% (53,0 и 63,9 ммоль/л) [22]. До тех пор пока причины смертности среди пациентов с диабетом 1-го типа с нормальным уровнем HbA1c не будут полностью поняты, целевые значения HbA1c менее 6,5% (48 ммоль/моль) не могут быть приемлемы в данной популяции.

В большинстве исследований (но не во всех) было показано, что повторяющиеся эпизоды гипогликемических судорог у маленьких детей могут привести к необратимым изменениям ЦНС, затрагивающим микроструктурную целостность белого вещества, и/или когнитивным нарушениям [23–30]. И наоборот, в ходе долговременного динамического наблюдения участников исследования DCCT не было обнаружено данных в пользу необратимых нейрокогнитивных изменений, связанных с гипогликемией у подростков и молодых взрослых [31], в то время как более высокие значения HbA1c связывались с небольшим снижением психомоторной и ментальной эффективности [32]. В трехлетнем лонгитюдном исследовании детей в возрасте 9–17 лет более высокие показатели HbA1c указывали на худшую визу-

альную, но не вербальную память, в то время как тяжелая гипогликемия не влияла ни на визуальную, ни на вербальную память [33]. Эти данные свидетельствуют о том, что эффекты тяжелой и хронической гипогликемии на долговременное нейропсихологическое функционирование могут зависеть от возраста [31, 34, 35]. Независимо от долговременных последствий гипогликемии было показано, что страх перед гипогликемией приводит к намеренному снижению дозы инсулина, что, свою очередь, ведет к повышению уровней глюкозы и HbA1c [36].

Важно отметить: есть доказательства, что хроническая гипергликемия (особенно у маленьких мальчиков) может быть связана с худшими нейрокогнитивными результатами [37].

Острая гипергликемия (ГК >15 ммоль/л, или 270 мг/дл) ассоциируется со снижением моторных и познавательных функций у взрослых с СД1 [38], что подтверждает данные, полученные при исследованиях детей, показавших снижение когнитивной деятельности при уровне ГК более 20 ммоль/л по сравнению с уровнем 5–10 ммоль/л (90–180 мг/дл) [39]. Родственники больных рассказывают о влиянии гипергликемии (15–18 ммоль/л, или 270–324 мг/дл) на настроение и координацию [40]. Данные о долговременных эффектах гипергликемии на когнитивные функции в настоящее время недоступны. Имеющиеся данные были проанализированы [41, 42].

Визуализирующие исследования головного мозга показывают, что как гипогликемия, так и гипергликемия приводят к изменениям белого и серого вещества развивающегося головного мозга [43]. Есть доказательные данные, что изменения ЦНС у детей с СД отмечаются и при гипергликемии, и при гипогликемии, хотя исследования познавательных функций и визуализация головного мозга у детей с СД в целом показали отсутствие значимых различий по сравнению со здоровыми детьми из контрольной группы [43, 44].

Изменения ЦНС, связанные с гипергликемией, являются относительно новой информацией [3, 34, 41, 45, 46], но эти данные соответствуют результатам известных нейрокогнитивных исследований [37]. Одна из теорий заключается в том, что хроническая гипергликемия в первые годы жизни (до 5 лет), когда головной мозг все еще развивается, может оказать негативное влияние на функцию белого вещества вследствие неоптимальной миелинизации. Это приводит к тому, что головной мозг становится более чувствительным к последующим повреждениям, включая воздействие гипогликемий, что проявляется позднее в дальнейшей жизни ребенка [47]. Существует подтверждение, что колебания уровня глюкозы приносят больше вреда, чем гипо- или гипергликемия, поддерживаемая на постоянном уровне [48].

В настоящее время самой безопасной рекомендацией для улучшения контроля гликемии практически у всех детей является достижение самого низкого уровня HbA1c, который можно поддерживать без инвалидизации и развития тяжелых гипогликемий. При этом необходимо избегать длительных периодов значимой гипергликемии [38–40] и эпизодов ДКА. Этих целей можно достичь при применении частого мониторинга гликемии, сохраняя при этом приемлемое качество жизни.

## **МОНИТОРИНГ КОНТРОЛЯ ГЛИКЕМИИ — САМОКОНТРОЛЬ УРОВНЯ ГЛЮКОЗЫ В КРОВИ**

- Помогает проводить мониторинг текущего состояния ГК и оценивать ежедневные уровни контроля.
- Помогает определить текущие и дневные требования к базальному и болюсному введению инсулина.
- Помогает регулировать подбор дозы инсулина для снижения колебаний уровня ГК.
- Определяет гипогликемию и помогает при ее ведении.
- Помогает в безопасном ведении гипергликемии.

Частота СКГК ассоциируется с улучшением уровня HbA1c у пациентов с СД1 [49–56]. Считается, что это связано с лучшим подбором дозы инсулина с учетом потребления пищи и улучшением способности быстро корректировать показатели уровня глюкозы, выходящие за границы целевых значений. В дополнение к этому раннее определение низкого уровня глюкозы до развития симптоматики гипогликемии может позволить провести коррекцию со снижением риска гиперкоррекции и последующей гипергликемии. Применение СКГК при физических упражнениях может также позволить улучшить параметры инсулинотерапии и снизить риск гипогликемии во время и после физических упражнений [57].

Пациентам может быть легче принять необходимость СКГК, если они смогут использовать альтернативные места тестирования в дополнение к кончикам пальцев, например, ладони рук или область предплечья. В состоянии натошак показатели проб крови из области предплечья аналогичны показателям, полученным из кончиков пальцев [58]. В альтернативных местах тестирования, возможно, медленнее отражается снижение показателей ГК, поэтому рекомендовано брать кровь из кончиков пальцев при симптоматике гипогликемии и для дополнительной проверки уровня ГК, если в альтернативных местах забора крови определяется низкий уровень ГК [59].

## ОБОРУДОВАНИЕ

Существует много типов прекрасных систем мониторинга для СКГК; однако в их показаниях могут отмечаться значительные неточности вследствие ошибок пользователя [60]. Профессионалы могут помочь в выборе и посоветовать надежный, точный вариант, который также будет по средствам пациенту. Некачественные устройства, выбираемые из-за невысокой цены, могут плохо сказаться на безопасности пациента. Высокие стандарты приборов, такие как точность, настроенность и возможность закачивать и анализировать данные, должны поддерживаться органами здравоохранения. Новые стандарты производителей утверждают, что 95% показаний приборов должны оставаться в пределах  $\pm 15\%$  референсного значения.

## ВРЕМЯ ПРОВЕДЕНИЯ САМОКОНТРОЛЯ УРОВНЯ ГЛЮКОЗЫ В КРОВИ

Лучше всего измерять уровень ГК:

- когда пациент находится в постели: перед сном, ночью, либо после ночного воздержания от еды для выявления и предотвращения ночных гипогликемий и гипергликемий, а также для оптимизации дозы базального инсулина;
- в течение дня перед едой и после приемов пищи (через 2 ч после еды) с тем, чтобы определить дозы инсулина, связанные с потреблением пищи и определить уровни ГК в ответ на действие инсулина (на пиках и спадах воздействия инсулина);
- при активных занятиях спортом или физическими упражнениями (перед, во время и через несколько часов), таким образом, чтобы можно было произвести изменения для улучшения профилей ГК [56, 61, 62];
- перед вождением автомобиля или оперированием аналогичными механизмами;
- для подтверждения гипогликемии и мониторинга последующего восстановления;
- при интеркуррентном заболевании для профилактики гипергликемических кризов.

Число и регулярность СКГК должны определяться в индивидуальном порядке в зависимости:

- от доступности оборудования;
- типа инсулиновых режимов;
- способности ребенка распознавать гипогликемию;
- стоимости СКГК в местах с ограниченными ресурсами.

**Примечание.** Для успешного внедрения интенсивной терапии СД с применением режима МЕИ или инфузионной инсулинотерапии требуется частый СКГК (от 4 до 6 раз в день) и частый регулярный обзор результатов, с тем чтобы выявить паттерны, нуждающиеся в корректировке в рамках плана лечения СД. Имеется в виду и анализ, осуществляемый родителями и самими пациентами в дополнение к консультациям с группой специалистов.

## ЦЕЛИ

Целевые значения примерны (табл. 8.1). Для возрастных целевых значений ГК существует ограниченная научная доказательная база. У каждого ребенка должны быть индивидуально определенные целевые показатели гликемии, максимально приближенные к нормальным. При этом важно избегать развития тяжелых гипогликемий наряду с частыми легкими и умеренно выраженными гипогликемиями. Для пациентов, не находящихся в фазе частичной ремиссии, правило номер один — стремиться, чтобы не меньше 50% измерений ГК находились в пределах целевых значений, например, 70–180 мг/дл (3,9–10,0 ммоль/л), и меньше 10% значений были ниже целевых.

Таблица 8.1

**Целевые показатели гликемического контроля. Целевые значения примерные. Для каждого ребенка должны быть индивидуально определены свои собственные целевые значения, максимально приближенные к нормальным показателям. При этом важно избегать как тяжелой гипогликемии, так и частой легкой или средневыраженной гипогликемии**

Уровень контроля	Идеальный (недиабетический)	Оптимальный	Субоптимальный (рекомендуется вмешательство)	Высокий риск (вмешательство обязательно)
<b>Клинические оценки</b>				
Повышенная ГК	Не повышенная	Нет симптомов	Полиурия, полидипсия и энурез	Нечеткое зрение, плохой набор массы тела, задержка роста, задержка пубертата, плохая посещаемость школы, кожные или генитальные инфекции и признаки сосудистых осложнений

Окончание табл. 8.1

Уровень контроля	Идеальный (недиабетический)	Оптимальный	Субоптимальный (рекомендуется вмешательство)	Высокий риск (вмешательство обязательно)
Низкая ГК	Не низкая	Отсутствие тяжелой гипогликемии	Эпизоды тяжелой гипогликемии (отсутствие сознания и/или судороги)	Эпизоды тяжелой гипогликемии (отсутствие сознания и/или судороги)
<b>Биохимические оценки*</b>				
Уровни СКГК ГП**, ммоль/л (мг/дл)				
Показатели утром натощак или пре-прандиально	3,6–5,6 (65–100)	4–8 (70–145)	>8 (>145)	>9 (>162)
Постпрандиальная ГП	4,5–7,0 (80–126)	5–10 (90–180)	10–14 (180–250)	>14 (>250)
Перед сном	4,0–5,6 (80–100)	6,7–10 (120–180)	<4,2 или >9 (<75 или >162)	<4,4 или >11 (<80 или >200)
Ночная ГП	3,6–5,6 (65–100)	4,5–9,0 (80–162)	<4,2 или >9,0 (<75 или >162)	<4,0 или >11 (<70 или >200)
HbA1c, % (DCCT стандартизованный)	<6,5	<7,5**	7,5–9,0**	>9,0***

**Примечания:** ГК — уровень глюкозы в крови; DCCT; HbA1c — гемоглобин A1c; ГП — уровень глюкозы в плазме.

\* Для каждого ребенка эти целевые популяционные показатели должны быть скорректированы с учетом индивидуальных особенностей. Различные цели будут соответствовать потребностям разных пациентов, например, тех, кто испытывал тяжелые гипогликемии, или тех, у кого отсутствует чувствительность к надвигающейся гипогликемии.

\*\* Эти показатели базируются на данных клинических исследований и мнениях экспертов, но в настоящее время нет четких рекомендаций, составленных в соответствии с принципами доказательной медицины. Приводятся уровни ГП, так как измерители ГК имеют внутреннюю калибровку для отражения уровней глюкозы в плазме крови.

\*\*\* По данным DCCT, конвенциональная когорта взрослых имела средний уровень HbA1c, равный 8,9%, и данные как DCCT, так и EDIC показывают плохие конечные результаты при таком уровне, следовательно, целесообразно рекомендовать показатели ниже этого уровня.

## ПОСТОЯННЫЙ МОНИТОРИНГ УРОВНЯ ГЛЮКОЗЫ

Доступны минимально инвазивные устройства, измеряющие уровень глюкозы в интерстициальной жидкости 1 раз в 1–5 мин, т.е. постоянно. ПМГ может быть особо полезен тем, кто не чувствителен к гипогликемии, так как прибор будет подавать сигнал, когда концентрация глюкозы упадет ниже установленного уровня или в том случае, если глюкоза будет снижаться очень быстро [63–68]. Все приборы позволяют установить целевые значения. Прибор уведомит носителя о возможном выходе глюкозы за целевые значения через 10–30 мин на основании данных о скорости изменения уровня глюкозы в интерстициальной жидкости [69]. ПМГ также может определять стойкую гипергликемию и моменты повышения риска гипогликемии со значительно большей точностью, чем это делает СКГК. С помощью этого устройства также легче определить дни с не свойственными данному пациенту значениями глюкозы. При использовании сенсоров с короткими интервалами средние значения ГК понижаются. Время, проведенное в рамках гипогликемического интервала, также уменьшается [70, 71].

Доступность родителям или опекунам результатов ПМГ в реальное время и немедленная коррекция, предпринимаемая для того, чтобы держать ГК в установленных рамках, продемонстрировали относительную успешность в деле улучшения гликемического контроля в сравнении со слепым сбором данных, которые анализируются медработниками позднее [72]. На сегодняшний день рекомендуется подкреплять данные ПМГ стандартными данными СКГК для корректировки дозировки инсулина в реальное время, по крайней мере на начальной стадии использования ПМГ. Однако периодическое скачивание данных дает возможность пациенту и медработникам анализировать большее количество информации и делать более всеобъемлющую корректировку. Анализ данных ПМГ является очень полезным обучающим инструментом в том, что касается эффектов приема пищи, времени получения инсулина и физической активности на уровень глюкозы. Периодическое считывание данных очень полезно в диагностике и ведении гипогликемии в специальных группах пациентов, например, с преддиабетом 1-го типа [73], МГСД [74] или МЗСД [75, 76]. Информация, полученная в результате изучения данных ПМГ, позволила разработать улучшенные рекомендации по применению инсулина для всех людей с диабетом [77–80], включая и тех, кто не пользуется ПМГ.

На сегодняшний день препятствиями к повседневному использованию ПМГ являются экономические и поведенческие причины, а также недостаточная точность некоторых моделей.

В настоящее время эти устройства, хотя и рекомендованы в педиатрической практике, остаются достаточно дорогостоящими и могут быть недоступны во многих странах. Страховое покрытие за пределами США также ограничено. С течением времени эти устройства станут более доступными, и расходы на них могут в последующем покрываться национальными и частными системами страхования, если они подтвердят свою эффективность. ПМГ приносит пользу как тем, кто применяет МЕИ, так и тем, кто использует инсулиновую помпу. Комбинация с помпами считается более эффективной. Исследования более длительного применения ПМГ (6 мес) выявили, что, несмотря на очевидную пользу, выражающуюся в уменьшении уровня HbA<sub>1c</sub>, дети и подростки неохотно носят прибор: они делают это не так часто и не так долго, как необходимо для стойкого улучшения метаболизма глюкозы [82]. Неудивительно, что чем регулярнее используется сенсор, тем заметнее будет его эффект на HbA<sub>1c</sub> [83, 84]. Эти результаты показывают, что требуется дополнительная работа для разработки технологии, которая будет меньше вмешиваться в жизнь подростка, и для определения путей помощи подросткам в адаптации к задачам по уходу за собой, выполнение которых необходимо для поддержания оптимального, близкого к нормальному уровня глюкозы. Ранний опыт использования неточных сенсоров может отвратить некоторых пользователей от их долгосрочного использования [85]; впрочем, вместе с развитием сенсорных технологий и дополнительным тренингом пациентов эта ситуация будет с большой вероятностью меняться. Более широко применяя ПМГ, можно достичь более низких значений ГК, что улучшит прогноз для детей с диабетом [64, 66, 86].

Технологические прорывы в продолжительных подкожных инфузиях инсулина (ППИИ) и ПМГ привели к разработке помп, которые дозируют подачу инсулина в зависимости от имеющегося ГК и компьютеризированных алгоритмов (искусственная поджелудочная железа). Такие приспособления уменьшают риск тяжелой или средневыраженной гипогликемии, особенно в ночное время [14, 87–89], и в будущем, возможно, смогут уменьшить бремя ведения и улучшить контроль за уровнем глюкозы [90].

## **МОНИТОРИНГ УРОВНЕЙ КЕТОНОВ В КРОВИ И МОЧЕ**

- Уровни кетонов в моче или крови должны отслеживаться в случаях неконтролируемой гипергликемии, инсулиновой недостаточности, при интеркуррентных заболеваниях и угрозе развития кетоацидоза:

- в особенности при наличии болей в области живота, рвоте, сонливости или учащенном дыхании;
- при стойких уровнях ГК более 14 ммоль/л (250 мг/дл).
- Определение  $\beta$ -гидроксибутиратов (ВОНВ) в крови оказалось более эффективным по сравнению с определением кетонов в моче в плане сокращения количества обращений за неотложной помощью, частоты госпитализаций и времени восстановления после ДКА [91–93].
- Тестирование крови на ВОНВ особенно рекомендовано в тех случаях, когда непросто получить мочу для анализа или когда мы имеем дело с маленькими детьми, пользователями помпы (у которых нет длительного депо инсулина) и пациентами с историей предшествующих эпизодов ДКА [94].

Корреляция между межквартильным размахом капиллярного ВОНВ и кетонов в моче [95]:

- 0,1–0,9 ммоль/л ВОНВ в крови соответствует +, или малому количеству кетонов в моче;
- 0,2–1,8 ммоль/л ВОНВ в крови соответствует ++, или среднему количеству кетонов в моче;
- 1,4–5,2 ммоль/л ВОНВ в крови соответствует +++, или большому количеству кетонов в моче.

### **ОБОРУДОВАНИЕ ДЛЯ ОПРЕДЕЛЕНИЯ УРОВНЯ КЕТОНОВ В МОЧЕ**

- Для определения уровня кетонов имеются таблетки или тесты-полоски, которые определяют повышение уровней ацетоацетата (АсАс) в моче.
- **Примечание.** Именно ВОНВ, а не АсАс являются основным кетоном в крови.

### **ИНТЕРПРЕТАЦИЯ РЕЗУЛЬТАТОВ ТЕСТИРОВАНИЯ КЕТОНОВ В МОЧЕ**

Умеренные или большие количества кетонов в моче при гипергликемии являются отражением инсулиновой недостаточности и риска метаболической декомпенсации, приводящей к кетоацидозу. Рвота или затрудненное дыхание в сочетании с гипергликемией и высоким уровнем кетонов в моче могут быть связаны с системным ацидозом, поэтому состояние больного требует дальнейшей оценки. Исследование кетонов в моче, в противоположность тестированию крови на ВОНВ, не очень специфично для исключения или постановки диагноза ДКА.

## ОБОРУДОВАНИЕ ДЛЯ ОПРЕДЕЛЕНИЯ УРОВНЯ КЕТОНОВ В КРОВИ

- Есть аппараты для определения уровня ВОНВ, и они могут использоваться для тестирования уровня ГК в капиллярной крови (две разные полоски).
- Определение уровня кетонов в крови может быть полезным при подборе терапии, например, в тех случаях, когда есть вопрос, можно ли безопасно продолжать пероральную терапию или требуется более интенсивная терапия для предотвращения тяжелого кетоацидоза [92, 94]. Существует тесная корреляция между показателем рН в венозной крови и уровнем кетонов в крови [92].

## ИНТЕРПРЕТАЦИЯ УРОВНЯ КЕТОНОВ В КРОВИ

- Менее 0,6 ммоль/л соответствует норме, дополнительного вмешательства не требуется.
- 0,6–1,5 ммоль/л — небольшое повышение, но обычно отмечается быстрая ответная реакция на прием жидкостей с углеводами внутрь, если уровень ГК менее 10 ммоль/л (180 мг/дл). Назначают дополнительную подкожную инъекцию быстродействующего инсулина, если уровень ГК более 10 ммоль/л (180 мг/дл).
- 1,5–3,0 ммоль/л соответствует высокому риску кетоацидоза, но обычно купируется при приеме жидкостей внутрь и подкожном введении быстродействующего инсулина с обязательной консультацией у диabetолога или в отделении неотложной помощи.
- Более 3,0 ммоль/л обычно сопровождается ацидозом. Показана ургентная консультация диabetолога или госпитализация в отделение неотложной помощи.

Уровни ГК должны быть проверены до назначения инсулина пациентам с кетонурией или кетозом. Кетоны в моче или крови могут быть повышены у пациентов с СД в качестве физиологической метаболической реакции на голодание, диеты с низким содержанием углеводов (например, диеты Аткинса), при длительных физических упражнениях или при беременности, а также при гастроэнтерите и алкогольной интоксикации. При этом уровни ГК в пределах нормы или низкие, и дополнительная инсулинотерапия не показана. Для коррекции «метаболического истощения» можно использовать электролитные растворы с низким содержанием глюкозы [например, *Gatorade* (Гейторейд), *Pedialyte* (Педиалайт) и *Poweraid* (Пауверэйд)], когда уровень ГК находится в пределах 150–250 мг/дл (8,5–14 ммоль/л). Содержание сахара в жидкостях должно быть повышено, когда ГК менее 150 мг/дл

(8,5 ммоль/л). Тем не менее, если уровень ВОНВ более 1,0 ммоль/л, дополнительно требуется инсулин, даже если уровень ГК повысился после дополнительного назначения углеводов [см. главу «Консенсуса ISPAD...» по ведению СД в «дни с сопутствующим заболеванием» (*sick day management*) для более детальных советов].

## УЧЕТ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ГЛИКЕМИЧЕСКОГО КОНТРОЛЯ

- Запись показателей в виде дневника мониторинга, регистрационного журнала, электронного дневника, смарт-измерителя или в приложении для смартфона или планшета для учета динамики гликемического контроля и изменений в терапии является обычным делом. И данные ГК, и информация о дозах инсулина должны регулярно анализироваться пациентами и родителями.
- Книга записей или электронные данные полезны во время консультации. В них должны быть отражены и привязаны к дате и времени следующие параметры:
  - уровни ГК;
  - дозы инсулина;
  - заметки о специальных событиях, влияющих на показатели гликемического контроля (например, заболевание, вечеринки, физические упражнения, менструации и т.д.);
  - потребление углеводов (в смарт-измерителях);
  - случаи гипогликемии, описание их тяжести, потенциальные изменения в обычных процедурах, помогающие понять причину события;
  - эпизоды кетонурии/кетонемии.
- Записи мониторинга не являются выводами сами по себе, а являются инструментами для обсуждения причин вариабельности и стратегий по улучшению гликемического контроля.
- Частый домашний анализ записей для оценки гликемических кривых и последующего регулирования проводимой терапии СД необходим для успешной интенсивной терапии СД.
- В некоторых случаях, особенно среди подростков, сложно добиться постоянного ведения дневниковых записей по мониторингу. Если в семье есть доступ к компьютеру и записи мониторинга ГК могут быть в него загружены для последующего анализа, то это может быть заменой записям в дневнике, хотя детали ведения могут быть утрачены при использовании такого метода.

## ГЛИКИРОВАННЫЙ ГЕМОГЛОБИН

- Глюкоза необратимо связывается с молекулой гемоглобина во время жизненного цикла циркулирующих в крови красных кровяных телец (который составляет примерно 120 дней), образуя гликированный гемоглобин (HbA1 или HbA1c).
- HbA1c отражает показатели гликемии в предшествовавшие 4–12 нед с взвешенным показателем за последние 4 нед. Однако самая последняя неделя не учитывается, так как последнее гликирование обратимо [96]. Мониторинг HbA1c является самым полезным методом оценки метаболического контроля и единственным методом с хорошими данными с точки зрения его взаимосвязи с микро- и макроангиопатическими осложнениями в дальнейшем [1, 2].

Развитие анализов HbA1c революционизировало ведение диабета и обеспечило долгосрочную возможность объективных измерений гликемии. Существует явное взаимоотношение между HbA1c и ГК [97]. Однако существуют и расхождения в соотношении между HbA1c и средними значениям ГК, с одной стороны, и результатами анализов на HbA1c — с другой [98]. Стандартизация анализов HbA1c и лучшее понимание взаимоотношений между измерениями HbA1c и средними значениями ГК являются следующим необходимым шагом в улучшении помощи при диабете [99, 100]. Международная федерация клинической химии (*the International Federation of Clinical Chemistry — IFCC*) разработала новый эталонный метод точного измерения концентрации исключительно гликированного гемоглобина HbA1c [101, 102]. Эта процедура получила название измерения  $\beta$ N1-деоксифруктозил-гемоглобина, а рекомендуемые Международной системой единиц измерения (SI) единицы — ммоль/моль [102, 103]. Международная федерация клинической химии (IFCC), ADA, Европейская ассоциация исследования диабета (EASD) и IDF (Международная федерация диабета) выпустили консенсусное заявление, касающееся этого процесса стандартизации [104]. Калькулятор конверсии процентных единиц DCCT/NGSP (Национальная программа стандартизации гликогемоглобина) в ммоль/моль единицы IFCC/SI можно найти на сайте: <http://www.ngsp.org/convert1.asp>.

## ОБОРУДОВАНИЕ И ПРИСПОСОБЛЕНИЯ

- Должны быть доступны нормальные референсные значения для детей без СД.

- Должны проводиться регулярные сравнения параметров оценки качества с национальными стандартами и стандартами DCCT или IFFC. Также рекомендовано, чтобы в научных статьях приводились данные HbA1c как в единицах DCCT/NGSP, так и в единицах IFCC/SI.
- Предпочтительнее проводить определение уровня HbA1c в капиллярной крови ребенка и иметь результат определения HbA1c на руках ко времени медицинской консультации, чтобы использовать его для внесения изменений в терапию. Быстрый метод определения с использованием готового набора для анализа дает результаты, сопоставимые с хроматографическими методами [105].
- Во всех центрах по лечению молодых людей с СД для определения уровня HbA1c должны иметься приспособленные помещения. Частота измерений зависит от наличия и доступности таких мест.
- Каждому ребенку следует проводить минимум четыре измерения в год.

### ЦЕЛЕВЫЕ УРОВНИ ГЕМОГЛОБИНА A1c

Для всех пациентов младше 18 лет рекомендован целевой уровень менее 7,5% (58 ммоль/моль) (табл. 8.1). Стоит упомянуть, что недавно ADA приняла те же целевые значения [106], признав, что существует крайне мало научно обоснованных данных о различиях в целевых значениях A1c внутри педиатрического контингента. Целевое значение является показателем, к которому стоит стремиться, понимая при этом, что показатели большинства детей и подростков ему не соответствуют. Например, в США только у 27% детей младше 13 лет и у 23% подростков от 13 до 19 лет показатели соответствуют этому целевому значению [107]. С другой стороны, в Швеции 60% детей младше 13 лет и 36% подростков от 13 до 18 лет в 2013 г. показали значение A1c менее 7,5% [108]. У каждого ребенка должны быть индивидуально определенные цели для того, чтобы он мог достигать необходимого показателя, расположенного как можно ближе к нормальному уровню, без тяжелых гипогликемий, а также без частых гипогликемий легкой и умеренной степени выраженности.

Основная цель заключается в том, чтобы избежать долговременных микро- и макроангиопатических осложнений СД, а также в том, чтобы избежать последствий острой гипогликемии и изменений в ЦНС, связанных как с гипо-, так и с гипергликемиями.

Имеются научно обоснованные подростковые данные DCCT, а рекомендации для маленьких детей могут быть определены только с

использованием этих данных и мнения экспертов. В группе подростков, проходивших интенсивную терапию в исследовании DCCT, был достигнут средний уровень HbA<sub>1c</sub>, равный 8,1% (65 ммоль/моль), в то время как обследуемые в соответствующей группе взрослые достигли среднего уровня HbA<sub>1c</sub>, равного 7,1% (54 ммоль/моль). У обследуемых при динамическом наблюдении в исследовании «Эпидемиология сахарного диабета и его осложнений» (*Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications* — EDIC) поддерживался средний уровень HbA<sub>1c</sub>, равный 7,8–8,2% (62–66 ммоль/моль), вне зависимости от рандомизации DCCT, в течение 30 лет динамического наблюдения, по последней имеющейся информации [13, 109]. Кроме того, некоторое количество детей смогут достигнуть уровня HbA<sub>1c</sub> в пределах нормальных референсных значений в первый год после постановки диагноза (в течение фазы частичной ремиссии), обычно между 1-м и 6-м месяцем после постановки диагноза.

Многие исследования подтверждают данные о повышении риска гипогликемии по мере снижения уровня HbA<sub>1c</sub> [1, 2, 110, 111], но так бывает не всегда [4, 53, 112], в особенности в последние годы, по мере увеличения использования аналогов инсулина и ППИИ [14–17]. Гликемический контроль и риск гипогликемии могут быть снижены при правильном выборе режима инсулинотерапии и частоты мониторинга ГК. Целевые показатели HbA<sub>1c</sub> устанавливаются с учетом того, что будет уделено особое внимание необходимости избегать развития тяжелых гипогликемий. Поскольку тяжелые гипогликемии встречаются чаще при нечувствительности к надвигающейся гипогликемии, целевые показатели HbA<sub>1c</sub> должны быть повышены, когда у пациента имеется нечувствительность к надвигающейся гипогликемии.

- У людей без СД контррегуляторные системы в норме активируются при уровнях ГК 3,6–3,9 ммоль/л (65–70 мг/дл), в то время как симптомы гипогликемии появляются при уровне ГК менее 3,2–3,6 ммоль/л (58–65 мг/дл), а когнитивные нарушения нарастают с понижением ГК [113, 114].
- Асимптоматическая гипогликемия у людей с СД определяется как уровень глюкозы в плазме крови менее 3,9 ммоль/л (70 мг/дл) без признаков или симптомов адренергической реакции. ГК ниже этого уровня снижает симпатoadренергическую ответную реакцию на последующую гипогликемию [115, 116].
- Нечувствительность к надвигающейся гипогликемии определяется как нейрогликопения, которая появляется перед автономной активацией и может ассоциироваться со снижением чувствительности к началу гипогликемии [117].

- Она отмечается, когда одно- или многократные гипогликемические эпизоды приводят к значительному снижению нейрогормональных контррегуляторных ответных реакций, приводящих к нечувствительности к надвигающейся гипогликемии [118].
- Нечувствительность к надвигающейся гипогликемии чаще отмечается у тех, кто демонстрирует более низкие показатели ГК [119, 120].
- Устройства для ПМГ становятся более доступными и могут быть полезны лицам с нечувствительностью к надвигающейся гипогликемии, так как эти устройства могут подавать сигналы тревоги, когда уровень глюкозы падает ниже определенной отметки или начинает быстро снижаться [63, 64, 87].
- Есть доказательства, что потеря чувствительности к гипогликемии может быть обратима, если удастся избежать развития гипогликемии в течение 2–3 нед [120, 121], хотя для маленьких пациентов это очень непросто.
- Люди и их семьи должны быть проинструктированы о признаках и симптомах нечувствительности к гипогликемии, а вопрос наличия в анамнезе нечувствительности к гипогликемии должен подниматься при каждом визите к диabetологу.

Самые маленькие дети (<6 лет) находятся в группе повышенного риска побочных неврологических осложнений тяжелых гипогликемий, и, так как они не могут самостоятельно идентифицировать гипогликемию, необходимо с осторожностью снижать гликемические цели для них [122, 123]. В реальности во многих педиатрических центрах было показано, что средний уровень HbA1c фактически самый низкий именно в этой младшей возрастной группе, что отражает повышенное внимание, которое уделяют самым маленьким пациентам взрослые. Австрийская диабетическая инициатива по контролю за качеством (*Diabetes Patienten Verlaufsdocumentation — DPV*) отмечает среднее значение HbA1c, равное 7,4%, в противовес данным в 8,2%, которые приводятся «Базой данных СД1» (*Type 1 Diabetes Exchange*); при этом различий в частоте случаев тяжелой гликемии не отмечается. Это свидетельствует о том, что целевое значение менее 7,5% для этой возрастной группы может быть безопасно достигнуто [124].

По мере того как подростки взрослеют, целевые показатели необходимо приближать к показателям во взрослой популяции (<7%), понимая при этом, что гормональная перестройка и психологические изменения подросткового возраста усложняют достижение этих целей. Из всех возрастных групп подростковая группа наиболее далека от достижения уровня HbA1c менее 7,5% [107], что свидетельствует о нарушениях при

ведении СД, которые сопутствуют росту независимости в лечении СД в подростковом возрасте, психологическим и гормональным проблемам подросткового возраста. Однако результаты исследований DCCT и динамического исследования EDIC показывают, что плохой контроль в течение 5–7 лет (а именно столько примерно продолжается пубертатный период) может иметь пролонгированные побочные эффекты [7, 10–13]. В настоящее время появились инсулины, инсулиновые помпы и мониторы гликемии лучшего качества по сравнению с эрой DCCT, однако большинство подростков все еще не могут достичь более низких показателей HbA1c по сравнению с подростками в исследовании DCCT без использования новых подходов к лечению в этой возрастной группе. Слишком амбициозные цели могут привести к неоправданному чувству неудач и отчужденности у большого числа пациентов подросткового возраста.

По мере улучшения технологий в области лечения СД, особенно постоянного мониторинга гликемии, рекомендуемые целевые показатели для гликемического контроля, скорее всего, будут снижаться, отражая новый баланс преимуществ и рисков.

## ПРИОРИТЕТЫ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

Специалисты по оказанию медицинской помощи должны понимать, что последовательного снижения уровня HbA1c ниже целевого показателя очень трудно достичь без привлечения больших персональных и национальных ресурсов здравоохранения и за рамками структуры клинического исследования. Самый свежий стандарт HbA1c составляет 7,8% (62 ммоль/моль). Эти показатели получены исследователями EDIC в группе хорошо образованных испытуемых с хорошим доступом к последним технологиям СД и средним возрастом  $45 \pm 7$  лет [13, 109].

## ФРУКТОЗАМИН И ДРУГИЕ ГЛИКИРОВАННЫЕ ПРОДУКТЫ

Фруктозамин измеряет гликирование белков сыворотки крови, таких как альбумин, и отражает параметры гликемии за 3–4 предшествующие недели. И поэтому этот показатель используется для более коротких периодов контроля, чем HbA1c. Фруктозамин или гликированный альбумин могут быть полезны при продолжительном мониторинге контроля гликемии у людей с аномальным временем выживаемости красных кровяных клеток. В последнее время фруктозамин и другие продукты гликирования исследовались на предмет возможной

связи с риском развития сосудистых осложнений. В исследованиях DCCT/EDIC гликированный альбумин и HbA1c имеют аналогичные ассоциации с ретинопатией и нефропатией, причем ассоциации укрепились при совместном рассмотрении двух групп данных. При этом с развитием сердечно-сосудистых заболеваний ассоциировался только HbA1c [125]. В исследовании «Риск атеросклероза в сообществах» (ARIC) с участием взрослых людей с СД 1-го и 2-го типа фруктозамин и гликированный альбумин были связаны с микроангиопатическими осложнениями. Прогностическая вероятность этой связи сравнима с влиянием HbA1c [126].

## КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. DCCT Research Group (Diabetes Control and Complications Trial Research Group). The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993; 329: 977–986.
2. DCCT Research Group (Diabetes Control and Complications Trial Research Group). Effect of intensive diabetes treatment on the development and progression of long-term complications in adolescents with insulin-dependent diabetes mellitus: Diabetes Control and Complications Trial. *J Pediatr* 1994; 125: 177–188.
3. Arbelaez AM, Semenkovich K, Hershey T. Glycemic extremes in youth with T1DM: the structural and functional integrity of the developing brain. *Pediatr Diabetes* 2013; 14: 541–553.
4. de Beaufort CE, Swift PG, Skinner CT et al. Continuing stability of center differences in pediatric diabetes care: do advances in diabetes treatment improve outcome? The Hvidoere Study Group on childhood diabetes. *Diabetes Care* 2007; 30: 2245–2250.
5. Nathan DM, Zinman B, Cleary PA et al. Modern-day clinical course of type 1 diabetes mellitus after 30 years' duration: the diabetes control and complications trial/epidemiology of diabetes interventions and complications and Pittsburgh epidemiology of diabetes complications experience (1983–2005). *Arch Intern Med* 2009; 169: 1307–1316.
6. White NH, Cleary PA, Dahms W, Goldstein D, Malone J, Tamborlane WV. Beneficial effects of intensive therapy of diabetes during adolescence: outcomes after the conclusion of the Diabetes Control and Complications Trial (DCCT). *J Pediatr* 2001; 139: 804–812.
7. Mohsin F, Craig ME, Cusumano J et al. Discordant trends in microvascular complications in adolescents with type 1 diabetes from 1990 to 2002. *Diabetes Care* 2005; 28: 1974–1980.

8. Lachin JM, Genuth S, Nathan DM, Zinman B, Rutledge BN. Effect of glycemic exposure on the risk of microvascular complications in the Diabetes control and complications trial-revisited. *Diabetes* 2008; 57: 995–1001.
9. Wilson DM, Xing D, Beck RW et al. Hemoglobin A1c and mean glucose in patients with type 1 diabetes analysis of data from the Juvenile Diabetes Research Foundation continuous glucose monitoring randomized trial. *Diabetes Care* 2011; 34: 540–544.
10. DiLiberti JH, Lorenz RA. Long-term trends in childhood diabetes mortality: 1968–1998. *Diabetes Care* 2001; 24: 1348–1352.
11. Donaghue KC, Fung AT, Hing S et al. The effect of prepubertal diabetes duration on diabetes. Microvascular complications in early and late adolescence. *Diabetes Care* 1997; 20: 77–80.
12. Writing Team for the DCCT/EDIC Research Group. Sustained effect of intensive treatment of type 1 diabetes mellitus on development and progression of diabetic nephropathy: the Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC) study. *JAMA* 2003; 290: 2159–2167.
13. Orchard TJ, Forrest KY, Kuller LH, Bercker DJ. Lipid and blood pressure treatment goals for type 1 diabetes: 10-year incidence data from the Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications Study. *Diabetes Care* 2001; 24: 1053–1059.
14. Ly TT, Nicholas JA, Retterath A, Lim EM, Davis EA, Jones TW. Effect of sensor-augmented pump therapy and automated insulin suspension vs standard insulin pump therapy on hypoglycemia in patients with type 1 diabetes: a randomized clinical trial. *JAMA* 2013; 310: 1240–1247.
15. Johnson SR, Cooper MN, Jones TW, Davis EA. Long-term outcome of insulin pump therapy in children with type 1 diabetes assessed in a large population-based case-control study. *Diabetologia* 2013; 56: 2392–2400.
16. Downie E, Craig ME, Hing S, Cusumano J, Chan AK, Donaghue KC. Continued reduction in the prevalence of retinopathy in adolescents with type 1 diabetes: role of insulin therapy and glycemic control. *Diabetes Care* 2011; 34: 2368–2373.
17. Cooper MN, O’Connell SM, Davis EA, Jones TW. A population-based study of risk factors for severe hypoglycaemia in a contemporary cohort of childhood-onset type 1 diabetes. *Diabetologia* 2013; 56: 2164–2170.
18. Secrest AM, Becker DJ, Kelsey SF, LaPorte RE, Orchard TJ. Characterizing sudden death and dead-in-bed syndrome in type 1 diabetes: analysis from two childhood-onset type 1 diabetes registries. *Diabet Med* 2011; 28: 293–300.
19. Weston PJ, Gill GV. Is undetected autonomic dysfunction responsible for sudden death in type 1 diabetes mellitus? The ‘dead in bed’ syndrome revisited. *Diabet Med* 1999; 16: 626–631.
20. Sovik O, Thordarson H. Dead-in-bed syndrome in young diabetic patients. *Diabetes Care* 1999; 22 (Suppl 2): B40–B42.
21. Nishimura R, LaPorte RE, Dorman JS, Tajima N, Becker D, Orchard TJ. Mortality trends in type 1 diabetes. The Allegheny County (Pennsylvania) Registry 1965–1999. *Diabetes Care* 2001; 24: 823–827.
22. Schoenaker DA, Simon D, Chaturvedi N, Fuller JH, Soedamah-Muthu SS. Glycemic control and all-cause mortality in type 1 diabetes patients: the EURODIAB Prospective Complications Study. *J Clin Endocrinol Metab* 2014; 99: 800–807.

23. Austin EJ, Deary IJ. Effects of repeated hypoglycemia on cognitive function: a psychometrically validated reanalysis of the Diabetes Control and Complications Trial data. *Diabetes Care* 1999; 22: 1273–1277.

24. Wysocki T, Harris MA, Mauras N et al. Absence of adverse effects of severe hypoglycemia on cognitive function in school-aged children with diabetes over 18 months. *Diabetes Care* 2003; 26: 1100–1105.

25. Davis EA, Jones TW. Hypoglycemia in children with diabetes: incidence, counterregulation and cognitive dysfunction. *J Pediatr Endocrinol Metab* 1998; 11 (Suppl 1): 177–182.

26. Strudwick SK, Carne C, Gardiner J, Foster JK, Davis EA, Jones TW. Cognitive functioning in children with early onset type 1 diabetes and severe hypoglycemia. *J Pediatr* 2005; 147: 680–685.

27. Soltesz G, Acsadi G. Association between diabetes, severe hypoglycaemia, and electroencephalographic abnormalities. *Arch Dis Child* 1989; 64: 992–996.

28. Schlack H, Palm D, Jochmus I. Influence of recurrent hypoglycemia on the EEG of the diabetic child. *Monatsschr Kinderheilkd* 1969; 117: 251–253.

29. Ryan CM, Williams TM, Finegold DN, Orchard TJ. Cognitive dysfunction in adults with type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus of long duration: effects of recurrent hypoglycemia and other chronic complications. *Diabetologia* 1993; 36: 329–334.

30. Gilhaus KH, Daweke H, Lulsdorf HG, Sachsse R, Sachsse B. EEG changes in diabetic children. *Dtsch Med Wochenschr* 1973; 98: 1449–1454.

31. Jacobson AM, Musen G, Ryan CM et al. Longterm effect of diabetes and its treatment on cognitive function. *New England Journal of Medicine* 2007; 356: 1842–1852.

32. Musen G, Jacobson AM, Ryan CM et al. Impact of diabetes and its treatment on cognitive function among adolescents who participated in the Diabetes Control and Complications Trial. *Diabetes Care* 2008; 31: 1933–1938.

33. Kent S, Chen R, Kumar A, Holmes C. Individual growth curve modeling of specific risk factors and memory in youth with type 1 diabetes: an accelerated longitudinal design. *Child Neuropsychol* 2009; 16: 169–181.

34. Antenor-Dorsey JA, Meyer E, Rutlin J et al. White matter microstructural integrity in youth with type 1 diabetes. *Diabetes* 2013; 62: 581–589.

35. Tupola S, Rajantie J, Akerblom HK. Experience of severe hypoglycaemia may influence both patient's and physician's subsequent treatment policy of insulin-independent diabetes mellitus. *Eur J Pediatr* 1998; 157: 625–627.

36. Schoenle EJ, Schoenle D, Molinari L, Largo RH. Impaired intellectual development in children with type I diabetes: association with HbA(1c), age at diagnosis and sex. *Diabetologia* 2002; 45: 108–114.

37. Cox DJ, Kovatchev BP, Gonder-Frederick LA et al. Relationships between hyperglycemia and cognitive performance among adults with type 1 and type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2005; 28: 71–77.

38. Davis EA, Soong SA, Byrne GC, Jones TW. Acute hyperglycaemia impairs cognitive function in children with IDDM. *J Pediatr Endocrinol Metab* 1996; 9: 455–461.

39. Martin DD, Davis EA, Jones TW. Acute effects of hyperglycemia in children with type 1 diabetes mellitus: the patient's perspective. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2006; 19: 927–936.
40. Perantie DC, Wu J, Koller JM et al. Regional brain volume differences associated with hyperglycemia and severe hypoglycemia in youth with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2007; 30: 2331–2337.
41. Barnea-Goraly N, Raman M, Mazaika P et al. Alterations in white matter structure in young children with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2014; 37: 332–340.
42. Gaudieri PA, Chen R, Greer TF, Holmes CS. Cognitive function in children with type 1 diabetes: a meta-analysis. *Diabetes Care* 2008; 31: 1892–1897.
43. Musen G, Lyoo IK, Sparks CR et al. Effects of type 1 diabetes on gray matter density as measured by voxelbased morphometry. *Diabetes* 2006; 55: 326–333.
44. Ryan CM. Why is cognitive dysfunction associated with the development of diabetes early in life? The diathesis hypothesis. *Pediatr Diabetes* 2006; 7: 289–297.
45. Marzelli MJ, Mazaika PK, Barnea-Goraly N et al. Neuroanatomical correlates of dysglycemia in young children with type 1 diabetes. *Diabetes* 2014; 63: 343–353.
46. Kirchoff BA, Lugar HM, Smith SE et al. Hypoglycaemia-induced changes in regional brain volume and memory function. *Diabet Med* 2013; 30: e151–e156.
47. Schiffrin A, Belmonte M. Multiple daily self-glucose monitoring: its essential role in long-term glucose control in insulin-dependent diabetic patients treated with pump and multiple subcutaneous injections. *Diabetes Care* 1982; 5: 479–484.
48. Russo VC, Higgins S, Wether GA, Cameron FJ. Effects of fluctuating glucose levels on neuronal cells in vitro. *Neurochem Res* 2012; 37: 1768–1782.
49. Svoren BM, Volkening LK, Butler DA, Moreland EC, Anderson BJ, Laffel LM. Temporal trends in the treatment of pediatric type 1 diabetes and impact on acute outcomes. *J Pediatr* 2007; 144: 660–661.
50. Nathan DM, Lachin J, Cleary P et al. Intensive diabetes therapy and carotid intima-media thickness in type 1 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2003; 348: 2294–2303.
51. Haller MJ, Stalvey MS, Silverstein JH. Predictors of control of diabetes: monitoring may be the key. *J Pediatr* 2004; 144: 660–661.
52. Levine BS, Anderson BJ, Butler DA, Antisdel JE, Brackett J, Laffel LM. Predictors of glycemic control and short-term adverse outcomes in youth with type 1 diabetes. *J Pediatr* 2001; 139: 197–203.
53. Plotnick LP, Clark LM, Brancati FL, Erlinger T. Safety and effectiveness of insulin pump therapy in children and adolescents with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2003; 26: 1142–1146.
54. Schneider S, Iannotti RJ, Nansel TR et al. Identification of distinct self-management styles of adolescents with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2007; 30: 1107–1112.
55. Weinzimer SA, Ahern JH, Doyle EA et al. Persistence of benefits of continuous subcutaneous insulin infusion in very young children with type 1 diabetes: a follow-up report. *Pediatrics* 2004; 114: 1601–1605.
56. Tsalikian E, Kollman C, Tamborlane WB et al. Prevention of hypoglycemia during exercise in children with type 1 diabetes by suspending basal insulin. *Diabetes Care* 2006; 29: 2200–2204.

57. Jungheim K, Koschinsky T. Glucose monitoring at the arm: risky delays of hypoglycemia and hyperglycemia detection. *Diabetes Care* 2002; 25: 956–960.
58. Lucidarme N, Alberti C, Zaccaria I, Claude E, Tubiana-Rufi N. Alternate-site testing is reliable in children and adolescents with type 1 diabetes, except at the forearm for hypoglycemia detection. *Diabetes Care* 2005; 28: 710–711.
59. Bergenstal R, Pearson J, Cembrowski GS, Bina D, Davidson J, List S. Identifying variables associated with inaccurate self-monitoring of blood glucose: proposed guidelines to improve accuracy. *Diabetes Educ* 2000; 26: 981–989.
60. Tsalikian E, Mauras N, Beck RW et al. Impact of exercise on overnight glycemic control in children with type 1 diabetes mellitus. *J Pediatr* 2005; 147: 528–534.
61. Tansey MJ, Tsalikian E, Beck RW et al. The effects of aerobic exercise on glucose and counterregulatory hormone concentrations in children with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2006; 29: 20–25.
62. Hermansson G, Ludvigsson J, Larsson Y. Home blood glucose monitoring in diabetic children and adolescents. A 3-year feasibility study. *Acta Paediatr Scand* 1986; 75: 98–105.
63. Bergenstal RM, Klonoff DC, Garg SK et al. Threshold-based insulin-pump interruption for reduction of hypoglycemia. *N Engl J Med* 2013; 369: 224–232.
64. Maahs DM, Calhoun P, Buckingham BA et al. A randomized trial of a home system to reduce nocturnal hypoglycemia in type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2014; 37: 1885–1891.
65. Leelarthna L, Little SA, Walkinshaw E et al. Restoration of self-awareness of hypoglycemia in adults with long-standing type 1 diabetes: hyperinsulinemic-hypoglycemic clamp substudy results from the HypoCOMPASS trial. *Diabetes Care* 2013; 36: 4063–4070.
66. Hovorka R. Closed-loop insulin delivery: from bench to clinical practice. *Nat Rev Endocrinol* 2011; 7: 385–395.
67. Choudhary P, Ramasamy S, Green L et al. Realtime continuous glucose monitoring significantly reduces severe hypoglycemia in hypoglycemia-unaware patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2013; 36: 4160–4162.
68. Buckingham B, Chase HP, Dassau E et al. Prevention of nocturnal hypoglycemia using predictive alarm algorithms and insulin pump suspension. *Diabetes Care* 2010; 33: 1013–1017.
69. Sparacino G, Zanderigo F, Corazza S, Maran A, Facchinetti A, Cobelli C. Glucose concentration can be predicted ahead in time from continuous glucose monitoring sensor time-series. *IEEE Trans Biomed Eng* 2007; 54: 931–937.
70. Mastrototaro JJ, Cooper KW, Soundararajan G, Sanders JB, Shah RV. Clinical experience with an integrated continuous glucose sensor/insulin pump platform: a feasibility study. *Adv Ther* 2006; 23: 725–732.
71. Chase HP, Kim LM, Owen SL et al. Continuous subcutaneous glucose monitoring in children with type 1 diabetes. *Pediatrics* 2001; 107: 222–226.
72. Garg S, Zisser H, Schwartz S et al. Improvement in glycemic excursions with a transcutaneous, real-time continuous glucose sensor: a randomized controlled trial. *Diabetes Care* 2006; 29: 44–50.

73. Steck AK, Dong F, Taki I, Hoffman M, Klingensmith GJ, Rewers MJ. Early hyperglycemia detected by continuous glucose monitoring in children at risk for type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2014; 36: 4063–4070.

74. Borowiec M, Mysliwiec M, Fendler W et al. Phenotype variability and neonatal diabetes in a large family with heterozygous mutation of the glucokinase gene. *Acta Diabetol* 2011; 48: 203–208.

75. Jefferies C, Solomon M, Perlman K, Sweezey N, Daneman D. Continuous glucose monitoring in children and adolescents with cystic fibrosis. *J Pediatr* 2005; 147: 396–398.

76. O’Riordan SM, Hindmarsh P, Hill NR et al. Validation of continuous glucose monitoring in children and adolescents with cystic fibrosis: a prospective cohort study. *Diabetes Care* 2009; 32: 1020–1022.

77. Deiss D, Bolinder J, Riveline JP et al. Improved glycemic control in poorly controlled patients with type 1 diabetes using real-time continuous glucose monitoring. *Diabetes Care* 2006; 29: 2730–2732.

78. Iscoe KE, Campbell JE, Jamnik V, Perkins BA, Riddell MC. Efficacy of continuous real-time blood glucose monitoring during and after prolonged high-intensity cycling exercise: spinning with a continuous glucose monitoring system. *Diabetes Technol Ther* 2006; 8: 627–635.

79. Maia FF, Araujo LR. Accuracy, utility and complications of continuous glucose monitoring system (CGMS) in pediatric patients with type 1 diabetes. *J Pediatr (Rio J)* 2005; 81: 293–297.

80. Mozdzan M, Ruxer J, Loba J, Siejka A, Markuszewski L. Safety of various methods of intense insulin therapy in hospital condition assessed by hypoglycemic episodes detected with the use of continuous glucose monitoring system. *Adv Med Sci* 2006; 51: 133–136.

81. Bergenstal RM, Tamborlane WV, Ahmann A et al. Effectiveness of sensor-augmented insulin-pump therapy in type 1 diabetes. *New England Journal of Medicine* 2010; 363: 311–320.

82. Beck RW, Buckingham B, Miller K et al. Factors predictive of use and of benefit from continuous glucose monitoring in type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2009; 32: 1947–1953.

83. Weinzimer S, Xing D, Tansey M et al. Prolonged use of continuous glucose monitors in children with type 1 diabetes on continuous subcutaneous insulin infusion or intensive multiple-daily injection therapy. *Pediatr Diabetes* 2009; 10: 91–96.

84. JDRFCGMStudy Group (Juvenile Diabetes Research Foundation Continuous Glucose Monitoring Study Group), Tamborlane WV, Beck RW et al. Continuous glucose monitoring and intensive treatment of type 1 diabetes. *New England Journal of Medicine* 2008; 359: 1464–1476.

85. Cemeroglu AP, Stone R, Kleis L, Racine MS, Pstellon DC, Wood MA. Use of a real-time continuous glucose monitoring system in children and young adults on insulin pump therapy: patients’ and caregivers’ perception of benefit. *Pediatr Diabetes* 2010; 11: 182–187.

86. Battelino T, Krzisnik C. Incidence of type 1 diabetes mellitus in children in Slovenia during the years 1988–1995. *Acta Diabetol* 1998; 35: 112–114.

87. Phillip M, Battelino T, Atlas E et al. Nocturnal glucose control with an artificial pancreas at a diabetes camp. *N Engl J Med* 2013; 368: 824–833.
88. O’Grady MJ, Retterath AJ, Keenan DB et al. The use of an automated, portable, glucose control system for overnight glucose control in adolescents and young adults with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2012; 35: 2182–2187.
89. Hovorka R, Elleri D, Thabit H et al. Overnight closed-loop insulin delivery in young people with type 1 diabetes: a free-living, randomized clinical trial. *Diabetes Care* 2014; 37: 1204–2011.
90. Cefalu WT, Tamborlane WV. The artificial pancreas: are we there yet? *Diabetes Care* 2014; 37: 1182–1183.
91. Laffel LMB, Wentzell K, Loughlin C, Tovar A, Moltz K, Brink S. Sick day management using blood 3-hydroxybutyrate (3-OHB) compared with urine ketone monitoring reduces hospital visits in young people with T1DM: a randomized clinical trial. *Diabet Med* 2006; 23: 278–284.
92. Rewers A, McFann K, Chase HP. Bedside monitoring of blood beta-hydroxybutyrate levels in the management of diabetic ketoacidosis in children. *Diabetes Technol Ther* 2006; 8: 671–676.
93. Klocker AA, Phelan H, Twigg SM, Craig ME. Blood  $\beta$ -hydroxybutyrate vs. urine acetoacetate testing for the prevention and management of ketoacidosis in type 1 diabetes: a systematic review. *Diabet Med* 2013; 30: 818–824.
94. Rewers A, Chase HP, Mackenzie T et al. Predictors of acute complications in children with type 1 diabetes. *JAMA* 2002; 287: 2511–2518.
95. Taboulet P, Deconinck N, Thurel A et al. Correlation between urine ketones (acetoacetate) and capillary blood ketones (3-beta-hydroxybutyrate) in hyperglycaemic patients. *Diabetes Metab* 2007; 33: 135–139.
96. Tahara Y, Shima K. Kinetics of HbA1c, glycated albumin, and fructosamine and analysis of their weight functions against preceding plasma glucose level. *Diabetes Care* 1995; 18: 440–447.
97. Nathan DM, Kuenen J, Borg R, Zheng H, Schoenfeld D, Heine RJ. Translating the A1C assay into estimated average glucose values. *Diabetes Care* 2008; 31: 1473–1478.
98. Mosca A, Goodall I, Hoshino T et al. Global standardization of glycated hemoglobin measurement: the position of the IFCC Working Group. *Clin Chem Lab Med* 2007; 45: 1077–1080.
99. Report of the ADA/EAS/IDF Working Group of the HbA1c Assay, London, UK. *Diabetologia* 2014; 47: R53–R54.
100. Hoelzel W, Meidema K. Development of a reference system for the international standardization of HbA1c/glycohemoglobin determinates. *J Int Fed Clin Chem* 1996; 8: 62–67.
101. Kobold U, Jeppsson JO, Dulffer T, Finke A, Hoelzel W, Meidema K. Candidate referencemethods for hemoglobin A1c based on peptide mapping. *Clin Chem* 1997; 43: 1944–1951.
102. Hoelzel W, Weykamp C, Jeppsson JO et al. IFCC reference system for measurement of hemoglobin A1c in human blood and the national standardization schemes in the United States, Japan, and Sweden: a method-comparison study. *Clin Chem* 2004; 50: 166–174.

103. Weykamp C. HbA1c: a review of analytical and clinical aspects. *Ann Lab Med* 2013; 33: 393–400.
104. American Diabetes Association, European Association for the Study of Diabetes, International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine, International Diabetes Federation. Consensus statement on the worldwide standardization of the hemoglobin A1C measurement. *Diabetes Care* 2007; 30: 2399–2400.
105. Tamborlane WV, Kollman C, Steffes MW et al. Comparison of fingerstick hemoglobin A1c levels assayed by DCA 2000 with the DCCT/EDIC central laboratory assay: results of a Diabetes Research in Children Network (DirecNet) Study. *Pediatr Diabetes* 2005; 6: 13–16.
106. Chiang JL, Kirkman MS, Laffel LMB, Peters AL, on behalf of the Type 1 Diabetes Sourcebook Authors. Type 1 diabetes through the life span: a position statement of the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2014; 37: 2034–2054.
107. Wood JR, Miller KM, Maahs DM et al. Most youth with type 1 diabetes in the T1D Exchange Clinic Registry do not meet American Diabetes Association or International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes clinical guidelines. *Diabetes Care* 2013; 36: 2035–2037.
108. Samuelsson U, Hanberger L, Pundzuite-Lyckå A, Åkesson Elfvin K, Örtqvist E, Särnblad S, Miftaraj M. Yearly report. SWEDAIDKIDS. National quality register for children and adolescents with diabetes. Register Center Västra Götaland, Gothenburg, Sweden 2013 (available from <https://swediabkids.ndr.nu/>)
109. Gubitosi-Klug RA. The diabetes control and complications trial/epidemiology of diabetes interventions and complications study at 30 years: summary and future directions. *Diabetes Care* 2014; 37: 44–49.
110. Chase HP, Lockspeiser T, Peery B et al. The impact of the diabetes control and complications trial and humalog insulin on glycohemoglobin levels and severe hypoglycemia in type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2001; 24: 430–434.
111. Davis EA, Keating B, Byrne GC, Russell M, Jones TW. Impact of improved glycaemic control on rates of hypoglycaemia in insulin dependent diabetes mellitus. *Arch Dis Child* 1998; 78: 111–115.
112. Nordfeldt S, Ludvigsson J. Adverse events in intensively treated children and adolescents with type 1 diabetes. *Acta Paediatr* 1999; 88: 1184–1193.
113. Mitrakou A, Ryan C, Veneman T et al. Hierarchy of glycemic thresholds for counterregulatory hormone secretion, symptoms, and cerebral dysfunction. *Am J Physiol* 1991; 260 (1 Pt 1): E67–E74.
114. Fanelli C, Pampanelli S, Epifano L et al. Relative roles of insulin and hypoglycaemia on induction of neuroendocrine responses to, symptoms of, and deterioration of cognitive function in hypoglycaemia in male and female humans. *Diabetologia* 1994; 37: 797–807.
115. Davis SN, Shavers C, Mosqueda-Garcia R, Costa F. Effects of differing antecedent hypoglycemia on subsequent counterregulation in normal humans. *Diabetes* 1997; 46: 1328–1335.
116. Cryer PE. Hypoglycemia: the limiting factor in glycaemic management of type I and type II diabetes. *Diabetologia* 2002; 45: 937–948.

117. Heller SR, Cryer PE. Reduced neuroendocrine and symptomatic responses to subsequent hypoglycemia after 1 episode of hypoglycemia in nondiabetic humans. *Diabetes* 1991; 40: 223–226.

118. Jones TW, Borg WP, Borg MA et al. Resistance to neuroglycopenia: an adaptive response during intensive insulin treatment of diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 1713–1718.

119. Simonson DC, Tamborlane WV, DeFronzo RA, Sherwin RS. Intensive insulin therapy reduces counterregulatory hormone responses to hypoglycemia in patients with type 1 diabetes. *Ann Intern Med* 1985; 103: 184–190.

120. Cranston I, Lomas J, Maran A, Macdonald I, Amiel SA. Restoration of hypoglycaemia awareness in patients with long-duration insulin-dependent diabetes. *Lancet* 1994; 344: 283–287.

121. Cryer PE, Fisher JN, Shamon H. Hypoglycemia. *Diabetes Care* 1994; 17: 734–755.

122. Bober E, Buyukgebiz A. Hypoglycemia and its effects on the brain in children with type 1 diabetes mellitus. *Pediatr Endocrinol Rev* 2005; 2: 378–382.

123. Desrocher M, Rovet J. Neurocognitive correlates of type 1 diabetes mellitus in childhood. *Child Neuropsychol* 2004; 10: 36–52.

124. Maahs DM, Hermann JM, DuBose SN et al. Contrasting the clinical care and outcomes of 2,622 children with type 1 diabetes less than 6 years of age in the United States T1D exchange and German/Austrian DPV registries. *Diabetologia* 2014.

125. Nathan DM, McGee P, Steffes MW, Lachin JM, DCCT/EDIC Research Group. Relationship of glycosylated albumin to blood glucose and HbA1c values and to retinopathy, nephropathy, and cardiovascular outcomes in the DCCT/EDIC study. *Diabetes* 2014; 63: 282–290.

126. Selvin E, Rawlings AM, Grams M et al. Fructosamine and glycosylated albumin for risk stratification and prediction of incident diabetes and microvascular complications: a prospective cohort analysis of the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2014; 2: 279–288.

## ИНСУЛИНОТЕРАПИЯ ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ

---

Danne T., Bangstad H-J., Deeb L., Jarosz-Chobot P., Mungaie L., Saboo B., Urakami T., Battelino T., Hanas R. Insulin treatment in children and adolescents with diabetes.  
*Pediatric Diabetes* 2014; 15 (Suppl. 20): 115–134.

**Thomas Danne<sup>a</sup>, Hans-Jacob Bangstad<sup>b</sup>, Larry Deeb<sup>c</sup>, Przemyslaw Jarosz-Chobot<sup>d</sup>, Lucy Mungaie<sup>e</sup>, Banshi Saboo<sup>f</sup>, Tatsuhiko Urakami<sup>g</sup>, Tadej Battelino<sup>h,i</sup> and Ragnar Hanas<sup>j</sup>**

<sup>a</sup>Kinder- und Jugendkrankenhaus auf der Bult, DiabetesZentrum für Kinder und Jugendliche, Hannover, Germany; <sup>b</sup>Department of Pediatrics, Oslo University Hospital, Oslo, Norway; <sup>c</sup>Department of Pediatrics, University of Florida College of Medicine, Tallahassee, FL, USA; <sup>d</sup>Department of Pediatrics, Endocrinology and Diabetes, Katowice Medical University of Silesia, Katowice, Poland; <sup>e</sup>Department of Pediatrics and Child Health, University of Nairobi, Nairobi, Kenya; <sup>f</sup>Department of Endocrinology, DiaCare Advance Diabetes Care Center, Ahmedabad, India; <sup>g</sup>Department of Pediatrics, Nihon University School of Medicine, Tokyo, Japan; <sup>h</sup>Department Endocrinology, Diabetes and Metabolic Diseases, University Children's Hospital, Ljubljana, Slovenia; <sup>i</sup>Faculty of Medicine, University of Ljubljana, Ljubljana, Slovenia and <sup>j</sup>Department of Pediatrics, NU Hospital Group, Uddevalla, Sahlgrenska Academy, Gothenburg University, Sweden

Ключевые слова: дети – диабет – руководства – инсулин

Ответственный автор: Thomas Danne, MD,  
Kinder- und Jugendkrankenhaus Auf der Bult,  
Diabetes-Zentrum für Kinder und Jugendliche,  
Janusz- Korczak-Allee 12,  
Hannover 30173,  
Germany.  
Tel: (49) 511-8115-3331;  
fax: (49) 511-8115-3334; email: danne@hka.de

Редакторы «Консенсуса ISPAD по клинической практике» 2014 г. (ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2014 Compendium): Carlo Acerini, Carine de Beaufort, Maria Craig, David Maahs, Ragnar Hanas.

Эта статья – глава из «Консенсуса ISPAD по клинической практике» 2014 г. Полный текст «Консенсуса...» можно бесплатно скачать на сайте: [www.ispad.org](http://www.ispad.org). Система уровней достоверности доказательств идентична системе, используемой Американской диабетологической ассоциацией. См. стр. 3 в *Pediatric Diabetes* 2014; 15 (Suppl. 20): 1–3.

## КРАТКОЕ ВВЕДЕНИЕ И РЕКОМЕНДАЦИИ

- Лечение инсулином следует начинать как можно скорее после постановки диагноза (обычно, если имеется кетонурия, в течение 6 ч), чтобы предотвратить метаболическую декомпенсацию и ДКА (А).
- Во всех возрастных группах в качестве цели должны быть поставлены максимально близкое к физиологическому замещение инсулина и оптимальный гликемический контроль (А). Предпочтителен по возможности интенсивный режим инсулина (аналоги или обычный/НПХ) (В). Несмотря на то что никакой режим инъекций отдельно взятого инсулина не может удовлетворительно воспроизводить нормальную физиологию, применение заранее заготовленных смесей инсулина в педиатрической практике не рекомендуется (С). Если инсулин поставляется через благотворительную организацию, рекомендуют получать обычный и НПХ-инсулин отдельно, а не в смеси (Е).
- Какой бы режим инъекций инсулина ни был бы выбран, он должен сопровождаться всеобъемлющей образовательной программой, соответствующей возрасту, зрелости и индивидуальным нуждам ребенка и семьи (А).
- Необходимо настроиться на поддержание необходимых уровней инсулина на 24 ч в сутки для удовлетворения базальных потребностей и более высоких уровней инсулина, соответствующих гликемическому эффекту от употребления пищи (Е).
- Дневная доза инсулина существенно варьирует в зависимости от времени и индивидуальных особенностей. Именно поэтому необходимы постоянный анализ и переоценка дозировки (Е).
- Распределение дозы инсулина в течение дня имеет существенные индивидуальные вариации. Независимо от модуса инсулинотерапии, дозы необходимо привести в соответствие с циркадными ритмами на основании дневного графика содержания ГК (В).
- Улучшения в гликемическом контроле, в особенности в тех случаях, когда они вызваны интенсивной инсулинотерапией и многократными ежедневными инъекциями (МЕИ) или помповой терапией с гибкой дозировкой, сокращают риск сосудистых осложнений. Не существует причин полагать, что для маленьких детей это утверждение неверно (А, Е).
- Все дети должны иметь возможность получать быстродействующий или обычный инсулин для преодоления кризисов (Е).

- Важно, чтобы у детей и подростков всегда был в наличии небольшой запас инсулина, так, чтобы получение инсулина не прерывалось (А).
- Детям и подросткам нужно рекомендовать делать инъекции постоянно в одну и ту же зону (живот, бедро, ягодицы или руку) и в одно и то же время дня, при этом избегая инъекций в одну и ту же точку, чтобы не допустить липогипертрофии (В).
- Инсулин надо вводить, используя для этого инсулиновые шприцы или другие инструменты для инъекций, откалиброванные на концентрацию используемого инсулина (Е).
- Постоянные проверки зон инъекций, техники и навыков инъекирования — ответственность родителей, работников здравоохранения и специалистов (Е).
- Использование помпы требует специальной подготовки, но не должно осуществляться исключительно в круглосуточных центрах. Пациенты, пользующиеся помпой, и члены их семей должны быть подготовлены к неотложной ситуации, когда может потребоваться переключение с помпы на многократные инъекции с помощью шприц-ручки или обычного шприца (Е).
- Работники здравоохранения обязаны консультировать родителей в плане корректировки инсулинотерапии безопасным и эффективным образом. Такая подготовка требует регулярного анализа, переоценки и поддержки (Е).

## ВВЕДЕНИЕ

С тех пор как в 2009 г. было опубликовано последнее руководство [1], изменений в инсулинотерапии произошло немного, при этом существенно развились ее различные модальности, в особенности когда речь идет о помповой терапии (постоянной подкожной инфузии инсулина — ППИИ). В целом за последнее десятилетие произошел сдвиг парадигмы лечения в сторону МЕИ и ППИИ. До этого терапия фокусировалась на защите детей от болезненных уколов, что, в свою очередь, вело к негибким режимам инъекирования и диетическим ограничениям. Сегодня интенсивные режимы с дифференциальной заменой базального и прандиального инсулина становятся «золотым правилом» и в педиатрической диабетологии. Поскольку ППИИ доказала свою безопасность для всех возрастов и при этом дает возможность гибкой дозировки инсулина в малых дозах, множественных болюсных доз, не требующих инъекций, разнообразных прандиальных болюсных

вариантов и почасовой корректировки базального инсулина, она стала основным режимом инсулинотерапии во многих местах, в особенности когда речь идет о маленьких детях. Однако существует широкая вариация режимов инсулинотерапии среди детских диабетологов как внутри регионов, так и внутри одной страны, и при этом эти различия не связаны с недостаточным уровнем снабжения современными видами инсулинов или приборами со стороны национальных систем здравоохранения или страховых компаний. Различия в основном объясняются личными предпочтениями и опытом группы специалистов. Поскольку сопоставление со стандартами и совместное ведение баз данных сегодня повсеместно применяются в педиатрической диабетологии, есть надежда, что появится больше рекомендаций, касающихся режимов инсулинотерапии, обеспечивающих лучший долгосрочный прогноз.

Инсулинотерапию начали проводить в 1922 г. с использования обычного инсулина перед каждым основным приемом пищи и одной инъекции инсулина в ночное время, обычно в 1 ч ночи. С разработкой инсулина средней продолжительности и длительного действия большинство пациентов после 1935 г. перешли на режим с введением инсулина 1 или 2 раза в день. Однако уже в 1960 г. результаты одного исследования показали, что у пациентов, которым диагноз СД был поставлен между 1935 и 1945 г., находившихся на терапии с использованием одной или двух инъекций инсулина в день, был более выраженный риск ретинопатии через 15 лет после диагностирования СД по сравнению с людьми, у которых диагноз был установлен до 1935 г. и которые находились на режиме многократных инъекций инсулина (61 по сравнению с 9%) [2].

Не проводилось рандомизированных контрольных исследований по сравнению долговременных конечных результатов применения традиционной инсулинотерапии старого образца с новыми режимами, когда в двух группах проводились одинаковые программы обучения. Тот факт, что у традиционных инсулинов есть определенные клинические ограничения, привел к разработке новых аналогов инсулина: ультракороткого и длительного действия. Эти инсулины влияют на улучшение показателей терапии СД, но степень этих изменений еще не полностью определена клиническими долговременными исследованиями.

Данные, полученные у взрослых, нельзя полностью перенести на педиатрическую популяцию различных возрастных групп [3], но у детей и подростков, как и у взрослых [4], инсулиновый аналог ультракороткого действия (инсулин аспарт) быстро всасывается и элиминируется [5]. Более высокие максимальные дозы инсулина у подростков по сравнению с детьми были описаны как для инсулина аспарт, так и

для обычного человеческого инсулина [6], но не для инсулина глулизин [7]. Результаты представленного исследования [6] также свидетельствуют об относительном нарушении чувствительности к инсулину и более высоком содержании инсулина в крови у здоровых подростков [8, 9]. Результаты таких исследований свидетельствуют о необходимости изучения эффектов новых инсулинов по отдельности во всех возрастных группах. У различных аналогов инсулина ультракороткого действия имеются различные химические свойства, но при этом не описано значимых различий по времени и длительности действия [10–12]. Их преимущества по сравнению с обычным (растворимым) инсулином до настоящего времени являются предметом дискуссий.

В Кохрановском обзоре 2006 г. [3] было отмечено, что у пациентов с СД1 средневзвешенные различия уровня HbA1c были  $-0,1\%$  в пользу аналога инсулина ( $-0,2\%$  при использовании ППИИ). У детей и подростков не было получено данных о значительном улучшении показателей контроля за уровнем ГК при применении этих аналогов инсулина [13–17].

Было отмечено снижение уровней гипогликемии при назначении инсулина лизпро [14, 15, 18, 19] и инсулина аспарт [20, 21]. В Кохрановском обзоре средневзвешенные различия для усредненного числа эпизодов гипогликемии на одного пациента в месяц составили  $-0,2\%$  (95% ДИ от  $-1,1$  до  $-0,7$ ) [3] в пользу аналогов инсулина ультракороткого действия. У подростков значительное снижение было получено при назначении аналогов инсулина [17], но не было выявлено различий у детей в препубертате [14, 16]. Педиатрические исследования, задействованные в обзоре, не выявили различий у детей в препубертате [13, 14] и подростков [17].

Базальные аналоги инсулина имеют разные модальности действия. Инсулин гларгин представляет собой прозрачный инсулин с преципитацией *in situ* после инъекции, в то время как инсулин детемир является ацилированным инсулином, который связывается с альбумином. У этих аналогов инсулина отмечается снижение вариабельности абсорбции в течение суток по сравнению с инсулином НПХ, при этом у инсулина детемир отмечается самая низкая интраиндивидуальная вариабельность действия [22, 23]. Таким образом, снижение частоты гипогликемий, но не уровня HbA1c, является наиболее важной характеристикой [24] (А) как инсулина гларгин [25–31], так и инсулина детемир [32–35]. Страх родителей перед развитием тяжелой гипогликемии, особенно в ночное время, мешает достижению контроля за уровнем глюкозы в утреннем анализе крови натошак. Снижение ИМТ (Z-индекса) был отмечен при терапии инсулином детемир [33].

В рандомизированных исследованиях лучшие показатели контроля гликемии достигались при режиме многократных дневных инъекций МЕИ и при помповой инсулинотерапии по сравнению с режимом инсулинотерапии 2 раза в день [36, 37]. Данные DCCT убедительно показали, что интенсивная инсулинотерапия, включая интенсивный мультидисциплинарный подход к коррекции доз и просвещению подростков, получающих многократные инъекции или помповую инсулинотерапию, приводила к снижению частоты долговременных осложнений [37]. Когнитивные нарушения через 18 лет после завершения DCCT не были связаны с уровнями гипогликемий при интенсивной терапии [38, 39]. Также при перекрестном клиническом исследовании HbA1c гипогликемия и ДКА не ассоциировались в педиатрических популяциях с количеством инъекций в день [40]. Лонгитюдное австралийское исследование показало существенное снижение случаев ретинопатии и микроальбуминурии и только незначительное снижение HbA1c (от 9,1 до 8,5%) в период 1990–2009 гг., когда составляющая МЕИ/ППИИ увеличилась с 17 до 88%. При этом и ретинопатия, и альбуминурия были существенно связаны с модусом 1–2 инъекции в день [41].

В настоящее время помповая инсулинотерапия является наилучшим методом имитации физиологического профиля инсулина. Инсулин вводят подкожно на заранее запрограммированном базальном уровне, а болюсы добавляют для уравнивания потребления углеводов. ППИИ чаще всего сравнивалась с режимом МЕИ с НПХ в качестве инсулина длительного действия [42–52]. Было описано снижение частоты гипогликемий и улучшение контроля за уровнем ГК. В недавнем рандомизированном исследовании эти данные были подтверждены для тех случаев, когда инсулин гларгин использовался в качестве базального инсулина [53]. Правда, в исследовании, в котором испытуемые ранее не применяли ППИИ или инсулин гларгин, гликемический контроль при ППИИ был не лучше, чем при МЕИ с инсулином гларгин [54]. В недавних исследованиях проводилось сравнение аналогов инсулина и обычного инсулина в помпах [55, 15]. С самого начала использования было отмечено, что помповая инсулинотерапия приводит к лучшим показателям метаболического контроля по сравнению с 1–2 инъекциями инсулина в день [36], но не в случае сравнения с режимом МЕИ [53]. В данном исследовании удовлетворенность лечением была выше при ППИИ. У детей в возрасте менее 6 лет помпы обеспечивали более качественный долгосрочный метаболический контроль и снижали риск тяжелой гипогликемии лучше, чем МЕИ, особенно если помпы начинали использовать с момента постановки диагноза [56]. Данные большого педиатрического исследования показали низкую

частоту острых осложнений при среднем уровне HbA<sub>1c</sub>, равном 8% [57]. Был опубликован Международный консенсус по педиатрическим показаниям и инструкциям по применению [58]. По данным последнего опубликованного метаанализа шести педиатрических рандомизированных контрольных исследований с участием 165 пациентов, было отмечено снижение уровня HbA<sub>1c</sub> на 0,24% при ППИИ по сравнению с режимом МЕИ (в основном с использованием НПХ-инсулина в качестве базального) [59].

Бесспорные доказательства преимуществ МЕИ, инсулиновых аналогов и ППИИ в педиатрии отсутствуют. Необходимы структурированные рандомизированные исследования. Тот факт, что эти модальности более дорогостоящие по сравнению с традиционной терапией, до сегодняшнего дня был препятствием к их применению во многих странах. Однако проводились исследования DCCT с обычным и НПХ-инсулином, широко распространенными в большинстве стран. Это свидетельствует о том, что новые практические рекомендации ISPAD должны быть применимы для всего мирового диабетологического сообщества.

Исследование DCCT и продолжение этого исследования — EDIC подтвердили, что улучшение долговременного контроля гликемии при режимах интенсивной инсулинотерапии, включая интенсивную поддержку и обучение, может снизить частоту осложнений и их прогресс при СД1 в том числе и у педиатрических пациентов [37, 60, 61]. Все больше центров во всем мире внедряют базисную болюсную концепцию интенсивной инсулинотерапии прямо с дебюта СД.

Данные ПМГ как при использовании помпы, так и при МЕИ (возраст 6–70 лет) продемонстрировали улучшение HbA<sub>1c</sub> без увеличения количества случаев тяжелой гипогликемии; при этом снижение HbA<sub>1c</sub> было менее выраженным в группах, использовавших сенсор менее 70% времени [62], а появляющиеся результаты недавних исследований систем замкнутого цикла (*closed loop systems*) очень обнадеживают [63–65].

## ДОСТУПНОСТЬ ИНСУЛИНА

- Детям и подросткам с СД1 инсулин необходим для выживания, и у них должен быть доступ к нему (по крайней мере к обычному инсулину и НПХ-инсулину) в адекватном количестве.
- ISPAD и IDF работают для того, чтобы сделать инсулин доступным для всех детей и подростков с СД и для создания универсальных маркировок инсулина.

## ФОРМУЛА И РАЗНОВИДНОСТИ ИНСУЛИНОВ

- В настоящее время доступно много форм инсулина, большинство из которых используется для лечения СД1 (табл. 9.1).
- Человеческий инсулин распространяется и используется во всем мире, но во многих странах его стали вытеснять аналоги.
- Бычьи или свиные препараты могут быть дешевле, но они практически недоступны и почти не используются нигде в мире. Производство цинксодержащих инсулинов (ленте) приостановлено.

Время действия большинства инсулинов зависит от дозы таким образом, что у меньшей дозы имеется меньшая длительность действия и более ранний пик действия [66, 67]. Есть обоснованные данные, что инсулин лизпро [68] и инсулин аспарт [69] обладают сходными временными профилями действия вне зависимости от дозы. Эти результаты были получены по данным обследования относительно небольшого количества взрослых, и результаты у детей могут показать другие профили действия препаратов.

Таблица 9.1

### Характеристика препаратов инсулина и предполагаемые профили действия, согласно описанию производителей

Тип инсулина	Начало действия, ч	Пик действия, ч	Время действия, ч
Аналоги инсулина ультракороткого действия (инсулин аспарт, инсулин глулизин, инсулин лизпро)	0,15–0,35	1–3	3–5
Обычный/растворимый (короткого действия)	0,5–1,0	2–4	5–8
Средней продолжительности действия семиленте (свиной)	1–2	4–10	8–16
НПХ	2–4	4–12	12–24
ИЦС типа ленте	3–4	6–15	18–24
Базальные аналоги длительного действия			
Инсулин гларгин	2–4	Нет	До 24*
Инсулин детемир	1–2	Нет	До 24*
Длительного действия			
Инсулин деглудек**	0,5–1,5	Нет	>24

Окончание табл. 9.1

Тип инсулина	Начало действия, ч	Пик действия, ч	Время действия, ч
Типа ультраленте	4–8	12–24	20–30

**Примечания:** НПХ-инсулин — нейтральный протамин Хагедорна; ИЦС — инсулин-цинк-суспензия.

Все инсулины должны производиться в условиях надлежащей производственной/належащей лабораторной практики.

\*У разных индивидов длительность варьирует и зависит от дозировки.

\*\*Одобен не во всем мире.

## ОБЫЧНЫЙ ИНСУЛИН КОРОТКОГО ДЕЙСТВИЯ

Обычный растворимый инсулин (обычно идентичный человеческому инсулину) до настоящего времени используется как необходимый компонент большинства режимов заместительной терапии во многих частях мира и комбинируется:

- или с инсулинами средней продолжительности действия при режиме введения 2 раза в день;
- или с болюсными инъекциями инсулина перед приемами пищи при базисных болюсных режимах (с введением за 20–30 мин до еды) в сочетании с инсулинами средней продолжительности действия 1 или 2 раза в день или в сочетании с базальным аналогом, который также вводят 1 или 2 раза в день.

## АНАЛОГИ ИНСУЛИНА УЛЬТРАКОРОТКОГО ДЕЙСТВИЯ

Разработано несколько новых аналогов инсулина. В настоящее время у детей применяются три типа инсулиновых аналогов ультракороткого действия: инсулин аспарт, инсулин глулизин и инсулин лизпро. У них быстрое начало и более короткое время действия по сравнению с обычным инсулином (см. табл. 9.1). Клинически значимых различий между аналогами при использовании в педиатрической популяции обнаружено не было [70].

Ультракороткие аналоги:

- можно при необходимости вводить непосредственно перед едой, так как есть подтверждение, что быстрое действие не только снижает постпрандиальную гипергликемию, но также может снизить частоту ночных гипогликемий [14, 15, 18, 19];

- при необходимости можно вводить после еды (например, новорожденным и детям дошкольного возраста, не желающим принимать пищу) [71];
- дают более быстрый эффект по сравнению с обычным инсулином при гипергликемии с кетозом или без него, в том числе при интеркуррентном заболевании;
- чаще всего используются в качестве прандиальных болюсов или болюсов, сопровождающих перекус, в сочетании с инсулинами длительного действия (см. базисные болюсные режимы);
- чаще всего используются в инсулиновых помпах [57].

### НОВЕЙШИЕ УЛЬТРАКОРОТКИЕ АНАЛОГИ

Цель новейших ультракоротких аналогов — лучше соответствовать профилю временного действия прандиальных инсулинов, предназначенных для удовлетворения возрастающей во время еды потребности в инсулине. Их польза особенно заметна при применении в помпах и системах закрытого цикла. Поскольку человеческий инсулин и ультракороткие аналоги инсулинов в растворах существуют в виде стабильных гексамеров, задержка всасывания связана с диссоциацией гексамеров в мономеры и димеры. Сейчас в клинических исследованиях обычного человеческого инсулина (BIOD-090 до 123, *Biodel, Danbury, CT, USA*) и инсулина аспарт (FIAsp, *Novo Nordisk, Bagsvaerd, Denmark*) тестируются новые формулы вспомогательных веществ, которые приводят к модификации инсулиновых гексамерных комплексов, приводящей к более быстрой диссоциации на димеры и мономеры после подкожных инъекций [72]. Пока ни одно из этих веществ не одобрено для использования.

### БЕЗОПАСНОСТЬ АНАЛОГОВ ИНСУЛИНА

Аналоги инсулина представляют собой молекулы с модифицированной по сравнению с человеческим инсулином структурой, поэтому поднимались вопросы о безопасности терапии вследствие изменений митогенности *in vitro* [73]. В предыдущем руководстве была прокомментирована проблема потенциальной связи между аналогами инсулина и раком. Четыре крайне противоречивых эпидемиологических исследования, опубликованных в «Диабетологии» (*Diabetologia*), указывали на такую возможность в связи с инсулином гларгин. В новом заявлении, опубликованном онлайн в мае 2013 г. Европейским медицинским агентством (EMA), утверждается, что лекарственные средства от диабета, содержащие инсулин гларгин [*Lantus*<sup>®</sup>, *Optisulin*<sup>®</sup>, *Sanofi* (Париж,

Франция)], не связаны с повышенным риском рака. ЕМА также подчеркивает, что не существует известного механизма, посредством которого инсулин гларгин мог бы вызывать рак, и что риск рака не был отмечен в лабораторных исследованиях [74]. На сегодняшний день не существует никаких соображений безопасности, которые бы ограничивали использование аналогов инсулина у детей.

## **ВНУТРИВЕННОЕ ВВЕДЕНИЕ ИНСУЛИНА**

Обычные и ультракороткие инсулины одинаково хорошо подходят для внутривенной терапии в следующих кризисных ситуациях [75]:

- при ДКА;
- контроле СД при хирургических операциях.

Однако обычный инсулин дешевле.

## **ИНСУЛИНЫ СРЕДНЕЙ ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТИ ДЕЙСТВИЯ**

Профили действия этих изофан-инсулинов НПХ делают их удобными для двукратного введения в течение суток, индивидуализированной замены базального инсулина и для введения перед сном при базисных болюсных режимах. Поскольку они представляют собой суспензию, необходимо правильно проводить смешивание перед их введением. Но в любом случае они связаны с большей интер- и интраиндивидуальной вариабельностью по сравнению с растворимыми базальными инсулинами [76].

## **БАЗАЛЬНЫЕ АНАЛОГИ ИНСУЛИНА**

Новыми базальными аналогами инсулина являются инсулины гларгин, детемир и деглудек.

У них более предсказуемый инсулиновый эффект с меньшей подневной вариабельностью по сравнению с НПХ-инсулином [76]. Существенной клинической разницы для взрослых пациентов между инсулином детемир и инсулином гларгин обнаружено не было [77]. В большинстве стран эти два базальных аналога формально не рекомендованы для детей в возрасте до 2 лет. Однако есть описание успешного применения инсулина гларгин у детей в возрасте от 1 до 5 лет [78]. Базальные аналоги более дорогостоящие (примерно на 50–100%). Инсулин детемир одобрен к применению у детей начиная с двухлетнего возраста и старше как в США, так и в Европе, в то время как инсулин гларгин рекомендован в Европе с 2, а в США — с 6 лет.

## ИНСУЛИН ГЛАРГИН

Обзор педиатрических исследований однократного ежедневного приема инсулина гларгин по сравнению с обычным базальным инсулином за последние 6 лет указывает на сравнимое или небольшое улучшение HbA<sub>1c</sub>, но при этом у подростков отмечаются уменьшение случаев гипогликемии и большая удовлетворенность от лечения [79]. Однако финское ретроспективное исследование не обнаружило разницы в том, что касалось случаев гипогликемии и уровней HbA<sub>1c</sub> при сравнении инсулина гларгин с НПХ, когда они выступали в качестве базальных инсулинов [80]. Рандомизированный контрольный эксперимент с использованием ПМГ, проведенный на группе из 125 дошкольников в возрасте от 2 до 6 лет, подтвердил, что однократная инъекция инсулина гларгин оказывается как минимум столь же эффективной, как и двукратные ежедневные инъекции НПХ для той же возрастной группы. Таким образом, инсулин гларгин получил регуляторное одобрение для детей указанного возраста [81].

Эффект инсулина гларгин у взрослых длится вплоть до 24 ч, однако примерно через 20 ч после инъекции он начинает снижаться [82]. В одном исследовании при последовательном ежедневном приеме инсулина гларгин отмечалась его недостаточная аккумуляция [83]. У некоторых детей отмечалось ощущение жжения при инъекции инсулина гларгин из-за кислотного pH [84]. Недавно ЕМА выпустило позитивную оценку, рекомендующую одобрение исследуемого вещества LY2963016 [Abrasia (R)], нового биоподобного инсулина гларгин, для лечения СД 1-го и 2-го типа. Новая вариация инсулина гларгин производства *Eli Lilly and Co (Indianapolis, USA)* и *Boehringer (Ingelheim, Germany)* является первым биоподобным инсулином, рекомендуемым к одобрению в Европейском союзе. Пока никаких данных его проверки на педиатрическом контингенте нет. Еще одна формула инсулина гларгин — U300 — может действовать на протяжении до 40 ч. Предварительные данные испытаний U300 показывают такие же позитивные результаты в том, что касается контроля ГК, как и у инсулина гларгин, но при этом и днем, и ночью отмечается меньше случаев гипогликемии. U300 основан на молекуле инсулина гларгин, но требует меньшего объема подкожного инъецирования. U300 также демонстрирует более плоский и более длительный фармакокинетический и фармакодинамический профиль, чем инсулин гларгин. Но и в этом случае никаких данных его проверки на педиатрическом контингенте нет.

## ИНСУЛИН ДЕТЕМИР

Результаты исследования инсулина детемир у взрослых показали, что время действия препарата составляет от 6 до 23 ч при дозах от 0,1 и 0,8 ЕД/кг [85]. В педиатрическом исследовании 70% пациентам инсулин детемир назначали 2 раза в день [33]. У взрослых в исследованиях инсулина детемир было отмечено меньшее увеличение массы тела [35]. То же было отмечено у детей и подростков [33].

Инсулин детемир характеризуется более воспроизводимым фармакокинетическим профилем у детей и подростков с СД1 по сравнению с инсулином гларгин [23], а в мультицентровом исследовании риск ночных тяжелых гипогликемий по сравнению с инсулином гларгин уменьшился [86].

## ИНСУЛИНЫ ДЛИТЕЛЬНОГО ДЕЙСТВИЯ

### ИНСУЛИН ДЕГЛУДЕК

Инсулин деглудек является новейшим аналогом ультрадлительного действия, разработанным компанией *Novo Nordisk*. После подкожного введения он формирует мультигексамеры, которые затем медленно диссоциируют, что приводит к медленному и стабильному высвобождению мономеров инсулина деглудек в кровоток. В связи этим его действие было продлено у более 40 детей, участвовавших в исследовании, что указывает на то, что долгосрочный эффект инсулина деглудек сохраняется и в этой возрастной группе [87]. Ультрадлительный профиль действия инсулина деглудек позволяет иметь менее жесткие временные рамки введения базального ежедневного инсулина, что может пригодиться для пациентов с неупорядоченным образом жизни, например, подростков. Еще одной чертой инсулина деглудек является то, что его можно смешивать с инсулинами короткого действия без риска формирования гибридных гексамеров и нестабильной фармакокинетики и фармакодинамики. На сегодняшний день он одобрен только для взрослых и только в некоторых странах. Педиатрические пробы пока проходят оценку.

### ПЕГИЛИРОВАННЫЙ ЛИЗПРО (*PEGYLATED LISPRO*)

LY2605541 является новым аналогом инсулина длительного действия, разработанный *Lilly*, в основе которого лежит принцип пегилирования полиэтиленгликолем. Он еще не получил регуляторного одобрения [88].

## УЛЬТРАЛЕНТЕ

Инсулины ультраленте (*Ultralente*<sup>TM</sup>) были разработаны для получения длительности действия, превышающей 24 ч, для соответствия потребности в базальном инсулине, и, следовательно, могут использоваться при базисном болюсном инъекционном режиме.

Профиль действия этих инсулинов у детей чрезвычайно вариабелен [66], с эффектом аккумуляции дозы препарата. Базальные аналоги инсулина, если они доступны, превосходят традиционные инсулины длительного действия.

## ГОТОВЫЕ СМЕСИ ИНСУЛИНОВЫХ ПРЕПАРАТОВ

Готовые инсулиновые смеси (с фиксированным соотношением препрандиального и базального инсулинов) используются в некоторых странах, особенно у детей в препубертате, с режимом введения 2 раза в день. Они снижают вероятность потенциальных ошибок при наборе инсулина, но при этом уменьшают гибкость дозирования, которая предлагается при раздельной корректировке дозы двух типов препарата. Такая гибкость особенно полезна детям с вариабельным режимом приема пищи. Недавно стали доступными готовые инсулиновые смеси с аналогами инсулина ультракороткого действия. У подростков инсулин аспарт двухфазный (30% инсулина аспарт и 70% протаминавой суспензии инсулина аспарт), назначаемый при трех основных приемах пищи в сочетании с НПХ-инсулином с введением перед сном, был так же эффективен, как готовая смесь человеческого инсулина (70% НПХ) с введением утром и перед сном в сочетании с обычным инсулином перед обедом и ужином [89].

- Нет четких подтверждений, что готовые инсулиновые смеси для маленьких детей менее эффективны, но есть подтверждения худшего метаболического контроля при лечении ими подростков [40].
- Готовые смеси инсулинов с обычным (или ультракоротким) инсулином и НПХ в различных соотношениях, например, 10:90, 15:85, 20:80, 25:75, 30:70, 40:60, 50:50, доступны в различных странах у разных производителей.
- Готовые инсулиновые смеси подходят для использования в шприц-ручках.
- Готовые инсулиновые смеси могут использоваться для уменьшения числа инъекций, когда следование терапии и соблюдение режима являются проблемой.

## ИНГАЛИРУЕМЫЙ ИНСУЛИН

Эта новая форма инсулинотерапии исследовалась у детей старше 12 лет как часть исследования у взрослых, но не была рекомендована для клинического применения у детей. Продажи ингалируемого инсулина были приостановлены в 2007 г. *Afrezza*<sup>®</sup> (*MannKind, Valencia, CA, USA*) является новейшим ультракоротким инсулином, предназначенным для приема во время еды. Он был разработан для лечения СД1 и СД2 и представляет собой комбинацию лекарственных средств и инструмента, состоящую из инсулинового порошка для вдыхания и ингалятора, и получил условное одобрение FDA для применения у взрослых. Опубликованных педиатрических данных пока нет.

## КОНЦЕНТРАЦИИ ИНСУЛИНА

Наиболее распространенная концентрация инсулина — 100 МЕ/мл (100 ЕД).

Терапия с использованием 40 ЕД/мл (40 МЕ/мл), 50 ЕД/мл или другие концентрации, такие как 500 ЕД/мл, также приемлема в зависимости от ее доступности и специальных потребностей пациента. Необходимо внимательно следить за тем, чтобы каждый раз, когда поступает новая партия инсулина, обеспечивалась одна и та же концентрация. Очень маленьким детям периодически требуется инсулин, который растворяется в растворителе, поставляемом производителем, но нужно очень внимательно подходить к растворению и заполнению шприца инсулином. Быстродействующий инсулин может быть растворен до 10 или 50 ЕД/мл в стерильном растворителе НПХ и храниться в течение 1 мес [90, 91] (С) для использования в помпах у новорожденных или очень маленьких детей.

Перевод детей с инсулина в концентрации 40 ЕД/мл до 100 ЕД/мл может сделать набор средства в шприц более сложным. Но при обследовании большой педиатрической выборки не было отмечено ухудшения показателей гликемического контроля [92].

## ХРАНЕНИЕ ИНСУЛИНА

Регуляторные положения свидетельствуют о том, что препарат инсулина должен сохранять по крайней мере 95% действенности на момент истечения срока годности [93]. При комнатной температуре (25 °С, или 77 °F) инсулин утрачивает менее 1% своей действенности в течение

30 дней. В противоположность этому инсулин, хранящийся в холодильнике, утрачивает менее 0,1% своей эффективности в течение 30 дней [93]. Рекомендации по хранению чаще основываются на регуляторных требованиях по стерильности, чем на возможной утрате действенности [93]. Необходимо следовать рекомендациям производителя по хранению и срокам годности. Обычно производители обращают внимание на следующее:

- Инсулин никогда нельзя замораживать.
- Прямые лучи солнца или нагревание (в условиях жаркого климата) повреждают инсулин.
- Пациенты не должны использовать инсулин, вид которого изменился (появились комочки, матовость, преципитация или обесцвечивание).
- Инсулин, которым не пользуются, должен храниться в холодильнике (4–8 °С).
- После первого применения флакон с инсулином должен быть использован в течение 3 мес при хранении при температуре 2–8 °С или 4 нед при комнатной температуре. Однако для некоторых препаратов инсулина производители рекомендуют только 10–14 дней хранения при комнатной температуре.
- В условиях жаркого климата, если невозможно хранение в холодильнике, можно использовать охлаждающие кружки, глиняные сосуды [94] или оборачивать препарат холодной влажной тканью, которая поможет сохранить активность инсулина.
- Требования к хранению неиспользованных или использованных шприц-ручек могут быть не такими, как для флаконов. Необходимо следовать инструкциям производителей.

Для детей на малых дозах инсулина необходимо выбирать флаконы размером 3 мл вместо 10 мл для того, чтобы избежать потерь инсулина.

## МЕСТА ИНЪЕКЦИЙ

Обычные места инъекций инсулина следующие:

- Область живота (наиболее предпочтительная область, когда требуется быстрая абсорбция; также на нее меньше влияют мышечная активность и физические упражнения).
- Передняя/латеральная часть бедра (предпочтительное место введения для обеспечения медленной абсорбции инсулинов длительного действия).
- Ягодицы — верхний внешний квадрант (у маленьких детей можно использовать всю верхнюю часть).

- Латеральная часть руки (у маленьких детей с малым количеством подкожного жира внутримышечная инъекция может привести к формированию некрасивого синяка).

Важна ротация точек уколов внутри одной и той же зоны инъекций.

В очищении или дезинфекции кожи нет необходимости, если нет проблем с гигиеной. Инфекции возникают редко в местах инъекций [95].

## ПРОБЛЕМЫ С ПРОВЕДЕНИЕМ ИНЪЕКЦИЙ

Местные реакции гиперчувствительности на введение инсулина нечасто встречаются, но, если они имеют место, необходима формальная идентификация ответственного за это инсулина (или реже консерванта) с помощью производителя. Исследование альтернативных препаратов инсулина может разрешить эту проблему. Если есть подозрения на наличие истинной аллергической реакции, можно провести десенсибилизацию с использованием доступных протоколов от производителя. Может помочь дополнительное назначение при инсулино-терапии малых доз глюкокортикоидов [96]. У детей часто встречается липогипертрофия с аккумуляцией жира в виде шишек под кожей [97]. После внедрения высокоочищенных инсулинов и аналогов появились данные о том, что липоатрофия стала редким явлением. Но в последнее время появляется все больше сведений, что липоатрофия становится распространенной проблемой у пациентов, использующих аналоги инсулина и в особенности помпы [99, 100].

Болезненные инъекции являются частой проблемой у детей. Проверьте угол, длину иглы и глубину инъекции для того, чтобы удостовериться в том, что инъекция не делается внутримышечно и что игла острая. Иглы, используемые повторно, могут причинять больше боли [101]. Применение постоянного катетера (инсуфлона, *i-port*) может помочь уменьшить боли при инъекциях [102].

Утечки инсулина бывают часто, и их нельзя полностью избежать. Рекомендуйте медленное удаление иглы из кожи, растяжение кожи после удаления иглы или давление чистым пальцем в месте инъекции.

Синяки и кровотечение чаще встречаются после внутримышечной инъекции или плотного сжатия кожи. Использование более тонких игл приводит к значительно меньшим кровотечениям в местах инъекций [103].

Пузырьки воздуха в растворе инсулина должны быть устранены везде, где это возможно. Если пузырьки недостаточно большие для

того, чтобы повлиять на дозу инсулина, они не должны вызывать проблем. При использовании инсулиновых шприц-ручек наличие воздуха в картридже может привести к появлению капель инсулина на кончике иглы, если слишком быстро ее извлекать [104].

## АБСОРБЦИЯ ИНСУЛИНА

Профили активности инсулина очень переменчивы день ото дня у одного и того же индивидуума и между индивидуумами, особенно это касается детей [6, 66].

Начало, пик и время действия зависят от многих факторов, значительно влияющих на скорость и равномерность абсорбции. Молодые люди и те, кто помогает им, должны знать о нижеизложенных факторах, которые могут повлиять на всасывание инсулина.

- Возраст (маленькие дети, малое количество подкожного жира → более быстрая абсорбция).
- Жировая масса (большая толщина подкожного жира [105], липогипертрофия [106], а также применение аналогов ультракороткого действия [107]) → более медленная абсорбция).
- Доза при инъекции (чем больше доза, тем медленнее всасывание) [66].
- Место и глубина подкожной инъекции (быстрее при инъекции в область живота по сравнению с бедром [108]; нет четких данных по абсорбции при инъекции в область бедра по сравнению с областью ягодиц).
- Подкожная по сравнению с внутримышечной инъекцией (внутримышечная инъекция → быстрое всасывание из области бедра) [109]. Случайная внутримышечная инъекция может привести к переменчивому уровню.
- Физическая активность (инъекции в ногу и физическая активность нижних конечностей → более быстрая абсорбция) [110].
- Концентрация инсулина, тип и формула (низкая концентрация → быстрая абсорбция) [111].
- Температура окружающей среды и температура тела (чем выше температура, тем быстрее абсорбция) [105].
- Скорость всасывания аналогов инсулина ультракороткого действия в меньшей степени определяется вышеуказанными факторами [112–114].
- Не выявлено значительных различий в абсорбции инсулина гларгин из области живота или бедра [115]. Физическая активность не влияет на абсорбцию инсулина гларгин [116].

При внутримышечном введении инсулина гларгин есть риск развития гипогликемии, особенно у молодых и худых людей [117].

**Примечание.** Быстрая абсорбция обычно приводит к уменьшению времени действия.

Гиалуронидаза может увеличивать скорость абсорбции либо будучи добавленной в инсулин, либо будучи введенной до установки помпового аппарата введения инсулина (предваряющее введение) [118]. Перед тем как рекомендовать этот метод для педиатрического контингента, нужно убедиться в его долгосрочной эффективности и безопасности.

*Insupad (R) (Insuline, Petach Tikva, Israel)* — это приспособление, которое разогревает участок тела размером 2×4 см<sup>2</sup> непосредственно перед уколом болюсного инсулина. Место его приложения меняется ежедневно. Как было установлено, с его помощью можно снижать ежедневную дозу инсулина на 20% и достигать 75% сокращения случаев гипогликемии. *Insupatch (R) (Insuline, Petah Tikva, Israel)* был разработан для инсулиновой помповой терапии и имеет встроенный нагревающий элемент, активирующийся во время подачи болюса. Действие инсулина аспарт достигает пика через 73 мин без тепла и через 43 мин при тепловом воздействии [119]. С помощью этих двух средств можно уменьшить требования к инсулину. Они помогают достичь пика раньше, сокращая для глюкозы площадь под кривой и уменьшая риск гипогликемии.

## ПРИМЕНЕНИЕ ИНСУЛИНА

### УСТРОЙСТВА ДЛЯ ВВЕДЕНИЯ ИНСУЛИНА

*Инсулиновые шприцы.* Есть много шприцев различных размеров в разных странах для обеспечения правильного дозирования, но желательно иметь в наличии маленькие шприцы для маленьких детей с маркированным делением на 1 единицу (например, 0,3 мл, 100 ЕД/мл).

Пластиковые шприцы с тонкой иглой и маленьким мертвым пространством предпочтительнее стеклянных шприцев.

Пластиковые шприцы с фиксированной иглой разработаны для однократного применения. Однако многие люди с СД повторно используют их без значимого увеличения риска инфекции [120]. Необходимо препятствовать повторному использованию игл, если возникают вопросы по гигиене или появляются боли в месте инъекции, так как иглы становятся менее острыми при повторном использовании [101].

У инсулиновых шприцев должна быть шкала измерения, соответствующая концентрации инсулина (например, шприцы на 100 ЕД).

Один и тот же шприц нельзя использовать нескольким людям из-за риска передачи инфекции через кровь (например, гепатита, вируса иммунодефицита человека).

Можно рекомендовать, чтобы все дети и подростки с СД знали, как вводить инсулин с помощью шприца, так как другие устройства для введения инсулина могут стать неисправными.

Обязательно проведение соответствующих процедур по ликвидации шприцев. Специально разработанные и помеченные пластиковые контейнеры для острых предметов могут быть получены от фармацевтических компаний и из диабетических центров. Специальные уничтожители иглонок (например, *Safeclip*<sup>®</sup>, *Becton Dickinson*, *Franklin lakes*, NJ, USA) откусывают иголки у инсулиновых шприцев, делая невозможным их использование.

Без пластиковых контейнеров для острых предметов шприцы без игл могут храниться в непрозрачных пластиковых контейнерах или жестяных контейнерах для сбора мусора.

*Устройства в виде шприц-ручек.* Устройства в виде шприц-ручек, содержащие инсулин в виде заранее заполненных картриджей, были разработаны для того, чтобы сделать инъекции более простыми и с более гибким режимом. Их применение устраняет необходимость во флаконах с инсулином; доза регулируется по шкале, и они могут быть удобны для инсулинотерапии вдали от дома, в школе или на каникулах. Специальные иглы для шприц-ручек маленького размера (4–6 мм) и диаметра доступны в настоящее время, и их использование может создавать меньший дискомфорт при инъекциях [103]. Шприц-ручки различных размеров и типов поставляются фармацевтическими компаниями. Некоторые шприц-ручки могут быть проградуированы до уровня 1/2 единицы. Ручки с делением в пол-единицы особенно полезны для дозировки маленьким детям и во время фазы ремиссии, когда во избежание гипогликемии используют малые дозы. У некоторых ручек есть память на дозы, что может быть особенно полезно для подростков. Доступность устройств является проблемой в некоторых странах, и, хотя шприц-ручки могут улучшить удобство и гибкость инъекций, это более дорогостоящий метод инсулинотерапии.

Устройства в виде шприц-ручек удобны для применения у детей на режиме многократных инъекций инсулина или фиксированных готовых инсулиновых смесях, но они менее приемлемы, когда свободное смешивание инсулина используется в 2- или 3-дозовом режиме.

*Длина иглы.* Традиционная игла длиной 8–13 мм (27 G) была заменена более тонкой иглой длиной 4–8 мм (30–32 G). Сегодня нет необходимости в использовании игл длиннее 6 мм [121]. Техника двухпальце-

вого шипка рекомендована для всех типов инъекций для обеспечения именно подкожного, а не внутримышечного инъецирования [122].

При использовании 4–6-миллиметровых игл инъекции можно делать перпендикулярно без образования кожной складки, если имеется достаточное количество подкожного жира. Это больше характерно для девочек (по крайней мере, 8 мм подкожного слоя, которые часто сжимаются при перпендикулярной инъекции) [123]. У худых мальчиков, однако, более тонкий слой подкожного жира, особенно в области бедер [123, 124]. Если проводить инъекцию в ягодичцы, то там слой подкожного жира обычно достаточной толщины, для того чтобы проводить инъекцию без формирования кожной складки. Существует риск внутривожных инъекций, если иглы длиной 4–6 мм не полностью вводятся в кожу.

*Подкожный постоянный катетер.* Такие катетеры (например, *Insuflon*<sup>®</sup>, *Unomedical, Denmark, i-port*<sup>®</sup>, *Medtronic, Northridge, CA, USA*) вводят с использованием топического крема с местным анестетиком и могут быть полезны для решения проблем с болями при инъекциях в дебюте СД [102]. Использование постоянно введенных катетеров не влияет негативно на метаболический контроль [125]. У детей, имеющих проблемы с инъекциями, HbA1c иногда понижается с помощью инсуффлона [126]. Однако одновременное инъецирование базального аналога и инсулина ультракороткого или короткого действия с использованием постоянного катетера не рекомендовано в связи с возможным взаимодействием двух инсулинов. Постоянно введенные катетеры необходимо менять каждые 2–4 дня для профилактики образования шрамов и негативного эффекта на абсорбцию инсулина [127, 128].

*Автоматические инъекционные устройства.* Автоматические инъекционные устройства полезны для детей, которые боятся иглы. Обычно загруженный картридж помещается внутрь устройства, фиксируется и вводится автоматически в кожу с использованием подпружиненной системы.

Преимущества этих устройств заключаются в том, что игла спрятана и не видна, и быстро проникает через кожу. Также доступны автоматические инъекционные устройства для конкретных инъекторов инсулина [129].

*Безыгольные инъекторы.* Безыгольный инъектор инсулина для подкожного введения под высоким давлением был разработан для того, чтобы избежать инъекций с использованием игл.

Безыгольные инъекторы могут быть полезны в случае боязни игл. Использование безыгольных инъекторов привело к достижению метаболического контроля, сопоставимого как с обычными инъекциями, так и с ППИИ [130]. Проблемы с использованием безыгольных инъек-

торов состояли, в частности, в изменчивости глубины введения, отсроченных болях и образовании синяков [131]. В недавнем исследовании было отмечено усиление абсорбции инсулина, а продолжительность действия, понижающего глюкозу, сокращалось при введении инсулина аспарт с помощью безыгольного инъектора [132].

**ППИИ.** Применение внешних помп растет и становится все более частым и успешным [42–44, 46–52, 57] даже у маленьких детей [48, 133].

Рандомизированные исследования в дошкольной группе не показали лучших показателей гликемического контроля [42, 134].

Позитивный эффект на контроль гликемии и гипогликемии в нерандомизированных наблюдениях, возможно, был связан с отбором пациентов для этих исследований, демонстрировавших такие особенности, как хорошее следование терапии и/или плохой метаболический контроль. Помповая терапия была эффективной при рецидивирующем кетоацидозе [135, 136]. Это особенно подчеркивает важность индивидуального подхода при принятии решений о выборе варианта терапии для каждой ситуации.

Инсулиновая помпа является альтернативой МЕИ (включая базальные аналоги), если уровень HbA<sub>1c</sub> длительно время находится выше индивидуального целевого показателя, если гипогликемия является существенной проблемой или если необходимо улучшить качество жизни [137, 138].

Помповая терапия дает возможность для многих пациентов быть более удовлетворенными своим лечением. В обзоре пяти педиатрических исследований, сравнивавших ППИИ и МЕИ, большинство пациентов и их семей предпочли ППИИ после завершения исследований, даже в тех исследованиях, где не было получено объективных преимуществ при помповой терапии [139]. Рандомизированное исследование, по сравнению ППИИ с МЕИ с момента дебюта СД в возрасте 7–17 лет, также выявило увеличение удовлетворенности проводимой терапией, несмотря на отсутствие различий в уровнях HbA<sub>1c</sub> [140].

Применение инсулиновых помп растет в младшей возрастной группе, так как клиницисты чувствуют себя все более комфортно с этой формой терапии. В странах с широким распространением помп центры начинают применять их с момента постановки диагноза у дошкольников. Существуют данные, что применение ППИИ помогает матерям быстро справиться с депрессией, связанной с постановкой диагноза хронической болезни у их ребенка [141].

ППИИ используется как заместительная инсулинотерапия с более физиологическим режимом [133]. Новое поколение «умных» помп, которые автоматически подсчитывают показатели потребляемой пищи

или корректирующих болюсов на основании отношения инсулина к потребляемым углеводам и факторов чувствительности к инсулину, продемонстрировало некоторые преимущества, например, снижение вариабельности уровня глюкозы [142] и более высокий процент значений глюкозы после приема пищи, совпадающих с целевыми [143].

Помповая инсулинотерапия может нанести вред, если обучение и приверженность терапии неадекватны или из-за малого депо подкожного инсулина и быстрого увеличения уровня кетонов в случае прекращения обеспечения инсулином. Прекращение работы помпы в течение 5 ч у взрослых пациентов приводило к уровню  $\beta$ -кетонов (ВОНВ) около 1,0–1,5 ммоль/л, но не к развитию ДКА. Подобных результатов можно ожидать у детей и подростков [144]. Кратковременное отсоединение от помпы меняло значение глюкозы приблизительно на 1 мг/дл, т.е. на 1,5 ммоль/л за 30 мин [145].

Риск развития ДКА при использовании помп, по сравнению с режимом многократных ежедневных инъекций, был неизменным в некоторых исследованиях [50, 146] и даже снижался на некоторых выборах в долгосрочных исследованиях [147].

На основании обзора литературы собраны данные о повышенном риске ДКА у детей, использующих помпы, выявленном в некоторых исследованиях [148]. Данные на национальных уровнях показали неизменный [149] и увеличенный риск ДКА [150, 147].

Пациентам на помповой инсулинотерапии, особенно маленьким детям, будет полезно иметь возможность измерять уровень  $\beta$ -кетонов.

Краткий перерыв в подаче инсулина во время смены приборов для инъекций не влиял на кратковременный ГК. Однако 30-минутный перерыв в подаче базального инсулина приводил к значительному подъему уровня глюкозы; уровень поднимался примерно на 1 мг/дл за каждую минуту перерыва в инфузии базального инсулина (т.е. на 1,5 ммоль/л за 30 мин) [145]. Пациенты должны быть проинструктированы по поводу лечения гипергликемии и должны быть готовы воспользоваться шприц-ручкой или шприцем в случае возможной поломки помпы (гипергликемии, повышения уровня кетонов).

В большинстве помп используются быстродействующие аналоги инсулина, и метаанализ показал уменьшение HbA1c на 0,26% по сравнению с обычным человеческим инсулином [28]. Обычный инсулин реже используется в помпах, но и он работает хорошо, если ультракороткий инсулин недоступен.

Более длительное использование прибора введения может вызвать более быстрый пик инсулина и более короткий эффект его действия [151, 152].

Из трех используемых сегодня ультракоротких инсулинов о двух из них, инсулине аспарт и инсулине лизпро, имеется гораздо больше экспериментальных данных, чем об инсулине глулизин. Более широкое применение инсулина аспарт и инсулина лизпро поддерживается исследованиями ППИИ, которые показали более высокие уровни окклюзии и симптоматической гипогликемии при использовании инсулина глулизин по сравнению с двумя другими ультракороткими аналогами [153]. В качестве опции для лучшего метаболического контроля при ППИИ можно использовать более низкий процент базального инсулина и ежедневные болюсы в количестве более семи [57]. В долгосрочном успехе этой формы терапии ключевую роль играет мотивация [154].

*Сенсорная помповая терапия и системы закрытого цикла.* В работе Фонда исследования раннего диабета (*Juvenile Diabetes Research Foundation — JDRF*) при использовании сенсорной помпы (SAP) по сравнению с самостоятельным мониторингом ГК отмечалось существенное улучшение HbA1c, но только у взрослых в лечебных (*intention-to-treat-analysis*) экспериментах [155]. Однако в *post hoc*-анализе улучшение HbA1c отмечалось и у незрелых пациентов, использовавших ПМГ по крайней мере 6 дней в неделю. Многим детям и подросткам тяжело носить сенсор непрерывно [156], и это могло свести на нет в целом позитивный эффект на метаболический контроль в исследовании JDRF. В другом рандомизированном исследовании улучшение отмечалось только в том случае, если прибор носили не менее 60% времени [157]. В годичном исследовании STAR 3, которое проводилось как на детях, так и на подростках, были отмечены более высокий уровень удовлетворенности лечением [158], сниженные HbA1c [159] и гликемическая вариабельность [160]. Смогут ли пациенты получить преимущество от сенсорной помповой терапии — вопрос будущих исследований.

Автоматическое выключение помпы, когда сенсор регистрирует гипогликемию в ночное время, а пациент не реагирует на предупреждение, успешно использовали у детей и подростков [161]. Не существует подтверждений того, что такое временное отключение приводит к повышению риска ДКА.

Были опубликованы данные краткосрочных экспериментов применения систем замкнутого цикла среди подростков, когда сенсор уровня глюкозы регулирует поставку инсулина в помпу [65]. В 2011 г. использование системы замкнутого цикла в ночное время у детей и подростков продемонстрировало уменьшение риска гипогликемии по сравнению со стандартным лечением с помощью помпы [162]. В 2013 г. использование систем замкнутого цикла показало уменьшение ночной гипогликемии и более точный контроль глюкозы, чем при использова-

нии SAP [64]. В то же самое время были опубликованы данные исследований, свидетельствующие о безопасном и эффективном использовании систем замкнутого цикла в лечении детей в домашних условиях [163, 164].

## ТЕХНИКА ИНЪЕКЦИЙ

Инъекции с использованием шприца обычно вводятся глубоко в подкожную клетчатку, в складку кожи, зажатую двумя пальцами, под углом 45°. Угол 90° может использоваться, если имеется достаточно большой слой подкожной жировой клетчатки.

Инъекции с использованием шприц-ручки требуют тщательного обучения. Особое внимание нужно обратить на то, чтобы не было воздушной пробки или другой формы блокады в игле. Ожидание в течение 15 с после проталкивания поршня помогает обеспечить полное выделение инсулина из иглы [104].

*Самостоятельные инъекции.* Необходимо специально подчеркнуть, что у большого числа людей с СД есть тяжелое, длительное неприятие инъекций, что может повлиять на их гликемический контроль. Устройство для инъекций, и-порт (*i-port*), инсуфлон (*Insuflon*) [226] или помповая инсулинотерапия могут помочь этим людям выполнять назначения врача.

Существуют большие индивидуальные вариации в выборе приемлемого возраста для начала самостоятельных инъекций [165].

Правильный выбор возраста для начала самостоятельных инъекций связан с развитием ребенка в большей степени, чем с его хронологическим возрастом. Большинство детей старше 10 лет или самостоятельно делают себе инъекции, или помогают при инъекциях [165].

Маленькие дети, которые делают инъекции совместно с родителями или другими людьми, обеспечивающими медицинскую помощь, могут помочь в подготовке устройств или помочь нажать на поршень и впоследствии под наблюдением самостоятельно успешно провести процедуру полностью. Необходимость в самостоятельных инъекциях обычно связана с каким-то внешним событием, например, если ребенок остается на ночь у друга, при посещении экскурсии или в лагере отдыха для детей с СД. Родители и обеспечивающие медицинскую помощь взрослые не должны ожидать, что самостоятельные инъекции будут автоматически продолжены, и должны принять тот факт, что будут периоды, когда ребенок не будет самостоятельно делать инъекции, и ему потребуется помощь другого лица. Маленьким детям на режиме многократных инсулиновых инъекций может потребоваться помощь

при проведении инъекций в те места, куда колоть самому неудобно (например, в ягодичцы), для того чтобы избежать липогипертрофии.

*Самостоятельное смешивание инсулинов.* Когда готовится смесь двух инсулинов (например, обычный инсулин смешивается с НПХ), главное, чтобы не было подмешивания одного инсулина к другому во флаконах. Для того чтобы предотвратить это, необходимо соблюдать следующие принципы.

Чаще всего рекомендуют (хотя и не единогласно), чтобы обычный (прозрачный) инсулин набирался в шприц перед набором мутного инсулина (средней продолжительности или длительного действия).

Флаконы с мутным инсулином необходимо аккуратно переворачивать (но не встряхивать) по крайней мере 10, а лучше 20 раз [166] для перемешивания инсулиновой суспензии перед осторожным введением его в прозрачный инсулин. Если мутный инсулин — это инсулин типа ленте, смесь следует вводить немедленно, в противном случае компонент обычного инсулина вступит во взаимодействие с цинком, что снизит действие препарата [167, 168].

Инсулины от разных производителей должны использоваться с осторожностью, так как могут быть взаимодействия между буферными компонентами препаратов. Аналоги инсулинов ультракороткого действия можно смешивать в том же шприце, что и НПХ, непосредственно перед инъекциями [169, 170]. Было показано, что незамедлительная инъекция готовой смеси ультраленте и инсулина лизпро (Хумалог<sup>▲</sup>) не снижает эффект инсулина лизпро (Хумалог<sup>▲</sup>) [171]. Производитель рекомендует, чтобы инсулин гларгин не смешивали ни с каким другим инсулином до инъекции, но есть определенные подтверждения, что его можно смешивать с инсулином лизпро и инсулином аспарт без влияния на снижение уровня ГК [172] или на уровень HbA<sub>1c</sub> [173].

Производитель рекомендует не смешивать инсулин детемир ни с каким другим инсулином до инъекции. По этому вопросу нет доступных исследований.

## РЕЖИМЫ ИНСУЛИНОТЕРАПИИ

Выбор режима инсулинотерапии зависит от многих факторов, включая возраст, длительность СД, образ жизни (режим питания, режим физической активности, школа, обязательства по работе и др.), цели метаболического контроля и в особенности индивидуальные предпочтения пациента и его семьи.

- Базисная болюсная концепция (т.е. помпа или инсулин средней продолжительности/длительного действия/базальный аналог

1 или 2 раза в день и болюсы обычного инсулина или инсулина ультракороткого действия при приемах пищи или перекусах [174]) является лучшим вариантом имитации физиологического профиля инсулина.

- Большинству детей можно рекомендовать по крайней мере две инъекции инсулина (смеси инсулинов короткого/ультракороткого действия и базального инсулина) в день.
- Большинство режимов включают определенную пропорцию инсулина короткого или ультракороткого действия и инсулина среднего действия или базального аналога инсулина длительного действия, но некоторые дети могут при фазе частичной ремиссии поддерживать удовлетворительные показатели метаболического контроля (т.е. уровень HbA1c, близкий к нормальному) только при назначении инсулинов средней продолжительности или длительного действия или же только на прандиальном инсулине без базального.

## ПРИНЦИПЫ ИНСУЛИНОТЕРАПИИ ЧАСТО ИСПОЛЬЗУЕМЫЕ РЕЖИМЫ

### Базисный болюсный режим

- Из всей суточной потребности в инсулине 40–60% должен составлять базальный инсулин, а остальное — препрандиальный инсулин ультракороткого действия или обычный инсулин.
- Инъекция обычного инсулина за 20–30 мин перед каждым основным приемом пищи (завтраком, обедом и основным вечерним приемом пищи).
- Инсулин средней продолжительности действия или базальный аналог/аналог инсулина длительного действия перед сном или 2 раза в день (утром, вечером).
- Инъекция аналога инсулина ультракороткого действия непосредственно перед (или в исключительных случаях после) [14, 71] едой (завтраком, обедом и основным вечерним приемом пищи), в дозировке, скорректированной в зависимости от гликемии, состава еды и физической нагрузки. Аналоги ультракороткого действия для полного эффекта, скорее всего, необходимо вводить за 15–20 мин до приема пищи, особенно перед завтраком [175, 176].
- Назначают инсулин средней продолжительности действия или базальный аналог/аналог инсулина длительного действия перед сном, можно перед завтраком и иногда в обеденное время или 2 раза в день [утром, вечером, предпочтительно малыми дозами (<10–15 ЕД), чтобы действие было менее 24 ч].

### **Помповая инсулиноterapia постоянной подкожной инфузией инсулина**

- Режимы помповой инсулинотерапии становятся все более популярными с фиксированной или варьируемой базальной дозой и болюсными дозами при приемах пищи.

### **Сенсорные терапии**

- Дети хорошо переносят системы ПМГ в сочетании с ППИИ и МЕИ, но такое их применение, согласно исследованиям, с течением времени уменьшилось [155, 177].

### **Менее интенсивные режимы**

- Три инъекции в день с использованием смеси инсулинов короткого, ультракороткого или среднего действия перед завтраком; ультракороткий или только обычный инсулин перед перекусом в середине дня или перед ужином; инсулин средней продолжительности действия перед отходом ко сну или вариации этого.
- Две инъекции в день смеси инсулинов короткого, ультракороткого или среднего действия (перед завтраком и ужином).

**Примечание.** Ни один из режимов не может быть оптимизирован без частой оценки с использованием самостоятельного мониторинга ГК.

## **СУТОЧНАЯ ДОЗА ИНСУЛИНА**

Доза зависит от многих факторов, таких как:

- возраст;
- масса тела;
- стадия пубертата;
- длительность и фаза СД;
- состояние мест инъекций;
- прием и распределение пищи;
- параметры физической активности;
- распорядок дня;
- результаты мониторинга ГК и уровень гликированного гемоглобина;
- интеркуррентные заболевания.

## **РУКОВОДСТВО ПО ДОЗИРОВАНИЮ**

Правильная доза инсулина — та, которая позволяет добиться лучшего гликемического контроля у отдельно взятого ребенка или подростка

без проявлений гипогликемии и гармоничного развития в соответствии с возрастными нормами роста и массы тела.

- В фазе частичной ремиссии общая доза инсулина часто составляет менее 0,5 МЕ/кг в сутки.
- Детям в препубертате (за пределами фазы частичной ремиссии) обычно требуется 0,7–1,0 МЕ/кг в сутки.
- Во время пубертата потребность в инсулине может значительно возрасти — выше 1,2 и до 2 МЕ/кг в сутки.

## РАСПРЕДЕЛЕНИЕ ДОЗЫ ИНСУЛИНА

Детям на режиме инсулинотерапии с введением 2 раза в день часто требуется больше (около 2/3) от общего суточного инсулина в утреннее время и меньше (около 1/3) — в вечернее. На этом режиме примерно одну треть дозы инсулина может составлять инсулин короткого или ультракороткого действия и примерно две трети может составлять инсулин средней продолжительности действия, хотя эти соотношения изменяются по мере взросления и созревания.

При базисном болюсном режиме инсулин средней продолжительности действия, назначаемый на ночь, может составлять между 30% (типично для обычного инсулина) и 50% (типично для инсулина ультракороткого действия) общей дозы инсулина. Примерно 50% инсулина ультракороткого действия или также примерно 70% обычного инсулина разделяют на 3–4 болюса с введением перед едой. Если инсулин ультракороткого действия используется в виде болюсного введения перед приемом пищи, пропорция базального инсулина обычно выше, хотя обычный инсулин короткого действия также обеспечивает некоторый базальный эффект.

Инсулин гларгин часто назначают 1 раз в день, но многим детям может быть необходимо его введение 2 раза в день или введение в комбинации с НПХ для обеспечения необходимого уровня базального инсулина в течение дня [29, 178]. Инсулин гларгин можно назначать перед завтраком, перед ужином или на ночь с одинаковым эффектом, но ночная гипогликемия встречается значительно реже после инъекции перед завтраком [82]. При переходе на инсулин гларгин в качестве базального инсулина общая доза должна быть снижена примерно на 20%, чтобы избежать гипогликемии [178]. Затем дозу регулируют индивидуально.

Инсулин детемир чаще всего назначают детям 1–2 раза в день. Доза должна быть индивидуализирована в соответствии с метаболически-

ми нуждами и результатами самостоятельного мониторинга [33]. При переходе на инсулин детемир после НПХ для начала терапии можно использовать ту же дозу, но нужно быть готовыми повысить дозу инсулина детемир в соответствии с результатами самостоятельного мониторинга.

## **РЕГУЛИРОВКА ДОЗЫ ИНСУЛИНА**

### **ВСКОРЕ ПОСЛЕ ПОСТАНОВКИ ДИАГНОЗА**

- Частые консультации с членами группы терапии СД о том, как постепенно изменять дозы инсулина на этой стадии, имеют большое значение для обучения.
- Корректировку дозы инсулина следует проводить до достижения целевых показателей ГК и HbA1c.
- Если невозможен частый самостоятельный мониторинг уровня ГК, полезны исследования мочи, особенно при оценке контроля в ночное время.

### **ДАЛЬНЕЙШАЯ КОРРЕКТИРОВКА ДОЗЫ ИНСУЛИНА**

- При режимах терапии с введением инсулина 2 раза в день подбор дозы инсулина обычно базируется на оценке уровней ГК в течение суток, или на оценке в течение ряда дней, или на гликемической ответной реакции на прием пищи или расход энергии.
- При базисных болюсных режимах гибкие или динамические изменения дозы инсулина проводят перед приемами пищи и в зависимости от результатов частого самостоятельного мониторинга ГК. Кроме того, необходимо учитывать ежедневные показатели уровня ГК. При назначении аналогов инсулина ультракороткого действия для оценки их эффективности необходимо определять постпрандиальный уровень ГК через 2 ч после приема пищи. Часто инсулин дозируют на основании потребления пищи (углеводов) и на самостоятельных измерениях ГК. Помпы могут распределять болюсную дозу различным образом для снижения колебаний постпрандиальной гликемии [179]. Многие новые инсулиновые помпы позволяют программировать алгоритмы автоматической корректировки в зависимости от уровня ГК и потребления углеводов.
- Загрузка данных глюкометра в компьютер может помочь в определении дневных кривых глюкозы.

## ЧТО ДЕЛАТЬ ПРИ ПОСТОЯННЫХ ОТКЛОНЕНИЯХ УРОВНЯ ГЛЮКОЗЫ В КРОВИ ОТ ЦЕЛЕВЫХ ЗНАЧЕНИЙ

- Повышенный уровень ГК перед завтраком → увеличение дозы инсулина средней продолжительности действия или дозы инсулина длительного действия перед ужином или перед сном (необходимо определение ГК в ночное время для того, чтобы удостовериться в том, что эти изменения не приводят к ночным гипогликемиям).
- Повышение уровня ГК после приема пищи → увеличение дозы инсулина ультракороткого действия/обычного инсулина перед приемом пищи.
- Увеличение уровня ГК перед обедом/ужином → увеличение дозы базального инсулина перед завтраком или увеличение дозы обычного инсулина/инсулина ультракороткого действия перед завтраком, если используется базисный болюсный режим инсулинотерапии. При использовании инсулина ультракороткого действия в базисном болюсном режиме может быть необходима корректировка дозы или типа базального инсулина, так как аналог имеет максимальный эффект через 2–3 ч после инъекции.
- Устойчивое повышение ГК после еды может потребовать корректировки дозы инсулина в соответствии с потреблением углеводов, если углеводы подсчитываются. При подсчете углеводов для вычисления исходного соотношения часто используется правило «500» (надо разделить 500 на общую дневную дозу базального и болюсного инсулина с тем, чтобы определить количество углеводов в граммах, которому будет соответствовать 1 ЕД инсулина).
- Отношение инсулина к углеводам (СИУ) для индивидуальной порции, например, для завтрака, может быть рассчитано путем деления количества углеводов в граммах на дозу инсулина в единицах. Этот метод часто дает наиболее точные результаты для индивидуальной порции и лучше всего может использоваться для завтрака, когда инсулинорезистентность повышена. Если уровень глюкозы до и после еды различается больше чем на 2–3 ммоль/л (20–30 мг/дл), можно использовать фактор коррекции (см. ниже), чтобы рассчитать, насколько больше (или меньше) нужно было бы в идеале ввести инсулина с той или иной порцией еды.
- Некоторые центры при расчете инсулина для помпы учитывают количество белка и жира [единицы белка и жира (FPU)] [174]. Одна единица FPU равна 100 ккал жира или белка и требует такого же количества инсулина (в качестве дополнительного болюса), как 10 г углеводов.

- Коррекционные дозы (также известные как фактор чувствительности к инсулину, или коррекционный фактор) могут определяться в соответствии с правилом «1800», т.е. когда 1800 делится на дневную дозу инсулина для получения значения в мг/дл, на которое ультракороткий инсулин уменьшит уровень ГК. Для получения значения в ммоль/л используют правило «100» — делят 100 на дневную дозу инсулина [180]. Для обычного инсулина используют правило «1500» в единицах мг/дл и правило «83» для ммоль/л. Однако коррекционные дозы перед назначением должны быть подобраны индивидуально в зависимости от других факторов, влияющих на инсулинорезистентность, например, в зависимости от физической активности.
- Подъем уровня ГК после вечерней еды → повышение дозы обычного или ультракороткого инсулина перед вечерней едой.

Кроме того:

- Необъяснимая гипогликемия требует переоценки инсулинотерапии.
- Гипер- или гипогликемия, развивающаяся в присутствии интеркуррентного заболевания, требует знаний о том, как вести СД в «дни с сопутствующим заболеванием».
- При изменении повседневного образа жизни, особенно при изменениях в питании и физической активности, может быть необходима ежедневная корректировка дозы инсулина.
- Различные уровни физической активности требуют корректировки ведения СД.
- Специальные советы могут быть полезны, когда эти изменения связаны с обычными прогулками, путешествиями и школьными экскурсиями, каникулами с обучением, лагерями отдыха для больных СД или другой активностью, которые могут потребовать изменения дозы инсулина.
- Во время традиционного изменения режима питания (например, в Рамадан) общее количество инсулина не должно снижаться, но должно перераспределяться в соответствии с количеством и временем приема углеводов. Однако, если общее число калорий снижается во время Рамадана, суточное количество болюсного инсулина для приемов пищи должно быть снижено, например, до 2/3 или 3/4 обычной дозы.

### **ФЕНОМЕН «УТРЕННЕЙ ЗАРИ» (*DAWN PHENOMENON*)**

Уровни ГК имеют тенденцию к повышению в утренние часы (обычно после 5 ч утра), до пробуждения. Это называется феноменом

«утренней зари». У людей без СД механизмы этого явления включают увеличение ночной секреции гормона роста, увеличение резистентности к действию инсулина и увеличение продукции глюкозы печенью. Эти процессы более действенны в подростковом периоде.

Исследования помповой терапии [181–183] показали, что маленьким детям часто требуется больше базального инсулина до полуночи, чем после (реверсивный феномен «утренней зари»). При базисном болюсном режиме с назначением аналогов инсулина этого можно достичь при назначении обычного инсулина вместо инсулина ультракороткого действия для последнего болюса дня (необходимо проверить уровень ГК в ночное время).

У людей с СД1 уровень гипергликемии натощак преимущественно обусловлен затуханием действия инсулина, что способствует усилению феномена «утренней зари». Утренней гипергликемии может в ряде случаев предшествовать ночная гипогликемия (так называемый феномен Сомоджи), которая реже встречается при помповой инсулинотерапии по сравнению с режимом МЕИ [184].

Коррекция гипергликемии натощак, скорее всего, потребует подбора инсулинового режима для обеспечения эффективных уровней инсулина в ночное время и в ранние утренние часы посредством:

- введения инсулина средней продолжительности действия поздно вечером или инсулина длительного действия вечером/базального аналога инсулина перед сном;
- изменений в режиме помповой терапии.

## КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

РН получал гонорар за лекции от *Novo Nordisk, Lilly, Sanofi, Medtronic, Johnson & Johnson* и *Roche*. PJ-C получал плату за лекции от *Eli Lilly, Novo Nordisk, Sanofi, Abbott, Bayer, Medtronic* и *Roche*. TD получал гонорар за лекции от *Novo Nordisk, Lilly, Sanofi, Medtronic, Bidel, Bekton Dickinson, Boehringer* и *Roche*. ТВ получал гонорар за лекции от *Novo Nordisk, Lilly, Sanofi* и *Medtronic*. HJB получал гонор и плату за лекции от *Novo Nordisk, Lilly, Sanofi, Medtronic* и *Roche*. LD получал поддержку в исследованиях от *Novo Nordisk* и *Advisory Groups for Sanofi*.

Остальные авторы (TU, BS и LM) заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Редакторы *ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2014 Compendium: Carlo Acerini, Maria Craig, David Maahs* и *Ragnar Hanas*.

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Bangstad HJ, Danne T, Deeb L, Jarosz-Chobot P, Urakami T, Hanas R. Insulin treatment in children and adolescents with diabetes. *Pediatr Diabetes* 2009; 10 (Suppl. 12): 82–99.
2. Johnsson S. Retinopathy and nephropathy in diabetes mellitus: comparison of the effects of two forms of treatment. *Diabetes* 1960; 9: 1–8.
3. Siebenhofer A, Plank J, Berghold A et al. Short acting insulin analogues versus regular human insulin in patients with diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; CD003287.
4. Brunner GA, Hirschberger S, Sendlhofer G et al. Postprandial administration of the insulin analogue insulin aspart in patients with type 1 diabetes mellitus. *Diabet Med* 2000; 17: 371–375.
5. Danne T, Deiss D, Hopfenmuller W, von Schutz W, Kordonouri O. Experience with insulin analogues in children. *Horm Res* 2002; 57 (Suppl. 1): 46–53.
6. Mortensen HB, Lindholm A, Olsen BS, Hylleberg B. Rapid appearance and onset of action of insulin aspart in paediatric subjects with type 1 diabetes. *Eur J Pediatr* 2000; 159: 483–488.
7. Danne T, Becker RH, Heise T, Bittner C, Frick AD, Rave K. Pharmacokinetics, prandial glucose control, and safety of insulin glulisine in children and adolescents with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2005; 28: 2100–2105. Acerini CL, Cheetham TD, Edge JA, Dunger DB. Both insulin sensitivity and insulin clearance in children and young adults with type I (insulin-dependent) diabetes vary with growth hormone concentrations and with age. *Diabetologia* 2000; 43: 61–68.
8. Amiel SA, Sherwin RS, Simonson DC, Lauritano AA, Tamborlane WV. Impaired insulin action in puberty. A contributing factor to poor glycemic control in adolescents with diabetes. *N Engl J Med* 1986; 315: 215–219.
9. Plank J, Wutte A, Brunner G et al. A direct comparison of insulin aspart and insulin lispro in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2002; 25: 2053–2057.
10. Cemeroglu AP, Kleis L, Wood A, Parkes C, Wood MA, Davis AT. Comparison of the effect of insulin glulisine to insulin aspart on breakfast postprandial blood glucose levels in children with type 1 DM on multiple daily injections. *Endocr Pract* 2013; 2013; 19:614–619.
11. Heise T, Nosek L, Spitzer H et al. Insulin glulisine: a faster onset of action compared with insulin lispro. *Diabetes Obes Metab* 2007; 9: 746–753.
12. Ford-Adams ME, Murphy NP, Moore EJ et al. Insulin lispro: a potential role in preventing nocturnal hypoglycaemia in young children with diabetes mellitus. *Diabet Med* 2003; 20: 656–660.
13. Deeb LC, Holcombe JH, Brunelle R et al. Insulin lispro lowers postprandial glucose in prepubertal children with diabetes. *Pediatrics* 2001; 108: 1175–1179.
14. Tubiana-Rufi N, Coutant R, Bloch J et al. Special management of insulin lispro in continuous subcutaneous insulin infusion in young diabetic children: a randomized cross-over study. *Horm Res* 2004; 62: 265–271.
15. Tupola S, Komulainen J, Jaaskelainen J, Sipila I. Postprandial insulin lispro vs. human regular insulin in prepubertal children with type 1 diabetes mellitus. *Diabet Med* 2001; 18: 654–658.

16. Holcombe JH, Zalani S, Arora VK, Mast CJ. Comparison of insulin lispro with regular human insulin for the treatment of type 1 diabetes in adolescents. *Clin Ther* 2002; 24: 629–638.
17. Renner R, Pftzner A, Trautmann M, Harzer O, Sauter K, Landgraf R. Use of insulin lispro in continuous subcutaneous insulin infusion treatment. Results of a multicenter trial. German Humalog-CSII Study Group. *Diabetes Care* 1999; 22: 784–788.
18. Rutledge KS, Chase HP, Klingensmith GJ, Walravens PA, Slover RH, Garg SK. Effectiveness of postprandial Humalog in toddlers with diabetes. *Pediatrics* 1997; 100: 968–972.
19. Heller SR, Colagiuri S, Vaaler S et al. Hypoglycaemia with insulin aspart: a double-blind, randomised, cross over trial in subjects with type 1 diabetes. *Diabet Med* 2004; 21: 769–775.
20. Home PD, Lindholm A, Riis A, European Insulin Aspart Study Group. Insulin aspart vs. human insulin in the management of long-term blood glucose control in type 1 diabetes mellitus: a randomized controlled trial. *Diabet Med* 2000; 17: 762–770.
21. Heise T, Nosek L, Ronn BB et al. Lower withinsubject variability of insulin detemir in comparison to NPH insulin and insulin glargine in people with type 1 diabetes. *Diabetes* 2004; 53: 1614–1620.
22. Danne T, Datz N, Endahl L et al. Insulin detemir is characterized by a more reproducible pharmacokinetic profile than insulin glargine in children and adolescents with type 1 diabetes: results from a randomized, doubleblind, controlled trial. *Pediatr Diabetes* 2008; 9: 554–560.
23. Hermansen K, Fontaine P, Kukulja KK, Peterkova V, Leth G, Gall MA. Insulin analogues (insulin detemir and insulin aspart) versus traditional human insulins (NPH insulin and regular human insulin) in basal-bolus therapy for patients with type 1 diabetes. *Diabetologia* 2004; 47: 622–629.
24. Schober E, Schoenle E, Van Dyk J, Wernicke-Panten K. Comparative trial between insulin glargine and NPH insulin in children and adolescents with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2001; 24: 2005–2006.
25. Debrah K, Sherwin RS, Murphy J, Kerr D. Effect of caffeine on recognition of and physiological responses to hypoglycaemia in insulin-dependent diabetes. *Lancet* 1996; 347: 19–24.
26. Porcellati F, Rossetti P, Pampanelli S et al. Better longterm glycaemic control with the basal insulin glargine as compared with NPH in patients with type 1 diabetes mellitus given meal-time lispro insulin. *Diabet Med* 2004; 21: 1213–1220.
27. NICE. (National Institute of Clinical Excellence). Guidance on the Use of Long-Acting Insulin Analogues for the Treatment of Diabetes-Insulin Glargine. Technology Appraisal Guidance No 53 2002 (available from <http://guidance.nice.org.uk/TA53/guidance/pdf/English>).
28. Chase HP, Dixon B, Pearson J et al. Reduced hypoglycemic episodes and improved glycemic control in children with type 1 diabetes using insulin glargine and neutral protamine Hagedorn insulin. *J Pediatr* 2003; 143: 737–740.

29. Hathout EH, Fujishige L, Geach J, Ischandar M, Maruo S, Mace JW. Effect of therapy with insulin glargine (lantus) on glycemic control in toddlers, children, and adolescents with diabetes. *Diabetes Technol Ther* 2003; 5: 801–806.

30. Alemzadeh R, Berhe T, Wyatt DT. Flexible insulin therapy with glargine insulin improved glycemic control and reduced severe hypoglycemia among preschool-aged children with type 1 diabetes mellitus. *Pediatrics* 2005; 115: 1320–1324.

31. Mohn A, Strang S, Wernicke-Panten K, Lang AM, Edge JA, Dunger DB. Nocturnal glucose control and free insulin levels in children with type 1 diabetes by use of the longacting insulin HOE 901 as part of a three-injection regimen. *Diabetes Care* 2000; 23: 557–559.

32. Robertson KJ, Schoenle E, Gucev Z, Mordhorst L, Gall MA, Ludvigsson J. Insulin detemir compared with NPH insulin in children and adolescents with type 1 diabetes. *Diabet Med* 2007; 24: 27–34.

33. Danne T, Lupke K, Walte K, Von Schuetz W, Gall MA. Insulin detemir is characterized by a consistent pharmacokinetic profile across age-groups in children, adolescents, and adults with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2003; 26: 3087–3092.

34. Vague P, Selam JL, Skeie S et al. Insulin detemir is associated with more predictable glycemic control and reduced risk of hypoglycemia than NPH insulin in patients with type 1 diabetes on a basal-bolus regimen with premeal insulin aspart. *Diabetes Care* 2003; 26: 590–596.

35. de Beaufort CE, Houtzagers CM, Bruining GJ et al. Continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) versus conventional injection therapy in newly diagnosed diabetic children: two-year follow-up of a randomized, prospective trial. *Diabet Med* 1989; 6: 766–771.

36. DCCT. Effect of intensive diabetes treatment on the development and progression of long-term complications in adolescents with insulin-dependent diabetes mellitus: Diabetes Control and Complications Trial. Diabetes Control and Complications Trial Research Group. *J Pediatr* 1994; 125: 177–188.

37. Jacobson AM, Musen G, Ryan CM et al. Longterm effect of diabetes and its treatment on cognitive function. *N Engl J Med* 2007; 356: 1842–1852.

38. Musen G, Jacobson AM, Ryan CM et al. Impact of diabetes and its treatment on cognitive function among adolescents who participated in the Diabetes Control and Complications Trial. *Diabetes Care* 2008; 31: 1933–1938.

39. Mortensen HB, Robertson KJ, Aanstoot HJ et al. Insulin management and metabolic control of type 1 diabetes mellitus in childhood and adolescence in 18 countries. Hvidore Study Group on Childhood Diabetes. *Diabet Med* 1998; 15: 752–759.

40. Downie E, Craig ME, Hing S, Cusumano J, Chan AK, Donaghue KC. Continued reduction in the prevalence of retinopathy in adolescents with type 1 diabetes: role of insulin therapy and glycemic control. *Diabetes Care* 2011; 34: 2368–2373.

41. DiMeglio LA, Pottorff TM, Boyd SR, France L, Fineberg N, Eugster EA. A randomized, controlled study of insulin pump therapy in diabetic preschoolers. *J Pediatr* 2004; 145: 380–384.

42. Pickup J, Mattock M, Kerry S. Glycaemic control with continuous subcutaneous insulin infusion compared with intensive insulin injections in patients with type 1 diabetes: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2002; 324: 705.

43. Willi SM, Planton J, Egede L, Schwarz S. Benefits of continuous subcutaneous insulin infusion in children with type 1 diabetes. *J Pediatr* 2003; 143: 796–801.

44. Kaufman FR. Intensive management of type 1 diabetes in young children. *Lancet* 2005; 365: 737–738.

45. Hanas R, Adolfsson P. Insulin pumps in pediatric routine care improve long-term metabolic control without increasing the risk of hypoglycemia. *Pediatr Diabetes* 2006; 7: 25–31.

46. Boland EA, Grey M, Oesterle A, Fredrickson L, Tamborlane WV. Continuous subcutaneous insulin infusion. A new way to lower risk of severe hypoglycemia, improve metabolic control, and enhance coping in adolescents with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 1999; 22: 1779–1784.

47. Litton J, Rice A, Friedman N, Oden J, Lee MM, Freemark M. Insulin pump therapy in toddlers and preschool children with type 1 diabetes mellitus. *J Pediatr* 2002; 141: 490–495.

48. Ahern JAH, Boland EA, Doane R et al. Insulin pump therapy in pediatrics: a therapeutic alternative to safely lower HbA1c levels across all age groups. *Pediatr Diabetes* 2002; 3: 10–15.

49. Plotnick LP, Clark LM, Brancati FL, Erlinger T. Safety and effectiveness of insulin pump therapy in children and adolescents with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2003; 26: 1142–1146.

50. Saha ME, Huuppone T, Mikael K, Juuti M, Komulainen J. Continuous subcutaneous insulin infusion in the treatment of children and adolescents with type 1 diabetes mellitus. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2002; 15: 1005–1010.

51. Sulli N, Shashaj B. Continuous subcutaneous insulin infusion in children and adolescents with diabetes mellitus: decreased HbA1c with low risk of hypoglycemia. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2003; 16: 393–399.

52. Skogsberg L, Fors H, Hanas R, Chaplin JE, Lindman E, Skogsberg J. Improved treatment satisfaction but no difference in metabolic control when using continuous subcutaneous insulin infusion vs. multiple daily injections in children at onset of type 1 diabetes mellitus. *Pediatr Diabetes* 2008; 9: 472–479.

53. Bolli GB, Kerr D, Thomas R et al. Comparison of a multiple daily insulin injection regimen (basal oncedaily glargine plus mealtime lispro) and continuous subcutaneous insulin infusion (lispro) in type 1 diabetes: a randomized open parallel multicenter study. *Diabetes Care* 2009; 32: 1170–1176.

54. Colquitt J, Royle P, Waugh N. Are analogue insulins better than soluble in continuous subcutaneous insulin infusion? Results of a meta-analysis. *Diabet Med* 2003; 20: 863–866.

55. Sulmont V, Souchon PF, Gouillard-Darnaud C et al. Metabolic control in children with diabetes mellitus who are younger than 6 years at diagnosis: continuous subcutaneous insulin infusion as a first line treatment? *J Pediatr* 2010; 157: 103–107.

56. Danne T, Battelino T, Jarosz-Chobot P et al. Establishing glycaemic control with continuous subcutaneous insulin infusion in children and adolescents with type 1 diabetes: experience of the PedPump Study in 17 countries. *Diabetologia* 2008; 51: 1594–1601.

57. Phillip M, Battelino T, Rodriguez H, Danne T, Kaufman F. Use of insulin pump therapy in the pediatric age-group: consensus statement from the European Society for Paediatric Endocrinology, the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society, and the International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes, endorsed by the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care* 2007; 30: 1653–1662.

58. Pankowska E, Blazik M, Dziechciarz P, Szypowska A, Szajewska H. Continuous subcutaneous insulin infusion vs. multiple daily injections in children with type 1 diabetes: a systematic review and meta analysis of randomized control trials. *Pediatr Diabetes* 2009; 10: 52–58.

59. DCCT. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993; 329: 977–986.

60. White NH, Cleary PA, Dahms W, Goldstein D, Malone J, Tamborlane WV. Beneficial effects of intensive therapy of diabetes during adolescence: outcomes after the conclusion of the Diabetes Control and Complications Trial (DCCT). *J Pediatr* 2001; 139: 804–812.

61. Battelino T, Conget I, Olsen B et al. The use and efficacy of continuous glucose monitoring in type 1 diabetes treated with insulin pump therapy: a randomized controlled trial. *Diabetologia* 2012; 55: 3155–3162.

62. Elleri D, Allen JM, Kumareswaran K et al. Closed loop basal insulin delivery over 36 hours in adolescents with type 1 diabetes: randomized clinical trial. *Diabetes Care* 2013; 36: 838–844.

63. Phillip M, Battelino T, Atlas E et al. Nocturnal glucose control with an artificial pancreas at a diabetes camp. *N Engl J Med* 2013; 368: 824–833.

64. Weinzimer SA, Steil GM, Swan KL, Dziura J, Kurtz N, Tamborlane WV. Fully automated closed loop insulin delivery versus semiautomated hybrid control in pediatric patients with type 1 diabetes using an artificial pancreas. *Diabetes Care* 2008; 31: 934–939.

66. Lauritzen T. Pharmacokinetic and clinical aspects of intensified subcutaneous insulin therapy. *Dan Med Bull* 1985; 32: 104–118.

67. Becker R, Frick A, Heinemann L, Nosek L, Rave K. Dose response relation of insulin glulisine (GLU) in subjects with type 1 diabetes (T1DM). *Diabetes* 2005; 54 (Suppl. 1): Abstract 1367-P.

68. Woodworth J, Howey D, Bowsher R, Lutz S, Sanat P, Brady P. Lys(B28), Pro(B29) human insulin (K): dose ranging vs. humulin R (H). *Diabetologia* 1993; 42 (Suppl. 1): 54A.

69. Nosek L, Heinemann L, Kaiser M, Arnolds S, Heise T. No increase in the duration of action with rising doses of insulin aspart. *Diabetes* 2003; 52 (Suppl. 1): Abstract 551-P.

70. Philotheou A, Arslanian S, Blatniczky L, Peterkova V, Souhami E, Danne T. Comparable efficacy and safety of insulin glulisine and insulin lispro when given as part of a Basal-bolus insulin regimen in a 26-week trial in pediatric patients with type 1 diabetes. *Diabetes Technol Ther* 2011; 13: 327–334.

71. Danne T, Aman J, Schober E et al. A comparison of postprandial and preprandial administration of insulin aspart in children and adolescents with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2003; 26: 2359–2364.

72. Krasner A, Pohl R, Simms P, Pichotta P, Hauser R, De Souza E. A review of a family of ultra-rapid-acting insulins: formulation development. *J Diabetes Sci Technol* 2012; 6: 786–796.
73. Kurtzhals P, Schaffer L, Sorensen A et al. Correlations of receptor binding and metabolic and mitogenic potencies of insulin analogs designed for clinical use. *Diabetes* 2000; 49: 999–1005.
74. European Medicines Agency (EMA) Statement 2013 (available from [http://www.ema.europa.eu/docs/n\\_GB/document\\_library/Medicine\\_QA/2013/05/WC500143823.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/n_GB/document_library/Medicine_QA/2013/05/WC500143823.pdf)).
75. Stiller R, Kothny T, Gudat U et al. Intravenous administration of insulin lispro versus regular insulin in patients with type 1 diabetes. *Diabetes* 1999; 48 (Suppl. 1): Abstract 0497.
76. Lepore M, Pampanelli S, Fanelli C et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of subcutaneous injection of longacting human insulin analog glargine, NPH insulin, and ultralente human insulin and continuous subcutaneous infusion of insulin lispro. *Diabetes* 2000; 49: 2142–2148.
77. Heller S, Koenen C, Bode B. Comparison of insulin detemir and insulin glargine in a basal-bolus regimen, with insulin aspart as the mealtime insulin, in patients with type 1 diabetes: a 52-week, multinational, randomized, openlabel, parallel-group, treat-to-target non inferiority trial. *Clin Ther* 2009; 31: 2086–2097.
78. Dixon B, Peter Chase H, Burdick J et al. Use of insulin glargine in children under age 6 with type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes* 2005; 6: 150–154.
79. Thisted H, Johnsen SP, Rungby J. An update on the longacting insulin analogue glargine. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2006; 99: 1–11.
80. Paiv` arinta` M, Tapanainen P, Veijola R. Basal insulin switch from NPH to glargine in children and adolescents with type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes* 2008; 9: 83–90.
81. Danne T, Philotheou A, Goldman D et al. A randomized trial comparing the rate of hypoglycemia – assessed using continuous glucose monitoring – in 125 pre-school children with type 1 diabetes treated with insulin glargine or NPH insulin (the PRESCHOOL study). *Pediatr Diabetes* 2013; 14: 593–601.
82. Hamann A, Matthaei S, Rosak C, Silvestre L. A randomized clinical trial comparing breakfast, dinner, or bedtime administration of insulin glargine in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2003; 26: 1738–1744.
83. Heise T, Bott S, Rave K, Dressler A, Roskamp R, Heinemann L. No evidence for accumulation of insulin glargine (LANTUS): a multiple injection study in patients with Type 1 diabetes. *Diabet Med* 2002; 19: 490–495.
84. Ratner RE, Hirsch IB, Neifing JL, Garg SK, Mecca TE, Wilson CA. Less hypoglycemia with insulin glargine in intensive insulin therapy for type 1 diabetes. U.S. Study Group of Insulin Glargine in Type 1 Diabetes. *Diabetes Care* 2000; 23: 639–643.
85. Plank J, Bodenlenz M, Sinner F et al. A double blind, randomized, dose-response study investigating the pharmacodynamic and pharmacokinetic properties of the long-acting insulin analog detemir. *Diabetes Care* 2005; 28: 1107–1112.
86. Carlsson A, Forsander G, Ludvigsson J, Larsen S, Ortqvist E, Group SP-YS. A multicenter observational safety study in Swedish children and adolescents using insulin detemir for the treatment of type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes* 2013; 14: 358–365.

87. Biester T, Blaesig S, Remus K et al. Insulin degludec's ultralong pharmacokinetic properties observed in adults are retained in children and adolescents with type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes* 2014; 15: 27–33.

88. Rosenstock J, Bergenstal RM, Blevins TC et al. Better glycemic control and weight loss with the novel longacting basal insulin LY2605541 compared with insulin glargine in type 1 diabetes: a randomized, crossover study. *Diabetes Care* 2013; 36: 522–528.

89. Mortensen H, Kocova M, Teng LY, Keiding J, Bruckner I, Philotheou A. Biphasic insulin aspart vs. human insulin in adolescents with type 1 diabetes on multiple daily insulin injections. *Pediatr Diabetes* 2006; 7: 4–10.

90. Stickelmeyer MP, Graf CJ, Frank BH, Ballard RL, Storms SM. Stability of U-10 and U-50 dilutions of insulin lispro. *Diabetes Technol Ther* 2000; 2: 61–66.

91. Jorgensen D, Solbeck H. Dilution of insulin aspart with NPH medium for small dose use in continuous subcutaneous insulin infusion does not affect in vitro stability. *Diabetes* 2005; 54 (Suppl. 1): Abstract A102.

92. Datz N, Westergaard L, Nestoris C et al. Increase of insulin requirements after changing from U40 to U100 insulin in children and adolescents with type 1 diabetes without effect on the metabolic status. *Pediatr Diabetes* 2008; 9: Abstract 59.

93. Grajower MM, Fraser CG, Holcombe JH et al. How long should insulin be used once a vial is started? *Diabetes Care* 2003; 26: 2665–2666 discussion 266–9.

94. Rangawala S, Shah P, Hussain S, Goenka S, Pillai K. Insulin stored in matka (earthen pitcher) with water for 60 days does not reduce in bio-activity. *J Pediatr Endocrinol Metab* 1997; 10 (Suppl. 2): Abstract 347.

95. McCarthy JA, Covarrubias B, Sink P. Is the traditional alcohol wipe necessary before an insulin injection? Dogma disputed. *Diabetes Care* 1993; 16: 402.

96. Loeb JA, Herold KC, Barton KP, Robinson LE, Jaspan JB. Systematic approach to diagnosis and management of biphasic insulin allergy with local anti-inflammatory agents. *Diabetes Care* 1989; 12: 421–423.

97. Kordonouri O, Lauterborn R, Deiss D. Lipohypertrophy in young patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2002; 25: 634.

98. Holstein A, Stege H, Kovacs P. Lipoatrophy associated with the use of insulin analogues: a new case associated with the use of insulin glargine and review of the literature. *Expert Opin Drug Saf* 2010; 9: 225–231.

99. Forsander GA, Malmodin OC, Kordonuri O, Ludvigsson J, Klingensmith G, Beaufort CD. An ISPAD survey insulin-induced lipoatrophy. *Pediatr Diabetes* 2013; 14: 1.

100. Schnell K, Biester T, Tsioli C, Datz N, Danne T, Kordonuri O. Lipoatrophy in a large pediatric diabetes outpatient service. *Pediatr Diabetes* 2013; 14: 20.

101. Chantelau E, Lee DM, Hemmann DM, Zipfel U, Echterhoff S. What makes insulin injections painful? *BMJ* 1991; 303: 26–27.

102. Hanas R, Adolfsson P, Elfvin-Akesson K et al. Indwelling catheters used from the onset of diabetes decrease injection pain and pre-injection anxiety. *J Pediatr* 2002; 140: 315–320.

103. Arendt-Nielsen L, Egekvist H, Bjerring P. Pain following controlled cutaneous insertion of needles with different diameters. *Somatosens Mot Res* 2006; 23: 37–43.

104. Ginsberg BH, Parkes JL, Sparacino C. The kinetics of insulin administration by insulin pens. *Horm Metab Res* 1994; 26: 584–587.
105. Sindelka G, Heinemann L, Berger M, Frenck W, Chantelau E. Effect of insulin concentration, subcutaneous fat thickness and skin temperature on subcutaneous insulin absorption in healthy subjects. *Diabetologia* 1994; 37: 377–380.
106. Young RJ, Hannan WJ, Frier BM, Steel JM, Duncan LJ. Diabetic lipohypertrophy delays insulin absorption. *Diabetes Care* 1984; 7: 479–480.
107. Johansson UB, Amsberg S, Hannerz L et al. Impaired absorption of insulin aspart from lipohypertrophic injection sites. *Diabetes Care* 2005; 28: 2025–2027.
108. Bantle JP, Neal L, Frankamp LM. Effects of the anatomical region used for insulin injections on glycemia in type I diabetes subjects. *Diabetes Care* 1993; 16: 1592–1597.
109. Frid A, Gunnarsson R, Guntner P, Linde B. Effects of accidental intramuscular injection on insulin absorption in IDDM. *Diabetes Care* 1988; 11: 41–45.
110. Frid A, Ostman J, Linde B. Hypoglycemia risk during exercise after intramuscular injection of insulin in thigh in IDDM. *Diabetes Care* 1990; 13: 473–477.
111. Frid A. Injection and absorption of insulin. PhD Thesis: Faculty of Medicine, Karolinska Institute, Stockholm, Sweden; 1992.
112. Mudaliar SR, Lindberg FA, Joyce M et al. Insulin aspart (B28 asp-insulin): a fast-acting analog of human insulin: absorption kinetics and action profile compared with regular human insulin in healthy nondiabetic subjects. *Diabetes Care* 1999; 22: 1501–1506.
113. ter Braak EW, Woodworth JR, Bianchi R et al. Injection site effects on the pharmacokinetics and glucodynamics of insulin lispro and regular insulin. *Diabetes Care* 1996; 19: 1437–1440.
114. Rave K, Heise T, Weyer C et al. Intramuscular versus subcutaneous injection of soluble and lispro insulin: comparison of metabolic effects in healthy subjects. *Diabet Med* 1998; 15: 747–751.
115. Owens DR, Coates PA, Luzio SD, Tinbergen JP, Kurzhals R. Pharmacokinetics of 125 I-labeled insulin glargine (HOE 901) in healthy men: comparison with NPH insulin and the influence of different subcutaneous injection sites. *Diabetes Care* 2000; 23: 813–819.
116. Peter R, Luzio SD, Dunseath G et al. Effects of exercise on the absorption of insulin glargine in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2005; 28: 560–565.
117. Karges B, Boehm BO, Karges W. Early hypoglycaemia after accidental intramuscular injection of insulin glargine. *Diabet Med* 2005; 22: 1444–1445.
118. Morrow L, Muchmore DB, Hompesch M, Ludington EA, Vaughn DE. Comparative pharmacokinetics and insulin action for three rapid-acting insulin analogs injected subcutaneously with and without hyaluronidase. *Diabetes Care* 2013; 36: 273–275.
119. Cengiz E, Weinzimer SA, Sherr JL et al. Fasterin and faster out: accelerating insulin absorption and action by insulin infusion site warming. *Diabetes Technol Ther* 2014; 16: 20–25.
120. Schuler G, Pelz K, Kerp L. Is the reuse of needles for insulin injection systems associated with a higher risk of cutaneous complications? *Diabetes Res Clin Pract* 1992; 16: 209–212.

121. Frid A, Hirsch L, Gaspar R et al. New injection recommendations for patients with diabetes. *Diabetes Metab* 2010; 36 (Suppl. 2): S3–S18.
122. Hofman PL, Lawton SA, Peart JM et al. An angled insertion technique using 6-mm needles markedly reduces the risk of intramuscular injections in children and adolescents. *Diabet Med* 2007; 24: 1400–1405.
123. Birkebaek NH, Johansen A, Solvig J. Cutis/subcutis thickness at insulin injection sites and localization of simulated insulin boluses in children with type 1 diabetes mellitus: need for individualization of injection technique? *Diabet Med* 1998; 15: 965–971.
124. Smith CP, Sargent MA, Wilson BP, Price DA. Subcutaneous or intramuscular insulin injections. *Arch Dis Child* 1991; 66: 879–882.
125. Hanas SR, Ludvigsson J. Metabolic control is not altered when using indwelling catheters for insulin injections. *Diabetes Care* 1994; 17: 716–718.
126. Burdick P, Cooper S, Horner B, Cobry E, McFann K, Chase HP. Use of a subcutaneous injection port to improve glycemic control in children with type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes* 2009; 10: 116–119.
127. Hanas SR, Carlsson S, Frid A, Ludvigsson J. Unchanged insulin absorption after 4 days' use of subcutaneous indwelling catheters for insulin injections. *Diabetes Care* 1997; 20: 487–490.
128. Hanas R, Ludvigsson J. Side effects and indwelling times of subcutaneous catheters for insulin injections: a new device for injecting insulin with a minimum of pain in the treatment of insulin-dependent diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract* 1990; 10: 73–83.
129. Diglas J, Feinbock C, Winkler F et al. Reduced pain perception with an automatic injection device for use with an insulin pen. *Horm Res* 1998; 50: Abstract A30.
130. Chiasson JL, Ducros F, Poliquin-Hamet M, Lopez D, Lecavalier L, Hamet P. Continuous subcutaneous insulin infusion (Mill-Hill Infuser) versus multiple injections (Medi-Jector) in the treatment of insulin dependent diabetes mellitus and the effect of metabolic control on microangiopathy. *Diabetes Care* 1984; 7: 331–337.
131. Houtzagers CM, Visser AP, Berntzen PA, Heine RJ, van der Veen EA. The Medi-Jector II: efficacy and acceptability in insulin-dependent diabetic patients with and without needle phobia. *Diabet Med* 1988; 5: 135–138.
132. Engwerda EE, Abbink EJ, Tack CJ, de Galan BE. Improved pharmacokinetic and pharmacodynamic profile of rapid-acting insulin using needle-free jet injection technology. *Diabetes Care* 2011; 34: 1804–1808.
133. Berghaeuser MA, Kapellen T, Heidtmann B, Haberland H, Klinkert C, Holl RW. Continuous subcutaneous insulin infusion in toddlers starting at diagnosis of type 1 diabetes mellitus. A multicenter analysis of 104 patients from 63 centres in Germany and Austria. *Pediatr Diabetes* 2008; 9: 590–595.
134. Wilson DM, Buckingham BA, Kunselman EL, Sullivan MM, Paguntalan HU, Gitelman SE. A two-center randomized controlled feasibility trial of insulin pump therapy in young children with diabetes. *Diabetes Care* 2005; 28: 15–19.
135. Blackett PR. Insulin pump treatment for recurrent ketoacidosis in adolescence [letter]. *Diabetes Care* 1995; 18: 881–882.
136. Steindel BS, Roe TR, Costin G, Carlson M, Kaufman FR. Continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) in children and adolescents with chronic poorly controlled type 1 diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract* 1995; 27: 199–204.

137. Kapellen TM, Heidtmann B, Bachmann J, Ziegler R, Grabert M, Holl RW. Indications for insulin pump therapy in different age groups: an analysis of 1,567 children and adolescents. *Diabet Med* 2007; 24: 836–842.

138. NICE (National Institute of Clinical Excellence). Clinical and Cost Effectiveness of Continuous Subcutaneous Insulin Infusion for Diabetes. Technology Appraisal No 57 2003 (available from <http://www.nice.org.uk/guidance/TA57>).

139. Nahata L. Insulin therapy in pediatric patients with type I diabetes: continuous subcutaneous insulin infusion versus multiple daily injections. *Clin Pediatr (Phila)* 2006; 45: 503–508.

140. Skogsberg L, Lindman E, Fors H. To compare metabolic control and quality of life (QoL) of CSII with multiple daily injections (MDI) in children/adolescents at onset of T1DM. *Pediatr Diabetes* 2006; 7: Abstract 65.

141. Kordonouri O, Pankowska E, Rami B et al. Sensor augmented pump therapy from the diagnosis of childhood type 1 diabetes: results of the Paediatric Onset Study (ONSET) after 12 months of treatment. *Diabetologia* 2010; 53: 2487–2495.

142. Enander R, Gundeval C, Stromgren A, Chaplin J, Hanas R. Carbohydrate counting with a bolus calculator improves post-prandial blood glucose levels in children and adolescents with type 1 diabetes using insulin pumps. *Pediatr Diabetes* 2012; 13: 545–551.

143. Zisser H, Robinson L, Bevier W et al. Bolus calculator: a review of four "smart" insulin pumps. *Diabetes Technol Ther* 2008; 10: 441–444.

144. Hanas R, Lundqvist K, Windell L. Blood glucose and beta-hydroxybutyrate responses when the insulin pump is stopped in children and adolescents. *Pediatr Diabetes* 2006; 7 (Suppl. 5): Abstract 35.

145. Zisser H. Quantifying the impact of a short-interval interruption of insulin-pump infusion sets on glycemic excursions. *Diabetes Care* 2008; 31: 238–239.

146. Sulli N, Shashaj B. Long-term benefits of continuous subcutaneous insulin infusion in children with type 1 diabetes: a 4-year follow-up. *Diabet Med* 2006; 23: 900–906.

147. Johnson SR, Cooper MN, Jones TW, Davis EA. Longterm outcome of insulin pump therapy in children with type 1 diabetes assessed in a large population-based casecontrol study. *Diabetologia* 2013; 56: 2392–2400.

148. Hanas R, Ludvigsson J. Hypoglycemia and ketoacidosis with insulin pump therapy in children and adolescents. *Pediatr Diabetes* 2006; 7 (Suppl. 4): 32–38.

149. Margeirsdottir H, Larsen J, Brunborg C, Dahl Jorgensen K. Nationwide improvement in HbA 1c and complication screening in a benchmarking project in childhood diabetes. *Pediatr Diabetes* 2006; 7 (Suppl. 5): Abstract 18.

150. Hanas R, Lindgren F, Lindblad B. A 2-yr national population study of pediatric ketoacidosis in Sweden: predisposing conditions and insulin pump use. *Pediatr Diabetes* 2009; 10: 33–37.

151. Liu D, Moberg E, Wredling R, Lins PE, Adamson U. Insulin absorption is faster when keeping the infusion site in use for three days during continuous subcutaneous insulin infusion. *Diabetes Res Clin Pract* 1991; 12: 19–24.

152. Bode B, Weinstein R, Bell D et al. Comparison of insulin aspart with buffered regular insulin and insulin lispro in continuous subcutaneous insulin infusion: a randomized study in type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2002; 25: 439–444.

153. van Bon AC, Bode BW, Sert-Langeron C, DeVries JH, Charpentier G. Insulin glulisine compared to insulin aspart and to insulin lispro administered by continuous subcutaneous insulin infusion in patients with type 1 diabetes: a randomized controlled trial. *Diabetes Technol Ther* 2011; 13: 607–614.

154. Wood JR, Moreland EC, Volkening LK, Svoren BM, Butler DA, Laffel LM. Durability of insulin pump use in pediatric patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2006; 29: 2355–2360.

155. Tamborlane WV, Beck RW, Bode BW et al. Continuous glucose monitoring and intensive treatment of type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 359: 1464–1476.

156. Weinzimer S, Xing D, Tansey M et al. FreeStyle navigator continuous glucose monitoring system use in children with type 1 diabetes using glargine-based multiple daily dose regimens: results of a pilot trial Diabetes Research in Children Network (DirecNet) Study Group. *Diabetes Care* 2008; 31: 525–527.

157. Hirsch IB, Abelson J, Bode BW et al. Sensor augmented insulin pump therapy: results of the first randomized treat-to-target study. *Diabetes Technol Ther* 2008; 10: 377–383.

158. Peyrot M, Rubin RR, Group SS. Treatment satisfaction in the sensor-augmented pump therapy for A1C reduction 3 (STAR 3) trial. *Diabet Med* 2013; 30: 464–467.

159. Slover RH, Welsh JB, Criego A et al. Effectiveness of sensor-augmented pump therapy in children and adolescents with type 1 diabetes in the STAR 3 study. *Pediatr Diabetes* 2012; 13: 6–11.

160. Buse JB, Kudva YC, Battelino T, Davis SN, Shin J, Welsh JB. Effects of sensor-augmented pump therapy on glycemic variability in well-controlled type 1 diabetes in the STAR 3 study. *Diabetes Technol Ther* 2012; 14: 644–647.

161. Buckingham B, Cobry E, Clinton P et al. Preventing hypoglycemia using predictive alarm algorithms and insulin pump suspension. *Diabetes Technol Ther* 2009; 11: 93–97.

162. Elleri D, Allen JM, Nodale M et al. Automated overnight closed-loop glucose control in young children with type 1 diabetes. *Diabetes Technol Ther* 2011; 13: 419–424.

163. Nimri R, Muller I, Atlas E et al. Night glucose control with MD-Logic artificial pancreas in home setting: a single blind, randomized crossover trial interim analysis. *Pediatr Diabetes* 2014; 15: 91–99.

164. Hovorka R, Elleri D, Thabit H et al. Overnight closed-loop insulin delivery in young people with type 1 diabetes: a free-living, randomized clinical trial. *Diabetes Care* 2014; 37: 1204–1211.

165. Wysocki T, Harris MA, Mauras N et al. Absence of adverse effects of severe hypoglycemia on cognitive function in school-aged children with diabetes over 18 months. *Diabetes Care* 2003; 26: 1100–1105.

166. Jehle PM, Micheler C, Jehle DR, Breitig D, Boehm BO. Inadequate suspension of neutral protamine Hagedorn (NPH) insulin in pens [see comments]. *Lancet* 1999; 354: 1604–1607.

167. Heine RJ, Bilo HJ, Fonk T, van der Veen EA, van der Meer J. Absorption kinetics and action profiles of mixtures of short- and intermediate-acting insulins. *Diabetologia* 1984; 27: 558–562.

168. Perriello G, Torlone E, Di Santo S et al. Effect of storage temperature of insulin on pharmacokinetics and pharmacodynamics of insulin mixtures injected subcutaneously in subjects with type 1 (insulindependent) diabetes mellitus. *Diabetologia* 1988; 31: 811–815.

169. Halberg I, Jacobsen L, Dahl U. A study on selfmixing insulin aspart with NPH insulin in the syringe before injection. *Diabetes* 1999; 48 (Suppl. 1): Abstract 448.

170. Joseph SE, Korzon-Burakowska A, Woodworth JR et al. The action profile of lispro is not blunted by mixing in the syringe with NPH insulin. *Diabetes Care* 1998; 21: 2098–2102.

171. Bastyr EJ III, Holcombe JH, Anderson JH, Clore JN. Mixing insulin lispro and ultralente insulin. *Diabetes Care* 1997; 20: 1047–1048.

172. Kaplan W, Rodriguez LM, Smith OE, Haymond MW, Heptulla RA. Effects of mixing glargine and short-acting insulin analogs on glucose control. *Diabetes Care* 2004; 27: 2739–2740.

173. Fiallo-Scharer R, Horner B, McFann K, Walravens P, Chase HP. Mixing rapid-acting insulin analogues with insulin glargine in children with type 1 diabetes mellitus. *J Pediatr* 2006; 148: 481–484.

174. Pankowska E, Blazik M, Groele L. Does the fatprotein meal increase postprandial glucose level in type 1 diabetes patients on insulin pump: the conclusion of a randomized study. *Diabetes Technol Ther* 2012; 14: 16–22.

175. Cobry E, McFann K, Messer L et al. Timing of meal insulin boluses to achieve optimal postprandial glycemic control in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Technol Ther* 2010; 12: 173–177.

176. Luijck YM, van Bon AC, Hoekstra JB, Devries JH. Premeal injection of rapid-acting insulin reduces postprandial glycemic excursions in type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2010; 33: 2152–2155.

177. Weinzimer S, Xing D, Tansey M et al. Prolonged use of continuous glucose monitors in children with type 1 diabetes on continuous subcutaneous insulin infusion or intensive multiple-daily injection therapy. *Pediatr Diabetes* 2009; 10: 91–96.

178. Tan CY, Wilson DM, Buckingham B. Initiation of insulin glargine in children and adolescents with type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes* 2004; 5: 80–86.

179. O'Connell MA, Gilbertson HR, Donath SM, Cameron FJ. Optimizing postprandial glycemia in pediatric patients with type 1 diabetes using insulin pump therapy: impact of glycemic index and prandial bolus type. *Diabetes Care* 2008; 31: 1491–1495.

180. Davidson PC, Hebblewhite HR, Steed RD, Bode BW. Analysis of guidelines for basal-bolus insulin dosing: basal insulin, correction factor, and carbohydrate-to-insulin ratio. *Endocr Pract* 2008; 14: 1095–1101.

181. Conrad SC, McGrath MT, Gitelman SE. Transition from multiple daily injections to continuous subcutaneous insulin infusion in type 1 diabetes mellitus. *J Pediatr* 2002; 140: 235–240.

182. Nicolajsen T, Samuelsson A, Hanas R. Insulin doses before and one year after pump start: children have a reversed dawn phenomenon. *J Diabetes Sci Technol* 2012; 6: 589–594.

183. Szymowska A, Lipka M, Blazik M, Groele L, Pankowska E. Insulin requirement in preschoolers treated with insulin pumps at the onset of type 1 diabetes mellitus. *Acta Paediatr* 2009; 98: 527–530.

184. Ludvigsson J, Hanas R. Continuous subcutaneous glucose monitoring improved metabolic control in pediatric patients with type 1 diabetes: a controlled crossover study. *Pediatrics* 2003; 111: 933–938.

## ОРГАНИЗАЦИЯ ПИТАНИЯ ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ

---

Smart C.E., Annan F., Bruno L.P.C., Higgins L.A., Acerini C.L. Nutritional management in children and adolescents with diabetes. *Pediatric Diabetes* 2014; 15 (Suppl. 20): 135–153.

**Carmel E Smart<sup>a</sup>, Francesca Annan<sup>b</sup>, Luciana PC Bruno<sup>c</sup>, Laurie A Higgins<sup>d</sup> and Carlo L Acerini<sup>e</sup>**

Department of Endocrinology, John Hunter Children's Hospital, Newcastle, Australia; Department of Nutrition and Dietetics, Alder Hey Children's NHS Foundation Trust, Liverpool, UK; Department of Endocrinology, University Federal of Sao Paulo, Sao Paulo, Brazil; Pediatric, Adolescent and Young Adult Section, Joslin Diabetes Center, Boston, MA, USA and Department of Paediatrics, University of Cambridge, Cambridge, UK

Ключевые слова: консенсус – диабет – руководство – питание

Ответственный автор: Carmel Smart,  
Department of Endocrinology,  
John Hunter Children's Hospital,  
Lookout Road New Lambton Hts,  
Newcastle, New South Wales,  
Australia.  
Tel: (02) 49855429;  
fax: (02) 49213599;  
e-mail: carmel.smart@hnehealth.nsw.gov.au

Редакторы «Консенсуса ISPAD по клинической практике» 2014 г. (ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2014 Compendium): Carlo Acerini, Carine de Beaufort, Maria Craig, David Maahs, Ragnar Hanas.

Эта статья – глава из «Консенсуса ISPAD по клинической практике» 2014 г. Полный текст «Консенсуса...» можно бесплатно скачать на сайте: [www.ispad.org](http://www.ispad.org). Система уровней достоверности доказательств идентична системе, используемой Американской диабетологической ассоциацией. См. стр. 3 в *Pediatric Diabetes* 2014; 15 (Suppl. 20): 1–3.

## АННОТАЦИЯ И РЕКОМЕНДАЦИИ

- Лечебное питание рекомендовано для всех детей и подростков с СД1. Реализация индивидуального плана питания вместе с соответствующим образом подобранной инсулинотерапией может улучшить гликемический контроль (А).
- Диетические рекомендации для детей с СД основываются на советах по здоровому питанию, которые подходят всем детям и семьям. Их цель — улучшить диабетические показатели и снизить риск сердечно-сосудистых заболеваний (Е).
- Советы по питанию должны быть адаптированы к культурным, этническим и семейным традициям, а также к когнитивным и психосоциальным потребностям конкретного ребенка (Е).
- Педиатр-диетолог с опытом работы с детьми с СД должен быть частью педиатрической междисциплинарной команды с момента постановки диагноза, с тем чтобы установить с ребенком продолжительные, основанные на доверии отношения (Е).
- Потребление энергии и незаменимых питательных веществ должно быть нацелено на достижение идеальной массы тела, оптимального роста, здоровья и развития и на помощь в предотвращении острых и хронических осложнений. Мониторинг роста является существенной частью ведения диабета (С).
- Оптимальное распределение макроэлементов зависит от индивидуализированной оценки статуса молодого человека. Общая рекомендация: углеводы должны составлять 50–55% энергетической ценности еды, жиры — менее 35% (насыщенные жиры — <10%), белки — 15–20% (С).
- Приведение дозы инсулина в соответствие с потреблением углеводов во время интенсивного приема инсулина дает возможность большей гибкости в потреблении углеводов и в выборе времени приема пищи, что в перспективе может помочь улучшить гликемический контроль и качество жизни (В). Однако не стоит считать, что регулярность в еде и стабильность в пищевых привычках перестают быть важными факторами в поддержании оптимального гликемического контроля (С).
- Существует несколько методов расчета потребления углеводов (СНО) в граммах, в 10–12-граммовых порциях СНО и в 15-граммовых углеводных/хлебных единицах. Исследований, отдающих явное предпочтение тому или иному виду подсчета, не существует (Е).
- Фиксированные режимы приема инсулина требуют постоянства в количестве потребляемых углеводов и во времени их потребления.

- Это помогает улучшить гликемический контроль и снизить риск гипогликемии (С).
- Использование ГИ дает дополнительные преимущества в гликемическом контроле по сравнению с подходом, при котором углеводы подсчитываются отдельно (В).
  - Потребляемые во время еды жиры и белки могут повлиять на постпрандиальную гликемию (А). Требуются рандомизированные контролируемые исследования методов воздействия на гипергликемию после приема богатой жирами и белками пищи (Е).
  - Предотвращение излишней массы тела и ожирения у педиатрических пациентов с СД1 является ключевой стратегией ухода и должно осуществляться с участием всей семьи (В).
  - Потеря массы тела или невозможность достичь нужной массы тела может быть признаком болезни (инфекций, целиакии и гипертиреоза), пропусков в приеме инсулина или беспорядочного питания (С).
  - Физической активности, упражнениям, занятиям спортом должны соответствовать правильные пищевые рекомендации (Е).
  - Организация питания при СД2 требует от семьи и окружения большого подхода, обращающего внимание на фундаментальные проблемы, такие как избыточная масса тела, нехватка физической нагрузки и повышенный риск сердечно-сосудистых заболеваний (Е).
  - Существует необходимость дальнейших исследований и оценки организации питания при детском диабете (Е).

## ВВЕДЕНИЕ

Диетотерапия СД является одним из основных элементов лечения и просвещения. В различных странах и регионах различные культуры и социально-экономическое положение влияют на сложившиеся диетические привычки. Хотя накоплен достаточный объем данных, касающихся пищевых требований для молодых людей, научная эмпирическая база для различных аспектов диетического управления СД пока находится в зачаточном состоянии. В этом свете важно индивидуализировать пищевые рекомендации и рацион больных.

Данное руководство отражает выводы, сделанные на основе консенсуса, с учетом национального и международного педиатрического опыта [1–3], а также выводы, полученные на основе рекомендаций для взрослых с СД [4–6]. Требуются дополнительные исследования по ряду вопросов, касающихся просвещения и ведения детского диабета,

в частности, таких как действенные диетические рекомендации и отдаленные последствия.

Диетические рекомендации для детей с СД основываются на советах по здоровому питанию, которые подходят всем детям и взрослым [2, 3] и соответственно всей семье. Советы по питанию должны быть адаптированы к культурным, этническим и семейным традициям, а также к психосоциальным потребностям конкретного ребенка. Аналогично при выборе инсулинового режима следует учитывать диетические привычки и жизненный стиль ребенка.

Педиатр-диетолог с опытом работы с детьми с СД должен быть частью педиатрической междисциплинарной команды по лечению СД, чтобы помогать в обучении, мониторинге и поддержке ребенку, родителям, помощникам, другим членам семьи, медперсоналу, школьным учителям и няням. Регулярность приема пищи и семейные традиции, когда ребенок садится есть вместе с другими членами семьи, помогают выработать правильные пищевые привычки и лучше следить за составом принимаемой пищи. При этом отмечается лучший гликемический контроль [7–9].

Диетотерапия в сочетании с другими компонентами лечения СД может еще больше улучшить клинические и метаболические показатели [10, 11]. Врач-диетолог может дать советы по планированию приема пищи, ее содержанию и расписанию основных и дополнительных приемов пищи (перекусов) в контексте индивидуальных особенностей каждого ребенка, его образа жизни и профилей действия инсулина. Важно, чтобы в процесс внесения необходимых изменений на основе принципов здорового питания вовлекалась вся семья. Не следует недооценивать влияние СД, который может вызывать психологический дискомфорт, на поведение, связанное с приемом пищи. Именно поэтому изменения в диете и жизненном стиле должны проходить под контролем опытных профессионалов. Обучение должно включать подходы по изменению поведения, проведение интервью для повышения мотивации и/или консультирование. Подходы к обучению следует регулярно пересматривать, чтобы они соответствовали постоянно меняющимся потребностям растущего ребенка. Для наибольшей эффективности диетологу требуется построить постоянные, доверительные и устойчивые отношения с семьей ребенка [12, 13], а также иметь ясные цели, общие с членами междисциплинарной группы специалистов [14].

Обучение основам питания и консультирование, касающееся образа жизни, должны быть адаптированы к индивидуальным потребностям и проводиться в манере, ориентированной на пациента. Обучение может проводиться как для отдельно взятого ребенка и его семьи, так и для небольших групп людей.

Данные рекомендации служат целям установления здоровых принципов питания, оптимального гликемического контроля, снижения факторов сердечно-сосудистого риска и поддержания психологического комфорта и положительной семейной динамики.

## **ЦЕЛИ ДИЕТОТЕРАПИИ**

- Прививать правильный подход к питанию и устойчивые привычки здорового питания, сохраняя при этом социальный, культурный и психологический комфорт.
- Три сбалансированных приема пищи в день, разнообразных по содержанию, с добавлением (если необходимо) полезных перекусов обеспечивают все необходимые питательные элементы, поддерживают здоровую массу тела, предотвращают переизбыток и лежат в основе системы регулярного мониторинга уровней ГК.
- Обеспечивать достаточный и необходимый уровень усвояемой энергии и питательных веществ для оптимального роста, развития и хорошего здоровья.
- Достичь и поддерживать в норме нужный ИМТ и окружность талии. Также детям и молодым людям рекомендуется регулярно заниматься физическими упражнениями.
- Достичь баланса между потребляемой пищей, метаболическими потребностями, расходом энергии и профилями действия инсулина для достижения оптимального гликемического контроля.
- Предотвращать и лечить острые осложнения СД, такие как гипогликемия, гипергликемические кризы, заболевания и проблемы, связанные с физическими упражнениями.
- Снизить риск микро- и макроангиопатических осложнений.
- Поддерживать хорошее качество жизни.
- Построить поддерживающие отношения для облегчения изменений в поведении и последующих благотворных изменений в диете.

## **РУКОВОДСТВО ПО ЭНЕРГЕТИЧЕСКОМУ БАЛАНСУ, ПОТРЕБЛЯЕМОЙ ЭНЕРГИИ И СОСТАВУ ПИЩИ**

### **БАЛАНС ЭНЕРГИИ**

На момент постановки диагноза аппетит и потребляемая энергия часто бывают высокими, что способствует восстановлению предшествующей катаболической потери массы тела. После восстановления необходимой массы тела уровень потребляемой энергии должен быть

снижен [15]. Регулярный мониторинг со стороны группы специалистов должен помочь оценить необходимое значение набора массы тела [16].

- Уровень потребляемой энергии сильно варьирует у разных людей даже изо дня в день в зависимости от возраста, скорости роста, физической активности и других важных факторов окружающей среды, таких как тип и доступность еды.
- Потребляемая энергия должна быть достаточной для достижения оптимального роста и поддержания идеальной массы тела.
- Советы, касающиеся количества пищи, необходимой для удовлетворения меняющихся потребностей в энергии, должны быть достаточно гибкими.
- Советы по диете/планированию питания следует регулярно пересматривать, чтобы следовать изменениям в аппетите и инсулиновых режимах, а также для обеспечения оптимального роста [17].
- Инсулин (его количество и тип) следует по возможности адаптировать к аппетиту и графику питания ребенка. Нельзя заставлять ребенка есть при отсутствии аппетита или не давать ему есть, стараясь обеспечить контроль за уровнем ГК, так как это может отрицательно сказаться на росте и развитии [17].
- В пубертатный период потребности в энергии и питании значительно возрастают одновременно с большим увеличением дозы инсулина.

### **ПОДДЕРЖАНИЕ МАССЫ ТЕЛА**

- Хотя потребление энергии может регулироваться аппетитом, в ситуации, когда еды чрезмерно много, излишняя потребляемая энергия может повлиять на развитие ожирения.
- Распространенность ожирения среди детей стремительно растет по всему миру [18]. Причиной этого является сочетание чрезмерного питания и недостаточной физической активности. У детей с СД другими дополнительными факторами могут быть чрезмерное повышение дозы инсулина, потребление дополнительной пищи (перекусы) и энергии, чтобы избежать гипогликемии или справиться с ней.
- Предотвращение избыточной массы тела/ожирения является главной стратегией здравоохранения. Важно обучить семью принимать правильные решения, касающиеся еды, порций, энергетического содержания пищи, регулярности приемов пищи, физической активности [2].
- Было сообщено, что в целом дети с СД всех возрастов и обоих полов имеют большую массу тела, чем их сверстники без СД [19].

Недавние исследования показали сходные с обычным населением уровни избыточной массы тела и ожирения [20, 21].

- Важными аспектами действий, направленных на борьбу с избыточной массой тела, являются построение графика роста, ИМТ [18] и по возможности окружности талии каждые 3 мес. В настоящее время нет международных стандартов окружности талии для детей в возрасте до 16 лет. Целевыми стандартными показателями для молодых людей в возрасте 16 лет и старше являются менее 80 см для женщин и менее 94 см для мужчин [22].
- Регулярный анализ питания диетологом.
- Поощрение каждодневной средней/повышенной физической активности (60 мин в день) [23].
- Консультирование по предотвращению гипогликемии и ее правильному лечению (чтобы избежать чрезмерного лечения) со стороны всех специалистов группы терапии.
- Для предотвращения гипогликемии во время физических нагрузок отдавать предпочтение регуляции инсулина, а не приему дополнительной пищи.
- Анализ режима приема инсулина для минимизации гипогликемии и снижения необходимости в больших перекусах.
- Для молодых людей с нарушениями питания следует рассмотреть возможность психологического консультирования.

## РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ПОТРЕБЛЕНИЮ ЭНЕРГИИ

Советы по распределению потребления энергии в течение дня приведены ниже. Однако оптимальное распределение макроэлементов может различаться от пациента к пациенту в зависимости от индивидуальной оценки. В национальных рекомендациях Австралии и Канады взрослым и детям с диабетом рекомендуется, чтобы за счет углеводов пациенты получали 45–60% энергии [2, 6]. Однако при меньшем количестве потребляемых углеводов качество потребляемого жира становится более важным. В ходе диетологических исследований детей с диабетом было обнаружено, что с уменьшением потребления углеводов дети проявляют склонность к большему потреблению насыщенного жира [32–35].

Углеводы 50–55% [3].

Умеренный прием сахарозы (до 10% общего количества энергии) [6].

Жиры 25–35%.

Менее 10% насыщенные жиры + трансжирные кислоты.

Менее 10% полиненасыщенные жиры.

Более 10% мононенасыщенные жиры (до 20% всей энергии) [5].

Белки 15–20% [2, 3]

## КОМПОНЕНТЫ ПИЩИ

### УГЛЕВОДЫ

На международном уровне существует общее понимание того, что не следует ограничивать прием углеводов при СД1, так как это может иметь нежелательные эффекты для роста (Е).

- Следует поощрять прием пищи, богатой углеводами, такой как хлеб из цельных злаков, хлопья, бобовые (горох, фасоль, чечевица), фрукты, овощи и нежирные молочные продукты (и жирные у детей до 2 лет).

### САХАРОЗА

Сахароза и сахарозосодержащие продукты должны употребляться в сочетании со здоровой диетой, при этом употребление других пищевых веществ, потребляемых вместе с сахарозой, также должно приниматься во внимание [4].

Сахароза не увеличивает гликемию больше, чем эквивалентный по калориям прием крахмала [24]. В умеренных количествах сахарозой можно заменять другие источники углеводов, не вызывая гипергликемии. В случае приема сахарозы ее количество должно быть сбалансировано по отношению к дозам инсулина [17].

Сахароза должна поставлять до 10% всей дневной энергии [6]. Не все страны имеют специфические рекомендации, касающиеся процентного содержания сахара, моно- или дисахаридов в диете.

- Подслащенные сахарозой напитки связывают с излишним увеличением массы тела [25]. Большие количества сладких напитков трудно компенсировать инсулином, и их употребление может вызывать гипергликемию. Детям с диабетом вместо напитков с сахаром можно рекомендовать потребление диетических или легких напитков по особым случаям.
- Сахароза может быть использована вместо глюкозы для предотвращения или лечения гипогликемии (см. рекомендации по гипогликемии).

### КЛЕТЧАТКА

- Оценки реального потребления клетчатки детьми в разных странах дают значения ниже рекомендуемых [27].
- Новая рекомендация (3,3 г клетчатки на мегаджоуль) дает более высокий показатель потребления клетчатки в день (табл. 10.1).

Таблица 10.1

**Рекомендуемое потребление клетчатки в зависимости от возраста**

<b>Возраст</b>	<b>Рекомендуемое потребление клетчатки</b>
От 0 до 1 года	Не определено
Для детей старше 1 года [26] Или: Для детей старше 2 лет [27]	14 г/4184 кдж (1000 ккал). 3,3 г/мдж Возраст (годы) + 5 = клетчатки в день (г)

- Следует поощрять прием разных содержащих клетчатку видов пищи, таких как бобы, фрукты, овощи и цельнозерновые хлопья. Растворимая клетчатка в овощах, бобах и фруктах может быть особенно полезной в качестве фактора снижения уровней липидов [28, 29].
- Фруктовый пектин может быть также полезным для повышения защиты от сердечно-сосудистых заболеваний [30].
- Нерастворимая клетчатка, содержащаяся в зернах и хлопьях, способствует улучшению функции кишечника.
- Содержание клетчатки в принимаемой пище следует повышать постепенно, чтобы избежать дискомфорта, связанного с пищеварением.
- Любое повышение приема клетчатки должно сопровождаться увеличением приема жидкости.
- Богатая клетчаткой пища может улучшить чувство насыщения и заменить более энергетически богатую пищу.
- После обработки пища обычно теряет часть клетчатки, поэтому следует поощрять прием свежей, необработанной пищи.

**ЖИРЫ**

Для обычного населения в рекомендациях по потреблению жиров предлагают получать за счет жиров не более 30–35% ежедневной энергии [31]. В рекомендациях для взрослых на сегодня показатели варьируют от их отсутствия до получения 35% ежедневной энергии за счет жиров [2, 4, 6]. Высокие значения потребления жира повышают риск чрезмерной массы тела и ожирения [31]. Высокое потребление насыщенных и трансжиров связывается с повышенным риском сердечно-сосудистых заболеваний [2, 32]. Исследования показали, что дети и молодые люди с диабетом потребляют жира и насыщенного жира больше, чем это рекомендовано [32–35].

Обычно первичная цель, касающаяся жиров, потребляемых в пищу, — сократить общее потребление жира, насыщенного жира и трансжирных кислот [5]. В качестве заменителей для улучшения липидного профиля могут быть использованы мононенасыщенные жирные кислоты (МНЖК) и полиненасыщенные жирные кислоты (ПНЖК) [5].

- При проведении обучения по диетическому питанию важно следить за тем, чтобы применение методов количественной оценки углеводов не привело к повышению общего количества потребляемых жиров и/или насыщенных жиров.

### **НАСЫЩЕННЫЕ ЖИРЫ И ТРАНСЖИРНЫЕ КИСЛОТЫ**

- Рекомендуемый уровень энергии от насыщенных жиров и трансжирных кислот совпадает с рекомендациями для обычного населения. За счет насыщенных жиров и трансжирных кислот рекомендуется получать не более 10% энергии [36]. Насыщенные жиры являются основным диетическим определяющим фактором уровня холестерина ЛПНП в плазме крови. Насыщенные жиры содержатся в необезжиренной молочной продукции, жирном мясе и готовых продуктах с высоким содержанием жиров. Трансжирные кислоты, образующиеся при обработке и затвердевании растительных масел (гидрогенизация), содержатся в маргарине, жирах для обжарки, кулинарном жире и таких готовых продуктах, как пирожные и торты.
- Заменяйте насыщенные жиры на ненасыщенные, употребляя постное мясо, рыбу, нежирные диетические продукты и переходите на МНЖК- и ПНЖК-масла для готовки и маргарина. Переход полностью на определенную диету, например на средиземноморскую, может помочь поменять пищевые стереотипы [37].

### **МОНОНЕНАСЫЩЕННЫЕ И ПОЛИНЕНАСЫЩЕННЫЕ ЖИРНЫЕ КИСЛОТЫ**

- Ненасыщенные жирные кислоты являются важной составляющей липидных мембран.
- Рекомендуется получать 10–20% дневной энергии от МНЖК [36]. Содержащиеся в оливковом, кунжутном, рапсовом и арахисовом маслах, а также в орехах МНЖК (особенно в цис-конфигурации) могут помогать контролировать уровень липидов и обеспечивать дополнительную защиту от сердечно-сосудистых заболеваний. Они рекомендованы для замещения насыщенных жиров.
- Рекомендуется получать менее 10% энергии от ПНЖК [36]. ПНЖК растительного происхождения, содержащиеся в кукурузе,

подсолнечнике, сафлоре и сое, а также ПНЖК, содержащиеся в жирной морской рыбе, могут помочь в снижении уровня липидов при замещении ими насыщенных жиров.

- Рекомендовано употребление в пищу жирной рыбы, богатой  $\omega$ -3 жирными кислотами. Детям рекомендуется есть жирную рыбу 1 или 2 раза в неделю порциями по 80–120 г [38, 39].
- Следует рассмотреть возможность приема  $\omega$ -3 жирных кислот или повышения приема жирной рыбы в случае, если увеличены уровни триглицеридов.
- Применение растительных эфиров стерола и станола (в маргарине и диетических продуктах) может быть рассмотрено для детей 5 лет и старше, если уровни общего и ЛПНП-фракции холестерина остаются повышенными [40, 41].

### ГИПЕРЛИПИДЕМИЯ

Контроль за гиперлипидемией требует всестороннего подхода [42].

- Первоначальная терапия должна быть направлена на оптимизацию контроля за уровнем глюкозы.
- Медицинская диетическая терапия — для снижения приема насыщенных жиров до менее чем 7% и повышения диетических источников растворимой клетчатки и антиоксидантов.
- Изменения жизненного стиля (контроль массы тела, повышение физической активности) и, если актуально, прекращение курения [39].
- Лишь в случае, если не удастся оптимизировать контроль гликемии и/или жизненного стиля или если гиперлипидемия не проходит, несмотря на эти меры, следует рассмотреть возможность фармакологического лечения (см. руководство по хроническим осложнениям).

### БЕЛКИ

- Потребление снижают от примерно 2 г/кг в день в раннем младенчестве до 1 г/кг для десятилетнего ребенка и до 0,8–0,9 г/кг для подростков старшего возраста [43].
- Потребление белков во всем мире сильно варьирует в зависимости от состояния экономики и их доступности.
- Белок способствует росту только при условии достаточного общего энергопотребления.
- Высокобелковые диеты, которые обеспечивают более 25% дневной энергии, обычно не рекомендованы детям с СД1, так как

они могут повлиять на рост и потребление витаминов и минералов.

- Высокобелковые напитки и пищевые добавки обычно не нужны детям с диабетом. Их использование возможно только с соблюдением индивидуальных советов специалистов.
- Стоит поощрять потребление продуктов, содержащих растительные протеины, таких как бобы. Протеины животного происхождения лучше получать из рыбы, постного мяса и нежирных диетических продуктов [2].
- При длительно сохраняющейся микроальбуминурии или при нефропатии прием излишнего белка (>25% энергии) может приводить к негативным последствиям. Следует рекомендовать прием на уровне нижней границы рекомендуемого диапазона [5]. Для ограничения приема белков нет достаточных экспериментальных оснований. Любые изменения в приеме белков в юности не должны создавать препятствий для нормального роста и требуют экспертной оценки со стороны диетолога (Е).

## **ВИТАМИНЫ, МИНЕРАЛЫ И АНТИОКСИДАНТЫ**

У детей с СД те же потребности в витаминах и минералах, что и у других, здоровых детей [2].

На сегодняшний день не существует подтверждения необходимости применения витаминов и минеральных добавок детьми с диабетом, если у них нет дефицита определенных веществ.

Рекомендуется такое индивидуальное планирование питания, которое бы оптимизировало пищевые предпочтения, с тем чтобы они соответствовали диетическим нормам и референсным значениям для всех пищевых микроэлементов.

Во многих свежих фруктах и овощах естественным образом содержится большое количество антиоксидантов (токоферолов, каротиноидов, витамина С, флавоноидов), и их следует настоятельно рекомендовать молодым людям с СД для защиты сердечно-сосудистой системы.

В некоторых странах в соответствии с национальными стандартами для здоровых детей детям рекомендованы такие добавки, как витамин D. Если уровни витамина D низкие, то его стоит назначать в соответствии с рекомендациями для населения в целом [44].

## **СОЛЬ**

Детям с диабетом стоит ограничить потребление соли так, чтобы оно как минимум не превышало стандартов для обычного населения.

Ориентиром могут служить показатели 1500 мг/д (3,8 г соли в день) для детей менее 9 лет [26].

Ориентиры для детей младшего возраста:

- 1–3 года — 1000 мг/д (2,5 г соли в день);
- 4–8 лет — 1200 мг/д (3 г соли в день) [26].

Соль обычно присутствует во всех готовых продуктах (только 20% потребляемой соли добавляется во время готовки или за столом).

- Во многих странах потребление соли слишком велико за счет высокого потребления обработанных пищевых продуктов.
- Следует рекомендовать снижение доли обработанных пищевых продуктов в семейном потреблении и предоставлять практические советы по развитию навыков самостоятельного приготовления еды из свежих продуктов.
- В число диетических рекомендаций должен войти совет по прекращению добавления соли в приготавливаемые продукты и переход по мере возможности на продукты с низким содержанием соли.

## АЛКОГОЛЬ

Чрезмерное потребление алкоголя в связи с подавлением глюконогенеза может вызывать у молодых людей с СД длительную гипогликемию (вплоть до 10–12 ч после употребления в зависимости от выпитого объема) [45]. Если ребенок или молодой человек начинает делать алкоголь частью своего образа жизни или если он переходит во взрослую поликлинику, стоит обратить внимание молодого человека на следующие пункты.

- Во многих обществах алкоголь запрещен, и в большинстве есть запрет на его употребление до определенного возраста, но злоупотребление алкоголем остается потенциальной проблемой.
- У детей алкоголь может приводить к типам поведения, сопряженным с риском.
- Есть много разных типов алкогольных напитков, некоторые из них частично ориентированы на молодых людей. Необходимо обучение по содержанию алкоголя в разных напитках.
- Следует употреблять еду с углеводами до, и/или во время, и/или после употребления алкоголя.

Также может потребоваться коррекция дозы инсулина, особенно если во время или после употребления алкоголя выполняют физические упражнения.

- Следует советовать употреблять алкоголь в умеренном количестве, а также предлагать практические способы снижения уровня

потребляемого алкоголя, например, за счет перехода на пиво со сниженным содержанием алкоголя.

- К низкоуглеводному или «диабетическому» пиву стоит относиться с осторожностью, так как часто содержание алкоголя в нем не понижено.
- Для предотвращения ночной гипогликемии стоит принимать специальные меры, такие как перекус перед сном и более частый мониторинг уровней ГК в ночное время и на следующий день, по крайней мере до обеда [3].
- Следует рекомендовать молодым людям иметь при себе идентификационную информацию, связанную с СД.

### **СПЕЦИАЛЬНО ОБОЗНАЧЕННЫЕ ДИАБЕТИЧЕСКИЕ ПРОДУКТЫ**

- Не рекомендуются, так как они не являются необходимыми, дороги, часто содержат много жиров и могут содержать заменители сахара со слабительным эффектом. В их число входят сахарные спирты, например, сорбитол.
- Хотя международные руководства по питанию свидетельствуют о том, что можно употреблять сахарозу в умеренных количествах [2–6], диабетические продукты по-прежнему продаются в некоторых странах.

### **ИСКУССТВЕННЫЕ И ИНТЕНСИВНЫЕ ЗАМЕНИТЕЛИ САХАРА**

- Следует рекомендовать употребление воды вместо подслащенных и стимулирующих напитков.
- Подслащенные напитки не рекомендованы, так как они ведут к набору массы тела и могут вызывать гипергликемию, поскольку доза инсулина обычно не соответствует количеству углеводов. Диетические напитки являются лучшей альтернативой.
- Такие продукты, как обезжиренный йогурт с интенсивными заменителями сахара, могут быть полезны, особенно для людей с избыточной массой тела.
- Сахарин, неогам, аспартам, ацесульфам К, цикламаты (в некоторых странах), алитам и сукралоза применяются в легких или диетических продуктах с низким содержанием сахара для улучшения сладости и вкуса.
- В некоторых странах были установлены допустимые дневные дозы.
- Пока не было опубликовано ни одного научного исследования с указанием на вред от приема искусственных заменителей сахара в дозах, не превышающих допустимые дневные дозы [46].

## РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ДИЕТИЧЕСКОМУ УХОДУ, ОБРАЗОВАНИЮ И ПЛАНИРОВАНИЮ ПРИЕМОВ ПИЩИ

1. Первая диетическая консультация для развития надежных, доверительных и поддерживающих отношений должна быть проведена педиатром-диетологом с опытом в области ведения СД как можно скорее после постановки диагноза [13]. Следует рассмотреть диетическую историю пациента, включая:

- существующие семейные диетические привычки, традиции и взгляды;
- количество потребляемых калорий, содержание углеводов и жиров в обычном приеме пищи; качество выбираемой пищи, в том числе выбор фастфуда, а также время приемов пищи;
- повседневные занятия ребенка, включая влияние на питание детского сада/школы/колледжа, физической активности и расписания физических упражнений.

2. Консультация должна быть проведена в момент постановки диагноза. Она должна быть основана на оценке диетолога и на индивидуальном плане, представленном группой терапии СД (ГТСД). Консультации должны проходить в течение последующих 3–6 мес. Первая повторная консультация должна состояться в течение первого месяца после постановки диагноза [11]. Важно, чтобы во время первой консультации была проведена оценка внешнего вида и массы тела пациента.

3. Дальнейшие контакты зависят от местных условий, но как минимум речь идет о 2–4 встречах в год с обязательной итоговой оценкой в конце года [11]. Эти контакты необходимы для того, чтобы быть в курсе роста ребенка, ведения заболевания, психосоциальной адаптации, изменений образа жизни и специфических диетических проблем, таких как дисфункциональные пищевые привычки, отношение к питанию в семье, ожирение, пищевые расстройства.

4. Специалисты согласны в том, что продолжение консультирования, поддержки и осмотров со стороны диетолога является необходимым фактором для оптимального ухода.

5. При таких обстоятельствах, как изменения в инсулиновом режиме, дислипидемия, плохое знание питательных свойств еды, излишний набор массы тела, и сопутствующих заболеваниях, таких как целиакия, могут потребоваться дополнительное обучение и изменение питания с более частыми посещениями диетолога.

6. Просвещение в диетических вопросах должно быть индивидуализировано и скорректировано в соответствии с возрастом и уровнем

развития ребенка, чтобы помочь его вовлечению в процесс активного обучения [47].

## **ОБРАЗОВАТЕЛЬНЫЕ ИНСТРУМЕНТЫ И МЕТОДЫ**

Образовательные инструменты и методы используются, чтобы обеспечить знания и навыки, необходимые для оптимизации гликемического контроля и последствий для сердечно-сосудистой системы.

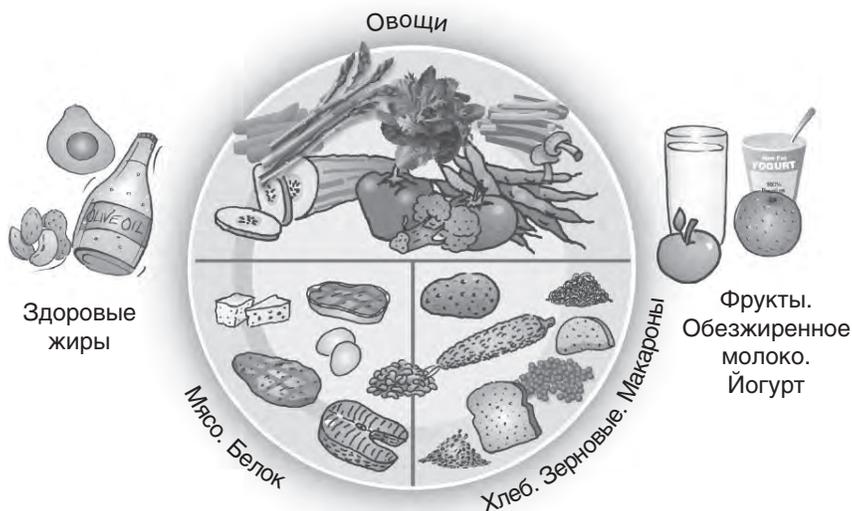
- Пока отсутствует международный консенсус по наиболее подходящим инструментам и методам образования, при этом существенным является метод оценки потребления углеводов.
- Отсутствуют высококачественные долгосрочные рандомизированные исследования, в которых демонстрировались бы преимущества одного конкретного метода подсчета углеводов перед другим.
- Мониторинг ГК (до и после приема пищи) предоставляет необходимую информацию для подтверждения успеха выбранного метода.
- По мере того как семья приобретает все больше уверенности в контроле СД, обучение должно все больше учитывать ее наблюдения. С семьей стоит обсуждать вопросы, связанные с ГИ и дозировкой инсулина в зависимости от содержания жиров и белков в еде.
- По мере того как дети подрастают и становятся более ответственными, возрастает роль регулярного повторного обучения.

Ниже приводятся различные по сложности обучающие инструменты по здоровому питанию. Базовое диетическое образование должно затрагивать вопросы здорового питания, оценки и расчета потребления углеводов.

### **ОБРАЗОВАТЕЛЬНЫЕ ИНСТРУМЕНТЫ ДЛЯ ЗДОРОВОГО ПИТАНИЯ**

Модель «тарелки» (рис. 10.1) является полезной для демонстрации основной информации о пищевой ценности и концепций здорового питания. Также она служит визуальной иллюстрацией соотношения продуктов, содержащих углеводы, и всех остальных продуктов, и является привлекательным графическим обучающим пособием для детей. Регулярные приемы пищи и перекусы (по меньшей мере три сбалансированных приема пищи в день) гарантируют потребление необходимого диапазона питательных веществ в соответствии с рекомендуемыми дневными потребностями [48].

## Здоровое питание детей и подростков



**Рис. 10.1.** Полезная «тарелка», Диабетический центр Джослин [(с) 2013 Joslin Diabetes Center ([www.joslin.org](http://www.joslin.org)). Все права сохранены. Перепечатывается с разрешения]

## ОЦЕНКА КОЛИЧЕСТВА УГЛЕВОДОВ И МЕТОДЫ

- Количество потребляемых углеводов и доступного инсулина является одним из самых значимых факторов, влияющих на постпрандиальный гликемический контроль [4, 49].

Другие диетические переменные, такие как уровни ГИ, жиры, белки и клетчатка, влияют на постпрандиальную гликемию и должны быть учтены при интерпретации и оптимизации постпрандиальных уровней глюкозы [50–53]. Тем не менее большинство обучающих инструментов построено на предположении, что объем и тип углеводов признаются в качестве главного определяющего фактора постпрандиальной ответной реакции [54] и вместе с распределением углеводов [55] образуют основу для большинства образовательных программ.

Во многих странах доступны многочисленные образовательные материалы для пациентов, чтобы помочь подросткам и их семьям оценить углеводное содержание пищи в граммах, или углеводных (хлебных) единицах, или порциях. Часто довольно много времени тратится

на ознакомление родителей с тем, как читать и понимать информацию на пищевых продуктах, оценивать углеводную составляющую перекуса/еды и понимать пищевые компоненты, чтобы делать здоровый выбор. Большая часть национальных ассоциаций по сахарному диабету также печатают полезную литературу о том, как правильно считывать информацию с пищевых этикеток. Важно, чтобы принципы здоровой сбалансированной диеты лежали в основе всего обучения не только для улучшения гликемического контроля, но и для снижения риска сердечно-сосудистых заболеваний.

Образование в отношении приема углеводов должно быть индивидуализировано в соответствии с потребностями ребенка и его семьи, с их пониманием ситуации и инсулиновым режимом. Как для фиксированного, так и для более гибких инсулиновых режимов необходимы практические советы по распределению потребляемых углеводов [4, 17].

## ПОДСЧЕТ УГЛЕВОДОВ

Подсчет углеводов лежит в основе подхода к выбору питания, сконцентрированного на углеводах как на наиболее важном продукте, влияющем на постпрандиальный гликемический отклик. Этот подход нацелен на улучшение гликемического контроля, при этом обеспечивая максимальную гибкость в выборе пищевых продуктов [56].

Исследования среди взрослых пациентов с диабетом показали, что подсчет углеводов как инструмент вмешательства дает положительный эффект как на гликемию, так и на образ жизни [57–59]. Речь идет о таких преимуществах, как улучшение гликемического контроля с понижением показателей HbA1c [59–62], улучшение относящегося к диабету качества жизни [59, 60] и возможности справляться с каждодневными проблемами [59, 61, 62].

Однако при этом существенно, чтобы подсчет углеводов был включен в общекомандный подход к терапии и чтобы в основе обучения лежали здоровые принципы питания и образа жизни. Более того, подсчет углеводов не должен концентрироваться только на одном компоненте. Важно, как организовано питание в целом [63].

Американская ассоциация питания и диеты выделяет три уровня подсчета углеводов [64].

- *Уровень 1* — стабильный прием углеводов. На этом уровне вводится базовое понятие углеводов как составляющей пищи, которая повышает уровень глюкозы в крови. Поощряется стабильный прием углеводов с подсчетом хлебных единиц или порций. Это

подходит тем, кто принимает инсулин дважды в день, ежедневно потребляя одинаковое количество углеводов.

- *Уровень 2* — принципы управления паттернами. Этот уровень является промежуточным шагом, на котором пациенты продолжают, как обычно, принимать в пищу углеводы, использовать стабильную дозу базового инсулина и часто измерять уровни ГК. Они учатся распознавать паттерны ответной реакции ГК на прием углеводов под влиянием инсулина и физических нагрузок. С этим пониманием и поддержкой специалистов пациенты корректируют свои дозы инсулина в зависимости от питания и нагрузок, чтобы достичь желаемых показателей уровня ГК.
- *Уровень 3* — соотношение инсулина и углеводов. Данный уровень подсчета углеводов подходит для людей на режиме многократных ежедневных инъекций инсулина (МЕИ) или на помповой инсулинотерапии. Здесь используется расчет соотношения инсулина и углеводов в индивидуальном порядке для каждого ребенка в зависимости от его возраста, пола, статуса пубертатного развития, времени от постановки диагноза и активности. Это дает возможность молодым людям с диабетом настроить свою прандиальную дозу инсулина в соответствии с потреблением углеводов.

Многие педиатрические диабетические центры для пациентов на интенсивной инсулиновой терапии используют только уровень 3 [65].

Методы подсчета углеводов в обычных случаях включают:

- подсчет углеводов в граммах;
- подсчет углеводов в 10–12-граммовых порциях;
- подсчет в 15-граммовых углеводных/хлебных единицах.

Исследования не показали, что какой-либо метод подсчета (в граммах, порциях или единицах) лучше, чем другие [66, 67].

Исследования на педиатрической популяции проводились в связи с важностью оптимизации постпрандиальной гликемии, которая зависит от потребления углеводов [68–70]. Исследования показали, что дети, подростки и их родители могут измерять углеводы достаточно точно, однако недооценка или переоценка еды остается проблемой [67, 69, 71]. Нужно постоянно возвращаться к переоценке содержания еды по мере взросления ребенка и по мере включения в рацион новой пищи [67].

## ГЛИКЕМИЧЕСКИЙ ИНДЕКС И ГЛИКЕМИЧЕСКАЯ НАГРУЗКА

Было показано, что использование ГИ обеспечивает дополнительный положительный эффект для гликемического контроля по срав-

нению с практикой, когда рассматривается только общее количество углеводов [72, 73]. При СД1 ГИ не должен использоваться в отрыве от метода подсчета или регуляции углеводов [74].

В одном контролируемом исследовании с детьми, где еда с более высоким ГИ заменялась едой с более низким ГИ, выяснилось, что при употреблении пищи с более низким ГИ через 12 мес удавалось достичь лучшего гликемического контроля, чем когда пациенты следовали более традиционным диетическим советам [75].

- Продукты с низким ГИ могут снижать постпрандиальную гипергликемию, когда их выбирают для замещения продуктов с более высоким ГИ [6]. Это было показано в исследованиях питания детей, использующих МЕИ [76].
- Примеры продуктов с низким ГИ включают хлеб и макароны из цельных злаков, фрукты в умеренных количествах и молочные продукты [77].

Гликемическая нагрузка является еще одним методом для предсказания постпрандиальной реакции ГК, при котором учитываются как ГИ продукта, так и размер порции [78]. Оценка эффективности этого метода для детей с СД1 еще не была проведена.

## **ДИЕТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ДЛЯ СПЕЦИФИЧЕСКИХ ИНСУЛИНОВЫХ РЕЖИМОВ**

### **ОБЫЧНАЯ ТЕРАПИЯ**

- Инсулиновые режимы с инъекциями инсулинов короткого и длительного действия 2 раза в день требуют постоянства при приеме углеводов (часто это три регулярных приема пищи и закуски между ними), чтобы сбалансировать инсулиновый профиль действия и предотвратить гипогликемии в течение периода действия инсулина [55].
- При приеме инсулина 2 раза в день состав углеводов, употребляемых в момент получения инсулина, может быть гибким, если пациент/семья умеет корректировать дозу короткого и ультракороткого инсулина в зависимости от съеденных углеводов [79]. Клинический опыт свидетельствует, что постпрандиальное измерение ГК может помочь в определении правильности изменений в дозе инсулина. Предписание углеводов в фиксированном пищевом плане растущего ребенка требует регулярного пересмотра и может быть неприемлемо из-за внутрисуточного вариабельности общего потребления энергии и углеводов.

- Для обеспечения хорошего контроля гликемии и предотвращения увеличения массы тела необходимо уделять особое внимание общему объему потребляемой энергии/приему углеводов и расписанию основных и дополнительных приемов пищи.
- Большинство обычных инсулиновых режимов предусматривает прием углеводов на ночь для предотвращения ночной гипогликемии.

### **РЕЖИМ МНОГОКРАТНЫХ ИНСУЛИНОВЫХ ИНЪЕКЦИЙ MD I И ПОМПОВАЯ ИНСУЛИНОТЕРАПИЯ**

Во многих центрах для детей и подростков на интенсивной инсулиновой терапии применялся более динамический подход, основанный на соотношении углеводов и инсулина, позволяющий индивидуально подбирать дозу инсулина в зависимости от потребления углеводов. Этот подход получил поддержку в ряде международных руководств на основе консенсуса [1–4, 6]. Для оценки точности пре- и постпрандиального (2–3 ч) соотношения инсулина и углеводов требуется постпрандиальный анализ ГК. Для определения исходного соотношения используется правило «500», а также другие методы (см. главу «Инсулин»).

Положительные аспекты данного подхода состоят в том, что он повышает гибкость, позволяя принимать различные пищевые продукты в разное время, снижая необходимость в перекусах между приемами пищи, и дает возможность для большей гибкости во времени приема пищи. Недавние исследования свидетельствуют, что единственный болюс инсулина во время приема пищи позволяет скомпенсировать некоторый диапазон принимаемых углеводов без ухудшения постпрандиального контроля [80].

Терапия с инсулиновой помпой обеспечивает самую большую степень гибкости с возможностью задержки или пропуска приемов пищи и большей вариабельностью в приеме углеводов.

- Когда СИУ используется при помповой терапии и МЕИ, следует внимательно следить за тем, чтобы не ухудшилось общее качество диеты [63].
- Повышенная гибкость не должна означать полную свободу без учета принципов здорового питания и упорядоченности в приеме пищи [9].

Исследования использования МЕИ в сочетании с СИУ продемонстрировали расширение свободы питания, улучшение гликемического контроля и качества жизни [57, 58, 60], в особенности если такое сочетание входило в образовательный план. Использование СИУ оценива-

лось у детей и подростков, пользующихся МЕИ. Это часто происходило в рамках образовательной программы [47, 81–85]. Некоторые из этих программ показали улучшение гликемического контроля, другие — нет, но все они характеризовались улучшением качества жизни.

Использование калькуляторов болюсов инсулина в сочетании с МЕИ и помповой терапией положительно сказывается на подсчете доз инсулина и потенциально улучшает постпрандиальную гликемию [86, 87].

Обычно в этих режимах аналоги инсулина ультракороткого действия вводят непосредственно перед приемами пищи, чтобы понизить постпрандиальные колебания ГК [88] и уменьшить вероятность того, что их пропустят по забывчивости [89]. В дополнение к сказанному перекусы без болюсов часто встречаются среди подростков, что приводит к ухудшению гликемического контроля [90]. Применение болюсов после еды [91] и частые перекусы [9] также ухудшают ситуацию с гликемическим контролем.

- Как показывает клинический опыт некоторых центров, тем, кто пользуется МЕИ, можно давать инсулин быстрого действия (обычный/растворимый), когда для соответствия определенным продуктам (высокожирным, насыщенным углеводами) требуется более продолжительный эффект инсулина. В этих случаях для оценки режима приема должен применяться пре- и постпрандиальный ГК.
- Одним из преимуществ помповой терапии является способность приспосабливать прандиальный прием инсулина к составу еды. Это позволяет соотнести пищевой болюс с гликемическим эффектом еды (низкий GI и/или большое содержание жиров и белков). Для высокоуглеводной и жирной еды, такой как пицца, жареная рыба или чипсы, и для более эффективного соответствия постпрандиальному гликемическому профилю можно применять болюсы двумя волнами [92, 93]. В дополнение двухволновой болюс перед приемом пищи с низким GI существенно сокращает постпрандиальные колебания глюкозы [94].
- Системы ПМГ могут быть полезны в корректировке инсулина в зависимости от гликемических реакций на различные виды еды [95].
- На сегодняшний день приуроченная к еде доза инсулина обычно рассчитывается на основе индивидуального СИУ. Однако увеличивается количество данных в пользу того, что другие макрокомпоненты пищи (жиры, белки) также должны учитываться при определении дозы болюса инсулина и его введении [50, 52, 53, 96].

Недавние исследования как среди детей, так и среди взрослых, которые находились на интенсивной инсулиновой терапии, показали,

что продукты с высоким содержанием белка или жира увеличивают отложенную гликемию [53, 96]. Эти исследования подчеркивают ограничения нынешних, основанных на углеводах, алгоритмов для расчета доз инсулина. Для компенсации постпрандиальных скачков, вызванных высоким содержанием жира или белка, было предложено проводить подсчет жировых и белковых единиц [97, 98]. Был разработан и опробован на взрослых еще один новый способ дозировки инсулина, основанный на «пищевом индексе инсулина» [99].

Требуются рандомизированные контролируемые испытания методов влияния на отсроченную постпрандиальную гликемию, вызванную едой с высоким содержанием жира и белка, а также оценка степени их приемлемости для больных диабетом.

## РЕКОМЕНДАЦИИ ДЛЯ РАЗЛИЧНЫХ ГРУПП И ВОЗРАСТОВ

Сложности диетического образования детей и подростков с диабетом часто связаны с их возрастом и требуют взятия в расчет специфического питания и нужд развития для разных возрастных групп. При решении вопросов, связанных с питанием детей и подростков, следует учитывать основные характеристики различных возрастных групп. Ниже приведено краткое описание некоторых специфических черт, на которые стоит обращать внимание, работая с детьми разного возраста.

### ПРЕДДОШКОЛЬНЫЙ ВОЗРАСТ

- В этом возрасте аппетит колеблется. Регулярная еда в течение дня небольшими порциями может способствовать лучшему гликемическому контролю и обеспечивает более правильное питание. Не поощряйте непрерывной еде, так как это может способствовать дальнейшим отказам от пищи в установленное для еды время, что, в свою очередь, может вызвать затруднения в интерпретации уровней ГК.
- Помповая инсулинотерапия может эффективно помогать контролировать пищевое поведение в преддошкольном возрасте [8, 100]. Предпочтительно давать дозы инсулина препрандиально, однако доза может быть поделена на препрандиальную и дозу во время еды в том случае, если прием пищи происходит хаотично или если ребенку предлагается новая еда.
- Позитивный родительский пример и участие в семейной еде с ранних месяцев жизни может сделать ребенка более покладистым в отношении предлагаемой еды и здорового питания. Не соблаз-

няйтесь легкими в получении углеводами, избегайте возвращения в диету молока или сока из бутылки.

- Стоит поощрять разнообразие в пище — во вкусе, цвете, текстуре.
- Родительское беспокойство о том, что ребенок ест, является типичным относительно детей этой возрастной группы. Это стоит учитывать при назначении режима приема инсулина. Лица, совместно с родителями ухаживающие за ребенком, нуждаются в грамотных инструкциях, касающихся диабета.

## ДЕТИ ШКОЛЬНОГО ВОЗРАСТА

Режим питания и перекусов в идеале должен быть встроен в школьное расписание.

Ребенок должен при поддержке взрослых и под их наблюдением начать понимать, какое количество углеводов он получает с едой [67].

- В отношении приема углеводов необходимо индивидуальное консультирование для предотвращения гипогликемий, особенно в дни спортивных соревнований, экскурсий и походов. Обычно оно не требуется в случаях обычной активной игры.
- Советы по выбору здоровой пищи, размеру порций и физической активности являются особенно важными для снижения рисков чрезмерного увеличения массы тела и сердечно-сосудистых заболеваний.
- Также следует обсуждать вопросы, связанные с проведением вечеринок и ночевки у друзей.
- Школьный персонал нуждается в понимании проблематики и подготовке к уходу за ребенком с диабетом.

## ПОДРОСТКИ

Проблемы могут возникать с таким поведением, как поздние прогулки, поздний сон по утрам, пропуск приема инсулина, пропуск еды, а в некоторых культурах — употребление алкоголя.

Для предотвращения перекусов во второй половине дня и вечером стоит делать акцент на важности здорового домашнего питания, в особенности в период быстрого роста.

Важно иметь в виду возможность переговоров и обсуждения, касающихся режима приема инсулина, с тем чтобы удовлетворить различные режимы учебы, спорта и работы.

Слежение за массой тела рекомендуется в том случае, если наблюдается ее потеря или чрезмерный набор.

- При избыточном наборе массы тела требуется тщательный анализ дозировки инсулина, принимаемой пищи, гликемического контроля и физической активности.
- Потеря или сложности с увеличением массы тела могут ассоциироваться с пропуском инъекций инсулина или быть проявлениями неправильного питания или нарушений пищевого поведения (см. ниже). У подростков с высоким уровнем HbA1c, независимо от динамики массы тела, стоит следить как за нарушениями пищевого поведения, так и за намерениями его нарушать.

Вечеринки, каникулы, нездоровое пищевое давление сверстников и советы по здоровому образу жизни — все это требует обсуждения, решения проблем и установки ориентиров.

- В некоторых сообществах могут потребоваться советы, касающиеся безопасного употребления алкоголя, и учет рисков длительной гипогликемии.
- Важной является информация по пищевой ценности перекусов и готовой еды на вынос.

*Вечеринки, праздники и специальные события.* Обычно дети с СД получают специальное освобождение от обязательств во время поста, например Рамадана. Если семья хочет принять участие в посте, то требуется их обучить адаптации приема углеводов и инсулинотерапии.

## **ПИТАНИЕ ПРИ ЗАНЯТИЯХ ФИЗИЧЕСКИМИ УПРАЖНЕНИЯМИ И СПОРТОМ**

Следует поощрять детей и подростков с СД принимать участие в регулярной физической активности, поскольку она способствует улучшению состояния сердечно-сосудистой системы и помогает контролировать массу тела.

Плановая или внеплановая физическая активность является одной из наиболее распространенных причин гипогликемии у молодых людей с СД1, однако интенсивная физическая нагрузка может иногда вызывать гипергликемию во время тренировки и потенциально отложенную гипогликемию (см. главу 14 «Физические нагрузки...»).

Дети и молодые люди, регулярно занимающиеся физической активностью и тренировками, нуждаются в тех же пищевых компонентах, что и их сверстники без диабета. Диета должна способствовать росту и соответствовать требованиям физических нагрузок и конкретного вида спорта [101]. Для предотвращения потенциальных гипо- и гипергликемических эффектов физических упражнений требуется наличие

стратегий питания. Потребность в энергии и углеводах, в зависимости от разных упражнений, различна и зависит от типа, интенсивности и продолжительности упражнений, что подразумевает необходимость индивидуального подхода.

Рекомендации, касающиеся физической активности, упражнений и занятий спортом, должны акцентировать важность планирования, индивидуального внимания к деталям (мониторингу ГК, приему пищи, и корректировке доз инсулина) и включать личный опыт молодого человека. Советы, касающиеся дополнительного потребления углеводов, должны иметь отношение к потребностям в энергии и углеводам, вытекающей из активности, и к типу и интенсивности упражнений.

Если значения ГК плохие [Blood glucose >14 ммоль/л (250 мг/дл) или если присутствуют кетоны], упражнения должны быть отсрочены до тех пор, пока с помощью приема инсулина диабет не будет взят под контроль.

## **ВНЕПЛАНОВАЯ И СПОНТАННАЯ ФИЗИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ**

Гипогликемия является самой распространенной проблемой, связанной с внеплановой физической активностью. В зависимости от продолжительности и интенсивности упражнений она может возникнуть во время или после упражнений, в период повышенной чувствительности к инсулину и мышечного восстановления (см. в главе 14 «Физические нагрузки...»).

При физических нагрузках молодым людям с СД следует иметь при себе готовые к употреблению быстроусвояемые углеводы.

- Если во время непродолжительной нагрузки требуются дополнительные углеводы, обычно их проще всего получить из напитка.
- Необходимый для выполнения упражнений объем углеводов зависит от уровня ГК в начале упражнений, интенсивности упражнений, частоты регулярных упражнений, преобладающего уровня инсулина, инсулинового режима, а также от возраста и массы тела молодого человека.
- Во время умеренных упражнений для предотвращения гипогликемии могут быть приняты дополнительные углеводы. Точное количество варьирует в зависимости от типа физической активности. Потребность будет ниже, если препрандиальный болюсный инсулин для еды, предшествующей упражнениям, понижен или если упражнения выполняются через несколько часов после введения болюсной дозы.

Прием дополнительных углеводов (выше уровня, рекомендуемого для обычного населения) требуется только в случае более интенсивной, чем обычно, физической активности от 60 мин в день. Перераспределение приема углеводов и корректировка доза инсулина больше подходят для нормального уровня активности.

- Источники углеводов или перекусы на случай внеплановых упражнений не должны обеспечивать поступление углеводов, превышающее расход энергии. Содержание жиров должно быть низким, как, например, во фруктовом соке, спортивных напитках, сухофруктах, фруктовых, зерновых батончиках.

После физической активности наиболее подходящий способ управления колебаниями уровня ГК могут подсказать тесты ГК. Для предотвращения отсроченной гипогликемии может потребоваться снижение вечерних доз инсулина в дополнение к повышению потребления углеводов при приеме основной и дополнительной пищи после периода физической активности [102]. Тестирование уровня ГК перед сном и ночью может помочь определить подходящее количество дополнительных углеводов, чтобы предотвратить ночную гипогликемию [103].

Следует по возможности снижать дозу инсулина ультракороткого действия перед упражнениями, а не увеличивать потребление углеводов, особенно это касается детей, находящихся на режиме МЕИ или на помповой инсулинотерапии, хотя при внеплановых упражнениях это сложно делать. Такая мера помогает бороться с набором избыточной массы тела.

## **ПЛАНОВЫЕ ИЛИ СОРЕВНОВАТЕЛЬНЫЕ ЗАНЯТИЯ СПОРТОМ**

Регулярная физическая активность, тренировки и соревновательный спорт требуют тщательного планирования и индивидуальных стратегий по питанию и инсулинотерапии. Ключевыми факторами оптимальной спортивной формы являются подходящая корректировка инсулина, необходимое питание и прием жидкости [104]. Адекватное потребление углеводов необходимо для достижения хороших спортивных показателей. Рекомендуется получать 50–65% всей энергии из углеводов [105].

Пищу, преимущественно углеводную и нежирную, стоит употреблять за 1–3 ч до начала занятий спортом, с тем чтобы обеспечить адекватный запас гликогена и доступность углеводов на время физической нагрузки [106]. Если речь идет о профессиональных спортсменах, то принимать еду лучше за 4 ч до занятий, для того чтобы максимизировать запасы гликогена и быть уверенным в том, что действует только базальный инсулин.

- До и во время напряженных физических упражнений, длящихся более 60 мин, может потребоваться дополнительный прием быстродействующих углеводов. Во время продолжительной активности для удовлетворения потребностей организма в жидкости и углеводах может быть полезен изотонический спортивный напиток, содержащий 6–8% углеводов [107].

При выполнении аэробных упражнений на пиковых значениях действия инсулина может потребоваться прием от 1,0 до 1,5 г углеводов на килограмм массы тела в час, если не уменьшать количество инсулина [108].

Примеры подходящих для упражнений источников углеводов включают углеводные гели, изотонические спортивные напитки, фрукты и фруктовые соки. Если углеводы употребляют во время упражнений в твердом виде, это может потребовать дополнительного приема жидкости.

Дополнительное потребление углеводов во время упражнений может вызвать гастроинтестинальное расстройство, поэтому рекомендации должны быть индивидуализированы.

- Прием углеводов до упражнений должен быть связан с уровнем ГК до упражнений. В идеале прием углеводов должен быть распределен на протяжении всей физической активности. Однако, если уровень ГК низок, следует принять углеводы (10–15 г) до упражнений и/или сделать необходимые корректировки в дозировке инсулина, чтобы предотвратить гипогликемию. Для некоторых высокоинтенсивных напряженных/анаэробных упражнений в дополнение к углеводам до упражнений может потребоваться дополнительный болюсный инсулин [103, 108].
- Упражнения при недостаточном уровне инсулина в организме могут привести к гипергликемии и плохим спортивным результатам [109].
- Прием жидкости во время упражнений должен поддерживаться на уровне, достаточном для оптимальной гидратации [110]. Потребность в жидкости у детей во время напряженных упражнений доходит до 13 мл/кг в час. Жидкость надо потреблять по ходу занятий [111].

Прием углеводов после упражнений должен быть достаточным, чтобы обеспечить замещение запасов гликогена как в мышцах, так и в печени, а также предотвратить гипогликемию после упражнений, которая связана с повышением чувствительности к инсулину при мышечном восстановлении. Для восстановления мышц будет полезным потребление нежирной, содержащей белки и углеводы пищи или закуски сразу после тренировки. Потребление углеводов в сочетании с

белками может способствовать предотвращению посттренировочной гипогликемии [112].

## **ПИТАНИЕ ДЕТЕЙ И МОЛОДЫХ ЛЮДЕЙ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2-го ТИПА**

У молодых людей с СД2 и инсулинорезистентностью наличие множественных факторов сердечно-сосудистого риска, как правило, связано с более ранними тяжелыми осложнениями [113].

Задачи диетотерапии:

- достичь нормальной гликемии и HbA1c [11, 17];
- предотвратить дальнейшее повышение массы тела у детей с ИМТ на уровне 85–95-го перцентиля и добиться снижения массы тела у детей с ИМТ более 95-го перцентиля при сохранении нормально-го линейного роста [114];
- бороться с сопутствующими осложнениями, такими как гипертензия и дислипидемия [115].

### **РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ЛЕЧЕНИЮ**

Существует мало экспериментальных данных по диетотерапии у детей с СД2. Именно поэтому рекомендации строятся на основе лечения детей с избыточной массой тела и ожирением, взрослых с СД2 и детей с СД1.

- У большинства детей с СД2 есть избыточная масса тела или ожирение, поэтому их лечение должно основываться на обучении и изменениях образа жизни, направленных на предотвращение дальнейшего увеличения массы тела или на ее снижение при сохранении нормального линейного роста.
- Изменения образа жизни должны касаться всей семьи, так как родители и другие близкие люди влияют на прием пищи ребенком и на его физическую активность, и они часто сами имеют избыточную массу тела или ожирение, а также СД. Исследования показывают, что семейный подход к лечению избыточной массы тела является наиболее эффективным [116, 117]. Было показано, что изменения приводят к улучшению клинических исходов за счет использования родителей как положительных ролевых моделей в выборе здоровой пищи и изменении поведения в сторону повышения физической активности.

- Семьям следует советовать снижать потребление энергии за счет фокусирования на здоровой пище, уменьшения размера порций и снижения потребления высококалорийной пищи с высоким содержанием жиров и сахара. Даже за счет простого отказа от высококалорийных напитков и богатых сахаром напитков, таких как безалкогольные напитки и соки, можно добиться улучшения в показателях ГК и массы тела [118].
- Повышение расхода энергии за счет увеличения времени ежедневной физической активности до 60 мин является важной составляющей лечения [115]. Было показано, что уменьшение малоподвижных типов поведения, таких как просмотр телевизора и использование компьютера, является эффективным способом повышения ежедневной физической активности и помогает достичь или удержать здоровую массу тела у детей [119]. Физическая активность может также помочь снизить уровень липидов у подростков с СД [120].
- Рекомендуется применение междисциплинарного подхода с участием врача-терапевта, медицинской сестры — специалиста по обучению сахарному диабету, диетолога, психотерапевта и, если возможно, специалиста по лечебной физкультуре.
- Снижению массы тела и достижению целевых значений ГК может способствовать индивидуальный план, включающий выбор нежирной энергетической пищи и контроль за потреблением углеводов.
- Детей, находящихся на МЕИ или помповой инсулинотерапии, стоит обучить корректировке отношения инсулина к потреблению углеводов, используя СИУ [121]. Это может помочь сократить потребность в перекусах и больших порциях.
- Замена пищи с низким ГИ пищей с высоким ГИ может помочь улучшению контроля за аппетитом, массой тела и уровнем липидов у подростков с СД2 [72].
- Для мониторинга массы тела, гликемического контроля и соблюдения плана питания большое значение имеет регулярное динамическое наблюдение у специалиста.

## ЦЕЛИАКИЯ

Целиакия чаще встречается среди детей с СД1, чем в популяции в целом. Ее распространенность среди детей с диабетом составляет 0,6–16,4% [122, 123]. Часто она течет бессимптомно [124], хотя может ассоциироваться с недостаточным ростом, задержкой полового разви-

тия, недостатком питательных веществ, гипогликемией и гипергликемией [125]. Единственным признанным способом лечения целиакии является безглютеновая диета (БГД). Часто дети с СД и целиакией не придерживаются этой диеты; помочь следованию ей может просвещение [126].

БГД подразумевает исключение пшеницы, ржи, ячменя, тритикале, возможно, овса, а также продуктов, получаемых из этих зерновых. Эти продукты следует замещать картофелем, рисом, соей, тапиокой, кукурузой, гречкой и производными от этих и других, не содержащих глютена зерновых.

Включение овса в БГД остается спорным. Кратко- и долгосрочные исследования с участием детей и взрослых свидетельствуют о том, что овес можно безопасно включать в диету [127–129]. Однако есть данные, что некоторые люди реагируют на овес [130]. Опасения касаются возможного загрязнения овса содержащими глютен продуктами, поэтому в некоторых странах овес рекомендуют не включать в БГД [99]. На основе исследований подтверждается мнение, что свободный от примесей овес допускается для использования большинством, но не всеми детьми с целиакией [131].

Продолжаются дебаты по общепризнанному определению БГД. В настоящее время в Европе и некоторых других странах, например в Канаде и США, по общему мнению, пища с содержанием глютена менее 20 частей на миллион (ppm) подходит для БГД (даже если в ней обнаруживаются следы глютена) в соответствии с *Codex Alimentarius* (*International Food Standards* — Международные стандарты пищевых продуктов).

В некоторых европейских странах пшеничный крахмал используется как часть БГД [132]. Это также спорный момент, так как пшеничный крахмал не рекомендован для включения в рацион в Северной Америке и Австралии даже на уровне менее 20 частей на миллион. Также следует уделять внимание питательному качеству БГД, в особенности потреблению железа, кальция, клетчатки и витамина В [133].

Детям с СД и целиакией требуется более детальное консультирование у врача-диетолога с опытом работы с БГД.

## НАРУШЕНИЯ ПИТАНИЯ И САХАРНЫЙ ДИАБЕТ

Существует множество опросников и структурированных клинических интервью для выявления и диагностирования нарушений питания у детей и молодых людей [134–136].

Нарушения питания и неупорядоченное пищевое поведение более распространено среди молодых людей с диабетом 1-го типа, чем среди их сверстников без диабета [137]. СД является уникальным заболеванием, при котором можно контролировать массу тела и фигуру без явного отказа от еды. Дети, подростки и молодые люди допускали пропуски дозы инсулина для контроля за своей массой тела [138–140]. Все больше внимания уделяется тому, что подростки могут манипулировать своей дозировкой инсулина и/или диетой из-за опасений по поводу своей массы тела и фигуры. Эти способы манипуляции не всегда с легкостью идентифицируются как симптомы нарушения пищевого поведения.

Широко признается, что плохой гликемический контроль может быть отражением пропущенных инсулиновых инъекций в связи с нарушениями пищевого поведения. Причиной этого могут быть опасения по поводу массы тела, а также дополнительные эмоциональные проблемы [141]. Нарушения пищевого поведения у подростков и молодых взрослых с СД ассоциируются с плохим метаболическим контролем и развитием осложнений [142]. Эта ассоциация представляет еще большую опасность для молодых людей с повышенным риском раннего развития осложнений СД и признаками неэффективности лечения нарушений пищевого поведения [143].

Врачам-терапевтам необходимо учитывать режим инсулинотерапии и возможные пропуски инъекций, метаболический контроль, требования к питанию, манипуляции с едой, неудовлетворенность своим телом и семейные отношения, а также высокую частоту госпитализаций и/или пропуск посещений врача.

## **МЕТОДЫ ВМЕШАТЕЛЬСТВА**

Стандартом в уходе при нарушениях питания и диабете является междисциплинарный подход. Именно поэтому могут быть необходимы тесные связи со специалистами по нарушению питания [144]. Требуется дополнительные исследования, для того чтобы определить ценность вмешательства в лечении или предотвращении пищевых расстройств при диабете. Рандомизированное контролируемое исследование, созданное специально для того, чтобы работать с симптомами расстройства питания у молодых женщин с диабетом, обнаружило, что вмешательство было полезным для купирования симптомов пищевых расстройств, но не улучшало метаболический контроль или ситуацию с пропусками приема инсулина [145].

Могут быть важными техники, которые поощряют молодых людей фокусироваться на позитивных навыках, для того чтобы контролировать нарушения пищевого поведения и СД, и которые дают семьям возможность продолжать участвовать в ежедневном управлении СД. Все члены группы специалистов должны быть в некоторой степени ознакомлены с этими терапевтическими подходами [144].

## **ПОВЕДЕНЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ К ОБУЧЕНИЮ ПРАВИЛЬНОМУ ПИТАНИЮ ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ**

Признается, что управление СД у детей требует командного подхода, и родителям требуются понимание и беспристрастная поддержка со стороны всех медицинских работников [146], в особенности диетологов.

Семейное функционирование и взаимодействие во время еды продемонстрировало влияние на пищевое поведение и гликемический контроль у маленьких детей [147, 148]. Юношеский возраст является критическим этапом развития самостоятельного контроля за приемом пищи и СД и сопровождается независимыми решениями о здоровье и выборе образа жизни. Известно, что психологические проблемы, такие как поведенческие нарушения и депрессия, проявляются сильнее у детей с СД, что, в свою очередь, ассоциируется с плохим метаболическим контролем [149]. Поведение со склонностью к риску, нарушения питания и отклонения от режимов терапии СД являются распространенными явлениями [150].

Систематические обзоры показали, что психолого-образовательные вмешательства являются альтернативной моделью заботы о пациенте и дают положительный эффект от малого до умеренного на гликемические и поведенческие клинические исходы [151, 152]. Последующие исследования показали положительное влияние поведенческих техник, таких как расширение возможностей, когнитивная поведенческая терапия и мотивационное интервьюирование [153, 154].

Общение внутри семьи также является важным фактором, и структурированные образовательные программы, в которых поддерживается открытое общение по темам СД и регулярное обсуждение ролей и общих семейных зон ответственности, могут быть более эффективными в период юношества, чем обучение только практическим навыкам [154]. Важно, чтобы эти подходы осуществлялись в привычном режиме, начиная с постановки диагноза. Это поможет детям, молодым людям и их семьям развить навыки самопомощи [155]. Недавнее исследование

показало, что эти подходы в приложении к семьям и детям с диабетом могут улучшать качество жизни, но на состояние HbA1c они влияют только в тех случаях, когда до их использования контроль был на самом низком уровне [156].

- Диетологи-педиатры должны находиться в курсе результатов исследований и обладать знаниями по семейному общению, консультированию, психологии, подходам к изменению поведения и мотивационному интервьюированию.
- Обучение поведенческим и психологическим навыкам может позволить раньше выявлять детей и семьи с проблемами, связанными с контролем СД и массы тела, и дать возможность привлекать к работе с ними таких специалистов, как психологи, специалисты по нарушениям питания, детские и семейные психотерапевты.

## ИССЛЕДОВАНИЯ

- Анализ и оценка управления питанием являются на сегодняшний день недостаточными.
- Клинические результаты, касающиеся метаболизма, качества жизни, а также эффективности образовательных методов по отношению к диетическим вмешательствам, требуют интенсивного изучения.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Забота о детях с СД с точки зрения их питания является сложным вопросом.

Ведение СД происходит в контексте семьи, окружающей социальной системы, проблем следования предписаниям со стороны ребенка, давления со стороны сверстников, развивающейся независимости и всеобъемлющей цели поддержания качества жизни. Оно требует глубокого понимания взаимоотношения между режимами терапии и постоянно изменяющимися физиологическими потребностями, в число которых входят рост, связанные с изменениями в скорости роста колебания аппетита, меняющиеся потребности в питательных веществах и переменный уровень физической активности.

Несмотря на все это, опыт свидетельствует, что при пристальном внимании к управлению питанием и персональному подходе к обучению можно добиться улучшения клинических исходов СД. Это тре-

бует четкой концентрации на диетических задачах по отношению к гликемическому контролю и снижению сердечно-сосудистых рисков.

Фундаментальной предпосылкой успешных диетических клинических исходов является развитие доверительных отношений между медицинским специалистом, ребенком и людьми, которые заботятся о нем. Эти отношения улучшают поведение во время сложностей и укрепляют детское и подростковое развитие.

## ВЫРАЖЕНИЕ ПРИЗНАТЕЛЬНОСТИ

Авторы выражают признательность *Sheridan Waldron, Ellen Aslander-VanVliet* и *Peter Swift*.

## КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. American Diabetes Association. Care of children and adolescents with type 1 diabetes: a statement of the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2005; 28: 186–212.
2. Craig ME, Twigg SM, Donaghue K, Cheung NW et al, for the Australian Type 1 Diabetes Guidelines Expert Advisory Group. National Evidence-Based Clinical Care Guidelines for Type 1 Diabetes in Children, Adolescents and Adults. Canberra: Australian Government, Department of Health and Aging, 2011.
3. National Institute for Clinical Excellence. Diagnosis and Management of Type 1 Diabetes in Children, Young People and Adults 2004 (available from <http://www.nice.org.uk/pdf/type1diabetes>).
4. Evert AB, Boucher JL, Cypress M et al. Nutrition therapy recommendations for the management of adults with diabetes. *Diabetes Care* 2014; 37 (Suppl. 1): S120–S143.
5. Mann J, De Leeuw I, Hermansen K et al, on behalf of the Diabetes and Nutrition Study Group of the European Association for the Study of Diabetes. Evidence based nutritional approaches to the treatment and prevention of diabetes mellitus. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2004; 14: 373–394.
6. Canadian Diabetes Association Clinical Practice Guidelines Expert Committee. Clinical practice guidelines. Nutrition therapy. *Can J Diabetes* 2013; 37: S45–S55.
7. Delahanty LM, Halford BN. The role of diet behaviors in achieving improved glycemic control in intensively treated patients in the Diabetes Control and Complications Trial. *Diabetes Care* 1993; 16: 1453–1458.
8. Patton S, Williams L, Dolan L, Chen M, Powers S. Feeding problems reported by parents of young children with type 1 diabetes on insulin pump therapy and their associations with children's glycemic control. *Pediatr Diabetes* 2009; 10: 455–460.

9. Øverby N, Margeirsdottir H, Brunborg C, Andersen L, Dahl-Jørgensen K. The influence of dietary intake and meal pattern on blood glucose control in children and adolescents using intensive insulin treatment. *Diabetologia* 2007; 50: 2044–2051.

10. Delahanty LM, Nathan DM, Lachin JM et al. Association of diet with glycated hemoglobin during intensive treatment of type 1 diabetes in the Diabetes Control and Complications Trial. *Am J Clin Nutr* 2009; 89: 518–524.

11. Franz MJ, Powers MA, Leontos C et al. The evidence for medical nutrition therapy for type 1 and type 2 diabetes in adults. *J Am Diet Assoc* 2010; 110: 1852–1889.

12. Funnell MM, Anderson RM. Empowerment and self-management of diabetes. *Clin Diabetes* 2004; 22: 123–127.

13. Doherty Y, Dovey-Pearce G. Understanding the development and psychological needs of young people with diabetes. *Pract Diabetes Int* 2005; 22: 59–64.

14. Cameron FJ, de Beaufort C, Aanstoot H-J et al. Lessons from the Hvidoere International Study Group on childhood diabetes: be dogmatic about outcome and flexible in approach. *Pediatr Diabetes* 2013; 14: 473–480.

15. Newfield RS, Cohen D, Capparelli EV, Shragg P. Rapid weight gain in children soon after diagnosis of type 1 diabetes: is there room for concern? *Pediatr Diabetes* 2009; 10: 310–315.

16. Davis NL, Bursell JDH, Evans WD, Warner JT, Gregory JW. Body composition in children with type 1 diabetes in the first year after diagnosis: relationship to glycaemic control and cardiovascular risk. *Arch Dis Child* 2012; 97: 312–315.

17. Silverstein J, Klingensmith G, Copeland K et al. Care of children and adolescents with type 1 diabetes: a statement of the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2005; 28: 186–212.

18. Cole T, Bellizzi M, Flegal K, Dietz W. Establishing a standard definition for child overweight and obesity worldwide: international survey. *BMJ* 2000; 320: 1240–1243.

19. Mortensen H, Robertson KJ, Aanstoot H et al. Insulin management and metabolic control of type 1 diabetes mellitus in childhood and adolescence in 18 countries. *Diabet Med* 1998; 15: 752–759.

20. Maffei C, Morandi A, Ventura E et al. Diet, physical, and biochemical characteristics of children and adolescents with type 1 diabetes: relationship between dietary fat and glucose control. *Pediatr Diabetes* 2012; 13: 137–146.

21. Sandhu N, Witmans MB, Lemay J-F, Crawford S, Jadavji N, Pacaud D. Prevalence of overweight and obesity in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2008; 21: 631–640.

22. World Health Organization (WHO). Obesity: preventing and managing the global epidemic. World Health Organ Tech Rep Ser 2000: 894.

23. World Health Organization (WHO). Global Recommendations for Physical Activity and Health 2010 (available from [http://whqlibdoc.who.int/publications/2010/9789241599979\\_engpdf?ua=1](http://whqlibdoc.who.int/publications/2010/9789241599979_engpdf?ua=1)).

24. Rickard KA, Cleveland JL, Loghmani ES, Fineberg NS, Freidenberg GR. Similar glycemic responses to high versus moderate sucrose-containing foods in test meals for adolescents with type 1 diabetes and fasting euglycemia. *J Am Diet Assoc* 2001; 101: 1202–1205.

25. Ebbeling CB, Feldman HA, Chomitz VR et al. A randomized trial of sugar-sweetened beverages and adolescent body weight. *N Engl J Med* 2012; 367: 1407–1416.
26. Institute of Medicine of the National Academies. *Dietary DRI Reference Intakes: The Essential Guide to Nutrient Requirements*. Washington, DC: The National Academies Press, 2006.
27. Williams CL. Dietary fiber in childhood. *J Pediatr* 2006; 149: S121–S130.
28. Wheeler ML, Dunbar SA, Jaacks LM et al. Macronutrients, food groups, and eating patterns in the management of diabetes: a systematic review of the literature. *Diabetes Care* 2010; 35: 434–445.
29. Slavin JL. Position of the American Dietetic Association: health implications of dietary fiber. *J Acad Nutr Diet* 2008; 108: 1716–1731.
30. Pereira MA, O'Reilly E, Augustsson K et al. Dietary fiber and risk of coronary heart disease: a pooled analysis of cohort studies. *Arch Intern Med* 2004; 164: 370–376.
31. National Health and Medical Research Council. *Australian Dietary Guidelines*. Canberra: National Health and Medical Research Council, 2013.
32. Margeisdottir HD, Larsen JR, Brunborg C, Overby NC, Dahl-Jørgensen K. High prevalence of cardiovascular risk factors in children and adolescents with type 1 diabetes: a population-based study. *Diabetologia* 2008; 51: 554–561.
33. Helgeson V, Viccaro L, Becker D, Escobar O, Siminerio L. Diet of adolescents with and without diabetes: trading candy for potato chips? *Diabetes Care* 2006; 29: 982–987.
34. Mayer-Davis EJ, Nichols M, Liese AD et al. Dietary intake among youth with diabetes: the SEARCH for Diabetes in Youth Study. *J Am Diet Assoc* 2006; 106: 689–697.
35. Øverby N, Flaaten V, Veierød M et al. Children and adolescents with type 1 diabetes eat a more atherosclerosis-prone diet than healthy control subjects. *Diabetologia* 2007; 50: 307–316.
36. Dyson PA, Kelly T, Deakin T, Duncan A, Frost G, Harrison Z et al. Diabetes UK evidencebased nutrition guidelines for the prevention and management of diabetes. *Diabet Med* 2011; 28: 1282–1288.
37. Cadario F, Prodam F, Pasqualicchio S et al. Lipid profile and nutritional intake in children and adolescents with type 1 diabetes improve after a structured dietician training to a Mediterranean-style diet. *J Endocrinol Invest* 2012; 35: 160–168.
38. Friedberg CE, Janssen MJ, Heine RJ, Grobbee DE. Fish oil and glycemic control in diabetes: a metaanalysis. *Diabetes Care* 1998; 21: 494–500.
39. Hooper L, Thompson R, Harrison RA et al. Risks and benefits of omega3 fats for mortality, cardiovascular disease, and cancer: systematic review. *BMJ* 2006; 332: 752–760.
40. Ketomaki AM, Gylling H, Antikainen M, Siimes MA, Miettinen TA. Red cell and plasma plant sterols are related during consumption of plant stanol and sterol ester spreads in children with hypercholesterolemia. *J Pediatr* 2003; 142: 524–531.
41. Amundsen AL, Ntanos F, Put NV, Ose L. Long-term compliance and changes in plasma lipids, plant sterols and carotenoids in children and parents with familial hypercholesterolaemia consuming plant sterol esterenriched spread. *Eur J Clin Nutr* 2004; 58: 1612–1620.
42. American Diabetes Association. Management of dyslipidemia in children and adolescents with diabetes (consensus statement). *Diabetes Care* 2003; 26: 2194–2197.

43. Dewey K, Beaton G, Fjeld C, Lonnerdal B, Reeds P. Protein requirements of infants and children. *Eur J Clin Nutr* 1996; 50: S119–S150.

44. Grober U, Spitz J, Reichrath J, Kisters K, Holick M. Vitamin D: Update 2013. From rickets prophylaxis to general preventive healthcare. *Dermatoendocrinol* 2013; 5: e2-331–e2-347.

45. Turner BC, Jenkin E, Kerr D, Sherwin RS, Cavan DA. The effect of evening alcohol consumption on next-morning glucose control in type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2001; 24: 1888–1893.

46. Evaluation of certain food additives and contaminants (Seventy-seventh report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives) WHO Technical Report Series, No. 983, 2013.

47. Knowles J, Waller H, Eiser C et al. The development of an innovative education curriculum for 11–16 yr old children with type 1 diabetes mellitus. *Pediatr Diabetes* 2006; 7: 322–328.

48. U.S. Department of Agriculture and U.S. Department of Health and Human Services. *Dietary Guidelines for Americans*. 7th edn. Washington, DC: U.S. Government Printing Office, 2010.

49. Rabasa-Lhoret R, Garon J, Langelier H, Poisson D, Chiasson JL. Effects of meal carbohydrate content on insulin requirements in type 1 diabetic patients treated intensively with the basal-bolus (ultralententregular) insulin regimen. *Diabetes Care* 1999; 22: 667–673.

50. Lodefalk M, Åman J, Bang P. Effects of fat supplementation on glycaemic response and gastric emptying in adolescents with Type 1 diabetes. *Diabet Med* 2008; 25: 1030–1035.

51. Thomas DE, Elliott EJ. The use of low-glycaemic index diets in diabetes control. *Br J Nutr* 2010; 104: 797–802.

52. Panowska E, Blazik M, Groele L. Does the fat-protein meal increase postprandial glucose level in type 1 diabetes patients on insulin pump: The conclusion of a randomised study. *Diabetes Technol Ther* 2011; 14: 1–8.

53. Smart CE, Evans M, O'Connell S et al. Both dietary protein and fat increase postprandial glucose excursions in children with type 1 diabetes, and the effect is additive. *Diabetes Care* 2013; 36: 3897.

54. Sheard NF, Clark NG, Brand-Miller JC, Franz MJ et al. Dietary carbohydrate (amount and type) in the prevention and management of diabetes: a statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2004; 27: 2266–2271.

55. Wolever TM, Hamad S, Chiasson JL et al. Day-to-day consistency in amount and source of carbohydrate associated with improved blood glucose control in type 1 diabetes. *J Am Coll Nutr* 1999; 18: 242–247.

56. Kawamura T. The importance of carbohydrate counting in the treatment of children with diabetes. *Pediatr Diabetes* 2007; 8: 57–62.

57. Laurenzi A, Bolla A, Panigoni G et al. Effects of carbohydrate counting on glucose control and quality of life over 24 weeks in adult patients with type 1 diabetes on continuous subcutaneous insulin infusion. A randomized, prospective clinical trial (GIOCAR). *Diabetes Care* 2011; 34: 823–827.

58. Scavone G, Manto A, Pitocco D et al. Effect of carbohydrate counting and medical nutritional therapy on glycaemic control in type 1 diabetic subjects: a pilot study. *Diabet Med* 2010; 27: 477–479.

59. Lowe J, Linjawi S, Mensch M, James K, Attia J. Flexible eating and flexible insulin dosing in patients with diabetes: results of an intensive self-management course. *Diabetes Res Clin Pract* 2008; 80: 439–443.

60. DAFNE Study Group. Training in flexible, intensive insulin management to enable dietary freedom in people with type 1 diabetes: Dose Adjustment for Normal Eating (DAFNE) randomised controlled trial. *Br Med J* 2002; 325: 746–749.

61. Trento M, Borgo E, Kucich C et al. Quality of life, coping ability, and metabolic control in patients with type 1 diabetes managed by group care and a carbohydrate counting program. *Diabetes Care* 2009; 32: e134.

62. Ulahannan T, Ross W, Davies F. Carbohydrate counting in type 1 diabetes: time to REACCT. *Pract Diabetes Int* 2007; 24: 134–136.

63. Mehta SN, Haynie DL, Higgins LA et al. Emphasis on carbohydrates may negatively influence dietary patterns in youth with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2009; 32: 2174–2176.

64. Gillespie SJ, Kulkarni KD, Daly AE. Using carbohydrate counting in diabetes clinical practice. *J Am Diet Assoc* 1998; 98: 897–905.

65. Danne T, Mortensen H, Hougaard P, Lynggaard H, for the Hvidovre Study Group on Childhood Diabetes. Persistent differences among centers over 3 years in glycemic control and hypoglycemia in a study of 3,805 children and adolescents with type 1 diabetes from the Hvidovre Study Group. *Diabetes Care* 2001; 24: 1342–1347.

66. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes-2014. *Diabetes Care* 2014; 37: S14–S80.

67. Smart CE, Ross K, Edge JA, King BR, McElduff P, Collins CE. Can children with type 1 diabetes and their caregivers estimate the carbohydrate content of meals and snacks? *Diabet Med* 2010; 27: 348–353.

68. Brazeau AS, Mircescu H, Desjardins K et al. Carbohydrate counting accuracy and blood glucose variability in adults with type 1 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 2013; 99: 19–23.

69. Mehta S, Quinn N, Volkening L, Laffel L. Impact of carbohydrate counting on glycemic control in children with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2009; 32: 1014–1016.

70. Smart CE, King BR, McElduff P, Collins CE. In children using intensive insulin therapy, a 20-g variation in carbohydrate amount significantly impacts on postprandial glycaemia. *Diabet Med* 2012; 29: e21–e24.

71. Bishop F, Maahs DM, Spiegel G et al. The carbohydrate counting in adolescents with type 1 diabetes (CCAT) study. *Diabetes Spectr* 2009; 22: 56–62.

72. Thomas D, Elliott E. Low glycaemic index, or low glycaemic loads, diets for diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; CD006296. doi: 10.1002/14651858.CD006296.pub2.

73. Brand-Miller J, Hayne S, Petocz P, Colagiuri S. Low-glycemic index diets in the management of diabetes: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes Care* 2003; 26: 2261.

74. Craig ME, Twigg SM, Donaghue KC et al. National Evidence-Based Clinical Care Guidelines for Type 1 Diabetes in Children, Adolescents and Adults. Canberra: Australian Government Department of Health and Ageing, 2011.

75. Gilbertson HR, Brand-Miller JC, Thorburn AW, Evans S, Chondros P, Werther GA. The effect of flexible low glycemic index dietary advice versus measured carbohydrate exchange diets on glycemic control in children with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2001; 24: 1137–1143.

76. Ryan R, King BR, Anderson D, Attia J, Collins CE, Smart CE. Influence of and optimal insulin therapy for a low-glycemic index meal in children with type 1 diabetes receiving intensive insulin therapy. *Diabetes Care* 2008; 31: 1485–1490.

77. Foster-Powell K, Holt SH, Brand-Miller J. International table of glycemic index and glycemic load values: 2002. *Am J Clin Nutr* 2002; 76: 5–56.

78. Barclay AW, Petocz P, McMillan-Price J et al. Glycemic index, glycemic load, and chronic disease risk – a meta-analysis of observational studies. *Am J Clin Nutr* 2008; 87: 627–637.

79. Dorchy H. Dietary management for children and adolescents with diabetes mellitus: personal experience and recommendations. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2003; 16: 131–148.

80. Smart CE, Ross K, Edge JA, Collins CE, Colyvas K, King BR. Children and adolescents on intensive insulin therapy maintain postprandial glycaemic control without precise carbohydrate counting. *Diabet Med* 2009; 26: 279–285.

81. Price K, Knowles J, Freeman J, Wales J, KICK-OFF Study Group. Improving outcomes for adolescents with type 1 diabetes: results from the Kids in Control OF Food (KICK-OFF) trial. *Pediatr Diabetes* 2013; 14: 19–49.

82. von Sengbusch S, Muller-Godeffroy E, Hager S, Reintjes R, Hiort O, Wagner V. Mobile diabetes education and care: intervention for children and young people with type 1 diabetes in rural areas of northern Germany. *Diabet Med* 2006; 23: 122–127.

83. Anderson DG. Multiple daily injections in young patients using the ezy-BICC bolus insulin calculation card, compared to mixed insulin and CSII. *Pediatr Diabetes* 2009; 10: 304–309.

84. Campbell MS, Schatz DA, Chen V et al. A contrast between children and adolescents with excellent and poor control: the T1D exchange clinic registry experience. *Pediatr Diabetes* 2014; 15: 110–117.

85. Hayes RL, Garnett SP, Clarke SL, Harkin NM, Chan AK, Ambler GR. A flexible diet using an insulin to carbohydrate ratio for adolescents with type 1 diabetes – a pilot study. *Clin Nutr* 2012; 31: 705–709.

86. Enander R, Gundeval C, Stromgren A, Chaplin J, Hanas R. Carbohydrate counting with a bolus calculator improves post-prandial blood glucose levels in children and adolescents with type 1 diabetes using insulin pumps. *Pediatr Diabetes* 2012; 13: 545–551.

87. Barnard K, Parkin C, Young A, Ashraf M. Use of an automated bolus calculator reduces fear of hypoglycemia and improves confidence in dosage accuracy in patients with type 1 diabetes mellitus treated with multiple daily insulin injections. *J Diabetes Sci Technol* 2012; 6: 144–149.

88. Deeb LC, Holcombe JH, Brunelle R et al. Insulin lispro lowers postprandial glucose in prepubertal children with diabetes. *Pediatrics* 2001; 108: 1175.

89. Burdick J, Chase HP, Slover RH et al. Missed insulin meal boluses and elevated hemoglobin A1c levels in children receiving insulin pump therapy. *Pediatrics* 2004; 113: 613–616.

90. Vander Wel B, Messer L, Horton L et al. Missed insulin boluses for snacks in youth with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2010; 33: 507–508.
91. Danne T, Aman J, Schober E et al. A comparison of postprandial and preprandial insulin aspart in children and adolescents with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2003; 26: 2359–2364.
92. Chase HP, Saib SZ, MacKenzie T, Hansen MM, Garg SK. Post-prandial glucose excursions following four methods of bolus insulin administration in subjects with type 1 diabetes. *Diabet Med* 2002; 19: 317–321.
93. Lee SW, Cao M, Sajid S et al. The dual-wave bolus feature in continuous subcutaneous insulin infusion pumps controls post-prandial hyperglycemia better than standard bolus in type 1 diabetes. *Diabetes Nutr Metab* 2004; 17: 211–216.
94. O'Connell M, Gilbertson H, Donath S, Cameron F. Optimizing postprandial glycemia in pediatric patients with type 1 diabetes using insulin pump therapy: impact of glycemic index and prandial bolus type. *Diabetes Care* 2008; 31: 1491.
95. Jones SM, Quarry JL, Caldwell-McMillan M, Mauer DT, Gabbay RA. Optimal insulin pump dosing and postprandial glycemia following a pizza meal using the continuous glucose monitoring system. *Diabetes Technol Ther* 2005; 7: 233–240.
96. Wolpert HA, Atakov-Castillo A, Smith SA, Steil GM. Dietary fat acutely increases glucose concentrations and insulin requirements in patients with type 1 diabetes: implications for carbohydrate-based bolus dose calculation and intensive diabetes management. *Diabetes Care* 2013; 36: 810–816.
97. Pakowska E, Szypowska A, Lipka M, Szpotaska M, Bazik M, Groele L. Application of novel dual wave meal bolus and its impact on glycated hemoglobin A1c level in children with type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes* 2009; 10: 298–303.
98. Kordonouri O, Hartmann R, Remus K, Blasig S, Sadeghian E, Danne T. Benefit of supplementary fat plus protein counting as compared with conventional carbohydrate counting for insulin bolus calculation in children with pump therapy. *Pediatr Diabetes* 2012; 13: 540–544.
99. Bao J, Gilbertson H, Gray R et al. Improving the estimation of meal-time insulin dose in adults with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2011; 34: 2146–2151.
100. Phillip M, Battelino T, Rodriguez H, Danne T, Kaufman F. Use of insulin pump therapy in the pediatric age-group: consensus statement from the European Society for Paediatric Endocrinology, the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society, and the International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes, endorsed by the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care* 2007; 30: 1653–1662.
101. Meyer F, O'Connor H, Shirreffs SM. Nutrition for the young athlete. *J Sports Sci* 2007; 25: S73–S82.
102. DirecNet Study Group. Impact of exercise on overnight glycemic control in children with type 1 diabetes mellitus. *J Pediatr* 2005; 147: 528–534.
103. McMahan SK, Ferreira LD, Ratnam N et al. Glucose requirements to maintain euglycemia after moderate-intensity afternoon exercise in adolescents with type 1 diabetes are increased in a biphasic manner. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 963–968.
104. Gallen I. *Type 1 Diabetes Clinical Management of the Athlete*. London: Springer-Verlag London Limited, 2012.

105. LK Purcell for the Canadian Paediatric Society. Sport nutrition for young athletes. *Paediatric Sports and Exercise Medicine Section* 2013; 18: 200–202.
106. Hoch AZ, Goossen K, Kretschmer T. Nutritional requirements of the child and teenage athlete. *Phys Med Rehabil Clin N Am* 2008; 19: 373–398.
107. Perone C, Laitano O, Meyer F. Effect of carbohydrate ingestion on the glycemic response of type 1 diabetic adolescents during exercise. *Diabetes Care* 2005; 28: 2537–2538.
108. Riddell MC, Iscoe K. Physical activity, sport and pediatric diabetes. *Pediatr Diabetes* 2006; 7: 60–70.
109. Gallen I. Helping the athlete with type 1 diabetes. *Br J Diabetes Vasc Dis* 2004; 4: 87–92.
110. Coyle EF. Fluid and fuel intake during exercise. *J Sports Sci* 2004; 22: 39–55.
111. Rowland T. Fluid replacement requirements for child athletes. *Sports Med* 2011; 41: 279–288.
112. Hernandez JM, Moccia T, Fluckey JD, Ulbrecht JS, Farrell PA. Fluid snacks to help persons with type 1 diabetes avoid late onset postexercise hypoglycemia. *Med Sci Sports Exerc* 2000; 32: 904–910.
113. TODAY Study Group. Lipid and inflammatory cardiovascular risk worsens over 3 years in youth with type 2 diabetes: the TODAY clinical trial. *Diabetes Care* 2013; 36: 1758–1764.
114. Bloomgarden ZT. Type 2 diabetes in the young: the evolving epidemic. *Diabetes Care* 2004; 27: 998–1010.
115. Rosenbloom AL, Silverstein JH, Amemiya S, Zeitler P, Klingensmith GJ. Type 2 diabetes in children and adolescents. *Pediatr Diabetes* 2009; 10: 17–32.
116. Hoelscher DM, Kirk S, Ritchie L, Cunningham-Sabo L. Position of the Academy of Nutrition and Dietetics: interventions for the prevention and treatment of pediatric overweight and obesity. *J Acad Nutr Diet* 2013; 113: 1375–1394.
117. Wrotniak BH, Epstein LH, Paluch RA, Roemmich JN. Parent weight change as a predictor of child weight change in family-based behavioral obesity treatment. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2004; 158: 342–347.
118. Ebbeling CB, Feldman HA, Osganian SK, Chomitz VR, Ellenbogen SJ, Ludwig DS. Effects of decreasing sugar-sweetened beverage consumption on body weight in adolescents: a randomized, controlled pilot study. *Pediatrics* 2006; 117: 673–680.
119. Robinson TN. Reducing children's television viewing to prevent obesity: a randomized controlled trial. *JAMA* 1999; 282: 1561–1567.
120. McGavock J, Sellers E, Dean H. Physical activity for the prevention and management of youth-onset type 2 diabetes mellitus: focus on cardiovascular complications. *Diab Vasc Dis Res* 2007; 4: 305–310.
121. Copeland KC, Silverstein J, Moore KR et al. Management of newly diagnosed type 2 diabetes mellitus (T2DM) in children and adolescents. *Pediatrics* 2013; 131: 364–382.
122. Cerutti F, Chiarelli F, Lorini R, Meschi F, Sacchetti C. Younger age at onset and sex predict celiac disease in children and adolescents with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2004; 27: 1294–1298.

123. Kordonouri O, Hartmann R, Deiss D, Wilms M, Gruters-Kieslich A. Natural course of autoimmune thyroiditis in type 1 diabetes: association with gender, age, diabetes duration, and puberty. *Arch Dis Child* 2005; 90: 411–414.
124. Not T, Tommasini A, Tonini G et al. Undiagnosed celiac disease and risk of autoimmune disorders in subjects with type 1 diabetes mellitus. *Diabetologia* 2001; 44: 151–155.
125. Camarca M, Mozzillo E, Nugnes R et al. Celiac disease in type 1 diabetes mellitus. *Ital J Pediatr* 2012; 38: 1–7.
126. Leffler DA, Edwards-George J, Dennise M et al. Factors that influence adherence to a gluten-free diet in adults with celiac disease. *Dig Dis Sci* 2008; 53: 1573–1581.
127. Hoffenberg EJ, Haas J, Drescher A et al. A trial of oats in children with newly diagnosed celiac disease. *J Pediatr* 2000; 137: 361–366.
128. Hogberg L, Laurin P, Faith-Magnusson K et al. Oats to children with newly diagnosed celiac disease: a randomised double-blind study. *Gut* 2004; 53: 649–654.
129. Janatuinen EK, Kempainen TA, Julkunen RJ et al. No harm from 5-year ingestion of oats in celiac disease. *Gut* 2002; 50: 332–335.
130. Murch S, Jenkins H, Auth M et al. Joint BSPGHAN and Coeliac UK guidelines for the diagnosis and management of coeliac disease in children. *Arch Dis Child* 2013; 98: 806–811.
131. Lundin KE, Nilsen EM, Scott HG et al. Oats induced villous atrophy in celiac disease. *Gut* 2003; 52: 1649–1652.
132. Kaukinen K, Collin P, Holm K et al. Wheat starch containing gluten-free flour products in the treatment of celiac disease and dermatitis herpetiformis. A longterm follow-up study. *Scand J Gastroenterol* 1999; 34: 164–169.
133. Thompson T, Dennis M, Higgins LA, Lee AR, Sharrett MK. Gluten-free diet survey: are Americans with celiac disease consuming recommended amounts of fibre, iron, calcium and grain foods? *J Hum Nutr Diet* 2005; 18: 163–169.
134. Criego A, Crow S, Goebel-Fabbri AE, Kendall D, Parkin C. Eating disorders and diabetes: screening and detection. *Diabetes Spectr* 2009; 22: 143–146.
135. Markowitz J, Butler D, Volkening L, Antisdell J, Anderson B, Laffel L. Brief screening tool for disordered eating in diabetes: Internal consistency and external validity in a contemporary sample of pediatric patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2010; 33: 495–500.
136. d'Emden H, Holden L, McDermott B et al. Concurrent validity of self-report measures of eating disorders in adolescents with type 1 diabetes. *Acta Paediatr* 2012; 101: 973–978.
137. Jones J, Lawson M, Daneman D, Olmsted M, Rodin G. Eating disorders in adolescent females with and without type 1 diabetes: cross-sectional study. *Br Med J* 2000; 320: 1563–1566.
138. Peveler RC, Fairburn CG, Boller I, Dunger D. Eating disorders in adolescents with IDDM. A controlled study. *Diabetes Care* 1992; 15: 1356–1360.
139. Colton P, Olmsted M, Daneman D, Rydall R, Rodin G. Disturbed eating behavior and eating disorders in preteen and early teenage girls with type 1 diabetes: a case-controlled study. *Diabetes Care* 2004; 27: 1654–1659.
140. Rydall AC, Rodin GM, Olmsted MP, Devenyi RG, Daneman D. Disordered eating behavior and microvascular complications in young women with insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1997; 336: 1849–1854.

141. Colton P, Rodin G, Berenstal R, Parkin C. Eating disorders and diabetes: introduction and overview. *Diabetes Spectr* 2009; 22: 138–142.
142. Fairburn CG, Peveler RC, Davies B, Mann JI, Mayou RA. Eating disorders in young adults with insulin dependent diabetes mellitus: a controlled study. *BMJ* 1991; 303: 17–20.
143. Peveler RC, Bryden KS, Neil HA et al. The relationship of disordered eating habits and attitudes to clinical outcomes in young adult females with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2005; 28: 84–88.
144. Goebel-Fabbri A, Uplinger M, Gerken S, Mangham D, Criego A, Perkin C. Outpatient management of eating disorders in type 1 diabetes. *Diabetes Spectr* 2009; 22: 147–152.
145. Olmsted MP, Daneman D, Rydall AC, Lawson ML, Rodin G. The effects of psychoeducation on disturbed eating attitudes and behavior in young women with type 1 diabetes mellitus. *Int J Eat Disord* 2002; 32: 230–239.
146. Anderson B, Bracket J. Diabetes during childhood. In: *Psychology in Diabetes Care*. London: Wiley, 2000.
147. Patton SR, Dolan LM, Powers SW. Mealtime interactions relate to dietary adherence and glycemic control in young children with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2006; 29: 1002–1006.
148. Rovner AJ, Mehta SN, Haynie DL et al. Perceived benefits, barriers, and strategies of family meals among children with type 1 diabetes mellitus and their parents: Focus-group findings. *J Am Diet Assoc* 2010; 110: 1302–1306.
149. Northam EA, Matthews LK, Anderson PJ, Cameron FJ, Werther GA. Psychiatric morbidity and health outcome in type 1 diabetes; perspectives from a prospective longitudinal study. *Diabet Med* 2005; 22: 152–157.
150. Sherman AM, Bowen DJ, Vitolins M et al. Dietary adherence: characteristics and interventions. *Control Clin Trials* 2000; 21: S206–S211.
151. Northam EA, Todd S, Cameron FJ. Interventions to promote optimal health outcomes in children with type 1 diabetes – are they effective? *Diabet Med* 2006; 23: 113–121.
152. Hampson SE, Skinner TC, Hart J et al. Behavioral interventions for adolescents with type 1 diabetes: how effective are they? *Diabetes Care* 2000; 23: 1416–1422.
153. Murphy HR, Rayman G, Skinner TC. Psychoeducational interventions for children and young people with type 1 diabetes. *Diabet Med* 2006; 23: 935–943.
154. Meeto D. Clinical skills: empowering people with diabetes to minimise complications. *Br J Nurs* 2004; 13: 644–651.
155. Skinner TC, John NM, Hampson SE. Social support and personal models of diabetes as predictors of self-care and wellbeing; a longitudinal study of adolescents with diabetes. *J Pediatr Psychol* 2001; 25: 257–267.
156. Price KJ, Wales J, Eiser C et al. Does an intensive self-management structured education course improve outcomes for children and young people with type 1 diabetes? The Kids In Control OF Food (KICK-OFF) cluster-randomised controlled trial protocol. *BMJ Open* 2013; 3.

## **ДИАБЕТИЧЕСКИЙ КЕТОАЦИДОЗ И ГИПЕРГЛИКЕМИЧЕСКИЙ ГИПЕРОСМОЛЯРНЫЙ СТАТУС**

---

Wolfsdorf J.I., Allgrove J., Craig M.E., Edge J., Glaser N., Jain V., Lee W.W.R., Mungai L.N.W., Rosenbloom A.L., Sperling M.A., Hanas R.

Заявление Консенсуса Международного общества педиатров-диабетологов: диабетический кетоацидоз и гипергликемический гиперосмолярный статус. Педиатрический диабет 2014; 15 (Suppl. 20): 154–179.

**Joseph I Wolfsdorf<sup>a</sup>, Jeremy Allgrove<sup>b</sup>, Maria E Craig<sup>c</sup>, Julie Edge<sup>d</sup>, Nicole Glaser<sup>e</sup>, Vandana Jain<sup>f</sup>, Warren WR Lee<sup>g</sup>, Lucy NW Mungai<sup>h</sup>, Arlan L Rosenbloom<sup>i</sup>, Mark A Sperling<sup>j</sup> and Ragnar Hanas<sup>k</sup>**

<sup>a</sup>Division of Endocrinology, Boston Children's Hospital, Boston, MA, USA; <sup>b</sup>Barts Health NHS Trust, Royal London Hospital, London, UK; <sup>c</sup>Institute of Endocrinology and Diabetes, The Children's Hospital at Westmead; School of Women's and Children's Health, University of New South Wales, Sydney, Australia; <sup>d</sup>Oxfordshire Children's Diabetes Service, Oxford Children's Hospital, Oxford, UK; <sup>e</sup>Section of Endocrinology, University of California, Davis School of Medicine, Sacramento, CA, USA; <sup>f</sup>Pediatric Endocrinology Division, Department of Pediatrics, All India Institute of Medical Sciences, New Delhi, India; <sup>g</sup>Endocrinology Service, Department of Paediatrics, KK Women's and Children's Hospital, Singapore; <sup>h</sup>Department of Paediatrics and Child Health, University of Nairobi, Nairobi, Kenya; <sup>i</sup>Department of Pediatrics, University of Florida College of Medicine, Gainesville, FL, USA; <sup>j</sup>Division of Endocrinology, Diabetes and Metabolism, Children's Hospital of Pittsburgh, Pittsburgh, PA, USA and <sup>k</sup>Department of Pediatrics, NU Hospital Group, Uddevalla and Sahlgrenska Academy, Gothenburg University, Gothenburg, Sweden

Ключевые слова: ДКА – ГТС – Консенсус ISPAD по клинической практике – педиатрический диабет

Corresponding author:

Joseph I Wolfsdorf,  
Division of Endocrinology,  
Boston Children's Hospital,  
300 Longwood Avenue,  
Boston, MA 02115, USA.

Tel: +1 6173557477;

fax: +1 6177300194;

e-mail: joseph.wolfsdorf@childrens.harvard.edu

Редакторы «Консенсуса ISPAD по клинической практике» 2014 г. (ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2014 Compendium): Carlo Acerini, Carine de Beaufort, Maria Craig, David Maahs, Ragnar Hanas.

Эта статья – глава из «Консенсуса ISPAD по клинической практике» 2014 г. Полный текст «Консенсуса...» можно бесплатно скачать на сайте: [www.ispad.org](http://www.ispad.org). Система уровней достоверности доказательств идентична системе, используемой Американской диабетологической ассоциацией. См. стр. 3 в *Pediatric Diabetes* 2014; 15 (Suppl. 20): 1–3.

## ОСНОВНЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ И РЕКОМЕНДАЦИИ

### **Биохимические критерии** диагностики ДКА:

- гипергликемия [ГК >11 ммоль/л (~200 мг%)];
- венозный рН менее 7,3 или бикарбонат менее 15 ммоль/л;
- кетонемия или кетонурия.

### **Клинические признаки** ДКА:

- дегидратация (может быть плохо определяема);
- тахикардия;
- учащенное дыхание (можно перепутать с пневмонией или астмой);
- глубокое, шумное дыхание Куссмауля; запах ацетона при дыхании (часто описывается как запах средства для снятия лака или гнилых фруктов);
- тошнота, рвота (можно перепутать с гастроэнтеритом);
- боль в животе, имитирующая симптоматику острого живота;
- спутанность сознания, сонливость, прогрессивное снижение уровня активности сознания вплоть до его потери.

**Факторы риска** ДКА при случаях, диагностируемых впервые, включают ранний возраст (до 2 лет), отсроченный диагноз, низкий социально-экономический уровень, а также страны с низкой распространенностью СД1.

**Факторы риска** ДКА у пациентов с установленным ранее диабетом включают пропуск инсулина, плохой метаболический контроль, предшествующие эпизоды ДКА, гастроэнтерит с не проходящей рвотой и невозможностью поддержания уровня жидкости, психические расстройства (включая пищевые), затруднительные социальные или семейные обстоятельства, подростковый и предподростковый возраст у девушек, ограниченный доступ к медицинским службам, неудачи при терапии инсулиновой помпой.

Следующие рекомендации основаны на доступных в настоящее время доказательствах и служат лишь как общее руководство к действию при ДКА. Поскольку существуют индивидуальные различия в манифестации ДКА (от мягкого с минимальным обезвоживанием до тяжелого с глубоким обезвоживанием), некоторым пациентам может потребоваться специальное лечение, которое по решению лечащего

врача может быть в рамках указанных здесь вариантов или за ними. Клиническая оценка должна всегда использоваться для определения оптимального курса лечения для каждого пациента, а своевременная корректировка курса лечения (дозы инсулина, состава электролита, уровня инфузии регидратационной жидкости) должна основываться на постоянном, тщательном клиническом и биохимическом мониторинге реакций пациента.

**Экстренное обследование** должно выполняться согласно общим рекомендациям для специализированной педиатрической реаниматологической помощи (PALS) и включать незамедлительное измерение ГК, кетонов в крови или моче, электролитов в плазме, газового состава крови и полный анализ крови, оценку тяжести обезвоживания и уровень сознания (E). Должен быть установлен второй периферический венозный катетер (E).

**Лечение** следует проводить в центрах, где есть опыт работы с ДКА у детей и подростков и где могут регулярно проверять показатели жизненно важных функций, неврологический статус и лабораторные результаты (E). В том случае, если географические ограничения требуют, чтобы сопровождение началось в центре с меньшим опытом и ресурсами, следует организовать телефонную или видеосвязь с врачом, обладающим экспертными знаниями в области ДКА (E).

Требуется **тщательный мониторинг** клинических и биохимических ответов на лечение, чтобы при необходимости вовремя внести изменения, основываясь на клинических и лабораторных данных пациента (E).

**Цели терапии:** коррекция обезвоживания, коррекция ацидоза и устранение кетоза, медленная коррекция гиперосмолярности и восстановление уровня глюкозы, близкого к норме, мониторинг осложнений при ДКА и их лечение, определение и лечение любого провоцирующего состояния.

**Возмещение жидкости** следует начать до инсулиновой терапии. По необходимости расширяют объем для восстановления периферической циркуляции (E). Рассчитывают дальнейшую норму приема жидкости, включая обеспечение дневной потребности в жидкости, стремясь равномерно восполнить предполагаемый дефицит жидкости за 48 ч. Норма приема жидкости обычно не должна превышать дневную норму при поддержании более чем в 1,5–2 раза (C).

**Инсулиновую терапию** начинают с 0,05–0,1 ЕД/кг в час в течение 1–2 ч после начала терапии возмещения жидкости (C, B).

**Калий.** Если у пациента наблюдается гипокалиемия, необходимо *задержать* возмещающую терапию калия до тех пор, пока не

будет задокументирован диурез. В противном случае начинают с 40 ммоль калия/л для пациентов, получающих жидкость в объеме более 10 мл/кг в час (Е).

**Введение бикарбоната** не рекомендуется, за исключением лечения гиперкалиемии, угрожающей жизни (В).

**Предупреждающие сигналы и симптомы отека головного мозга** включают головную боль (различной степени тяжести) и замедление сердцебиения, изменения в неврологическом статусе (беспокойство, раздражительность, повышенную сонливость, недержание), специфические неврологические признаки (такие как паралич черепных нервов), повышенное артериальное давление и сниженную сатурацию кислорода.

**В случае пациентов с множественными факторами риска отека головного мозга** следует иметь маннитол и гипертонический соляной раствор у постели больного, доза должна быть рассчитана предварительно (Е). Если неврологический статус будет остро ухудшаться, следует немедленно применить гиперосмолярную терапию (С).

**Профилактика.** Сопровождение эпизода ДКА не является окончанным до тех пор, пока не будет предпринята попытка определить и вылечить его причину. Повторяющийся ДКА без предшествующей болезни, сопровождающейся лихорадкой или рвотой, практически всегда является результатом психосоциальных проблем и нарушений в приеме инсулина (Е).

#### **Критерии ГГС:**

- концентрация глюкозы в плазме более 33,3 ммоль/л (600 мг%);
- венозный рН более 7,25; артериальный рН более 7,30;
- бикарбонат в сыворотке крови более 15 ммоль/л;
- небольшая кетонурия, отсутствующая или мягкая кетонемия;
- эффективная осмолярность сыворотки крови (320 мОсм/кг);
- измененное сознание (например, ступор или кома) или судороги.

При ГГС целями начальной инфузионной терапии являются расширение внутри- и внесосудистого объема, восстановление нормального кровоснабжения почек и способствование постепенному снижению концентрации натрия в сыворотке и осмолярности.

При ГГС введение инсулина следует начать с дозы 0,025 до 0,05 U/кг в час, когда глюкоза в плазме перестанет снижаться со скоростью как минимум 3 ммоль/л в час (50 мг%) исключительно с жидкостью (С).

ДКА развивается вследствие недостаточности циркулирующего инсулина и увеличения уровня контррегуляторных гормонов: катехоламинов, глюкагона, кортизола и гормона роста [1, 2]. Абсолютная инсулиновая недостаточность отмечается при ранее

не диагностированном СД1 и когда пациенты преднамеренно или непреднамеренно не получают инсулин, в особенности это касается длительно действующего компонента базисного болюсного режима. У пациентов, которые находятся на помповой инсулинотерапии, может быстро развиться ДКА, когда по какой-либо причине прекращается поступление инсулина [3]. Относительная инсулиновая недостаточность отмечается, когда концентрации контррегуляторных гормонов возрастают в ответ на стресс при сепсисе, травме или желудочно-кишечных заболеваниях с диареей и рвотой, которые перегружают механизмы гомеостаза и ведут к метаболической декомпенсации, несмотря на прием пациентом обычной рекомендуемой дозы инсулина.

Сочетание абсолютного и относительного дефицита инсулина и высокого уровня контррегуляторных гормонов приводит к увеличению катаболизма с повышением продукции глюкозы печенью и почками (посредством гликогенолиза и глюконеогенеза), одновременно с нарушением периферической утилизации глюкозы, что приводит к развитию гипергликемии и гиперосмолярности крови с увеличением липолиза и кетогенеза с развитием кетонемии и метаболического ацидоза. Гипергликемия, превышающая обычный почечный порог (примерно 10 ммоль/л, или 180 мг%, который значительно варьирует у людей без СД и с СД), и гиперкетонемия приводят к осмотическому диурезу, дегидратации и потере электролитов, что часто усугубляется рвотой, связанной с тяжелым кетозом. Эти изменения стимулируют последующую продукцию стрессовых гормонов, приводящую к увеличению инсулинорезистентности и ухудшению гипергликемии и гиперкетонемии. Если этот цикл не прервать введением экзогенного инсулина, терапией с введением жидкостей и электролитов, будут нарастать фатальная дегидратация и метаболический ацидоз. Кетоацидоз может усугубляться лактоацидозом вследствие нарушения тканевой перфузии или сепсиса (схема 11.1) [4].

ДКА характеризуется тяжелыми нарушениями водного и электролитного баланса во вне- и внутриклеточной жидкости. Диапазон потерь представлен в табл. 11.1. Несмотря на дегидратацию, АД у пациентов остается нормальным или даже высоким [5], возможно, в результате повышенной концентрации катехоламина в плазме, повышенного высвобождения антидиуретического гормона в ответ на гиперосмолярность, которая повышает артериальное давление через рецепторы V2 или другие факторы [5]. Значительный выход мочи продолжается вследствие глюкозурии до тех пор, пока крайнее истощение объема не приводит к критическому снижению почечного кровообращения и гломерулярной фильтрации. При объективном

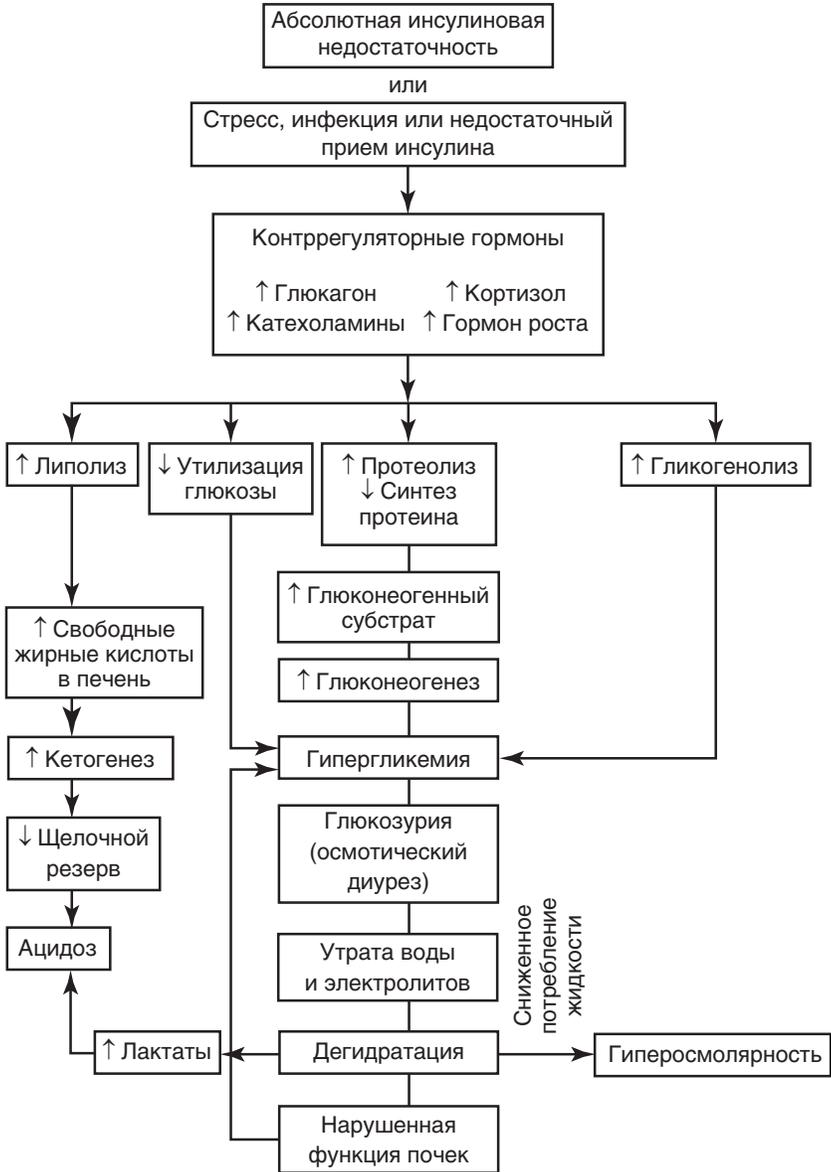


Схема 11.1. Патофизиология диабетического кетоацидоза (перепечатано с разрешения из: Вольфсдорф и др. [232])

обследовании выраженность этих нарушений у конкретного пациента варьирует в зависимости от длительности и тяжести заболевания, от того, насколько может поддерживаться потребление жидкости и электролитов, а также от содержания пищи и жидкости, употребленных до прихода к врачу. Потребление жидкостей с высоким содержанием углеводов (соков или сахаросодержащих безалкогольных напитков) может усугублять гипергликемию [6]. Быстрое опустошение желудка от содержимого с большим количеством сахара, которое происходит при облегчении гастропареза терапией, объясняет повышение содержания глюкозы в плазме, наблюдаемое у некоторых пациентов после начала лечения, несмотря на постоянное обширное выведение глюкозы с мочой [7].

Таблица 11.1

**Потери жидкостей и электролитов при диабетическом кетоацидозе и потребности в поддерживающей терапии у нормальных детей**

	Средние (диапазон) потери на килограмм	24-часовые поддерживающие потребности
Вода	70 мл (30–100) ≤10 кг 11–20 кг  >20 кг	100 мл/(кг×24 ч) 1000 мл + 50 мл/(кг×4 ч) на каждый 1 кг от 11–20 1500 мл + 20 мл/(кг×24 ч) на каждый 1 кг >20
Натрий	6 ммоль (5–13)	2–4 ммоль†
Калий	5 ммоль (3–6)	2–3 ммоль
Хлориды	4 ммоль (3–9)	2–3 ммоль
Фосфаты	0,5–2,5 ммоль	1–2 ммоль

**Примечание.** Данные представлены на основании измерений только у небольшого количества детей и подростков [8–12]. У каждого конкретного пациента действительные потери могут быть меньше или больше параметров, представленных в табл. 11.1.

Обычно используют три метода для определения потребностей в поддерживающем объеме жидкостей у детей: 1) формула Холлидэй–Чедара [13] (представлена в табл. 11.1); 2) упрощенная формула Холлидэй–Чедара (упрощенный метод на основе формулы Холлидэй–Чедара: <10 кг 4 мл/кг в час; 11–20 кг 40 + 2 мл/кг в час на каждый килограмм между 11 и 20; >20 кг 60+1 мл/кг в час на каждый килограмм свыше 20 кг); 3) по формуле с учетом площади поверхности тела для детей с массой тела более 10 кг [1,500 мл/м<sup>2</sup>×24 ч] [14].

†Потребности в поддерживающей терапии электролитами у детей на 100 мл поддерживающей внутривенной жидкости [14, 15].

**Клинические проявления ДКА**

- Дегидратация.
- Учащенное, глубокое, шумное дыхание (Куссмауля).
- Тошнота, рвота и боли в животе, имитирующие симптоматику острого живота.
- Прогрессирующее оглушение сознания вплоть до его потери

**ОПРЕДЕЛЕНИЕ ДИАБЕТИЧЕСКОГО КЕТОАЦИДОЗА**

**Биохимические критерии** диагностики ДКА [17]:

- гипергликемия [ГК >11 ммоль/л (~200 мг/дл)];
- венозный рН менее 7,3 или бикарбонат менее 15 ммоль/л;
- кетонемия или кетонурия.

Хотя это не всегда доступно, следует по возможности измерять концентрацию ВОНВ в крови; уровень более 3 ммоль/л является показателем ДКА [18].

Кетоны в моче обычно более 2+ (средне- или высокоположительны). У детей с частичным лечением или детей, не употреблявших или употреблявших мало углеводов, может быть только слегка повышенный уровень ГК, что обозначается как эугликемический кетоацидоз [19, 20].

Распространенность СД2 в детском возрасте увеличивается, и доля диабета 2-го типа у детей и подростков значительно различается в зависимости от страны, возраста и этнической группы, что можно объяснить различиями в характеристиках популяции, а также методологическими расхождениями в исследовании [21]. В некоторых центрах США в настоящее время к диабету 2-го типа относят вплоть до половины новых случаев диабета у детей в возрасте от 10 до 21 года [22]. Поиск среди исследований диабета у молодежи в США показал, что у почти 10% молодых людей с диабетом 2-го типа он манифестировал с ДКА [23]. В целом 5–25% пациентов с диабетом 2-го типа имеют ДКА на момент постановки диагноза [24].

**Степень тяжести** ДКА определяют по степени ацидоза [25]:

- легкий: венозный рН менее 7,3 или бикарбонат менее 15 ммоль/л;
- умеренный: рН менее 7,2 или бикарбонат менее 10 ммоль/л;
- тяжелый: рН менее 7,1 или бикарбонат менее 5 ммоль/л.

ГГС, ранее обозначаемый как гиперосмолярная некетоическая кома, встречается и у молодых пациентов с СД2 [26–28], у людей с СД 1 [29] и младенцев, особенно с преходящим диабетом новорожденных [30].

**Критерии ГГС** [31, 32]:

- концентрация глюкозы в плазме более 33,3 ммоль/л (600 мг%);
- артериальный рН более 7,30, венозный рН более 7,25;
- бикарбонат в сыворотке крови более 15 ммоль/л;

- небольшая кетонурия, отсутствующая или легкая кетонемия<sup>1</sup>;
- эффективная осмолярность сыворотки крови более 320 мОсм/кг;
- ступор, агрессия или судороги (примерно в 50% случаев).

Важно отметить, что возможно частичное наложение друг на друга характерных признаков ГГС и ДКА. У некоторых людей с ГГС, особенно при тяжелой дегидратации, встречается легкий или умеренный ацидоз, который обычно объясняется гипоперфузией/молочным ацидозом.

В табл. 11.2 показан объем потребности в жидкости при поддерживающей и возмещающей терапии (на основе массы тела и допущении 10% дегидратации) по Дарроу [16].

Таблица 11.2

**Альтернативный пример объемов жидкости для следующих фаз регидратации**

Масса тела, кг	Суточная норма, мл/24 ч	ДКА: суточная норма + 5% массы тела в 24 ч	
		мл/24 ч	мл/ч
4	325	530	22
5	405	650	27
6	485	790	33
7	570	920	38
8	640	1040	43
9	710	1160	48
10	780	1280	53
11	840	1390	58
12	890	1490	62
13	940	1590	66
14	990	1690	70
15	1030	1780	74
16	1070	1870	78
17	1120	1970	82
18	1150	2050	85
19	1190	2140	89
20	1230	2230	93
22	1300	2400	100
24	1360	2560	107
26	1430	2730	114
28	1490	2890	120
30	1560	3060	128

<sup>1</sup> Реакция с нитропруссидом натрия.

Окончание табл. 11.2

Масса тела, кг	Суточная норма, мл/24 ч	ДКА: суточная норма + 5% массы тела в 24 ч	
32	1620	3220	134
34	1680	3360	140
36	1730	3460	144
38	1790	3580	149
40	1850	3700	154
45	1980	3960	165
50	2100	4200	175
55	2210	4420	184
60	2320	4640	193
65	2410	4820	201
70	2500	5000	208
75	2590	5180	216
80	2690	5380	224

**Примечание:** ДКА — диабетический кетоацидоз.

После первичной реанимации, допуская, что дегидратация составляет 10%, общий объем жидкости должен быть дан в течение 48 ч. В табл. 11.2 показаны объемы для поддержания и восполнения жидкости в 24 ч и в час. Объем жидкости, принимаемой пациентом орально (после некоторого улучшения), следует отнять от объема в таблице. Таблица 11.2 основана на поддерживающем суточном объеме по Дарроу [16]. Для детей массой тела более 32 кг объем должен быть отрегулирован таким образом, чтобы не превышать в 2 раза поддерживающий объем введения жидкости. Шестилетний мальчик массой 20 кг получит 10 мл/кг (или 200 мл) в первые 1–2 ч и далее по 93 мл/ч до общего объема 2230 мл/24 ч в течение 48 ч.

Напротив, некоторые дети с СД1 могут иметь сходство с ГГС (острой гипергликемией), особенно если до постановки диагноза для утоления жажды использовались напитки с высоким содержанием углеводов [6]. Терапию следует соответствующим образом корректировать в ответ на патофизиологию и конкретные биохимические нарушения у конкретного пациента (см. ниже). (См. стр. 16 о специфической терапии ГГС.)

## РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ ДИАБЕТИЧЕСКОГО КЕТОАЦИДОЗА В ДЕБЮТЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Существуют большие географические различия в частоте встречаемости ДКА в дебюте заболевания; эта частота обратно пропорциональна региональной заболеваемости СД1. Распространенность варьирует примерно от 15 до 70% в Европе и Северной Америке [23, 33–38]. ДКА

при постановке диагноза более распространен у маленьких детей (до 2 лет), часто вследствие диагностической ошибки или отсроченного лечения [39–41], у этнических меньшинств и детей, чьи семьи не имеют прямого доступа к медицинским службам по социальным или экономическим причинам [20, 23, 37, 39, 42, 43].

## **У ДЕТЕЙ С УСТАНОВЛЕННЫМ ДИАБЕТОМ**

Риск ДКА в случае установленного ранее СД1 составляет 1–10% из пациентов за год [3, 44–48].

Риск возрастает у [47]:

- детей, не принимающих инсулин [46];
- детей с плохим метаболическим контролем или предшествующими эпизодами ДКА;
- детей при гастроэнтерите с устойчивой рвотой и невозможности поддерживать гидратацию;
- детей с психиатрическими заболеваниями, включая расстройства питания;
- детей с трудными или неустойчивыми семейными обстоятельствами (например, жестокое обращение);
- девочек в пубертате и препубертате;
- детей с ограниченным доступом к медицинскому обслуживанию;
- детей на помповой инсулинотерапии (так как в помпах используется только инсулин ультракороткого и короткого действия, прекращение поступления которого по любой причине быстро приводит к развитию инсулиновой недостаточности) [3, 49].

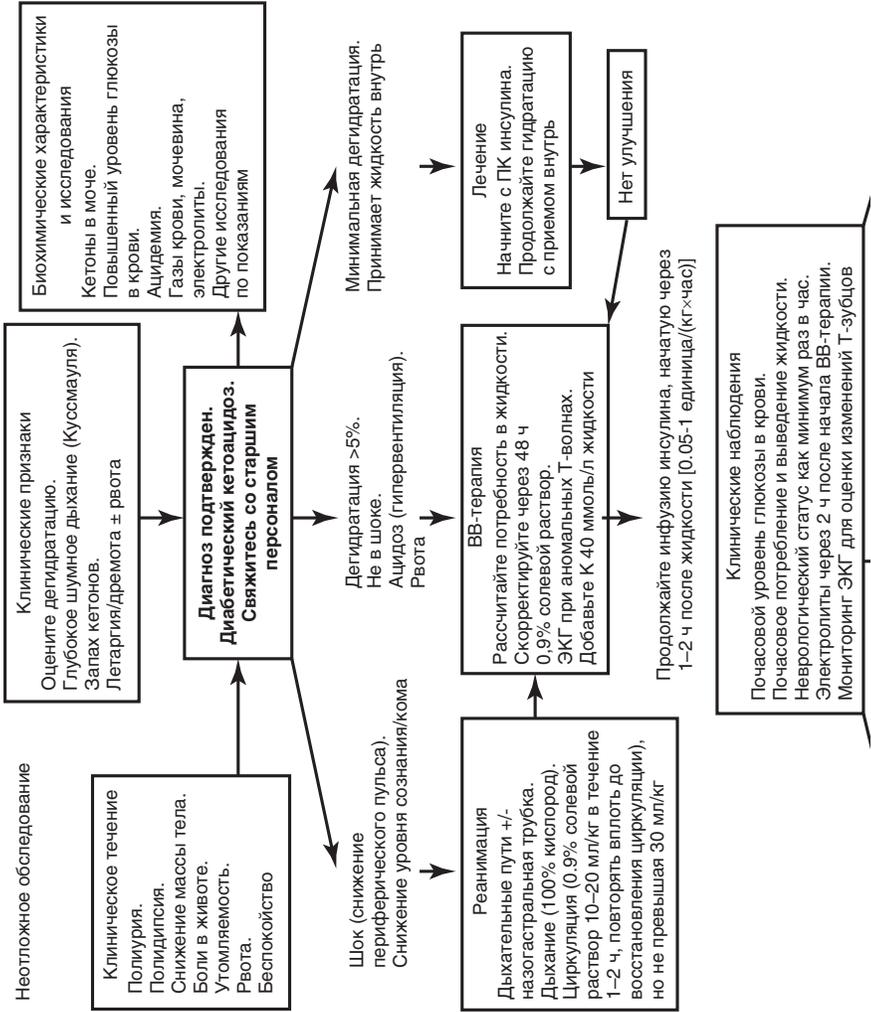
При повторяющемся ДКА причинами обычно являются пропуск инсулина, несоблюдение ежедневного протокола лечения или ошибки в применении помпы.

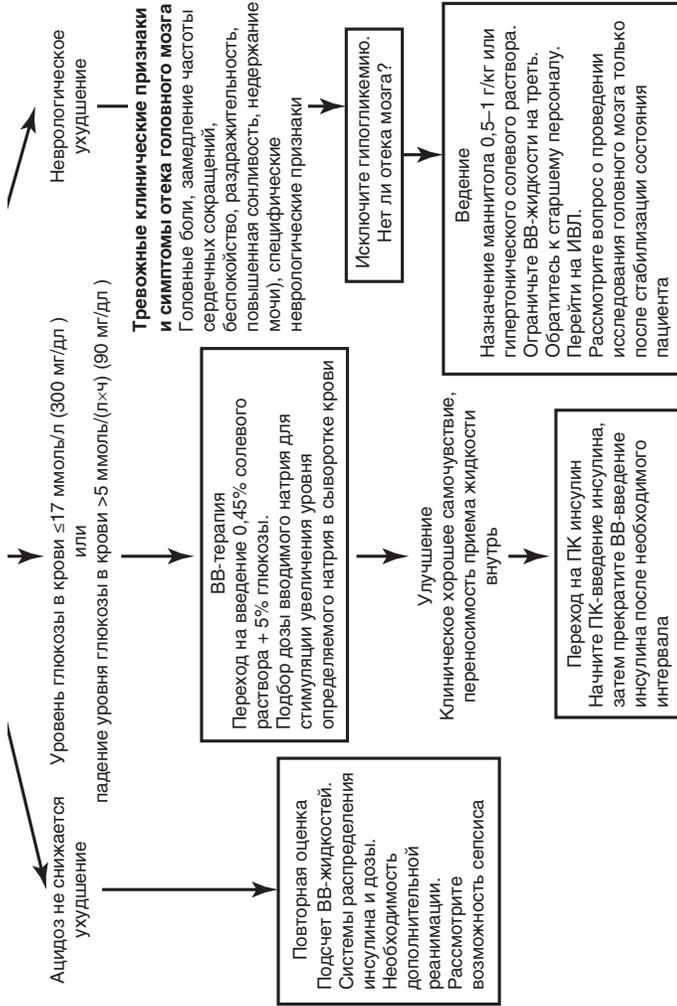
## **ЛЕЧЕНИЕ ДИАБЕТИЧЕСКОГО КЕТОАЦИДОЗА**

### **НЕОТЛОЖНОЕ ОБСЛЕДОВАНИЕ**

Ведение в острой фазе должно следовать общим рекомендациям PALS [50, 51], особое внимание уделяют следующим аспектам у детей, демонстрирующих ДКА.

- Незамедлительно измерить уровень глюкозы и ВОНВ в крови (или кетонов в моче) с помощью портативных приборов. Провести клиническое обследование для определения возможной инфекции.





**Схема 11.2.** Алгоритм ведения диабетического кетоацидоза (адаптировано из: Dunger et al. *Karger Publ.* 1999 [233]). НГ — назо-гастральный; ПК — подкожный

- Измерить концентрацию ВОНВ в крови с помощью портативного прибора при наличии такового нужно для того, чтобы подтвердить кетоацидоз ( $\geq 3$  ммоль/л у детей) [18] и для мониторинга реакции на лечение [52–58].
- Измерьте **массу тела** пациента. Если используется поверхность тела, измерьте рост или длину, чтобы рассчитать площадь поверхности тела. Полученный результат должен использоваться для дальнейших подсчетов при лечении, а не масса тела, которая была зафиксирована при последнем визите к врачу или по записям в истории болезни.
- **Оцените клиническую тяжесть дегидратации**
  - Клиническая оценка степени дегидратации — неточный и неопределенный метод, и обычно согласие между проводящими обследование специалистами варьирует от хорошего до умеренного [59–61]. Оно должно базироваться на комбинации объективных признаков. Три наиболее важных клинических признака оценки степени дегидратации у маленьких детей от 1 мес до 5 лет, предопределяющие по крайней мере 5% дегидратацию и ацидоз:
    - ✧ удлинение времени заполнения капилляров (в норме время капиллярного заполнения составляет  $\leq 1,5$ –2 с);
    - ✧ аномальный тургор кожи или неэластичная кожа;
    - ✧ аномальный паттерн дыхания (гипервентиляция) [62].
  - Другие полезные признаки оценки степени дегидратации включают сухие мембраны слизистых оболочек, впалые глаза, отсутствие слез, слабый пульс, прохладные конечности. Большое количество признаков дегидратации обычно связано с более тяжелой дегидратацией [62].
  - Можно предположить дегидратацию более 10% при наличии слабого или не прощупывающегося периферического пульса, пониженного давления и олигурии.
- **Оцените степень нарушения сознания** (шкала комы Глазго — табл. 11.3) [63].
- Получите **образец крови для лабораторных исследований**:
  - Глюкозы в сыворотке или плазме крови.
  - Электролитов (включая бикарбонат).
  - Показатели мочевины, креатинина.
  - Осмолярности крови.
  - Венозного pH, парциального давления углекислого газа ( $p\text{CO}_2$ ).
  - Гемоглобина и гематокрита или развернутого клинического анализа крови. Обратите внимание на то, что лейкоцитоз в ответ на стресс характерен для ДКА и необязательно является признаком инфекции [64].

- Уровней альбумина, кальция, фосфора, магния (если возможно).
- Хотя это и не является необходимым для лечения ДКА как такового, гемоглобин A1c (HbA1c) может быть полезен для оценки состояния и ведения конкретных пациентов, поскольку дает информацию о продолжительности гипергликемии.
- Проведите **исследование мочи** на кетоны.
- Получите необходимые **пробы культур** (крови, мочи, горла), только если есть признаки инфекции (например, лихорадка).
- Если лабораторное определение уровня калия в сыворотке крови задерживается, сделайте **электрокардиографию** для исходной оценки калиевого статуса [65, 66].

Таблица 11.3

## Шкала комы Глазго

Лучшая реакция глаз	Лучшая вербальная реакция	Лучший вербальный ответ (у детей, которые не разговаривают)	Лучшая двигательная (моторная) реакция
1. Отсутствует открывание глаз 2. Открывание глаз как реакция на боль 3. Открывание глаз на вербальную команду 4. Спонтанное открывание глаз	1. Отсутствует вербальная реакция 2. Нет слов, только неразборчивые звуки, стоны 3. Слова, но бессвязные* 4. Спутанная, бессвязная речь** 5. Правильная, нормальная речь	1. Отсутствует ответная реакция 2. Не успокаивается, беспокоен, плачет 3. Нечленораздельные звуки и стоны, издает голосовые звуки 4. Ребенка при плаче можно успокоить, неполноценная интерактивность 5. Ребенок улыбается, ориентируется на звук, следит за объектами, интерактивен	1. Отсутствует двигательная реакция 2. Патологическое разгибание в ответ на боль (децереврация) 3. Патологическое сгибание в ответ на боль (декортикация) 4. Целесообразное движение в ответ на боль 5. Локализует место боли 6. Выполняет команды

**Примечание.** Шкала комы Глазго состоит из трех параметров и оценивается по системе баллов от 3 до 15: 3 — худший балл и 15 — лучший [63]. Один из компонентов определяется как лучшая вербальная ответная реакция (речевая ответная реакция), что невозможно оценить у детей, которые еще не разговаривают. Была создана модификация шкалы комы Глазго для маленьких детей, которые еще не разговаривают.

\* Бессвязная речь, произвольно или отчетливо артикулированная речь, но нет постоянного смыслового обмена.

\*\* Может удерживать внимание, дает правильные ответы на вопросы, но присутствуют некоторая дезориентация и замешательство.

## ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ МЕРЫ

В случае пациентов с гипергликемическим кризисом следует уделить особое внимание следующим аспектам неотложного лечения

- **Оцените безопасность дыхательных путей** и, если есть нарушения сознания, опорожните желудок посредством назогастральной аспирации для профилактики аспирационной пневмонии.
  - По возможности следует избегать интубации; внезапный рост  $p\text{CO}_2$  во время или после интубации может вызвать снижение рН спинномозговой жидкости и ухудшить отек мозга [67].
- Если есть история недавнего потребления большого количества глюкозосодержащей жидкости, рассмотрите возможность опустошения желудка даже в том случае, если чувствительность пациента не притуплена.
  - Если пациент употребил большое количество сока или сладких напитков, в желудке может содержаться большое количество жидкости с небольшим количеством натрия. Промывание желудка на начальных стадиях терапии приводит к поглощению глюкозы и воды без электролитов в кишечнике.
- Назначьте **кислород** пациентам с тяжелым нарушением кровообращения или шоком.
- **Кардиомонитор** должен использоваться для длительного электрокардиографического мониторинга и оценки Т-волн для определения гипер- или гипокалиемии [65, 66].
- **Периферический внутривенный катетер** должен быть установлен для удобного и безболезненного неоднократного забора проб крови. **Артериальный катетер** может быть необходим некоторым тяжелобольным детям, наблюдающимся в отделении интенсивной терапии.
  - Старайтесь не ставить центральный венозный катетер, за исключением случаев, когда это необходимо, потому что это повышает риск тромбоза, особенно у очень маленьких. Если центральный катетер установлен, извлеките его, как только это позволит клинический статус пациента [69, 70].
  - Инсулин предпочтительно не давать по центральному катетеру, за исключением тех случаев, когда это единственная возможность, поскольку вливание может быть прервано поступлением других жидкостей.
- Назначьте **антибиотики** пациентам с **фебрильной температурой** после посева культур из проб жидкостей организма.

- Катетеризации мочевого пузыря обычно не требуется, но, если ребенок без сознания или не может опорожнить мочевой пузырь по потребности (например, у новорожденных и очень больных маленьких детей), нужно провести катетеризацию мочевого пузыря.

## ГДЕ НУЖНО ПРОВОДИТЬ ЛЕЧЕНИЕ ДЕТЕЙ С ДИАБЕТИЧЕСКИМ КЕТОАЦИДОЗОМ?

Лечение ребенка следует проводить в отделении, в котором есть:

- опытный средний медицинский персонал со специальным обучением мониторингу и ведению детей и подростков с ДКА;
- письменное руководство по ведению ДКА у детей;
- доступ к лабораторным службам, который может обеспечить частое и своевременное определение биохимических показателей.

По возможности ведением ребенка в стационаре должен руководить специалист/консультант — педиатр со специальным обучением и опытом ведения ДКА. В том случае, если географические ограничения требуют, чтобы сопровождение началось в центре с меньшим опытом и ресурсами, следует организовать телефонную или видеосвязь с врачом, обладающим экспертными знаниями в области ДКА.

Дети с тяжелым ДКА (длительным временем симптоматики, нарушениями кровообращения или нарушенным уровнем сознания) или дети с повышенным риском отека головного мозга (например, возраст <5 лет, тяжелый ацидоз, низкий  $pCO_2$ , высокий уровень мочевины в крови) должны рассматриваться в качестве кандидатов для неотложного лечения в отделении интенсивной терапии (педиатрическом, если это возможно) или в отделении с эквивалентными ресурсами и надзором, такими как педиатрическое отделение, специализирующееся на лечении СД [17, 71].

Ребенок с **установленным СД**, чьи родители были обучены лечению ребенка при развитии у него другого заболевания — с гипергликемией и кетозом без рвоты или тяжелой дегидратации, может наблюдаться в домашних условиях или в поликлиническом отделении (например, палате неотложного наблюдения) под руководством опытной медицинской группы по ведению СД [25, 72, 73].

## КЛИНИЧЕСКИЙ И БИОХИМИЧЕСКИЙ МОНИТОРИНГ

Успешная терапия ДКА и ГГС требует **тщательного мониторинга** клинической и биохимической ответной реакции на терапию со стороны пациента таким образом, чтобы своевременная коррекция терапии могла проводиться при необходимости с учетом клинических и лабораторных данных пациента. На **графике состояния здоровья** при почасовом динамическом наблюдении должны фиксироваться данные клинических наблюдений, принимаемые внутривенно и внутрь препараты, вводимые растворы и лабораторные показатели. Мониторинг должен включать следующие параметры:

- Почасовые (или чаще по показаниям) **основные показатели состояния организма** (частоту сердечных сокращений, частоту дыхательных движений, АД).
- Почасовые (или чаще по показаниям) показатели **неврологического обследования** (шкала комы Глазго, см. табл. 11.3) для оценки тревожных симптомов и симптомов отека головного мозга (см. ниже), такие как:
  - головная боль;
  - необъяснимое замедление частоты сердечных сокращений;
  - повторная рвота;
  - изменения неврологического статуса (беспокойство, возбудимость, повышенная сонливость, недержание мочи) или специфические неврологические признаки (например, парез черепно-мозговых нервов, анормальные зрачковые рефлексы);
  - повышение уровня АД;
  - снижение уровня насыщения кислородом;
  - быстрое повышение концентрации натрия, указывающее на возможную утрату свободной воды в моче, что является манифестацией несахарного диабета (от прерывания кровотока к гипофизу в результате вклинения головного мозга).
- Количество назначаемого инсулина.
- Почасовое (или чаще, по показаниям) точное **потребление жидкости** (включая все жидкости, принимаемые внутрь) и **выделение жидкости**.
- **Уровень глюкозы в капиллярной крови** должен определяться ежедневно (но должен перекрестно проверяться с учетом показателей глюкозы в венозной крови, так как капиллярные методы могут быть неточными с учетом плохого периферического кровообращения и ацидоза).

- **Лабораторные тесты:** электролиты в сыворотке, уровень глюкозы, мочевины в крови, кальций, магний, фосфор, гематокрит и газовый состав крови — следует повторять каждые 2–4 ч или чаще по показаниям при более тяжелых случаях.
- **ВОНВ** в крови каждые 2 ч, если это возможно [53–57].
  - Портативное (не лабораторное) тестирование на **ВОНВ** является точным вплоть до 3 ммоль/л, но не является таковым выше 5 ммоль/л [55, 74].
- Липиды и триглицериды могут быть значительно повышены, приводя к видимой кайме липидов на пробе крови [75].
- Если невозможно своевременное получение результатов анализов из лаборатории, то важным дополнением к лабораторному определению будет использование портативного биохимического анализатора с определением электролитов в сыворотке и газового состава крови при заборе капиллярной крови из пальца. Уровень глюкозы и концентрация кетонов в крови могут быть измерены портативным прибором в ожидании лабораторных результатов.
- **Дополнительные подсчеты.**
  - Анионный промежуток =  $\text{Na} (\text{Cl} + \text{HCO}_3)$ : нормальный показатель составляет  $12 \pm 2$  ммоль/л.
    - ✦ При ДКА анионный промежуток обычно составляет 20–30 ммоль/л; анионный промежуток более 35 ммоль/л предполагает наличие сопутствующего лактоацидоза.
  - Скорректированный натрий =  $\text{измеренный Na} + 2 ([\text{глюкоза плазмы} - 5,6])/5,6$  (ммоль/л) или  $\text{измеренный Na} + 2 ([\text{глюкоза плазмы} - 100])/100$  (мг%).
  - Эффективная осмолярность =  $(\text{мОсм/кг}) = 2 \times (\text{Na плазмы}) + \text{глюкоза плазмы}$  (ммоль/л) [76].

### Цели терапии

- Скорректировать дегидратацию.
- Скорректировать ацидоз и устранить кетоз.
- Восстановить уровень ГК до практически нормального показателя.
- Отслеживать осложнения ДКА и его лечение.
- Выявлять и проводить лечение любых отягощающих факторов.

## ЖИДКОСТИ И СОЛИ

У пациентов с ДКА имеется дефицит объема внеклеточной жидкости, который обычно составляет 5–10% [8, 9]. Шок с гемодинамическими нарушениями редко встречается при ДКА у детей. Клинические оценки дефицита объема субъективны и неточны

[59–61], по этой причине рекомендовано считать, что при умеренно выраженном ДКА дегидратация составляет 5–7% и при тяжелом ДКА — 7–10%. Эффективная осмолярность (см. формулу выше) часто находится в пределах 300–350 ммоль/кг. Повышение уровня мочевины в крови и концентрации гематокрита/гемоглобина, или альбумина в плазме, или общей концентрации протеинов при подозрении на анемию [77] может быть полезным маркером оценки степени выраженности дефицита объема внеклеточной жидкости [73, 78, 79]. Их следует регулярно определять во время реанимации и восполнения жидкости [80]. Уровень натрия в сыворотке крови представляет собой недостоверный метод определения степени уменьшения объема внеклеточной жидкости по двум причинам: 1) глюкоза, в большой степени ограниченная во внеклеточном пространстве, приводит к осмотическому перемещению воды во внеклеточное пространство, приводя к гипонатриемии [81, 82] и 2) низкому содержанию натрия в повышенной липидной фракции в сыворотке при ДКА. Последнее не является проблемой при использовании современных методов определения уровня натрия. Именно поэтому важно подсчитать скорректированный уровень натрия (с использованием вышеприведенной формулы), отражающий ожидаемую концентрацию натрия при отсутствии гипергликемии, и мониторировать эти изменения при терапии. По мере снижения концентрации глюкозы в плазме после назначения жидкости и инсулина, концентрация натрия в сыворотке крови должна увеличиться. Важно понимать, что это увеличение не означает ухудшения гипертонического статуса. Если уровень измеренного натрия в сыворотке крови не увеличивается или продолжает снижаться при терапии, то это можно считать возможным признаком угрожающего отека мозга [83–85]. Слишком быстрый и продолжительный рост концентрации натрия в сыворотке может также означать отек мозга в результате потери свободной воды в моче из-за несахарного диабета.

Цели заместительной терапии с введением жидкостей и электролитов следующие.

- Восстановление циркулирующего объема.
- Восстановление уровня натрия и объема внеклеточной жидкости и внутриклеточного жидкостного дефицита воды.
- Улучшение гломерулярной фильтрации с увеличением клиренса глюкозы и кетонов из крови.

## ПРИНЦИПЫ ЗАМЕСТИТЕЛЬНОЙ ТЕРАПИИ ЖИДКОСТЯМИ И СОЛЯМИ

Несмотря на большие усилия для выявления причины развития отека мозга, его патогенез остается не до конца понятным. Нет убедительных данных об ассоциации между назначением жидкостей и солей при терапии ДКА и развитием отека головного мозга [86–88]. Не существует определенной стратегии терапии, которую можно рекомендовать и которая была бы лучше, чем другая, на основании медицинских доказательств [87]. Принципы, описанные ниже, были разработаны после всеобъемлющего обзора литературы и были приняты и утверждены панелью экспертов-врачей, представляющих Педиатрическое эндокринологическое сообщество *Lawson Willkins (the Lawson Willkins Pediatric Endocrine Society — LWPES)*, Европейское общество педиатров-эндокринологов (*the European Society for Pediatric Endocrinology*) и Международное общество педиатров-диабетологов (*the International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes — ISPAD*) [17, 89].

- Необходимо замещение воды и солей.
- Внутривенное и введение жидкостей внутрь можно проводить в другом подразделении; необходимо заранее оценить путем подсчетов параметры дефицита и необходимые параметры восстановления.
- **Жидкость при реанимации.** Для пациентов с тяжелыми нарушениями объема циркулирующей крови, но не в состоянии шока, увеличение объема циркулирующей крови следует начинать немедленно с введения 0,9% солевого раствора для восстановления периферического кровообращения. Обычно рекомендуемый объем составляет 10–20 мл/кг за 1–2 ч. Может потребоваться повторение до восстановления адекватного кровоснабжения тканей.
  - У редких пациентов с ДКА в состоянии шока восстановление объема циркулирующей жидкости проводят струйно с использованием изотонического раствора натрия хлорида в виде болюсов в дозе 20 мл/кг, вводимых с максимальной скоростью посредством больших зондов-канюлей, с проведением повторной оценки после каждого болюсного введения.
  - Используют кристаллоидные, а не коллоидные растворы. Нет данных, что коллоидные растворы предпочтительнее кристаллоидных при терапии ДКА.
- Восполнение дефицита жидкости
- Последующую терапию с введением жидкостей (замещение дефицитов) следует проводить 0,9% солевым раствором или раство-

ром калия хлорид + кальция хлорид + магния хлорид + натрия ацетат + натрия хлорид (Рингера ацетатом<sup>♦</sup>) в течение по крайней мере 4–6 ч [78, 83, 90–93].

- У пациентов со слабым ДКА периферическое кровоснабжение обычно остается в норме, поэтому им не требуются болюсы жидкости. В этом случае терапию следует начинать с количества жидкости, необходимого для восстановления дефицитов и поддержания.
  - ♦ У всех детей будет наблюдаться снижение внутрисосудистого объема жидкости, когда концентрация глюкозы в плазме снизится в результате лечения. Именно поэтому необходимо удостовериться, что они получают достаточно жидкости и солей для поддержания нормального кровоснабжения тканей.
- Замещение дефицитов через 4–6 ч проводят растворами, тоничность которых равна или больше 0,45% солевого раствора с добавлением хлорида калия, фосфата калия или ацетата калия (см. ниже о замещении калия) [78, 83, 90, 94–96]. Решение о замене изотонического раствора натрия хлорида гипотоническим зависит от состояния гидратации пациента, концентрации натрия в сыворотке и осмолярности.
- В дополнение к обеспечению поддерживающего дневного объема жидкости следует возместить предполагаемый дефицит жидкости равномерно в течение 48 ч [17, 78, 97]. За исключением больных в очень тяжелом состоянии, прием жидкости внутрь обычно начинают в течение 24 ч [97]. Хотя регидратация запланирована в течение 48 ч, в исследовании 635 эпизодов ДКА среднее время коррекции ДКА и полного восстановления кровообращения составило  $11,6 \pm 6,2$  ч. Начиная с этого момента любой остаточный дефицит восполнялся приемом внутрь, после того как ДКА устранялся и пациентов переводили на подкожный инсулин [97].
- Поскольку тяжесть дегидратации сложно оценить и часто она недо- или переоценивается [59–61], ежедневные инфузии проводят с введением объемов, которые в 1,5–2 раза превышают обычную суточную потребность с учетом возраста, массы тела или площади поверхности тела [17] (см. табл. 11.2 для примеров расчетов).
- Удовлетворительные результаты были получены при использовании альтернативного упрощенного метода: после начальных жидкостных болюсов 20 мл/кг нормального солевого раствора 0,675% солевой раствор (3/4 нормального солевого раствора,

115,5 ммоль натрия) вводят в размере, в 2–2,5 раза превышающем нормальную суточную потребность в жидкости в независимости от степени дегидратации и снижают до 1–1,5 суточных норм через 24 ч или ранее, если ацидоз прекращается, до тех пор, пока кетоны в моче не станут отрицательными [95, 98].

- В дополнение к клиническим оценкам дегидратации подсчет эффективной осмолярности может быть полезен для решения вопросов о назначении жидкостей и электролитов. Целью является постепенное снижение эффективной осмолярности до нормы [80, 97, 99]. Этому должны сопутствовать увеличение концентрации натрия и снижение концентрации глюкозы в сыворотке (натрий должен увеличиваться на 0,5 ммоль/ч на каждый 1 ммоль/ч снижения концентрации глюкозы).
- Потери с мочой не должны рутинно добавляться к подсчету объема заместительной терапии жидкостями, но могут потребоваться в редких случаях.
- Иногда может потребоваться увеличение содержания натрия во вводимых жидкостях, в том случае, если определенный натрий в сыворотке крови низкий и его концентрация не увеличивается пропорционально снижению уровня глюкозы в плазме [83, 93, 99, 100].
- Применение больших объемов хлоридонасыщенных жидкостей (в сочетании с преимущественно почечным выведением кетонов по сравнению с хлоридом) может быть ассоциировано с быстрым развитием гиперхлоремии [101–103] (определяемой как соотношение хлорида и натрия  $[Cl^-/Na^+]$  более 0,79 [104]) и гиперхлоремического метаболического ацидоза [96, 102, 105–107].
  - Окисляющий эффект хлорида может маскировать прекращение кетоацидоза, когда для мониторинга биохимического улучшения используется базовый дефицит [103].
  - При развитии гиперхлоремии, базовый дефицит может быть ложно интерпретирован как результат продолжающегося кетоза.
  - Для предотвращения этой ошибочной интерпретации используют портативные измерения уровня ВОНВ. Это прояснит любые сомнения и продемонстрирует прекращение кетоацидоза. Гиперхлоремический ацидоз прекращается спонтанно.
  - Хотя анионовый промежуток помогает определить прекращение кетоза, у него есть два ограничения в данных условиях: он не определяет смешанный метаболический ацидоз (гиперхлоремический и кетотический), а также не позволяет измерить уровень гиперхлоремического ацидоза.

- ✧ Обычно разница между концентрацией натрия и хлора в сыворотке составляет 30–35 ммоль/л. Для того чтобы выделить хлоридный компонент базового дефицита, используется следующая формула, дающая врачам возможность отследить прекращение кетоза на месте: базовый дефицит, вызванный хлоридом = (натрий в плазме – хлорид в плазме – 32) [103].
- ✧ Хлоридную нагрузку можно снизить, давая калий не в форме хлорида калия, а используя такие жидкости, как натрия лактата раствор сложный [калия хлорид + кальция хлорид + натрия хлорид + натрия лактат] (Рингера лактат<sup>®</sup>) или раствор Plasmalyte, где хлорид заменен лактатом или ацетатом соответственно [108].

## ИНСУЛИНОТЕРАПИЯ

Причина развития ДКА заключается в снижении эффектов инсулина в циркуляции с увеличением уровней контррегуляторных гормонов (глюкагона, катехоламинов, гормона роста, кортизола). Хотя одна только регидратация часто приводит к некоторому снижению уровня ГК [109, 110], инсулиноterapia необходима для восстановления нормального клеточного метаболизма, показателей ГК и супрессии липолиза и кетогенеза [111].

Обширная доказательная база показывает, что малые дозы внутривенного инсулина являются безопасными и эффективными [97, 98, 112].

- Начинают инфузию инсулина через 1–2 ч после начала заместительной терапии жидкостями, т.е. после того, как пациенту было проведено первоначальное восполнение объема [88].
- Коррекция инсулиновой недостаточности.
  - Доза 0,05–0,1 ЕД/кг в час [например, один метод заключается в растворении 50 ЕД обычного (растворимого) инсулина в 50 мл изотонического раствора натрия хлорида; 1 ЕД = 1 мл] [113–120].
  - Путь введения внутривенный.
  - Внутривенный болюс не должен использоваться в начале терапии [119, 121]: это может увеличить риск развития отека мозга [88, 99, 122] и обострить гипокалиемию.
- Доза инсулина должна оставаться в пределах 0,05–0,1 ЕД/кг в час, по крайней мере до разрешения ДКА (рН >7,3, бикарбонат >15 ммоль/л, ВОНВ <1 ммоль/л и/или утраты анионного заряда), что, несомненно, требует большего времени, чем нормализация уровня ГК [123].

- Если у пациента отмечена выраженная чувствительность к инсулину [например, у некоторых маленьких детей с ДКА, у пациентов с ГГС (гипергликемическим гиперосмолярным состоянием) и у некоторых детей старшего возраста с установленным диагнозом СД], дозу можно снижать до 0,05 ЕД/кг в час или менее в зависимости от степени разрешения метаболического ацидоза. Например, если маленький ребенок получает 0,05 ЕД/кг в час, может потребоваться снижение инсулина до 0,03 ЕД/кг в час для предотвращения гипогликемии.
- Неконтролируемые ретроспективные исследования и наблюдения показали сравнительную эффективность и безопасность использования 0,05 ЕД/кг в час [124, 125]. Некоторые педиатрические центры используют эту дозу в рутинном порядке. Тем не менее нет ни данных сравнительных рандомизированных контролируемых испытаний, ни доказательств того, что более высокая доза вредна.
- У инсулина есть эффект, сходный с альдостероном, что ведет к повышенному выделению калия с мочой [126–130]. Применение высоких доз внутривенно в течение продолжительного срока может внести вклад в снижение концентрации калия в сыворотке в результате повышенного выведения калия с мочой, несмотря на прием калия.
  - Время внутривенного вливания инсулина и его доза должны быть сведены к минимуму, чтобы избежать гипокалиемии [131].
- Во время первоначального восполнения объема уровень глюкозы в плазме крови резко снижается [109]. Впоследствии и после начала инсулинотерапии концентрация глюкозы в плазме обычно снижается со скоростью 2–5 ммоль/л в час в зависимости от времени и количества назначаемой глюкозы [113–116, 118, 119, 132].
- Для предотвращения чрезмерно быстрого снижения концентрации глюкозы в плазме и гипогликемии необходимо добавить 5% декстрозы (Глюкозы<sup>⚡</sup>) к внутривенно вводимым растворам [например, 5% декстроза (Глюкоза<sup>⚡</sup>) в 0,9–0,45% солевом растворе], когда уровень глюкозы в плазме крови снизится примерно до 14–17 ммоль/л (250–300 мг%) или быстрее, если скорость снижения очень высока.
  - Может быть необходимо использовать 10 или даже 12,5% декстрозу для профилактики гипогликемии при продолжении введения инсулина для коррекции метаболического ацидоза.
- Если уровень ГК снижается очень быстро (>5 ммоль/л в час) после первоначального восполнения жидкости, необходимо рассмотреть вопрос о дополнительном назначении декстрозы (Глюкозы<sup>⚡</sup>) даже

до того, как уровень глюкозы в плазме снизится до 17 ммоль/л (300 мг/дл).

- Если биохимические параметры ДКА (рН, анионный промежуток, ВОНВ) не улучшаются, проводят повторную оценку пациента, обзор инсулинотерапии и рассматривают другие возможные причины нарушенной ответной реакции на инсулин, например, инфекции, ошибки в подготовке инсулина.
- В том случае, если длительное внутривенное введение невозможно, а также для пациентов с неосложненным ДКА безопасным является назначение ежечасного или каждые 2 ч подкожного или внутримышечного аналога инсулина короткого или ультракороткого действия (инсулина лизпро или инсулина аспарт). Это может быть столь же эффективно, как и внутривенная инфузия обычного инсулина [132–136], но не должно использоваться у людей с нарушениями периферического кровообращения.
  - Первоначальная подкожная доза 0,3 ЕД/кг с введением через 1 ч инсулина лизпро подкожно или инсулина аспарт в дозе 0,1 ЕД/кг каждый час или 0,15–0,20 ЕД/кг каждые 2 ч.
  - Если уровень ГК снижается до менее 14 ммоль/л (250 мг%) до разрешения ДКА, снижают подкожное введение инсулина лизпро или инсулина аспарт до 0,05 ЕД/кг, чтобы удерживать уровень ГК на уровне около 11 ммоль/л (200 мг%) до разрешения ДКА.

## ЗАМЕСТИТЕЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ ПРЕПАРАТАМИ КАЛИЯ

У детей с ДКА отмечается полная недостаточность калия в организме порядка от 3 до 6 ммоль/л [8–12]. Наибольшие потери калия происходят из внутриклеточного пула. Нарушения внутриклеточного калия связаны с обратным током этого иона в клетки, обусловленного гипертоничностью (повышенная осмолярность плазмы приводит к переходу жидкости и калия из клетки в интерстициальную жидкость); вторичный гликогенолиз и протеолиз вследствие инсулиновой недостаточности также приводят к выходу калия из клеток. Калий теряется из организма при рвоте и, как следствие, осмотического диуреза. Нарушения объема циркулирующей крови приводят к вторичному гиперальдостеронизму, который способствует усилению экскреции калия с мочой. Таким образом, отмечается генерализованное нарушение обмена калия в организме, но показатели калия в сыворотке крови могут быть в пределах нормы, повышены или понижены [137].

Нарушения функций почек при повышении гипергликемии и снижении экскреции калия вносят большой вклад в развитие гиперкалиемии [137]. Назначение инсулина и коррекция ацидоза приведут к тому, что калий направляется обратно в клетки, что приводит к снижению его уровня в сыворотке крови [138]. Концентрация калия в сыворотке может быстро снижаться, что предрасполагает к развитию аритмий. Заместительная терапия необходима вне зависимости от концентрации калия в сыворотке крови, за исключением случаев почечной недостаточности [139,140].

- Если у пациента гипокалиемия, начинают заместительную терапию препаратами калия *одновременно с началом* первичной терапии по увеличению объема циркуляции и до начала инсулинотерапии. В противном случае начинают заместительную терапию калием *после* увеличения объема циркуляции и одновременно с началом инсулинотерапии. Если у пациента гиперкалиемия, следует отложить заместительную терапию калием до документированного начала выделения мочи.
- Если невозможно немедленно определить уровень калия в сыворотке крови, электрокардиография может помочь для определения, есть ли у ребенка гипер- или гипокалиемия [65, 66]. Уплотнение и инверсия  $T$ -зубца, расширение интервалов  $Q-T$  (вследствие слияния  $T$ - и  $U$ -волн) и  $P-R$ , угнетение сегмента  $ST$  и заметные  $U$ -волны являются признаками гипокалиемии. Высокие, симметричные  $T$ -зубцы в виде пиков и укорочение интервала  $Q-T$  являются признаками гиперкалиемии.
- Начальная концентрация калия в инфузате должна быть 40 ммоль/л. Последующая заместительная терапия препаратами калия должна базироваться на определении уровня калия в сыворотке крови.
  - Если калий назначают с первичным восполнением объема, необходимо использовать концентрацию 20 ммоль/л.
- Фосфат калия может использоваться одновременно с хлоридом или ацетатом калия; например, 20 ммоль/л хлорида калия и 20 ммоль/л фосфата калия или 20 ммоль/л фосфата калия и 20 ммоль/л ацетата калия. Применение исключительно хлорида калия способствует риску развития гиперхлоремического метаболического ацидоза, а использование только фосфата калия может привести к гипокальциемии.
- Заместительная терапия препаратами калия должна проводиться в течение всего периода внутривенной терапии жидкостями.
- Максимально рекомендуемая скорость внутривенной терапии препаратами калия составляет обычно 0,5 ммоль/кг в час.

- Если гипокалиемия сохраняется, несмотря на максимальную скорость замещения препаратами калия, можно уменьшить скорость введения инсулина.

## ФОСФАТЫ

Нарушение внутриклеточного уровня фосфатов отмечается при ДКА. Фосфаты теряются вследствие осмотического диуреза [8–10]. Уровни фосфатов в плазме снижаются после начала терапии, и этот процесс усугубляется инсулинотерапией, которая стимулирует проникновение фосфатов в клетки [141–143]. Полное нарушение обмена фосфатов в организме ассоциируется с большим количеством метаболических нарушений [144–146]. Клинически значимая гипофосфатемия может отмечаться, если внутривенная терапия без потребления пищи длится более 24 ч [8–10].

- Проспективные исследования с небольшим числом участников и низкой статистической мощностью не показали клинических преимуществ заместительной терапии фосфатами [147–152].
- Тяжелая гипофосфатемия в сочетании с нарушением обмена фосфатов (например, когда причина не только во внутриклеточной транслокации фосфата) встречается редко, но может иметь тяжелые осложнения. Манифестация зависит от тяжести и хронического характера нарушения обмена фосфатов; обычно пациенты не демонстрируют симптомов до тех пор, пока фосфаты в плазме не составят менее 1 мг% (0,32 ммоль/л).
- Тяжелая гипофосфатемия может быть вызвана лечением ДКА, однако симптомы являются редкими, поскольку гипофосфатемия обычно острая, а история хронической фосфатной недостаточности отсутствует.
- Клинические манифестации гипофосфатемии обычно связаны с нарушением внутриклеточного обмена фосфатов. Снижение уровня внутриклеточного АТФ ухудшает клеточные функции, зависящие от насыщенных энергией соединений фосфата, а снижение уровня 2,3-дифосфоглицерата повышает сродство гемоглобина и кислорода, снижая высвобождение кислорода в ткани [152]. Это может затронуть многие системы органов [145, 153]. Проявления этого включают метаболическую энцефалопатию (раздражительность, парестезии, спутанность сознания, судороги, кому); нарушения сократительной способности миокарда и дыхательную недостаточность в результате слабости диафрагмы; мышечные

дисфункции с проксимальной миопатией, дисфагией и кишечной непроходимостью; редкие гематологические проявления: гемолиз, сниженный фагоцитоз и хемотаксис гранулоцитов, нарушенную ретракцию сгустков и тромбопению. Острая гипофосфатемия у пациентов с ранее существующим тяжелым нарушением обмена фосфатов может привести к острому некрозу скелетных мышц [145, 154, 155].

- Необходимо проводить лечение тяжелой гипофосфатемии в сочетании с каким-либо из перечисленных выше симптомов [156, 157].
- Назначение фосфатов может приводить к развитию гипокальциемии [158, 159].
- Соли калия фосфата могут безопасно использоваться в качестве альтернативы или в сочетании с хлоридом или ацетатом калия, при этом необходимо проводить внимательный мониторинг уровня кальция в сыворотке крови, для того чтобы избежать развития гипокальциемии [158, 159].

## АЦИДОЗ

Тяжелый ацидоз является состоянием, которое обратимо при заместительной терапии жидкостями и инсулином; инсулинотерапия останавливает образование кетокилот и способствует метаболизму кетокилот с образованием бикарбоната. Лечение гиповолемии улучшает перфузию тканей и почечную функцию, таким образом, увеличивая экскрецию органических кислот. Результаты контролируемых исследований показали отсутствие клинических преимуществ назначения бикарбоната [160–163]. Терапия бикарбонатом может приводить к парадоксальному ацидозу ЦНС [164, 165]; быстрая коррекция ацидоза бикарбонатом приводит к гипокалиемии [164, 166, 167]. Тем не менее иногда может быть полезна терапия щелочными растворами у пациентов с угрожающей жизни гиперкалиемией [168].

- Если бикарбонат расценивается как необходимый препарат, с осторожностью назначают в дозе 1–2 ммоль/кг в течение 60 мин.

### Осложнения терапии

- Неадекватная регидратация.
- Гипогликемия.
- Гипокалиемия.
- Гиперхлоремический ацидоз.
- Отек головного мозга.

## ПЕРЕХОД НА ПРИЕМ ЖИДКОСТЕЙ ВНУТРЬ И НА ПОДКОЖНЫЕ ИНЪЕКЦИИ ИНСУЛИНА

- Жидкости назначают для приема внутрь только после значительного клинического улучшения состояния (может присутствовать легкий ацидоз/кетоз).
  - Устойчивая кетонурия (измерение кетонов в моче с помощью тестовых полосок основано на нитропруссидной реакции, которая измеряет АсАс и ацетон) обычно происходит в течение нескольких часов после того, как уровень ВОНВ в сыворотке нормализовался [53, 57].
  - Отсутствие кетонурии *не должно* использоваться как конечная точка, определяющая разрешение ДКА.
- Если орально принимаемая жидкость переносится нормально, следует снизить внутривенную жидкость, так, чтобы сумма внутривенной и пероральной жидкости не превышала рассчитанный для внутривенного введения уровень (например, не превышала 1,5–2 суточные нормы потребности в жидкости). Ограничения потребления жидкости должны применяться в течение 48 ч после госпитализации (72 ч, если присутствует тяжелая гиперосмолярность в начале лечения).
- Когда купируется кетоацидоз, хорошо переносится прием жидкостей внутрь и планируется подкожное введение инсулина; наиболее удобным временем перехода на подкожное введение инсулина является его введение перед приемом пищи.
- Для предотвращения повторной гипергликемии первую подкожную инъекцию инсулина следует вводить за 15–30 мин (для инсулина ультракороткого действия) или за 1–2 ч (для обычного инсулина) до прекращения инфузии инсулина, для того чтобы было достаточно времени для всасывания инсулина. Для инсулинов средней продолжительности действия и длительного действия этот период времени должен быть длиннее с постепенным снижением внутривенного введения инсулина. Например, для пациентов на базисной болюсной инсулинотерапии первая доза базального инсулина может быть назначена вечером и инфузия инсулина прекращена на следующее утро.
- Доза и тип инсулина, вводимого подкожно, должны выбираться в соответствии с местными предпочтениями и обстоятельствами.
- После перехода на подкожную инсулинотерапию требуется частый мониторинг уровня ГК, для того чтобы избежать значимой гипергликемии и гипогликемии.

## ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬ И СМЕРТНОСТЬ

В национальных популяционных исследованиях уровень смертности от ДКА у детей составляет от 0,15 до 0,30% [169–171] и постепенно снижается. Повреждение мозга является основной причиной заболеваемости и смертности [170, 172]. Смертность от отека мозга составляет от 60 до 90% всех летальных исходов вследствие ДКА [170, 172]. Значительная резидуальная заболеваемость отмечается у 10–25% выживших после отека мозга [85, 173, 174]. Дети без явных неврологических симптомов во время лечения ДКА, восстановившись после ДКА, могут демонстрировать малоразличимые проявления повреждения мозга, в первую очередь нарушения памяти [175].

Редкие случаи заболеваемости (инвалидизации) и смертности следующие:

- Гипокалиемия.
- Гипокальциемия, гипомагниемия.
- Тяжелая гиперфосфатемия.
- Гипогликемия.
- Другие осложнения со стороны ЦНС (тромбоз синуса твердой мозговой оболочки, тромбоз базилярной артерии, кровоизлияние и церебральный инфаркт) [176–178].
- Периферический венозный тромбоз [69, 70]\*.
- Эмболия легких\*.
- Сепсис.
- Риноцеребральный или легочный мукоромикоз [179].
- Аспирационная пневмония\*.
- Отек легких\*.
- Острый респираторный дистресс-синдром.
- Пневмоторакс, пневмомедиастинум и подкожная эмфизема [180].
- Рабдомиолиз\*.
- Ишемический некроз кишечника.
- Острая почечная недостаточность\*.
- Острый панкреатит [181]\*.

\* Эти осложнения, часто фатальные, встречались во многих случаях ГГС (см. [32]). Патофизиология и ведение ГГС рассмотрены ниже.

## ОТЕК ГОЛОВНОГО МОЗГА

Распространенность отека головного мозга в национальных популяционных исследованиях составляет 0,5–0,9%, показатель смертности

21–24% [84,173, 174]. Аномалии психического статуса (<14 по шкале комы Глазго) встречаются у 15% детей, находящихся на лечении ДКА, и связаны с признаками отека головного мозга при нейровизуализационных методах [182, 183]. Осложнения редко проявляются позже подросткового возраста. Нейровизуализационные исследования привели к признанию того, что отек головного мозга не является редким феноменом у детей с ДКА, а встречается часто с разной степенью тяжести [182, 184, 185]. Клинически очевидный отек головного мозга с большой вероятностью отражает наиболее тяжелое проявление распространенного феномена [186].

Патогенез как его начала, так и прогрессирования до конца не выяснен. Некоторые объясняют отек головного мозга быстрым введением жидкости и резкими изменениями осмолярности сыворотки [100, 187–190]. В недавних исследованиях степень дегидратации и церебральной гипоперфузии связывают с поражением мозга при ДКА [85, 191–193], что привело к формированию альтернативной гипотезы: присущие ДКА факторы могут вызывать повреждение мозга, которое может ухудшаться в процессе лечения [194, 195]. Интересно, что степень отека мозга при ДКА коррелирует со степенью дегидратации и гипервентиляции при первичном обследовании, но не с факторами, связанными с исходной осмолярностью или осмотическими изменениями при терапии [183]. В случаях летального отека головного мозга, связанного с ДКА, было обнаружено нарушение гематоэнцефалического барьера [196, 197], что поддерживает представление о том, что отек головного мозга вызван не просто снижением осмолярности сыворотки.

Демографические факторы, ассоциированные с повышенным риском развития отека мозга, включают:

- молодой возраст [198];
- недавно выявленный СД [170, 198];
- большую длительность клинической симптоматики [199].

Подобные ассоциации риска могут быть отражением большей предрасположенности к развитию тяжелого ДКА. При эпидемиологических исследованиях было выявлено несколько возможных факторов риска развития отека мозга при диагностике или при терапии ДКА. Они включают:

- выраженную гиперкапнию при первичном осмотре после определения степени ацидоза [85, 183, 200];
- повышенный уровень мочевины при первичном обследовании [85, 183];
- тяжелый ацидоз при первичном обследовании [88, 201, 202];
- терапию бикарбонатом для коррекции ацидоза [85, 203];

- заметное раннее снижение эффективной осмолярности сыворотки [99, 202];
- затухающее повышение измеренного уровня натрия в сыворотке или раннее снижение натрия, скорректированного глюкозой, в ходе терапии [83–85, 202];
- большие объемы жидкости, назначаемые в первые 4 ч [88, 200, 202];
- инсулинотерапию в течение первого часа инфузионной терапии [88].

### **Признаки и симптомы отека головного мозга**

- Головные боли и замедление частоты сердечных сокращений.
- Изменения неврологического статуса (беспокойство, раздражительность, повышенная сонливость, недержание мочи).
- Специфические неврологические признаки (например, парезы черепно-мозговых нервов).
- Повышение АД.
- Снижение насыщения O<sub>2</sub>.

Клинически значимый отек мозга обычно развивается через 12 ч после начала терапии, но может быть до начала терапии [85, 174, 204–207] или редко развивается поздно, через 24–48 ч после начала терапии [85, 198, 208]. Симптомы и клинические признаки варьиабельны. Хотя слабая и средняя головная боль редко встречается при обращении (Гласер, частное общение), развитие сильной головной боли после лечения всегда вызывает беспокойство. Метод клинической диагностики основывается на оценке неврологического статуса у постели больного, как показано ниже [209]. Один диагностический критерий, два основных критерия или один основной и два вспомогательных критерия имеют чувствительность 92% и частоту ложноположительных результатов 4%. Признаки, появившиеся до начала лечения, должны рассматриваться в качестве диагностических критериев отека головного мозга.

### **Диагностические критерии**

- Анормальная моторная или вербальная реакция на боль.
- Декортикация или децеребрация.
- Парезы черепно-мозговых нервов (особенно III, IV и VI пары).
- Анормальные нейрогенные респираторные кривые (например, бормотание, тахипноэ, дыхание Чейна–Стокса, патологическое дыхание с удлиненным вдохом и укороченным выдохом).

### **Основные критерии**

- Нарушенное мышление/колебания сознания.
- Продолжающееся замедление частоты сердечных сокращений (снижение более чем на 20 в минуту), не связанное с улучшением показателей интраваскулярного объема или фазами сна.
- Недержание мочи, не соответствующее возрасту.

### **Вспомогательные критерии**

- Рвота.
- Головная боль.
- Летаргия или проблемы с пробуждением.
- Диастолическое давление более 90 мм рт.ст.
- Возраст менее 5 лет.

Рисунок с референсными значениями АД и частоты сердечных сокращений, которые варьируют в зависимости от роста, массы тела и пола, должен быть представлен на графике состояния пациента или у постели больного.

Появление несахарного диабета, проявляющееся в усиленном мочеиспускании с сопутствующим заметным увеличением концентрации натрия в сыворотке крови, отражающим утрату свободной воды в моче, является признаком вклинения головного мозга, вызывающего нарушение притока крови к гипофизу.

## **ЛЕЧЕНИЕ ОТЕКА ГОЛОВНОГО МОЗГА**

- Начинают терапию, как только возникнут подозрения на развитие осложнений.
- Уменьшают скорость введения жидкостей на треть.
- Назначают маннитол в дозе 0,5–1,0 г/кг внутривенно в течение 10–15 мин и повторяют назначение, если нет ответной реакции в период времени от 30 мин до 2 ч [210–212].
- Гипертонический солевой раствор (3%) в дозе 2,5–5,0 мл/кг в течение 10–15 мин может быть альтернативой маннитолу, если нет первичной ответной реакции на маннитол [213, 214].
  - Недавнее 11-летнее ретроспективное когортное исследование показало, что гипертонический солевой раствор заменили маннитолом в качестве наиболее распространенного гиперосмолярного агента во многих медицинских центрах США. Несмотря на то что требуются дальнейшие исследования, существующие данные указывают, что у гипертонического солевого раствора нет преимуществ перед маннитолом и что он может быть связан с более высоким уровнем смертности [171].
- Гиперосмолярные агенты должны быть доступны у постели больного.
- Необходимо приподнять изголовье кровати до 30°.
- Интубация может быть необходима для пациентов с угрозой дыхательной недостаточности.

- После начала терапии отека головного мозга рекомендуют компьютерную томографию, как и в случае любых пациентов с энцефалопатией или острым очаговым неврологическим дефицитом. Основной вопрос состоит в том, есть ли у пациента нарушения, требующие срочной нейрохирургической операции (например, внутричерепное кровоотечение), или угнетение свертывания (например, цереброваскулярный тромбоз) [177, 215–217].

## ГИПЕРГЛИКЕМИЧЕСКИЙ ГИПЕРОСМОЛЯРНЫЙ СТАТУС

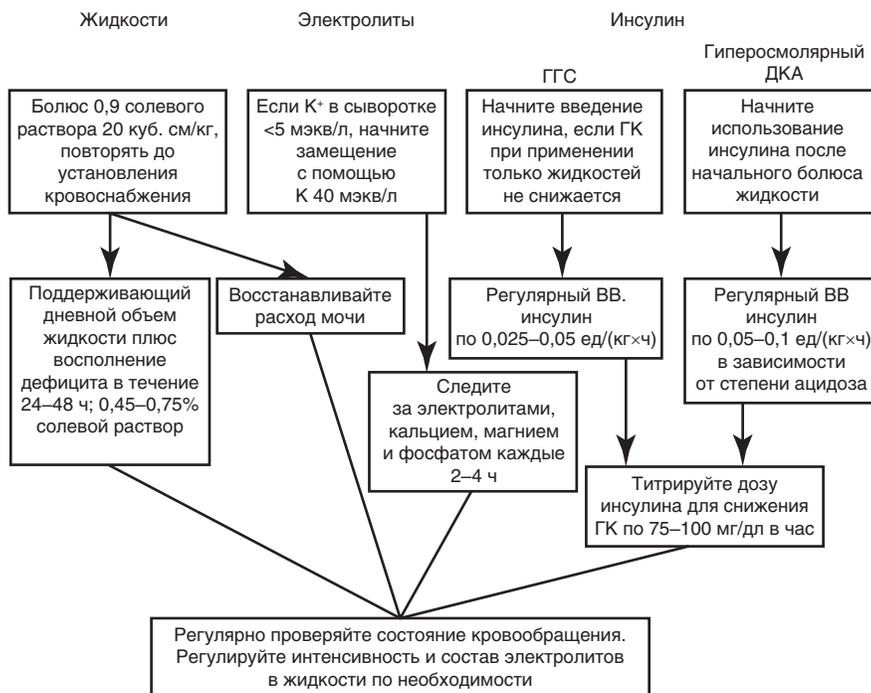
Этот синдром характеризуется крайним повышением уровня ГК и гиперосмолярностью без значимого кетоза [32]. Хотя распространенность ГГС увеличивается [27, 28, 218], у детей он встречается заметно реже, чем ДКА. В отличие от обычных симптомов ДКА (гипервентиляции, рвоты и боли в животе), которые чаще всего приводят детей к врачу, постепенно повышающаяся полиурия и полидипсия при ГГС могут пройти незамеченными в силу глубокой дегидратации и потери электролитов.

У взрослых потеря жидкости при ГГС оценивается как превышающая ДКА в 2 раза; более того, ожирение и гиперосмолярность могут затруднить клиническую оценку дегидратации. Несмотря на сильное уменьшение объема и потери электролитов, гипертоничность поддерживает внутрисосудистый объем, и признаки дегидратации могут быть менее заметными. Во время терапии снижение осмолярности сыворотки крови (в результате усиленной глюкозурии и поглощения глюкозы с помощью инсулина) приводит к выведению воды из внутрисосудистого пространства, снижению внутрисосудистого объема. Осмотический диурез может продолжаться часами у пациентов с чрезвычайно повышенной концентрацией глюкозы в плазме. На начальных этапах лечения потеря жидкости с мочой может быть значительной. Поскольку внутрисосудистый объем быстро снижается во время лечения пациентов с ГГС, требуется более агрессивное замещение внутрисосудистого объема (по сравнению с лечением детей с ДКА), чтобы избежать сосудистого коллапса.

## ЛЕЧЕНИЕ ГИПЕРГЛИКЕМИЧЕСКОГО ГИПЕРОСМОЛЯРНОГО СТАТУСА

Данные проспективных исследований лечения ГГС у детей и подростков отсутствуют. Рекомендации, приведенные ниже, основаны на обширном опыте лечения взрослых и на определении различий между ГГС и ДКА [32] (см. схему 11.3). Пациенты должны быть помещены в

отделение интенсивной терапии или другое соответствующее помещение, где присутствует экспертный медицинский и сопровождающий персонал, а также лабораторные службы.



**Схема 11.3.** Лечение гипергликемического гиперосмолярного статуса (адаптировано из: Цайтлер и др. [32])

## ЖИДКОСТНАЯ ТЕРАПИЯ

Цель начальной жидкостной терапии заключается в расширении внутри- и внесосудистого объема и восстановлении нормальной почечной перфузии. Скорость возмещения жидкости должна быть выше, чем в случае ДКА.

- Начальный болюс изотонического солевого раствора натрия хлорида (0,9% NaCl) должен быть  $\geq 20$  мл/кг. Следует предполагать дефицит жидкости, составляющий приблизительно 12–15% массы тела. Для восстановления периферической перфузии при необходимости следует давать дополнительные болюсы.

- Далее следует применить 0,45–0,75% NaCl, чтобы возместить дефицит в течение 24–48 ч.
- Целью является постепенное снижение концентрации натрия в сыворотке и осмолярности.
- Следует регулярно измерять концентрацию натрия в сыворотке.
- Далее в соответствии с результатами следует корректировать концентрацию натрия в жидкостях. Смертность была ассоциирована с отсутствием снижения скорректированной концентрации натрия в сыворотке во время лечения, что может быть поводом для начала гемодиализа. Гемодиализ привел к 80% уровню выживаемости по сравнению с 20% при перитонеальном диализе [28].
  - Хотя данные, указывающие на оптимальную скорость снижения натрия в сыворотке, отсутствуют, 0,5 ммоль/л в час рекомендуется при гипернатриемической дегидратации [219]. Только с помощью адекватной регидратации (т.е. до начала инсулиновой терапии) концентрация глюкозы в сыворотке снижается на 75–100 мг% (4,1–5,5 ммоль/л) в час [220, 221].
  - Более быстрое снижение концентрации уровня ГК типично для первых часов лечения, когда расширение объема сосудов ведет к улучшению кровоснабжения почек. Если быстрое снижение уровня ГК продолжается (>90 мг/дл, или 5 ммоль/л в час) после нескольких часов, необходимо рассмотреть возможность добавления 2,5–5% декстрозы (Глюкозы\*) к регидратационной жидкости. Отсутствие ожидаемого снижения глюкозы в плазме должно быть сигналом к повторному осмотру и оценке почечных функций.
  - В отличие от лечения ДКА, рекомендуется возмещать то, что утрачивается с мочеиспусканием [120]. Типичная концентрация натрия в моче во время осмотического диуреза составляет примерно 0,45% солевого раствора; однако, если есть сомнения в адекватности объема циркулирующей крови, утраты с мочеиспусканием могут возмещаться жидкостью с более высокой концентрацией натрия.

## ИНСУЛИНОВАЯ ТЕРАПИЯ

В то время как недостаточная перфузия тканей при ГГС обычно вызывает лактоацидоз, кетоз обычно минимален. Раннее применение инсулина при ГГС не требуется. Одна только жидкость уже приводит к заметному снижению концентрации глюкозы в сыворотке благодаря растворению, улучшению перфузии почек, ведущей к глюкозурии

и повышению поглощения глюкозы при улучшенной циркуляции. Осмотическое давление, которое глюкоза создает в сосудистом пространстве, поддерживает объем крови. Быстрое снижение концентрации глюкозы в сыворотке и осмолярности после применения инсулина может привести к осложнению циркуляции и тромбозу, кроме тех случаев, когда в достаточной мере восполняется жидкость. У пациентов с ГГС также наблюдается крайний дефицит калия. Быстрый переход калия во внутриклеточное пространство с помощью инсулина может вызвать аритмию.

- Инсулиновую терапию следует начать, когда концентрация глюкозы в сыворотке перестанет снижаться со скоростью минимум 50 мг% (3 ммоль/л) в час при применении только жидкости.
- В случае пациентов с более тяжелым кетозом и ацидозом инсулинотерапию следует начать раньше.
- Можно начать с непрерывного применения дозы 0,025–0,05 ЕД/кг в час, титруя дозировку для достижения снижения концентрации глюкозы в сыворотке в 50–75 мг% (3–4 ммоль/л) в час.
  - Инсулиновые болюсы не рекомендуются.

## ЭЛЕКТРОЛИТЫ

В целом дефицит калия, фосфата и магния при ГГС выше, чем при ДКА.

- Замещение калия (40 ммоль/л замещающей жидкости) следует начать, как только концентрация калия в сыворотке и почечные функции придут в норму.
  - После начала инсулинотерапии могут потребоваться более высокие дозы калия.
  - Концентрация калия в сыворотке должна измеряться каждые 2–3 ч одновременно с проведением мониторинга электрокардиограммы.
  - Если у пациента наблюдается гипокалиемия, может потребоваться почасовое измерение калия.
- Терапия бикарбонатом не рекомендуется: он повышает риск гипокалиемии и может плохо повлиять на поступление кислорода в ткани.
- Тяжелая гипофосфатемия может привести к острому некрозу скелетных мышц, гемолитической уремии, мышечной слабости и параличу. Хотя применение фосфата ассоциировано с гипокалиемией, назначение внутривенного раствора, содержащего смесь фосфата калия и другой подходящей соли калия (хлорида или аце-

- тата) в соотношении 50:50, обычно позволяет в достаточной мере возместить фосфат, избегая при этом гипокалиемию.
- Концентрацию фосфата в сыворотке следует измерять каждые 3–4 ч.
  - Пациенты с ГГС часто страдают тяжелым дефицитом магния, но отсутствуют данные, подтверждающие пользу заместительной терапии.
    - Замещение магния можно рассмотреть у некоторых пациентов, которые испытывают тяжелую гипомагниемию и гипокальциемию в процессе терапии. Рекомендуемая доза составляет 25–50 мг/кг 3–4 введения каждые 4–6 ч, с максимальной скоростью введения 150 мг/мин и 2 г/ч.

### ОСЛОЖНЕНИЯ

- Венозный тромбоз, связанный с использованием центрального венозного катетера, является распространенным риском при ГГС [69]. Профилактическое использование низкой дозы гепарина предлагалось для взрослых, но данные об успешности этой практики отсутствуют. Лечение гепарином следует назначать детям, которые нуждаются в центральном венозном катетере для физиологического мониторинга или венозного доступа и остаются в неподвижности в течение 24–48 ч [32]. Центральный венозный катетер не должен использоваться для введения инсулина, поскольку обширная мертвая зона может привести к непостоянному поступлению инсулина.
- Острый некроз скелетных мышц происходит у детей с ГГС, приводя к острой почечной недостаточности, тяжелой гиперкалиемии, гипокальциемии и опуханию мышц и вызывая синдром сдавливания [222]. Классическая триада симптомов рабдомиолиза включает миалгию, слабость и темную мочу; для своевременного определения рекомендуется мониторинг концентрации креатинкиназы каждые 2–3 ч.
- По неизвестным причинам у нескольких детей с ГГС наблюдались клинические проявления, соответствующие злокачественной гипертермии, связанной с высоким уровнем смертности [26, 223–225]. Пациентам, у которых наблюдается лихорадка в сочетании с повышенной концентрацией креатинкиназы, можно назначить дантролен, который снижает высвобождение кальция из саркоплазматического ретикулума и стабилизирует метаболизм кальция внутри мышечных клеток. Тем не менее из трех пациентов, получивших лечение дантоленом, выжил только один [223, 225].

- Измененное состояние сознания часто встречается у взрослых, когда осмолярность сыворотки превышает 220 миллиосмоль/кг, но отек головного мозга встречается редко [28]. Из 98 случаев ГГС, описанных в литературе по состоянию на 2010 г., включая 32 смертельных, был только один случай отека головного мозга (Розенблум, частная корреспонденция). Снижение ментального статуса, после того как гиперосмолярность улучшается в результате лечения, является редкостью и требует внимательного исследования.

## СМЕШАННЫЕ ДКА И ГГС

При лечении следует принять во внимание возможные осложнения и ДКА, и ГГС. Следует проводить тщательный мониторинг ментального статуса, регулярную оценку циркуляторного статуса и жидкостного баланса для определения направления терапии. Для поддержания адекватного объема циркулирующей крови скорость введения жидкости и электролитов обычно превышает обычный случай ДКА. Для разрешения кетоза и предотвращения гепатического глюконеогенеза требуется инсулин, однако вливание инсулина следует отложить до тех пор, пока пациенту не будет введен первый болюс жидкости и не стабилизируется циркуляция. Следует тщательно следить за концентрациями калия и фосфата в сыворотке в соответствии с описанным выше в отношении ГГС.

## ПРЕДОТВРАЩЕНИЕ РЕЦИДИВОВ ДИАБЕТИЧЕСКОГО КЕТОАЦИДОЗА

Лечение эпизода ДКА не может считаться полным до того момента, пока не выявлена его причина и не сделана попытка ее устранения.

- В большинстве случаев основной причиной развития осложнения является непреднамеренный или преднамеренный пропуск инъекций инсулина.
- Наиболее частой причиной развития ДКА у больных, использующих инсулиновые помпы, является невозможность добавления дозы инсулина с помощью шприц-ручки или инсулинового шприца, когда отмечаются гипергликемия и гиперкетонемия или появляется кетонурия.
- Определение концентрации ВОНВ в крови в домашних условиях, по сравнению с определением кетонов в моче, снижает частоту госпитализации в связи с СД (визиты в отделения неотложной помощи и госпитализации) вследствие раннего выявления и тера-

- пии кетоза [146]. Определение ВОНВ в крови может иметь большее значение для профилактики ДКА у пациентов, использующих помповую терапию, так как прекращение поступления инсулина быстро приводит к кетозу.
- Отмечается диссоциация между кетонами мочи (натрия нитропруссид позволяет определить только АсАс и ацетон) и сывороточной концентрацией ВОНВ в крови, которая может быть увеличена до показателей, соответствующих ДКА, когда тест на кетоны мочи дает отрицательный результат или показывает следовую реакцию или небольшую кетонурию [227].
  - Обычно бывает важная психосоциальная причина пропуска инсулиновых инъекций.
    - Попытка снизить массу тела у девочек-подростков с нарушениями пищевого поведения.
    - Попытка избежать непереносимой и тяжелой ситуации дома.
    - Клиническая депрессия или другая причина невозможности для пациента управлять своим СД без помощи.
  - Психиатрический социальный работник или клинический психолог должны проводить консультации для выявления психосоциальных причин, вносящих вклад в развитие ДКА.
  - Инфекция редко является причиной ДКА, если пациент и его семья прошли курс обучения ведению СД и находятся под динамическим наблюдением команды специалистов-диабетологов с 24-часовой телефонной линией помощи [228–230].
  - Можно избежать пропуска инсулиновых инъекций при использовании схем по обеспечению обучения, психосоциальных оценок и терапии в сочетании с контролем инсулинотерапии со стороны взрослых [231].
    - Родители и дети должны научиться распознавать и лечить кетоз и развивающийся ДКА с использованием дополнительного введения инсулинов ультракороткого и короткого действия и приема внутрь жидкостей.
    - У семей пациентов должен быть доступ к 24-часовой телефонной линии помощи для неотложных советов и терапии [228].
    - Когда взрослый участвует в инсулинотерапии, частота повторных эпизодов ДКА снижается в 10 раз [231].

## КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Foster DW, McGarry JD. The metabolic derangements and treatment of diabetic ketoacidosis. *N Engl J Med* 1983; 309: 159–169.
2. Kitabchi AE, Umpierrez GE, Murphy MB, Kreisberg RA. Hyperglycemic crises in adult patients with diabetes: a consensus statement from the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2006; 29: 2739–2748.
3. Hanas R, Lindgren F, Lindblad B. A2-year national population study of pediatric ketoacidosis in Sweden: predisposing conditions and insulin pump use. *Pediatr Diabetes* 2009; 10: 33–37.
4. Cox K, Cocchi MN, Saliccioli JD, Carney E, Howell M, Donnino MW. Prevalence and significance of lactic acidosis in diabetic ketoacidosis. *J Crit Care* 2012; 27: 132–137.
5. Deeter KH, Roberts JS, Bradford H et al. Hypertension despite dehydration during severe pediatric diabetic ketoacidosis. *Pediatr Diabetes* 2011; 12 (4 Pt 1): 295–301.
6. McDonnell CM, Pedreira CC, Vadamalayan B, Cameron FJ, Werther GA. Diabetic ketoacidosis, hyperosmolality and hyponatremia: are highcarbohydrate drinks worsening initial presentation? *Pediatr Diabetes* 2005; 6: 90–94.
7. Carlotti AP, St George-Hyslop C, Guerguerian AM, Bohn D, Kamel KS, Halperin M. Occult risk factor for the development of cerebral edema in children with diabetic ketoacidosis: possible role for stomach emptying. *Pediatr Diabetes* 2009; 10: 522–533.
8. Atchley D, Loeb R, Richards D Jr, Benedict E, Driscoll M. On diabetic ketoacidosis: a detailed study of electrolyte balances following the withdrawal and reestablishment of insulin therapy. *J Clin Invest* 1933; 12: 297–326.
9. Nabarro J, Spencer A, Stowers J. Metabolic studies in severe diabetic ketosis. *Q J Med* 1952; 82: 225–248.
10. Butler A, Talbot N, Burnett C, Stanbury J, MacLachlan E. Metabolic studies in diabetic coma. *Trans Assoc Am Physicians* 1947; 60: 102–109.
11. Danowski T, Peters J, Rathbun J, Quashnock J, Greenman L. Studies in diabetic acidosis and coma, with particular emphasis on the retention of administered potassium. *J Clin Invest* 1949; 28: 1–9.
12. Darrow D, Pratt E. Retention of water and electrolyte during recovery in a patient with diabetic acidosis. *J Pediatr* 1952; 41: 688–696.
13. Holliday MA, Segar WE. The maintenance need for water in parenteral fluid therapy. *Pediatrics* 1957; 19: 823–832.
14. Friedman AL. Pediatric hydration therapy: historical review and a new approach. *Kidney Int* 2005; 67: 380–388.
15. Hendricks K, Duggan C (Eds). *Manual of Pediatric Nutrition*. 4th edn. Hamilton: BC Decker, 2005.
16. Darrow DC. The physiologic basis for estimating requirements for parenteral fluids. *Pediatr Clin North Am* 1959; 6: 29–41.
17. Dunger DB, Sperling MA, Acerini CL et al. ESPE/LWPES consensus statement on diabetic ketoacidosis in children and adolescents. *Arch Dis Child* 2004; 89: 188–194.

18. Sheikh-Ali M, Karon BS, Basu A et al. Can serum beta-hydroxybutyrate be used to diagnose diabetic ketoacidosis? *Diabetes Care* 2008; 31: 643–647.
19. Burge MR, Hardy KJ, Schade DS. Short-term fasting is a mechanism for the development of euglycemic ketoacidosis during periods of insulin deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 1993; 76: 1192–1198.
20. Pinkey JH, Bingley PJ, Sawtell PA, Dunger DB, Gale EA. Presentation and progress of childhood diabetes mellitus: a prospective population-based study. The Bart's-Oxford Study Group. *Diabetologia* 1994; 37: 70–74.
21. Fazeli Farsani S, van der Aa MP, van der Vorst MM, Knibbe CA, de Boer A. Global trends in the incidence and prevalence of type 2 diabetes in children and adolescents: a systematic review and evaluation of methodological approaches. *Diabetologia* 2013; 56: 1471–1488.
22. American Diabetes Association. Type 2 diabetes in children and adolescents. (Consensus statement). *Diabetes Care* 2000; 23: 381–389.
23. Rewers A, Klingensmith G, Davis C et al. Presence of diabetic ketoacidosis at diagnosis of diabetes mellitus in youth: the Search for Diabetes in Youth Study. *Pediatrics* 2008; 121: e1258–e1266.
24. Gungor N, Hannon T, Libman I, Bacha F, Arslanian S. Type 2 diabetes mellitus in youth: the complete picture to date. *Pediatr Clin North Am* 2005; 52: 1579–1609.
25. Chase HP, Garg SK, Jelley DH. Diabetic ketoacidosis in children and the role of outpatient management. *Pediatr Rev* 1990; 11: 297–304.
26. Morales AE, Rosenbloom AL. Death caused by hyperglycemic hyperosmolar state at the onset of type 2 diabetes. *J Pediatr* 2004; 144: 270–273.
27. Canarie MF, Bogue CW, Banasiak KJ, Weinzimer SA, Tamborlane WV. Decompensated hyperglycemic hyperosmolarity without significant ketoacidosis in the adolescent and young adult population. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2007; 20: 1115–1124.
28. Rosenbloom AL. Hyperglycemic hyperosmolar state: an emerging pediatric problem. *J Pediatr* 2010; 156: 180–184.
29. Bagdure D, Rewers A, Campagna E, Sills MR. Epidemiology of hyperglycemic hyperosmolar syndrome in children hospitalized in USA. *Pediatr Diabetes* 2013; 14: 18–24.
30. Temple IK, Shield JP. 6q24 transient neonatal diabetes. *Rev Endocr Metab Disord* 2010; 11: 199–204.
31. Kitabchi AE, Nyenwe EA. Hyperglycemic crises in diabetes mellitus: diabetic ketoacidosis and hyperglycemic hyperosmolar state. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2006; 35: 725–751.
32. Zeitler P, Haqq A, Rosenbloom A, Glaser N. Hyperglycemic hyperosmolar syndrome in children: pathophysiological considerations and suggested guidelines for treatment. *J Pediatr* 2011; 158: 9–14 e11–12.
33. Levy-Marchal C, Papoz L, de Beaufort C et al. Clinical and laboratory features of type 1 diabetic children at the time of diagnosis. *Diabet Med* 1992; 9: 279–284.
34. Komulainen J, Lounamaa R, Knip M, Kaprio EA, Akerblom HK. Ketoacidosis at the diagnosis of type 1 (insulin dependent) diabetes mellitus is related to poor residual beta cell function. Childhood Diabetes Finland Study Group. *Arch Dis Child* 1996; 75: 410–415.

35. Levy-Marchal C, Patterson CC, Green A. Geographical variation of presentation at diagnosis of type I diabetes in children: the EURODIAB study. *European and Diabetes. Diabetologia* 2001; 44 (Suppl 3): B75–B80.

36. Hanas R, Lindgren F, Lindblad B. Diabetic ketoacidosis and cerebral oedema in Sweden, a 2-year paediatric population study. *Diabet Med* 2007; 24: 1080–1085.

37. Rodacki M, Pereira JR, Nabuco de Oliveira AM et al. Ethnicity and young age influence the frequency of diabetic ketoacidosis at the onset of type 1 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 2007; 78: 259–262.

38. Usher-Smith JA, Thompson M, Ercole A, Walter FM. Variation between countries in the frequency of diabetic ketoacidosis at first presentation of type 1 diabetes in children: a systematic review. *Diabetologia* 2012; 55: 2878–2894.

39. Quinn M, Fleischman A, Rosner B, Nigrin DJ, Wolfsdorf JI. Characteristics at diagnosis of type 1 diabetes in children younger than 6 years. *J Pediatr* 2006; 148: 366–371.

40. Bui H, To T, Stein R, Fung K, Daneman D. Is diabetic ketoacidosis at disease onset a result of missed diagnosis? *J Pediatr* 2010; 156: 472–477.

41. Szybowska A, Skorka A. The risk factors of ketoacidosis in children with newly diagnosed type 1 diabetes mellitus. *Pediatr Diabetes* 2011; 12 (4 Pt 1): 302–306.

42. Komulainen J, Kulmala P, Savola K et al. Clinical, autoimmune, and genetic characteristics of very young children with type 1 diabetes. Childhood Diabetes in Finland (DiMe) Study Group. *Diabetes Care* 1999; 22: 1950–1955.

43. Usher-Smith JA, Thompson MJ, Sharp SJ, Walter FM. Factors associated with the presence of diabetic ketoacidosis at diagnosis of diabetes in children and young adults: a systematic review. *BMJ* 2011; 343: d4092.

44. Rosilio M, Cotton JB, Wieliczko MC et al. Factors associated with glycaemic control. A cross-sectional nationwide study in 2,579 French children with type 1 diabetes. The French Pediatric Diabetes Group [see comments]. *Diabetes Care* 1998; 21: 1146–1153.

45. Smith CP, Firth D, Bennett S, Howard C, Chisholm P. Ketoacidosis occurring in newly diagnosed and established diabetic children. *Acta Paediatr* 1998; 87: 537–541.

46. Morris AD, Boyle DI, McMahon AD, Greene SA, MacDonald TM, Newton RW. Adherence to insulin treatment, glycaemic control, and ketoacidosis in insulin-dependent diabetes mellitus. The DARTS/MEMO Collaboration. *Diabetes Audit and Research in Tayside Scotland. Medicines Monitoring Unit. Lancet* 1997; 350: 1505–1510.

47. Rewers A, Chase HP, Mackenzie T et al. Predictors of acute complications in children with type 1 diabetes. *JAMA* 2002; 287: 2511–2518.

48. Cengiz E, Xing D, Wong JC et al. Severe hypoglycemia and diabetic ketoacidosis among youth with type 1 diabetes in the T1D Exchange clinic registry. *Pediatr Diabetes* 2013; 14: 447–454.

49. Cope JU, Morrison AE, Samuels-Reid J. Adolescent use of insulin and patient-controlled analgesia pump technology: a 10-year Food and Drug Administration retrospective study of adverse events. *Pediatrics* 2008; 121: e1133–e1138.

50. Kleinman ME, Chameides L, Schexnayder SM et al. Pediatric advanced life support: 2010 American Heart Association Guidelines for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. *Pediatrics* 2010; 126: e1361–e1399.

51. Kleinman ME, de Caen AR, Chameides L et al. Pediatric basic and advanced life support: 2010 International Consensus on Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care Science with Treatment Recommendations. *Pediatrics* 2010; 126: e1261–e1318.

52. Wiggam MI, O’Kane MJ, Harper R et al. Treatment of diabetic ketoacidosis using normalization of blood 3-hydroxybutyrate concentration as the endpoint of emergency management. A randomized controlled study. *Diabetes Care* 1997; 20: 1347–1352.

53. Vanelli M, Chiari G, Capuano C, Iovane B, Bernardini A, Giacalone T. The direct measurement of 3-beta-hydroxy butyrate enhances the management of diabetic ketoacidosis in children and reduces time and costs of treatment. *Diabetes Nutr Metab* 2003; 16 (5–6): 312–316.

54. Ham MR, Okada P, White PC. Bedside ketone determination in diabetic children with hyperglycemia and ketosis in the acute care setting. *Pediatr Diabetes* 2004; 5: 39–43.

55. Rewers A, McFann K, Chase HP. Bedside monitoring of blood beta-hydroxybutyrate levels in the management of diabetic ketoacidosis in children. *Diabetes Technol Ther* 2006; 8: 671–676.

56. Prisco F, Picardi A, Iafusco D et al. Blood ketone bodies in patients with recent-onset type 1 diabetes (a multicenter study). *Pediatr Diabetes* 2006; 7: 223–228.

57. Noyes KJ, Crofton P, Bath LE et al. Hydroxybutyrate near-patient testing to evaluate a new end-point for intravenous insulin therapy in the treatment of diabetic ketoacidosis in children. *Pediatr Diabetes* 2007; 8: 150–156.

58. Klocker AA, Phelan H, Twigg SM, Craig ME. Blood beta-hydroxybutyrate vs. urine acetoacetate testing for the prevention and management of ketoacidosis in Type 1 diabetes: a systematic review. *Diabet Med* 2013; 30: 818–824.

59. Koves IH, Neutze J, Donath S et al. The accuracy of clinical assessment of dehydration during diabetic ketoacidosis in childhood. *Diabetes Care* 2004; 27: 2485–2487.

60. Sottosanti M, Morrison GC, Singh RN et al. Dehydration in children with diabetic ketoacidosis: a prospective study. *Arch Dis Child* 2012; 97: 96–100.

61. Ugale J, Mata A, Meert KL, Sarnaik AP. Measured degree of dehydration in children and adolescents with type 1 diabetic ketoacidosis. *Pediatr Crit Care Med* 2012; 13: e103–e107.

62. Steiner MJ, DeWalt DA, Byerley JS. Is this child dehydrated? *JAMA* 2004; 291: 2746–2754.

63. Teasdale G, Jennett B. Assessment of coma and impaired consciousness. A practical scale *Lancet* 1974; 2: 81–84.

64. Flood RG, Chiang VW. Rate and prediction of infection in children with diabetic ketoacidosis. *Am J Emerg Med* 2001; 19: 270–273.

65. Malone JJ, Brodsky SJ. The value of electrocardiogram monitoring in diabetic ketoacidosis. *Diabetes Care* 1980; 3: 543–547.

66. Soler NG, Bennett MA, Fitzgerald MG, Malins JM. Electrocardiogram as a guide to potassium replacement in diabetic ketoacidosis. *Diabetes* 1974; 23: 610–615.

67. Tasker RC, Lutman D, Peters MJ. Hyperventilation in severe diabetic ketoacidosis. *Pediatr Crit Care Med* 2005; 6: 405–411.
68. Davids MR, Edoute Y, Stock S, Halperin ML. Severe degree of hyperglycaemia: insights from integrative physiology. *QJM* 2002; 95: 113–124.
69. Gutierrez JA, Bagatell R, Samson MP, Theodorou AA, Berg RA. Femoral central venous catheter-associated deep venous thrombosis in children with diabetic ketoacidosis. *Crit Care Med* 2003; 31: 80–83.
70. Worly JM, Fortenberry JD, Hansen I, Chambliss CR, Stockwell J. Deep venous thrombosis in children with diabetic ketoacidosis and femoral central venous catheters. *Pediatrics* 2004; 113 (1 Pt 1): e57–e60.
71. Monroe KW, King W, Atchison JA. Use of PRISM scores in triage of pediatric patients with diabetic ketoacidosis. *Am J Manag Care* 1997; 3: 253–258.
72. Bonadio WA, Gutzzeit MF, Losek JD, Smith DS. Outpatient management of diabetic ketoacidosis. *Am J Dis Child* 1988; 142: 448–450.
73. Linares MY, Schunk JE, Lindsay R. Laboratory presentation in diabetic ketoacidosis and duration of therapy. *Pediatr Emerg Care* 1996; 12: 347–351.
74. Yu HY, Agus M, Kellogg MD. Clinical utility of Abbott Precision Xceed Pro(R) ketone meter in diabetic patients. *Pediatr Diabetes* 2011; 12: 649–655.
75. Lutfi R, Huang J, Wong HR. Plasmapheresis to treat hypertriglyceridemia in a child with diabetic ketoacidosis and pancreatitis. *Pediatrics* 2012; 129: e195–e198.
76. Halperin ML, Goldstein MB. Fluid, electrolyte, and acid–base physiology. 3rd edn. Philadelphia: Saunders, 1999.
77. Love AH, Phillips RA. Measurement of dehydration in cholera. *J Infect Dis* 1969; 119: 39–42.
78. Harris GD, Fiordalisi I. Physiologic management of diabetic ketoacidemia. A 5-year prospective pediatric experience in 231 episodes. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1994; 148: 1046–1052.
79. Napolova O, Urbach S, Davids MR, Halperin ML. Assessing the degree of extracellular fluid volume contraction in a patient with a severe degree of hyperglycaemia. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18: 2674–2677.
80. Halperin ML, Maccari C, Kamel KS, Carlotti AP, Bohn D. Strategies to diminish the danger of cerebral edema in a pediatric patient presenting with diabetic ketoacidosis. *Pediatr Diabetes* 2006; 7: 191–195.
81. Katz MA. Hyperglycemia-induced hyponatremia – calculation of expected serum sodium depression. *N Engl J Med* 1973; 289: 843–844.
82. Hillier TA, Abbott RD, Barrett EJ. Hyponatremia: evaluating the correction factor for hyperglycemia. *Am J Med* 1999; 106: 399–403.
83. Harris GD, Fiordalisi I, Harris WL, Mosovich LL, Finberg L. Minimizing the risk of brain herniation during treatment of diabetic ketoacidemia: a retrospective and prospective study. *J Pediatr* 1990; 117: 22–31.
84. Hale PM, Rezvani I, Braunstein AW, Lipman TH, Martinez N, Garibaldi L. Factors predicting cerebral edema in young children with diabetic ketoacidosis and new onset type I diabetes. *Acta Paediatr* 1997; 86: 626–631.

85. Glaser N, Barnett P, McCaslin I et al. Risk factors for cerebral edema in children with diabetic ketoacidosis. The Pediatric Emergency Medicine Collaborative Research Committee of the American Academy of Pediatrics. *N Engl J Med* 2001; 344: 264–269.
86. Brown TB. Cerebral oedema in childhood diabetic ketoacidosis: is treatment a factor? *Emerg Med J* 2004; 21: 141–144.
87. Glaser NS, Ghetti S, Casper TC, Dean JM, Kuppermann N. Pediatric diabetic ketoacidosis, fluid therapy, and cerebral injury: the design of a factorial randomized controlled trial. *Pediatr Diabetes* 2013; 14: 435–446.
88. Edge JA, Jakes RW, Roy Y et al. The UK case–control study of cerebral oedema complicating diabetic ketoacidosis in children. *Diabetologia* 2006; 49: 2002–2009.
89. Dunger DB, Sperling MA, Acerini CL et al. European Society for Paediatric Endocrinology/Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society consensus statement on diabetic ketoacidosis in children and adolescents. *Pediatrics* 2004; 113: e133–e140.
90. Adroque HJ, Barrero J, Eknoyan G. Salutary effects of modest fluid replacement in the treatment of adults with diabetic ketoacidosis. Use in patients without extreme volume deficit. *JAMA* 1989; 262: 2108–2113.
91. Mel JM, Werther GA. Incidence and outcome of diabetic cerebral oedema in childhood: are there predictors? *J Paediatr Child Health* 1995; 31: 17–20.
92. Wagner A, Risse A, Brill HL et al. Therapy of severe diabetic ketoacidosis. Zero-mortality under very-lowdose insulin application. *Diabetes Care* 1999; 22: 674–677.
93. Toledo JD, Modesto V, Peinador M et al. Sodium concentration in rehydration fluids for children with ketoacidotic diabetes: effect on serum sodium concentration. *J Pediatr* 2009; 154: 895–900.
94. Rother KI, Schwenk WF 2nd. Effect of rehydration fluid with 75 mmol/L of sodium on serum sodium concentration and serum osmolality in young patients with diabetic ketoacidosis. *Mayo Clin Proc* 1994; 69: 1149–1153.
95. Felner EI, White PC. Improving management of diabetic ketoacidosis in children. *Pediatrics* 2001; 108: 735–740.
96. Basnet S, Venepalli PK, Andoh J, Verhulst S, Koirala J. Effect of normal saline and half normal saline on serum electrolytes during recovery phase of diabetic ketoacidosis. *J Intensive Care Med* 2014; 29: 38–42.
97. Fiordalisi I, Novotny WE, Holbert D, Finberg L, Harris GD. An 18-yr prospective study of pediatric diabetic ketoacidosis: an approach to minimizing the risk of brain herniation during treatment. *Pediatr Diabetes* 2007; 8: 142–149.
98. White PC, Dickson BA. Low morbidity and mortality in children with diabetic ketoacidosis treated with isotonic fluids. *J Pediatr* 2013; 163: 761–766.
99. Hoorn EJ, Carlotti AP, Costa LA et al. Preventing a drop in effective plasma osmolality to minimize the likelihood of cerebral edema during treatment of children with diabetic ketoacidosis. *J Pediatr* 2007; 150: 467–473.
100. Duck SC, Wyatt DT. Factors associated with brain herniation in the treatment of diabetic ketoacidosis. *J Pediatr* 1988; 113: 10–14.
101. Adroque HJ, Wilson H, Boyd AE 3rd, Suki WN, Eknoyan G. Plasma acid–base patterns in diabetic ketoacidosis. *N Engl J Med* 1982; 307: 1603–1610.

102. Adrogue HJ, Eknoyan G, Suki WK. Diabetic ketoacidosis: role of the kidney in the acid–base homeostasis re-evaluated. *Kidney Int* 1984; 25: 591–598.

103. Taylor D, Durward A, Tibby SM et al. The influence of hyperchloraemia on acid base interpretation in diabetic ketoacidosis. *Intensive Care Med* 2006; 32: 295–301.

104. Durward A, Skellett S, Mayer A, Taylor D, Tibby SM, Murdoch IA. The value of the chloride: sodium ratio in differentiating the aetiology of metabolic acidosis. *Intensive Care Med* 2001; 27: 828–835.

105. Oh MS, Carroll HJ, Goldstein DA, Fein IA. Hyperchloremic acidosis during the recovery phase of diabetic ketosis. *Ann Intern Med* 1978; 89: 925–927.

106. Oh MS, Banerji MA, Carroll HJ. The mechanism of hyperchloremic acidosis during the recovery phase of diabetic ketoacidosis. *Diabetes* 1981; 30: 310–313.

107. Oh MS, Carroll HJ, Uribarri J. Mechanism of normochloremic and hyperchloremic acidosis in diabetic ketoacidosis. *Nephron* 1990; 54: 1–6.

108. Chua HR, Venkatesh B, Stachowski E et al. Plasma-Lyte 148 vs 0.9% saline for fluid resuscitation in diabetic ketoacidosis. *J Crit Care* 2012; 27: 138–145.

109. Waldhausl W, Kleinberger G, Korn A, Dudczak R, Bratusch-Marrain P, Nowotny P. Severe hyperglycemia: effects of rehydration on endocrine derangements and blood glucose concentration. *Diabetes* 1979; 28: 577–584.

110. Owen OE, Licht JH, Sapir DG. Renal function and effects of partial rehydration during diabetic ketoacidosis. *Diabetes* 1981; 30: 510–518.

111. Luzi L, Barrett EJ, Groop LC, Ferrannini E, DeFronzo RA. Metabolic effects of low-dose insulin therapy on glucose metabolism in diabetic ketoacidosis. *Diabetes* 1988; 37: 1470–1477.

112. Kitabchi AE. Low-dose insulin therapy in diabetic ketoacidosis: fact or fiction? *Diabetes MetabRev* 1989; 5: 337–363.

113. Martin MM, Martin AA. Continuous low-dose infusion of insulin in the treatment of diabetic ketoacidosis in children. *J Pediatr* 1976; 89: 560–564.

114. Edwards GA, Kohaut EC, Wehring B, Hill LL. Effectiveness of low-dose continuous intravenous insulin infusion in diabetic ketoacidosis. A prospective comparative study. *J Pediatr* 1977; 91: 701–705.

115. Drop SL, Duval-Arnould JM, Gober AE, Hersh JH, McEnery PT, Knowles HC. Lowdose intravenous insulin infusion versus subcutaneous insulin injection: a controlled comparative study of diabetic ketoacidosis. *Pediatrics* 1977; 59: 733–738.

116. Lightner ES, Kappy MS, Revsin B. Low-dose intravenous insulin infusion in patients with diabetic ketoacidosis: biochemical effects in children. *Pediatrics* 1977; 60: 681–688.

117. Perkin RM, Marks JF. Low-dose continuous intravenous insulin infusion in childhood diabetic ketoacidosis. *Clin Pediatr (Phila)* 1979; 18: 540, 545–540, 548.

118. Kappy MS, Lightner ES. Low-dose intravenous insulin in the treatment of diabetic ketoacidosis. *Am J Dis Child* 1979; 133: 523–525.

119. Burghen GA, Etteldorf JN, Fisher JN, Kitabchi AQ. Comparison of high-dose and low-dose insulin by continuous intravenous infusion in the treatment of diabetic ketoacidosis in children. *Diabetes Care* 1980; 3: 15–20.

120. Kitabchi AE, Umpierrez GE, Fisher JN, Murphy MB, Stentz FB. Thirty years of personal experience in hyperglycemic crises: diabetic ketoacidosis and hyperglycemic hyperosmolar state. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: 1541–1552.

121. Lindsay R, Bolte RG. The use of an insulin bolus in low-dose insulin infusion for pediatric diabetic ketoacidosis. *Pediatr Emerg Care* 1989; 5: 77–79.
122. Van der Meulen JA, Klip A, Grinstein S. Possible mechanism for cerebral oedema in diabetic ketoacidosis. *Lancet* 1987; 2: 306–308.
123. Soler NG, Fitz Gerald MG, Wright AD, Malins JM. Comparative study of different insulin regimens in management of diabetic ketoacidosis. *Lancet* 1975; 2: 1221–1224.
124. Puttha R, Cooke D, Subbarayan A et al. Low dose (0.05 units/kg/h) is comparable with standard dose (0.1 units/kg/h) intravenous insulin infusion for the initial treatment of diabetic ketoacidosis in children with type 1 diabetes-an observational study. *Pediatr Diabetes* 2010; 11: 12–17.
125. Al Hanshi S, Shann F. Insulin infused at 0.05 versus 0.1 units/kg/hr in children admitted to intensive care with diabetic ketoacidosis. *Pediatr Crit CareMed* 2011; 12: 137–140.
126. Wang J, Barbry P, Maiyar AC et al. SGK integrates insulin and mineralocorticoid regulation of epithelial sodium transport. *Am J Physiol Renal Physiol* 2001; 280: F303–F313.
127. Tallini NY, Stoner LC. Amiloride-sensitive sodium current in everted Ambystoma initial collecting tubule: short-term insulin effects. *Am J Physiol Cell Physiol* 2002; 283: C1171–C1181.
128. McCormick JA, Bhalla V, Pao AC, Pearce D. SGK1: a rapid aldosterone-induced regulator of renal sodium reabsorption. *Physiology* 2005; 20: 134–139.
129. Tiwari S, Nordquist L, Halagappa VK, Ecelbarger CA. Trafficking of ENaC subunits in response to acute insulin in mouse kidney. *Am J Physiol Renal Physiol* 2007; 293: F178–F185.
130. Frindt G, Palmer LG. Effects of insulin on Na and K transporters in the rat CCD. *Am J Physiol Renal Physiol* 2012; 302: F1227–F1233.
131. Carlotti AP, St George-Hyslop C, Bohn D, Halperin ML. Hypokalemia during treatment of diabetic ketoacidosis: clinical evidence for an aldosterone-like action of insulin. *J Pediatr* 2013; 163: 207–212 e201.
132. Fisher JN, Shahshahani MN, Kitabchi AE. Diabetic ketoacidosis: low-dose insulin therapy by various routes. *N Engl J Med* 1977; 297: 238–241.
133. Sacks HS, Shahshahani M, Kitabchi AE, Fisher JN, Young RT. Similar responsiveness of diabetic ketoacidosis to low-dose insulin by intramuscular injection and albumin-free infusion. *Ann Intern Med* 1979; 90: 36–42.
134. Umpierrez GE, Latif K, Stoeber J et al. Efficacy of subcutaneous insulin lispro versus continuous intravenous regular insulin for the treatment of patients with diabetic ketoacidosis. *Am J Med* 2004; 117: 291–296.
135. Umpierrez GE, Cuervo R, Karabell A, Latif K, Freire AX, Kitabchi AE. Treatment of diabetic ketoacidosis with subcutaneous insulin aspart. *Diabetes Care* 2004; 27: 1873–1878.
136. Della Manna T, Steinmetz L, Campos PR et al. Subcutaneous use of a fast-acting insulin analog: an alternative treatment for pediatric patients with diabetic ketoacidosis. *Diabetes Care* 2005; 28: 1856–1861.
137. Adroque HJ, Lederer ED, Suki WN, Eknayan G. Determinants of plasma potassium levels in diabetic ketoacidosis. *Medicine (Baltimore)* 1986; 65: 163–172.

138. DeFronzo RA, Felig P, Ferrannini E, Wahren J. Effect of graded doses of insulin on splanchnic and peripheral potassium metabolism in man. *Am J Physiol* 1980; 238: E421–E427.
139. Tattersall RB. A paper which changed clinical practice (slowly). Jacob Holler on potassium deficiency in diabetic acidosis (1946). *Diabet Med* 1999; 16: 978–984.
140. Nabarro JD, Spencer AG, Stowers JM. Treatment of diabetic ketosis. *Lancet* 1952; 1: 983–989.
141. Guest G. Organic phosphates of the blood and mineral metabolism in diabetic acidosis. *Am J Dis Child* 1942; 64: 401–412.
142. Guest G, Rapoport S. Electrolytes of blood plasma and cells in diabetic acidosis and during recovery. *Proc Am Diabetes Assoc* 1947; 7: 95–115.
143. Riley MS, Schade DS, Eaton RP. Effects of insulin infusion on plasma phosphate in diabetic patients. *Metabolism* 1979; 28: 191–194.
144. Alberti KG, Emerson PM, Darley JH, Hockaday TD. 2,3-Diphosphoglycerate and tissue oxygenation in uncontrolled diabetes mellitus. *Lancet* 1972; 2: 391–395.
145. Knochel JP. The pathophysiology and clinical characteristics of severe hypophosphatemia. *Arch Intern Med* 1977; 137: 203–220.
146. O'Connor LR, Wheeler WS, Bethune JE. Effect of hypophosphatemia on myocardial performance in man. *N Engl J Med* 1977; 297: 901–903.
147. Gibby OM, Veale KE, Hayes TM, Jones JG, Wardrop CA. Oxygen availability from the blood and the effect of phosphate replacement on erythrocyte 2,3-diphosphoglycerate and haemoglobin-oxygen affinity in diabetic ketoacidosis. *Diabetologia* 1978; 15: 381–385.
148. Keller U, Berger W. Prevention of hypophosphatemia by phosphate infusion during treatment of diabetic ketoacidosis and hyperosmolar coma. *Diabetes* 1980; 29: 87–95.
149. Wilson HK, Keuer SP, Lea AS, Boyd AE 3rd, Eknayan G. Phosphate therapy in diabetic ketoacidosis. *Arch Intern Med* 1982; 142: 517–520.
150. Becker DJ, Brown DR, Steranka BH, Drash AL. Phosphate replacement during treatment of diabetic ketosis. Effects on calcium and phosphorus homeostasis. *Am J Dis Child* 1983; 137: 241–246.
151. Fisher JN, Kitabchi AE. A randomized study of phosphate therapy in the treatment of diabetic ketoacidosis. *J Clin Endocrinol Metab* 1983; 57: 177–180.
152. Clerbaux T, Reynaert M, Willems E, Frans A. Effect of phosphate on oxygen-hemoglobin affinity, diphosphoglycerate and blood gases during recovery from diabetic ketoacidosis. *Intensive Care Med* 1989; 15: 495–498.
153. Weisinger JR, Bellorin-Font E. Magnesium and phosphorus. *Lancet* 1998; 352: 391–396.
154. Singhal PC, Kumar A, Desroches L, Gibbons N, Mattana J. Prevalence and predictors of rhabdomyolysis in patients with hypophosphatemia. *Am J Med* 1992; 92: 458–464.
155. Kutlu AO, Kara C, Cetinkaya S. Rhabdomyolysis without detectable myoglobulinuria due to severe hypophosphatemia in diabetic ketoacidosis. *Pediatr Emerg Care* 2011; 27: 537–538.

156. Bohannon NJ. Large phosphate shifts with treatment for hyperglycemia. *Arch Intern Med* 1989; 149: 1423–1425.

157. de Oliveira Iglesias SB, Pons Leite H, de Carvalho WB. Hypophosphatemia-induced seizure in a child with diabetic ketoacidosis. *Pediatr Emerg Care* 2009; 25: 859–861.

158. Zipf WB, Bacon GE, Spencer ML, Kelch RP, Hopwood NJ, Hawker CD. Hypocalcemia, hypomagnesemia, and transient hypoparathyroidism during therapy with potassium phosphate in diabetic ketoacidosis. *Diabetes Care* 1979; 2: 265–268.

159. Winter RJ, Harris CJ, Phillips LS, Green OC. Diabetic ketoacidosis. Induction of hypocalcemia and hypomagnesemia by phosphate therapy. *Am J Med* 1979; 67: 897–900.

160. Hale PJ, Crase J, Natrass M. Metabolic effects of bicarbonate in the treatment of diabetic ketoacidosis. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1984; 289: 1035–1038.

161. Morris LR, Murphy MB, Kitabchi AE. Bicarbonate therapy in severe diabetic ketoacidosis. *Ann Intern Med* 1986; 105: 836–840.

162. Okuda Y, Adroque HJ, Field JB, Nohara H, Yamashita K. Counterproductive effects of sodium bicarbonate in diabetic ketoacidosis. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 314–320.

163. Green SM, Rothrock SG, Ho JD et al. Failure of adjunctive bicarbonate to improve outcome in severe pediatric diabetic ketoacidosis. *Ann Emerg Med* 1998; 31: 41–48.

164. Assal JP, Aoki TT, Manzano FM, Kozak GP. Metabolic effects of sodium bicarbonate in management of diabetic ketoacidosis. *Diabetes* 1974; 23: 405–411.

165. Ohman JL Jr, Marliss EB, Aoki TT, Munichoodappa CS, Khanna VV, Kozak GP. The cerebrospinal fluid in diabetic ketoacidosis. *N Engl J Med* 1971; 284: 283–290.

166. Soler NG, Bennett MA, Dixon K, Fitz Gerald MG, Malins JM. Potassium balance during treatment of diabetic ketoacidosis with special reference to the use of bicarbonate. *Lancet* 1972; 2: 665–667.

167. Lever E, Jaspan JB. Sodium bicarbonate therapy in severe diabetic ketoacidosis. *Am J Med* 1983; 75: 263–268.

168. Narins RG, Cohen JJ. Bicarbonate therapy for organic acidosis: the case for its continued use. *Ann Intern Med* 1987; 106: 615–618.

169. Curtis JR, To T, Muirhead S, Cummings E, Daneman D. Recent trends in hospitalization for diabetic ketoacidosis in Ontario children. *Diabetes Care* 2002; 25: 1591–1596.

170. Edge JA, Ford-Adams ME, Dunger DB. Causes of death in children with insulin dependent diabetes 1990–96. *Arch Dis Child* 1999; 81: 318–323.

171. Decourcey DD, Steil GM, Wypij D, Agus MS. Increasing use of hypertonic saline overmannitol in the treatment of symptomatic cerebral edema in pediatric diabetic ketoacidosis: an 11-year retrospective analysis of mortality\*. *Pediatr Crit Care Med* 2013; 14: 694–700.

172. Daneman D. Diabetes-related mortality. A pediatrician's view. *Diabetes Care* 2001; 24: 801–802.

173. Edge JA, Hawkins MM, Winter DL, Dunger DB. The risk and outcome of cerebral oedema developing during diabetic ketoacidosis. *Arch Dis Child* 2001; 85: 16–22.

174. Lawrence SE, Cummings EA, Gaboury I, Daneman D. Population-based study of incidence and risk factors for cerebral edema in pediatric diabetic ketoacidosis. *J Pediatr* 2005; 146: 688–692.
175. Ghetti S, Lee JK, Sims CE, Demaster DM, Glaser NS. Diabetic ketoacidosis and memory dysfunction in children with type 1 diabetes. *J Pediatr* 2010; 156: 109–114.
176. Cooper MR, Turner RA Jr, Hutaff L, Prichard R. Diabetic keto-acidosis complicated by disseminated intravascular coagulation. *South Med J* 1973; 66: 653–657.
177. Keane S, Gallagher A, Ackroyd S, McShane MA, Edge JA. Cerebral venous thrombosis during diabetic ketoacidosis. *Arch Dis Child* 2002; 86: 204–205.
178. Ho J, Mah JK, Hill MD, Pacaud D. Pediatric stroke associated with new onset type 1 diabetes mellitus: case reports and review of the literature. *Pediatr Diabetes* 2006; 7: 116–121.
179. Moye J, Rosenbloom AL, Silverstein J. Clinical predictors of mucormycosis in children with type 1 diabetes mellitus. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2002; 15: 1001–1004.
180. Watson JP, Barnett AH. Pneumomediastinum in diabetic ketoacidosis. *Diabet Med* 1989; 6: 173–174.
181. Haddad NG, Croffie JM, Eugster EA. Pancreatic enzyme elevations in children with diabetic ketoacidosis. *J Pediatr* 2004; 145: 122–124.
182. Glaser NS, Wootton-Gorges SL, Buonocore MH et al. Frequency of sub-clinical cerebral edema in children with diabetic ketoacidosis. *Pediatr Diabetes* 2006; 7: 75–80.
183. Glaser NS, Marcin JP, Wootton-Gorges SL et al. Correlation of clinical and biochemical findings with diabetic ketoacidosis-related cerebral edema in children using magnetic resonance diffusion-weighted imaging. *J Pediatr* 2008; 153: 541–546.
184. Krane EJ, Rockoff MA, Wallman JK, Wolfsdorf JI. Subclinical brain swelling in children during treatment of diabetic ketoacidosis. *NEngl J Med* 1985; 312: 1147–1151.
185. Hoffman WH, Steinhart CM, el Gammal T, Steele S, Cuadrado AR, Morse PK. Cranial CT in children and adolescents with diabetic ketoacidosis. *AJNR Am J Neuroradiol* 1988; 9: 733–739.
186. Sperling MA. Cerebral edema in diabetic ketoacidosis: an underestimated complication? *Pediatr Diabetes* 2006; 7: 73–74.
187. Arieff AI, Kleeman CR. Studies on mechanisms of cerebral edema in diabetic comas. Effects of hyperglycemia and rapid lowering of plasma glucose in normal rabbits. *J Clin Invest* 1973; 52: 571–583.
188. Arieff AI, Kleeman CR. Cerebral edema in diabetic comas. II. Effects of hyperosmolality, hyperglycemia and insulin in diabetic rabbits. *J Clin Endocrinol Metab* 1974; 38: 1057–1067.
189. Prockop LD. Hyperglycemia, polyol accumulation, and increased intracranial pressure. *Arch Neurol* 1971; 25: 126–140.
190. Harris GD, Fiordalisi I, Finberg L. Safe management of diabetic ketoacidemia. *J Pediatr* 1988; 113: 65–67.
191. Glaser NS, Wootton-Gorges SL, Marcin JP et al. Mechanism of cerebral edema in children with diabetic ketoacidosis. *J Pediatr* 2004; 145: 164–171.
192. Glaser N, Yuen N, Anderson SE, Tancredi DJ, O'Donnell ME. Cerebral metabolic alterations in rats with diabetic ketoacidosis: effects of treatment with insulin and intravenous fluids and effects of bumetanide. *Diabetes* 2010; 59: 702–709.

193. Yuen N, Anderson SE, Glaser N, Tancredi DJ, O'Donnell ME. Cerebral blood flow and cerebral edema in rats with diabetic ketoacidosis. *Diabetes* 2008; 57: 2588–2594.
194. Rosenbloom AL, Schatz DA, Krischer JP et al. Therapeutic controversy: prevention and treatment of diabetes in children. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 494–522.
195. Glaser N. Cerebral injury and cerebral edema in children with diabetic ketoacidosis: could cerebral ischemia and reperfusion injury be involved? *Pediatr Diabetes* 2009; 10: 534–541.
196. Hoffman WH, Stamatovic SM, Andjelkovic AV. Inflammatory mediators and blood brain barrier disruption in fatal brain edema of diabetic ketoacidosis. *Brain Res* 2009; 1254: 138–148.
197. Vavilala MS, Richards TL, Roberts JS et al. Change in blood–brain barrier permeability during pediatric diabetic ketoacidosis treatment\*. *Pediatr Crit Care Med* 2010; 11: 332–338.
198. Rosenbloom AL. Intracerebral crises during treatment of diabetic ketoacidosis. *Diabetes Care* 1990; 13: 22–33.
199. Bello FA, Sotos JF. Cerebral oedema in diabetic ketoacidosis in children [letter]. *Lancet* 1990; 336: 64.
200. Mahoney CP, Vlcek BW, DelAguila M. Risk factors for developing brain herniation during diabetic ketoacidosis. *Pediatr Neurol* 1999; 21: 721–727.
201. Durr JA, Hoffman WH, Sklar AH, el Gammal T, Steinhart CM. Correlates of brain edema in uncontrolled IDDM. *Diabetes* 1992; 41: 627–632.
202. Durward A, Ferguson LP, Taylor D, Murdoch IA, Tibby SM. The temporal relationship between glucosecorrected serum sodium and neurological status in severe diabetic ketoacidosis. *Arch Dis Child* 2011; 96: 50–57.
203. Bureau MA, Begin R, Berthiaume Y, Shapcott D, Khoury K, Gagnon N. Cerebral hypoxia from bicarbonate infusion in diabetic acidosis. *J Pediatr* 1980; 96: 968–973.
204. Deeb L. Development of fatal cerebral edema during outpatient therapy for diabetic ketoacidosis. *Pract Diabetes* 1989; 6: 212–213.
205. Glasgow AM. Devastating cerebral edema in diabetic ketoacidosis before therapy [letter]. *Diabetes Care* 1991; 14: 77–78.
206. Couch RM, Acott PD, Wong GW. Early onset fatal cerebral edema in diabetic ketoacidosis. *Diabetes Care* 1991; 14: 78–79.
207. Fiordalisi I, Harris GD, Gilliland MG. Prehospital cardiac arrest in diabetic ketoacidemia: why brain swelling may lead to death before treatment. *J Diabetes Complications* 2002; 16: 214–219.
208. Edge JA. Cerebral oedema during treatment of diabetic ketoacidosis: are we any nearer finding a cause? *Diabetes Metab Res Rev* 2000; 16: 316–324.
209. Muir AB, Quisling RG, Yang MC, Rosenbloom AL. Cerebral edema in childhood diabetic ketoacidosis: natural history, radiographic findings, and early identification. *Diabetes Care* 2004; 27: 1541–1546. 210. Franklin B, Liu J, Ginsberg-Fellner F. Cerebral edema and ophthalmoplegia reversed by mannitol in a new case of insulin-dependent diabetes mellitus. *Pediatrics* 1982; 69: 87–90.

211. Shabbir N, Oberfield SE, Corrales R, Kairam R, Levine LS. Recovery from symptomatic brain swelling in diabetic ketoacidosis. *Clin Pediatr (Phila)* 1992; 31: 570–573.
212. Roberts MD, Slover RH, Chase HP. Diabetic ketoacidosis with intracerebral complications. *Pediatr Diabetes* 2001; 2: 109–114.
213. Curtis JR, Bohn D, Daneman D. Use of hypertonic saline in the treatment of cerebral edema in diabetic ketoacidosis (DKA). *Pediatr Diabetes* 2001; 2: 191–194.
214. Kamat P, Vats A, Gross M, Checchia PA. Use of hypertonic saline for the treatment of altered mental status associated with diabetic ketoacidosis. *Pediatr Crit Care Med* 2003; 4: 239–242.
215. Kanter RK, Oliphant M, Zimmerman JJ, Stuart MJ. Arterial thrombosis causing cerebral edema in association with diabetic ketoacidosis. *Crit Care Med* 1987; 15: 175–176.
216. Roe TF, Crawford TO, Huff KR, Costin G, Kaufman FR, Nelson MD Jr. Brain infarction in children with diabetic ketoacidosis. *J Diabetes Complications* 1996; 10: 100–108.
217. Rosenbloom AL. Fatal cerebral infarctions in diabetic ketoacidosis in a child with previously unknown heterozygosity for factor V Leiden deficiency. *J Pediatr* 2004; 145: 561–562.
218. Fournier SH, Weinzimer SA, Levitt Katz LE. Hyperglycemic hyperosmolar non-ketotic syndrome in children with type 2 diabetes. *Pediatr Diabetes* 2005; 6: 129–135.
219. Kronan K, Normal ME. Renal and electrolyte emergencies. In: Fleisher GR, Ludwig S, eds. *Textbook of Emergency Medicine*. 4th edn. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2000.
220. Matz R. Management of the hyperosmolar hyperglycemic syndrome. *Am Fam Physician* 1999; 60: 1468–1476.
221. Delaney MF, Zisman A, Kettyle WM. Diabetic ketoacidosis and hyperglycemic hyperosmolar nonketotic syndrome. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2000; 29: 683–705, V.
222. Mannix R, Tan ML, Wright R, Baskin M. Acute pediatric rhabdomyolysis: causes and rates of renal failure. *Pediatrics* 2006; 118: 2119–2125.
223. Hollander AS, Olney RC, Blackett PR, Marshall BA. Fatal malignant hyperthermia-like syndrome with rhabdomyolysis complicating the presentation of diabetes mellitus in adolescent males. *Pediatrics* 2003; 111 (6 Pt 1): 1447–1452.
224. Carcillo JA, Tasker RC. Fluid resuscitation of hypovolemic shock: acute medicine's great triumph for children. *Intensive Care Med* 2006; 32: 958–961.
225. Kilbane BJ, Mehta S, Backeljauw PF, Shanley TP, Crimmins NA. Approach to management of malignant hyperthermia-like syndrome in pediatric diabetes mellitus. *Pediatr Crit Care Med* 2006; 7: 169–173.
226. Laffel LM, Wentzell K, Loughlin C, Tovar A, Moltz K, Brink S. Sick day management using blood 3-hydroxybutyrate (3-OHB) compared with urine ketone monitoring reduces hospital visits in young people with T1DM: a randomized clinical trial. *Diabet Med* 2006; 23: 278–284.

227. Laffel L. Sick-day management in type 1 diabetes. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2000; 29: 707–723.
228. Hoffman WH, O'Neill P, Khoury C, Bernstein SS. Service and education for the insulin-dependent child. *Diabetes Care* 1978; 1: 285–288.
229. Drozda DJ, Dawson VA, Long DJ, Freson LS, Sperling MA. Assessment of the effect of a comprehensive diabetes management program on hospital admission rates of children with diabetes mellitus. *Diabetes Educ* 1990; 16: 389–393.
230. Grey M, Boland EA, Davidson M, Li J, Tamborlane WV. Coping skills training for youth with diabetes mellitus has long-lasting effects on metabolic control and quality of life. *J Pediatr* 2000; 137: 107–113.
231. Golden MP, Herrold AJ, Orr DP. An approach to prevention of recurrent diabetic ketoacidosis in the pediatric population. *J Pediatr* 1985; 107: 195–200.
232. Wolfsdorf J, Glaser N, Sperling MA. Diabetic ketoacidosis in infants, children, and adolescents: a consensus statement from the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2006; 29: 1150–1159.
233. Dunger D, Menon RK, Sperling MA. Ketoacidosis. In: Hochberg Z, ed. *Practical Algorithms in Pediatric Endocrinology*. Basel: S. Karger AG, 1999: 104–105.

## **ОЦЕНКА И ВЕДЕНИЕ ГИПОГЛИКЕМИИ У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ**

---

Ly T.T., Maahs D.M., Rewers A., Dunger D., Oduwole A., Jones T.W. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines – Оценка и ведение гипогликемии у детей и подростков с сахарным диабетом. Педиатрический диабет 2014; 15 (Suppl. 20): 180–192.

**Trang T Ly<sup>a,b</sup>, David M Maahs<sup>c</sup>, Arleta Rewers<sup>d</sup>, David Dunger<sup>e</sup>, Abiola Oduwole<sup>f</sup> and Timothy W Jones<sup>b,g,h</sup>**

<sup>a</sup>Department of Pediatrics, Division of Pediatric Endocrinology and Diabetes, Stanford University School of Medicine, Stanford, CA, USA; <sup>b</sup>School of Paediatrics and Child Health, The University of Western Australia, Perth, WA, Australia; <sup>c</sup>Barbara Davis Center for Childhood Diabetes, University of Colorado Anschutz Medical Campus, Aurora, CO, USA; <sup>d</sup>Department of Pediatrics, University of Colorado, Denver, CO, USA; <sup>e</sup>Department of Paediatrics, University of Cambridge, Cambridge, UK; <sup>f</sup>College of Medicine, University of Lagos, Lagos, Nigeria; <sup>g</sup>Department of Endocrinology and Diabetes, Princess Margaret Hospital for Children, Perth, WA, Australia and <sup>h</sup>Telethon Institute for Child Health Research, Centre for Child Health Research, The University of Western Australia, Perth, WA, Australia

Ключевые слова: рекомендации – гипогликемия – педиатрия

Corresponding author: Trang T Ly,  
Department of Pediatrics, Division of Pediatric Endocrinology  
and Diabetes,  
Stanford University School of Medicine,  
G313 Medical Center,  
300 Pasteur Drive,  
Stanford CA 94305-5208,  
USA.  
Tel: 6502150732;  
e-mail: trangly@stanford.edu

Редакторы «Консенсуса ISPAD по клинической практике» 2014 г. (ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2014 Compendium): Carlo Acerini, Carine de Beaufort, Maria Craig, David Maahs, Ragnar Hanas.

Эта статья – глава из «Консенсуса ISPAD по клинической практике» 2014 г. Полный текст «Консенсуса...» можно бесплатно скачать на сайте: [www.ispad.org](http://www.ispad.org). Система уровней достоверности доказательств идентична системе, используемой Американской диабетологической ассоциацией. См. стр. 3 в *Pediatric Diabetes* 2014; 15 (Suppl. 20): 1–3.

## ОСНОВНЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ И РЕКОМЕНДАЦИИ

- Гипогликемия — самое распространенное острое осложнение при терапии СД1. Гипогликемия может также встречаться при диабете 2-го типа, если лечение включает, например, терапию инсулином или сульфонилмочевинной.
- Риск гипогликемии может стать серьезным физиологическим и психологическим барьером в достижении оптимального гликемического контроля и может приводить к значительным эмоциональным осложнениям у пациентов и тех, кто за ними ухаживает.
- Мониторинг гипогликемии является ключевым компонентом ведения диабета вместе с объяснением ее причин, профилактики и лечения. Родители и другие люди, следящие за ребенком, должны получить заверение, что хороший гликемический контроль может быть достигнут без частых тяжелых гипогликемических эпизодов.
- Гипогликемию можно наилучшим образом определить как состояние, которое характеризуется снижением уровня ГК, который может нанести вред пациенту. Не существует единого численного определения гипогликемии для всех пациентов и ситуаций.
- Уровень ГК менее 3,6 ммоль/л (65 мг%) наиболее часто используется как уровень дифференцирования гипогликемии. Однако для клинического применения используется показатель глюкозы  $\leq 3,9$  ммоль/л (70 мг%) в качестве порога для начала лечения гипогликемии при СД в связи с потенциальным риском еще большего снижения уровня глюкозы.
- У детей тяжелая гипогликемия чаще всего определяется как состояние, связанное с судорогами или потерей сознания. У взрослых эпизод, требующий посторонней помощи, считается тяжелым, но, поскольку дети практически всегда нуждаются в помощи при лечении, эти эпизоды сложнее распознать, и они могут быть расценены как явления средней тяжести. Все остальные гипогликемические эпизоды считаются слабыми.
- Гипогликемия также классифицируется как симптоматическая и асимптоматическая.
- Показатели встречаемости тяжелой гипогликемии различаются от работы к работе, но наиболее тщательные проспективные исследования предполагают порядок от 5 до 20 пациентов из 100 в год. У детей риск выше, чем у взрослых (В [1]).
- Симптомы гипогликемии в детстве происходят в результате *адренергической активации* (например, дрожь, громкое сердцебиение, повышенное потоотделение) и *нейрогликопении* (например, голов-

ная боль, сонливость и нарушение концентрации). У маленьких детей на первый план могут выйти изменения *поведения*, такие как раздражительность, беспокойство, избыточный покой или вспышки гнева. Преобладающие симптомы могут изменяться с возрастом.

- Симптомы гипогликемии и физиологический гормональный ответ у детей могут возникать при более высоком уровне глюкозы по сравнению с взрослыми, а порог активации может меняться при хронической гипогликемии (возникать при более высоком уровне глюкозы) или повторной гипогликемии (при более низком уровне глюкозы) (В).
- Общие клинические провоцирующие факторы для гипогликемии включают избыточную дозу инсулина, пропуск приема пищи, физические упражнения, сон и в подростковом возрасте употребление алкоголя. Факторы риска включают ранний возраст, предшествующие тяжелые эпизоды гипогликемии и плохую осведомленность о гипогликемии. Низкий гемоглобин A1c остается фактором риска, но при современной терапии он становится менее заметным.
- Тяжелая гипогликемия требует срочного лечения. В больнице вводят внутривенно декстрозу (Глюкозу<sup>▲</sup>) [10% декстрозы (Глюкозы<sup>▲</sup>) по 2–3 мл/кг] (В). Дома или в амбулаторных условиях следует применять внутримышечно или подкожно глюкагон (<12 лет — 0,5 мг, >12 лет — 1,0 мг). Ухаживающие за больными люди должны быть обучены применению этого препарата и иметь его в постоянном доступе (Е).
- При более умеренных случаях гипогликемии следует применять декстрозу (Глюкозу<sup>▲</sup>) внутрь [от 10 до 15 г декстрозы (Глюкозы<sup>▲</sup>)]. В зависимости от обстоятельств после быстродействующей глюкозы следует употребить дополнительные углеводы, чтобы предотвратить возобновление гипогликемии (В).
- Физические упражнения могут быть связаны с гипогликемией во время и вплоть до 8–12 ч после занятия (гипогликемия) (В). И пациенты, и следящие за их уходом люди должны знать, какие физические упражнения безопасны и как избегать эпизодов гипогликемии.
- Сон является опасным временем, когда возможно развитие тяжелой гипогликемии и асимптоматической гипогликемии; в связи с этим рекомендуется установить режим ночных проверок.
- У детей с СД встречается плохая чувствительность к гипогликемии. В этом случае риск тяжелой гипогликемии значительно возрастает.

Определение чувствительности к гипогликемии следует сделать компонентом регулярного клинического обследования. Улучшение чувствительности может помочь избежать гипогликемии (В).

- Новые технологии, включающие ПМГ, системы обратной связи и полузамкнутой связи, предоставляют потенциальную возможность снизить воздействие гипогликемии в будущем (В).

### **ПРЕДОТВРАЩЕНИЕ ГИПОГЛИКЕМИИ**

- Информирование о СД является критически важным фактором профилактики гипогликемии.
- Целью лечения диабета должно быть поддержание уровня ГК более 3,9 ммоль/л (70 мг%), стараясь при этом добиться наилучшего гликемического контроля, предотвращая развитие эпизодов тяжелой гипогликемии (А).
- Пациентов и их семьи следует информировать о факторах риска гипогликемии, чтобы предупредить их о тех моментах и ситуациях, когда требуется повышенный мониторинг глюкозы или изменение режима лечения (Е).
- Гипогликемию следует предотвращать, поскольку ее появление часто можно предсказать. Появление гипогликемии часто связано со значительной психосоциальной дисфункцией. Более того, в редких случаях это может привести к постоянным и долговременным осложнениям или быть опасным для жизни.
- Особое внимание следует уделить обучению детей, родителей, учителей и других взрослых, следящих за пациентами, чтобы они знали, каковы ранние предупреждающие признаки гипогликемии и каково своевременное и правильное лечение низкого уровня глюкозы (Е).
- Дети и подростки с диабетом должны носить какой-либо опознавательный знак, указывающий на наличие у них диабета (Е).
- Источник глюкозы должен быть в постоянном прямом доступе у молодых людей с диабетом (А).
- Оборудование для измерения уровня ГК должно быть доступно детям с диабетом для мгновенного определения и безопасного управления гипогликемией (В, Е).

### **ЛЕЧЕНИЕ ГИПОГЛИКЕМИИ**

- Глюкагон должен быть легкодоступен для всех родителей и других людей, обеспечивающих медицинскую помощь, особенно если есть высокий риск тяжелой гипогликемии. Необходимо обучение применению глюкагона (Е).

- Лечение гипогликемии должно повысить уровень ГК примерно на 3–4 ммоль/л (54–70 мг%). Этого можно достичь при назначении таблеток декстрозы (Глюкозы<sup>®</sup>) или сладкого питья, такого как сок. Примерно 9 г глюкозы нужно для ребенка массой тела 30 кг и 15 г для ребенка массой тела 50 кг (примерно 0,3 г/кг).
- После лечения необходимо подождать 10–15 мин, перепроверить уровень ГК; если нет ответной реакции или ответная реакция неадекватна, следует повторить прием, как описано выше. Необходимо перепроверить ГК еще через 10–15 мин для подтверждения того, что целевые показатели ГК (100 мг/%) достигнуты (Е).
- Мониторинг ГК проводят до физической активности, и необходимо принять дополнительное количество углеводов с учетом уровня ГК, ожидаемой длительности и интенсивности физических упражнений (В).
- Пациенты и их родители должны быть обучены на предмет контактов со специалистом по лечению СД в случае документированной гипогликемии без клинической симптоматики или если отмечается симптоматика нейрогликопении и неавтономная симптоматика (т.е. нечувствительность к надвигающейся гипогликемии).
- Целевые значения ГК должны быть повышены у пациентов с рецидивирующими гипогликемиями и/или со снижением чувствительности к надвигающейся гипогликемии (В).
- Если часто отмечаются необъяснимые эпизоды гипогликемии, необходима дополнительная оценка на наличие недиагностированной целиакии или болезни Аддисона (Е).

## ВВЕДЕНИЕ

Гипогликемия — самое распространенное острое осложнение при терапии СД1 [2, 3]. Риск рецидивирующей и тяжелой гипогликемии вызывает значительную тревогу и эмоциональные проблемы у пациентов и их семей, а также является фактором, ограничивающим оптимальный гликемический контроль [4]. Для ребенка с СД1 гипогликемия может обернуться рядом неприятных последствий, включая смущающие и потенциально опасные симптомы, нарушения концентрации внимания и проблемы в поведении. Тяжелая, продолжительная гипогликемия, особенно во сне, может привести к коме, судорогам и даже смерти [5, 6]. Важно понимать, что гипогликемия является ключевым компонентом в ведении диабета, и необходимо обеспечивать пациентов и их семьи соответствующими знаниями о ее причинах, воздействии, лечении и профилактике. В то же время важно уверить

пациентов и их семьи в том, что хороший гликемический контроль возможен без частых эпизодов тяжелой гипогликемии, поскольку страх гипогликемии часто снижает дееспособность молодых людей с диабетом и их окружения. Показатель тяжелой гипогликемии должен постоянно измеряться, поскольку он является важнейшим при клиническом ведении болезни.

В последние годы наблюдается улучшение в инсулиновой терапии, включая доступность аналогов инсулина, помповой терапии и внедрение систем ПМГ. Хотя существуют данные, утверждающие снижение встречаемости тяжелой гипогликемии в последнее время [7, 8], она остается распространенным явлением [3]. Более того, несмотря на прогресс терапии, большинство пациентов, в особенности дети, не достигают рекомендуемых целевых значений глюкозы частично из-за риска эпизодов гипогликемии [9, 10].

## **ОПРЕДЕЛЕНИЕ И РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ**

### **ОПРЕДЕЛЕНИЕ**

Нет установленного или согласованного в числовом значении определения гипогликемии для ребенка с СД. Гипогликемия не определяется единым значением глюкозы, поскольку пороги этих значений для симптомов, дисфункции ЦНС и гормональной контррегуляции различаются в зависимости от пациента и у одного и того же человека в разное время [11, 12]. Рабочая группа ADA и Общество эндокринологии в своем отчете [13] определяют ятрогенную гипогликемию как состояние, которое характеризуется снижением уровня ГК, который может нанести вред пациенту. Уровни ГК ниже 3,3–3,9 ммоль/л (60–70 мг%) считаются представляющими индивидуальный риск развития тяжелой гипогликемии, так как уровни ГК на этом уровне ассоциируются с нарушениями контррегуляторных гормонов, необходимых для спонтанного разрешения гипогликемии [11–13]. Уровень менее 3,9 ммоль/л (70 мг%) можно считать порогом для дифференцирования гипогликемии в педиатрической популяции в связи с потенциальным риском дальнейшего снижения этого показателя. В клинической практике чаще всего принято использовать уровень 3,6 ммоль/л (65 мг%).

### **ТЯЖЕЛАЯ ГИПОГЛИКЕМИЯ**

Во взрослой популяции тяжелая гипогликемия определяется как явление, требующее помощи от другого человека, чтобы активно вве-

сти углеводы, глюкагон или предпринять другие корректирующие действия [13]. В отношении детства это определение является неточным, поскольку ребенок нуждается в помощи даже при слабой гипогликемии. В результате в педиатрической популяции тяжелая гипогликемия обычно определяется как явление, связанное с тяжелой нейрогликопенией, обычно приводящей к коме или судорогам, и требующее парентеральной терапии [глюкагоном или внутривенной декстрозой (Глюкозой\*)] [14].

### **ЛЕГКАЯ/УМЕРЕННО ВЫРАЖЕННАЯ ГИПОГЛИКЕМИЯ**

Нет клинически значимых причин для подразделения между легкой и умеренно выраженной гипогликемиями, и маленьким детям всегда необходима помощь со стороны родителей или специалистов, обеспечивающих их лечение. Соответственно вопросы о легкой и умеренно выраженной гипогликемии рассматриваются вместе. При симптоматической гипогликемии ребенок или родитель осознают, реагируют и проводят пероральное лечение гипогликемии после фиксирования уровня ГК  $\leq 3,9$  ммоль/л (70 мг%).

Термин «асимптоматическая гипогликемия» используется, когда у ребенка нет симптомов гипогликемии, но уровень ГК зафиксирован как  $\leq 3,9$  ммоль/л (70 мг%). Важно принимать во внимание асимптоматическую гипогликемию, особенно при значении  $\leq 3,6$  ммоль/л (65 мг%), чтобы определить распространенность утраты чувствительности к надвигающейся гипогликемии или уровни ГК, которые ставят индивидуума в группу риска нечувствительности к надвигающейся гипогликемии.

### **РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ**

Распространенность умеренной или легкой гипогликемии неизвестна. Это часто происходит с пациентами, лечаемыми инсулином, и часто проходит без обнаружения или без сообщения специалистам. Обнаружение тяжелой гипогликемии более вероятно. Различия в определениях, размерах выборки и ретроспективных опросах затрудняет сравнение между исследованиями.

Среди подростков, участвовавших в DCCT, заболеваемость гипогликемией, требующей помощи при лечении, составила 86 на 100 пациентов в год при интенсивной терапии и 28 на 100 пациентов в год при традиционной терапии [15]. Заболеваемость комой или судорогами у этих подростков составила 27 на 100 пациентов в год и 10 на 100 пациентов в год соответственно.

В нескольких исследованиях после DCCT были рассмотрены показатели распространенности тяжелой гипогликемии у детей. В некоторых из них использовали проспективный дизайн или базировались на популяционных данных. Заболеваемость тяжелой гипогликемией составила 19 на 100 пациентов в год по обширной когорте детей с СД1 в возрасте от 0 до 19 лет, наблюдавшихся в Центре детского диабета Барбары Дэвис в Денвере, Колорадо, США [16].

В последнее время есть данные, указывающие на снижение показателей тяжелой гипогликемии. По данным программы T1D Exchange, обладающей базой более 25 000 человек с СД1 из 67 центров США [17], в когорте 2–26 лет за 12 мес наблюдалась 6,2% частота эпизодов тяжелой гипогликемии с наличием судорог или потери сознания. Это сравнимо с распространенностью тяжелой гипогликемии (27% за 4 года) в более ранней денверской когорте [16]. О'Коннелл и соавт. [7] недавно опубликовали одно из наиболее обширных исследований эпидемиологии тяжелой гипогликемии у детей с СД1 в Австралии. Показатель тяжелой гипогликемии на 100 пациентов в год достиг своего пика в 2001 г., составив 17,3, а в 2006 г. снизился до 5,8. Снижение уровня гипогликемии может быть результатом изменений в клинической практике, включающих новый инсулиновый режим, более интенсивный мониторинг глюкозы, улучшенные рекомендации ведения болезни, но это остается предположением. В отличие от более ранних исследований того же института [18], в той же когорте HbA1c менее 7% не имел значимой ассоциации с повышенным риском тяжелой гипогликемии по сравнению с контрольной группой (HbA1c 8–9%), составившей средний уровень в этой когорте в течение десятилетия. Дети с продолжительностью диабета более 1 года имели значительно более высокий уровень риска, чем болеющие менее года. У подростков помповую терапию связывают со снижением риска тяжелой гипогликемии.

## ПРИЗНАКИ И СИМПТОМЫ

Гипогликемия часто сопровождается признаками и симптомами автономной (адренергической) активации и/или неврологической дисфункции (нейрогликопенией) [19], как показано в табл. 12.1. По мере снижения уровня ГК начальные симптомы приводят к активации автономной нервной системы и включают дрожь, слабость, голод и повышенное потоотделение. Эти симптомы проявляются при уровне ГК, примерно равном 3,2–3,6 ммоль/л (58–65 мг%) у детей с

диабетом, что составляет больше чем у взрослых [11]. Третья группа симптомов включает изменения поведения, например, приступы гнева, описываемые в более раннем возрасте. Хроническая гипогликемия и плохой гликемический контроль могут привести к адаптивному сдвигу порога, при котором начинаются симптомы гипогликемии, на более высокий уровень, что иногда попадает в эугликемический уровень [20]. Нейрогликопенические симптомы происходят от недостатка глюкозы в мозге и включают головную боль, трудности с концентрацией внимания, затуманенное зрение, нарушения слуха и речи и спутанность сознания. Нарушения поведения, такие как раздражительность, возбуждение, избыточный покой, упрямство и приступы гнева, могут быть заметными симптомами, особенно в дошкольном возрасте, и могут возникать в результате комбинации нейрогликопенических и автономных ответов [21]. У детей младшего возраста более важны наблюдаемые сигналы. Во всех возрастных группах есть различия между сообщаемыми и наблюдаемыми симптомами. Ведущие симптомы гипогликемии обычно различаются в зависимости от возраста. Для младшего возраста нейрогликопения более характерна по сравнению с автономными симптомами [22].

Таблица 12.1

### Гипогликемия и ее симптомы

#### *Автономные признаки и симптомы*

Дрожание.

Сердцебиение.

Холодный пот.

Бледность.

#### *Нейрогликопенические признаки и симптомы*

Трудности с концентрацией внимания.

Затуманивание зрения или диплопия.

Нарушения цветового зрения.

Проблемы со слухом.

Неразборчивая речь.

Неспособность здраво рассуждать и спутанность сознания.

Проблемы с кратковременной памятью.

Головокружение и пошатывание при ходьбе.

Потеря сознания.

Судороги.

Смерть.

#### *Поведенческие признаки и симптомы*

Раздражительность.

Беспорядочное поведение.

Возбуждение.

Окончание табл. 12.1

Ночные кошмары. Безутешные рыдания. <i>Неспецифические симптомы</i> Чувство голода. Головные боли. Тошнота. Утомляемость
--

## ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЙ ОТВЕТ У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ

На данный момент хорошо известно, что, хотя многие физиологические ответы сходны в разных возрастных группах, могут наблюдаться значительные различия, связанные с развитием и возрастом детей и подростков. DCCT продемонстрировало более высокий уровень эпизодов тяжелой гипогликемии у подростков по сравнению со взрослыми — 0,9 и 0,6 эпизода на пациента в год соответственно [15]. Это произошло как в подростковой, так и во взрослой группе интенсивной и конвенциональной терапии, несмотря на худший гликемический контроль у подростков с уровнем HbA1c, выше приблизительно на 1%. Это различие в гликемическом контроле в то время было ассоциировано с более низким показателем гипогликемии.

Существует ряд физиологических и поведенческих механизмов, которые приводят к этим различиям. Во-первых, у подростков наблюдается такой поведенческий фактор, как неустойчивое следование нормам, которое напрямую связано с плохим гликемическим контролем [23]. Во-вторых, во время пубертата подростки с СД1 более резистентны к инсулину, чем взрослые [11]. Есть доказательства, что нейрогликопения в раннем возрасте развивается при более высоком уровне глюкозы, что позволяет предположить большую склонность к гипогликемии в молодом возрасте [11, 20]. На сегодняшний день практически все исследования проводились на подростках, в результате чего меньше известно об ответах в предподростковом возрасте. Неизвестно, демонстрируют ли младшие дети схожий или отличный эффект, поскольку эта возрастная группа с трудом поддается изучению. Восприимчивость мозга к неблагоприятным эффектам тяжелой гипогликемии может зависеть от возраста и уровня неврологического развития.

## ТЕРАПИЯ

### ЦЕЛЬ

Цель терапии — восстановление уровня ГК до эугликемического [ГК = 5,6 ммоль/л (100 мг%)].

### ТЯЖЕЛАЯ ГИПОГЛИКЕМИЯ

В случае тяжелой гипогликемии требуется срочное лечение. Если тяжелая гипогликемия с потерей сознания или судорогами случается вне больницы, наиболее безопасным и быстрым способом лечения является инъекция глюкагона в дозе 0,5 мг для детей младше 12 лет, 1,0 мг — для детей старше 12 лет, или 10–30 мкг/кг массы тела [25]. Глюкагон вводят внутримышечно или подкожно. Доступные на данный момент препараты требуют восстановления стерильной водой, поэтому родители и другие люди, отвечающие за уход, нуждаются в регулярном обучении приготовлению и введению глюкагона.

В больничных условиях могут быть назначены внутривенно глюкагон или декстроза (Глюкоза<sup>▲</sup>). Внутривенно декстрозу (Глюкозу<sup>▲</sup>) должен вводить обученный персонал в течение нескольких минут, чтобы прекратить гипогликемию. Рекомендуемая доза глюкозы составляет 10–30% общего количества 200–500 мг/кг глюкозы (10% глюкоза — это 100 мг/мл). Быстрое введение или чрезмерная концентрация [например, 50% декстроза (Глюкоза<sup>▲</sup>)] может привести к ускоренным осмотическим измерениям и риску отека головного мозга.

Когда глюкагон недоступен, общепринятой практикой является введение быстродействующего источника глюкозы, такого как глюкоза в форме геля или меда, в ротовую полость. Однако действенность этой практики известна только из наблюдений, а научные доказательства всасываемости глюкозы в ротовой полости отсутствуют. В одном исследовании на взрослых всасываемость глюкозы во рту не была обнаружена [26]. Во многих развивающихся странах глюкагон и гель глюкозы могут быть недоступными, поэтому часто используется глюкоза в порошке (глюкоза D 25 г).

Восстановительная стадия после лечения тяжелой гипогликемии требует внимательного наблюдения и мониторинга глюкозы. Часто наблюдается рвота. Может произойти повторный эпизод гипогликемии. В случае рецидива гипогликемии ребенку потребуются дополнительные углеводы внутрь и/или внутривенное введение декстрозы (Глюкозы<sup>▲</sup>) в рекомендуемой дозе 10% глюкоза 2–5 мг/кг в минуту (1,2–3,0 мл/кг в час). В амбулаторных условиях следует рассмотреть события, которые спровоцировали тяжелый эпизод, чтобы в будущем предотвратить

повторение. Люди, отвечающие за здоровье ребенка, должны быть поставлены в известность, что после эпизода тяжелой гипогликемии ребенок оказывается под большим риском повторения такого эпизода, в связи с чем следует внести изменения в протокол лечения.

### ЛЕГКАЯ/УМЕРЕННО ВЫРАЖЕННАЯ ГИПОГЛИКЕМИЯ

Если ГК составляет 3,5–3,9 ммоль/л (60–70 мг%) и у ребенка нет некомфортных симптомов, немедленный прием углеводов увеличит уровень ГК в достаточной степени. У взрослых 20 г углеводов в форме таблеток декстрозы (Глюкозы<sup>▲</sup>) повысит ГК примерно на 2,5–3,6 ммоль/л (45–65 мг%) [27–29]. Это было экстраполировано до 0,3 г/кг у детей или приблизительно 9 г глюкозы для ребенка массой тела 30 кг и 15 г — массой 50 кг. Однако важно помнить, что количество требуемых углеводов зависит от размеров ребенка, типа инсулинотерапии, времени недавней дозы инсулина, интенсивности предшествовавшей физической нагрузки наряду с другими факторами [27, 30].

Тип углеводов также важен, так как 40 г углеводов в форме сока приводит приблизительно к такому же повышению, что и 20 г в форме таблеток декстрозы (Глюкозы<sup>▲</sup>) [27]. При назначении сахарозы требуется большее количество вещества для аналогичного повышения уровня ГК [28]. Прием молока, содержащего 20 г углеводов, приводит к повышению примерно на 1 ммоль/л (18 мг%). Прием шоколада, молока и других продуктов питания, содержащих жир, приведет к более медленному всасыванию сахара. Нужно избегать приема таких препаратов для первичной терапии гипогликемии [27]. После лечения следует подождать 10–15 мин, перепроверить уровень ГК и, если нет ответной реакции или ответная реакция неадекватна, повторить прием, как описано выше. Для первоначально низких уровней ГК по мере улучшения симптомов или восстановления эугликемии необходим прием пищи или перекус (например, фрукты, хлеб, зерновые продукты и молоко) для профилактики рецидивов гипогликемии.

### ФАКТОРЫ РИСКА

В конечном счете причиной гипогликемии у детей с СД1 является избыточный инсулин или чрезмерное действие инсулина. Ряд клинических факторов, ассоциированных с появлением тяжелой гипогликемии у детей и подростков, представлен в табл. 12.2. Гипогликемия чаще случается у маленьких детей в силу непредсказуемости потребления пищи, физической активности и повышенной чувствительности к инсулину,

хотя последние результаты из баз данных *Type 1 Diabetes Exchange* и *Diabetes Patienten Verlaufsdokumentation (DPV)* не указывают на повышенную распространенность тяжелой гипогликемии у детей младше 6 лет с HbA1c менее 7,5% по сравнению с теми, у кого HbA1c 7,5–8,5% или более [31]. Соотношения между тяжелой гипогликемией и низким HbA1c были подробно исследованы, особенно у детей. Алкоголь подавляет глюконеогенез и гликогенолиз и может привести к нечувствительности к надвигающейся гипогликемии. Обычно потребление алкоголя резко улучшает чувствительность к инсулину. В комбинации с физическими упражнениями потребление алкоголя может привести к тяжелой гипогликемии, которая может возникнуть через 10–12 ч после физической активности или потребления алкоголя.

Таблица 12.2

### Клинические факторы, связанные с гипогликемией

#### *Возбудители*

Избыток инсулина.  
Снижение потребления пищи.  
Физические нагрузки.  
Сон.

Употребление алкоголя.

#### *Факторы риска*

Возраст младше 6 лет.  
Низкий уровень HbA1c.  
Нечувствительность к гипогликемии.  
Предшествующий эпизод тяжелой гипогликемии.  
Большая продолжительность диабета

Пациентам и их семьям должны быть объяснены факторы риска развития гипогликемии, чтобы они знали, какое время и какие ситуации требуют более частого мониторинга уровня ГК или изменения режима лечения.

Большинство детей с СД1 переживают единичные эпизоды гипогликемии, однако некоторые страдают рецидивирующей гипогликемией. Если это так, важно исключить сосуществование аутоиммунного нарушения, такого как заболевания щитовидной железы, болезнь Аддисона и целиакция. Нарушения чувствительности к гипогликемии и автономной нервной системы, связанные с гипогликемией [12], могут развиваться у детей и подростков. Следует рассмотреть возможность их появления у людей с рецидивирующей гипогликемией. Скрытое самостоятельное введение инсулина является известной причиной повторных и необъяснимых эпизодов гипогликемии. Это следует рассматривать как признак психологического стресса [32].

Риск гипогликемий могут увеличить сопутствующая целиакия, которая встречается у 4–10% детей с СД1, и болезнь Аддисона, которая встречается гораздо реже [33–35]. Диета с ограничением глютена и соответствующее лечение болезни Аддисона могут снизить частоту гипогликемии [36, 37].

## ФИЗИЧЕСКИЕ УПРАЖНЕНИЯ

Физическая активность является неотъемлемым компонентом игр и спорта в детском возрасте. Она положительно влияет на физическое и психологическое состояние больных СД1 независимо от возраста. К сожалению, физические упражнения могут повысить риск гипогликемии в результате ряда механизмов. Эти механизмы не до конца понятны, они включают повышение всасывания инсулина, истощение запасов глюкозы и дефицит контррегуляторных гормонов, вызванный активностью. Риск гипогликемии повышается во время, а также в течение 24 ч после физической активности [38]. Существует доказательная база, свидетельствующая о том, что уровень ГК ниже 6,7–8,3 ммоль/л (120–150 мг%) перед длительными аэробными упражнениями (75 мин) днем ассоциируется с высокой вероятностью развития гипогликемии в течение 60–75 мин [39]. Прекращение продолжительной инфузии инсулина в течение приблизительно до 2 ч при физических упражнениях может помочь предотвратить развитие гипогликемии, обусловленной физической активностью [39]. При продолжительных физических упражнениях прием 15 г углеводов увеличит ГК примерно на 1 ммоль/л (18 мг%) у ребенка массой тела 50 кг [27], следовательно, 30–45 г углеводов внутрь может потребоваться для профилактики гипогликемии у ребенка массой тела 30 кг и 50–75 г у ребенка массой тела 50 кг. Дополнительный прием углеводов обычно требуется, если на пик активности инсулина приходится физическая активность [39–41]. Аналогично потребность в углеводах будет ниже, если болюс перед едой до физической активности уменьшают или если физическая активность отмечается через несколько часов после болюса перед последним приемом пищи. У многих людей необходимо рассматривать вопросы о снижении дозы инсулина после интенсивных физических упражнений для профилактики ночных гипогликемий.

Возможность гипогликемии во время и после нагрузок добавляет сложности в режим ведения диабета. Недавние исследования расширили понимание механизмов, отвечающих за возникновение гипогликемии после физической активности. Недавно был опубликован ряд

хороших обзоров и руководств по физической активности детей с СД1 [41, 42]. Эти обновления внесены в данное издание.

## НОЧНЫЕ ГИПОГЛИКЕМИИ

Ночная гипогликемия является источником серьезной тревоги и ухудшения состояния для семей с детьми с СД1 [43]. Отчасти это связано с тем, что понимание ночного гомеостаза глюкозы и этиологии ночной гипогликемии крайне ограничено.

Контррегуляторные ответы на гипогликемию ослабевают во сне [44, 45], и пациенты с СД1 с меньшей вероятностью проснутся от гипогликемии, чем люди, не страдающие диабетом [44]. Недавние исследования показали чрезвычайно высокую распространенность продолжительной ночной гипогликемии в любую ночь у детей и подростков с СД1 [46–48]. Практически половина этих эпизодов проходит незамеченной пациентами и людьми, отвечающими за их уход [46, 49]. Недавний отчет Фонда исследования юношеского диабета и постоянного мониторинга глюкозы (JDRF-CGM) указал на частую, продолжительную гипогликемию по времени 8,5% ночей как у детей, так и у взрослых с большей длительностью у детей [3]. Такая продолжительная гипогликемия может привести к судорогам и иногда смерти. Тот же отчет показал, что среднее время, проводимое в гипогликемии, составляет 60 мин/сут. Такая частая гипогликемия с большой вероятностью может приводить к контррегуляторному дефициту и повышать риск последующей гипогликемии.

Следует предположить ночную гипогликемию, если уровень глюкозы перед завтраком низкий и/или если ночью наблюдаются состояния спутанности сознания, кошмары или судороги, а также при нарушении мышления, летаргии, изменениях настроения и головных болях утром [14]. Пациентам и их родителям рекомендуется проводить регулярный ночной мониторинг глюкозы, особенно если присутствуют дополнительные факторы риска, которые могут спровоцировать ночную гипогликемию.

Исследования ночной гипогликемии у детей не смогли показать уровень глюкозы, который надежно предсказывал бы риск гипогликемии. В исследовании с использованием системы ПМГ для определения ночной гипогликемии было обнаружено увеличение гипогликемии в 2 раза (45%) вместо 22% при уровне глюкозы перед сном  $\leq 5,5$  ммоль/л (100 мг%) [48]. Возможно, большей ценностью обладает значение глюкозы на голодный желудок менее 7 ммоль/л (126 мг%), которое указывает на развитие гипогликемии прошедшей ночью [46, 47].

В исследованиях пищевого вмешательства в профилактику ночной гипогликемии у взрослых с СД1 обнаружено, что включение белков в перекус перед сном обеспечивает лучшую защиту от гипогликемии в течение ночи, чем только прием углеводов [50]. Положительный эффект применения сырого кукурузного крахмала перед сном не показал однозначных результатов у детей [51, 52].

Частота тяжелой ночной гипогликемии снижается при использовании помповой инсулинотерапии [53]. Этот эффект может быть связан с возможностью тонкой настройки базального поступления инсулина при помповой терапии. В исследовании 23 детей и подростков при рандомизированном перекрестном исследовании, сравнивающем многократные дневные инъекции и помповую терапию, последняя была ассоциирована с меньшей площадью под кривой ночной гипогликемии [54]. То же исследование использовало ПМГ, что помогло в определении частоты и продолжительности ночной гипогликемии [54, 55].

## **ДИСФУНКЦИЯ ГОЛОВНОГО МОЗГА И НЕВРОЛОГИЧЕСКИЕ ПОСЛЕДСТВИЯ ГИПОГЛИКЕМИИ**

Воздействие СД1 на развивающийся мозг остается неоднозначным. Раннее начала диабета (до 6 лет) давно выделялось как один из наиболее серьезных факторов риска, связанных с когнитивной дисфункцией, разнящейся от плохих результатов интеллектуального тестирования в целом [56] до специфических нарушений в зрительно-пространственных задачах, внимании и психомоторной эффективности. Однако определение эффекта раннего начала диабета осложняется воздействием рекуррентных тяжелых гипогликемий. Описано, что рекуррентная тяжелая гипогликемия негативно влияет на разнообразные когнитивные области, в особенности на долгосрочную память, внимание, память и вербальный интеллект, хотя результаты различных исследований не сходятся между собой [57, 58]. Более того, значительные ограничения многих из этих исследований состоят в ретроспективном сборе истории гипогликемий.

В недавнем исследовании описаны нейрокогнитивные результаты у 84 детей с ранним началом СД1, определяемым как начавшийся до 6 лет [59]. В более раннем исследовании [58] той же группы больные с историей ранней тяжелой гипогликемии сравнивались с больными с историей поздней тяжелой гипогликемии, а также те, у кого был опыт тяжелой гипогликемии, сравнивались с теми, у кого нет истории судорог. Удивительно, что различий между группами по показателям

интеллекта, поведения и памяти не было. Более того, не было найдено ни доказательств того, что эпизоды судорог или комы, даже в раннем детстве, приводят к обширной когнитивной дисфункции, ни конкретных нарушений памяти на момент тестирования. В последующем исследовании, оценивающем подгруппу этих детей в среднем возрасте 19,3 года, не было обнаружено отличий в общих интеллектуальных способностях, памяти и эмоциональных трудностях в этой когорте молодых людей с ранним началом СД1 по сравнению с контрольной группой; негативных изменений во времени также не было обнаружено [59]. Тем не менее были обнаружены данные, позволяющие предположить небольшое снижение в выполнении комплексных заданий на исполнительные функции. Требуется более обширные проспективные исследования для дальнейшего изучения этого вопроса.

Несмотря на обнадеживающие результаты исследований когнитивных функций, другие работы показали связь между аномалиями мозга и тяжелой гипогликемией. Повторные эпизоды гипогликемических судорог у маленьких детей могут приводить к структурным изменениям, что доказывается распространенностью медиального височного склероза у 16% детей из когорты с ранним началом СД1 [60]. В большой выборке молодых пациентов с СД1 при использовании воксель-базированной морфометрии различия объема областей мозга были связаны с историей как гипогликемии, так и гипергликемии [61]. Недавнее исследование группы *DirecNet* показало, что в когорте детей с СД1 значительно снижается аксиальная диффузивность (мера структуры белого вещества) по сравнению с контрольной группой того же возраста [62].

Роль раннего начала диабета и хронической гипогликемии в снижении когнитивных функций у очень маленьких детей также получила повышенное внимание [63, 64]. Накоплены доказательства, что гипогликемия у маленьких детей может быть важным фактором, приводящим к аномалиям в структуре и функционировании мозга [65–67].

## **НАРУШЕНИЕ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ К ГИПОГЛИКЕМИИ**

Нарушение чувствительности к гипогликемии можно определить как неспособность почувствовать начало гипогликемии. У взрослых это связывается с возвращением гликемических порогов генерирования симптомов, активации контррегуляторной гормональной секреции и когнитивных нарушений на более низкий уровень. Обычно автономные симптомы утрачиваются прежде нейрогликопенических, которые становятся основными.

Порог автономных симптомов может находиться под влиянием предшествующей гипогликемии. Это может сопровождаться сниженной интенсивностью симптомов, следующих за гипогликемическим эпизодом, и приводить к худшей чувствительности к гипогликемии во время эпизода [68]. Умеренные физические упражнения могут также приводить к снижению симптомов гипогликемии и снижению гормонального ответа на следующий день [69]. Пороговый уровень ГК для когнитивной дисфункции может быть снижен до автономной активации. Пороговый уровень ГК для нейрогликопении представляется более или менее постоянным и при изменениях уровня контроля за уровнем глюкозы, и при предшествующих эпизодах гипогликемии [11, 70, 71]. Пороговый уровень ГК для активации автономных симптомов имеет отношение к активации контррегуляторных гормонов. Было показано, что он является более высоким у детей, чем у взрослых, а также напрямую зависит от уровня контроля ГК, когда более высокий показатель HbA1c связан с более высоким порогом ГК [11, 72]. Это важно, принимая во внимание, что нарушенная чувствительность к гипогликемии является значимым фактором риска тяжелой гипогликемии. На долю этих нарушений приходится 36% эпизодов тяжелой гипогликемии в DCCT при бодрствовании у взрослых субъектов [73].

Неясно, развивается ли идентичный синдром нарушения чувствительности к гипогликемии у детей до пубертата. В исследовании 656 детей с СД1 [74] нарушения чувствительности к гипогликемии были обнаружены у 30% популяции, что соответствует результатам исследований взрослых с СД1. В этом исследовании нарушение чувствительности к гипогликемии у детей было ассоциировано с трехкратной вероятностью эпизода тяжелой гипогликемии (комы или судорог) в предшествующие 12 мес. Предшествующий эпизод гипогликемии может снизить симптоматический и автономный ответ на последующую гипогликемию, что, в свою очередь, повышает вероятность дальнейшей тяжелой гипогликемии.

Есть доказательства, что нарушение чувствительности к гипогликемии можно исправить посредством избегания гипогликемии в течение 2–3 нед [75], но достичь этого для маленьких детей может быть затруднительно. Возможно, патогенез нарушения чувствительности к гипогликемии и связанного с ним синдрома дефицита контррегуляторного гормона у детей схож с описанным у взрослых, поскольку попытки восстановить симптоматические ответы посредством строгого избегания гипогликемии с использованием ПМГ в реальном времени, по крайней мере в предварительных исследованиях, представляются успешными [76].

## СОВРЕМЕННЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ТЕРАПИИ

### СИСТЕМЫ ПОСТОЯННОГО МОНИТОРИНГА ГЛЮКОЗЫ

Данные из обширных испытаний, включающих JDRF-CGM [3] и помповую терапию, усиленную сенсором для снижения HbA<sub>1c</sub> 3 (STAR3) [77], не показали снижения гипогликемии. Несмотря на применение ПМГ, частота ночных гипогликемий оставалась высокой. Есть доказательства, что пациенты не просыпаются при 71% сигналов [78] и что у подростков с СД1 высокий акустический порог просыпания [79]. Ночью присутствие только ПМГ, вероятнее всего, не предотвратит тяжелую ночную гипогликемию.

### ПОМПОВАЯ ТЕРАПИЯ, УСИЛЕННАЯ СЕНСОРОМ, ПРИ НИЗКОМ УРОВНЕ ГЛЮКОЗЫ ДЛЯ ПРИОСТАНОВКИ

Появление помповой терапии, усиленной сенсором, с приостановкой инсулина при низком уровне глюкозы позволяет автоматически останавливать инсулин на период до 2 ч, когда сенсор глюкозы показывает уровень ниже установленного заранее порога, имеет шансы снизить продолжительность гипогликемии, особенно ночью. Это является значительным шагом в направлении полностью автоматизированной подачи инсулина пациентам с СД1.

Недавнее рандомизированное контролируемое исследование [80] впервые показало снижение тяжелой гипогликемии, определяемой как гипогликемическая кома или судороги, при использовании помповой терапии, усиленной сенсором, с низким уровнем глюкозы для приостановки инсулина. В исследовании участвовали 95 пациентов в возрасте от 4 до 50 лет, все с нарушением чувствительности к гипогликемии. В случайном порядке пациенты получили или помповую инсулинотерапию, или помповую терапию, усиленную сенсором, с автоматической приостановкой инсулина на предварительно установленном уровне 3,3 ммоль/л (60 мг%). По окончании шестимесячного исследования в группе помповой терапии было зарегистрировано шесть эпизодов тяжелой гипогликемии, а в группе с автоматизированной приостановкой — ни одного. Также, согласно сенсору, было меньше времени, проведенного на уровне менее 3,9 ммоль/л (70 мг%) днем и ночью. Это было достигнуто без изменений в показателях A1c. В это испытание выборочно были набраны пациенты с высоким риском и нарушением чувствительности к гипогликемии. Оно продемонстрировало значительное снижение тяжелой гипогликемии. Постоянное использование помповой инсулинотерапии, усиленной сенсором, на данный момент

может быть затруднительно, особенно у детей и подростков. Отчасти это связано с сигналами калибровки, сигналами сенсора, точностью и раздражением кожи в результате использования сенсора и клеящих материалов. Несмотря на эти свойства, система предоставляет потенциал для улучшения гликемического контроля без повышения гипогликемии.

Алгоритмы приостановки инсулина при низком уровне глюкозы на основе постоянных измерений были разработаны и протестированы в ряде клинических испытаний [81, 82]. Эти алгоритмы созданы для того, чтобы приостанавливать поступление инсулина до наступления гипогликемии и, в отличие от фиксированных алгоритмов приостановки, также имеют возможность возобновлять поступление инсулина на основе изменений показателей сенсора. В домашнем исследовании 45 участников использовали предиктивную систему приостановки в течение 6 нед. При этом было меньше ночей с одним или более моментами показания  $\leq 60$  мг% во время интервенции (21%) по сравнению с контрольными ночами (33%) ( $p < 0,001$ ) [82].

## **ЗАМКНУТАЯ СИСТЕМА ПОСТУПЛЕНИЯ ИНСУЛИНА**

Автоматизированное поступление инсулина с постоянным определением глюкозы и поступлением инсулина без вмешательства пациента дает возможность обойти значительные гликемические изменения, связанные с конвенциональной терапией. Ранние отчеты клинических исследований, оценивавших прототипы замкнутых систем, позволяют предположить улучшение контроля за уровнем глюкозы и снижение риска гипогликемии [83–86].

В целом эти системы используют информацию, поступающую от системы ПМГ, инсулиновую помпу для подачи инсулина и контрольный алгоритм, который может располагаться в прикроватном компьютере, смартфоне или потенциально может быть интегрирован в систему инсулиновой помпы и сенсора. Недавнее исследование ночного использования замкнутой системы контроля детьми с СД1 на протяжении нескольких ночей в диабетическом лагере показало повышенное процентное отношение времени в рамках 70–150 мг% при использовании замкнутой системы (73%) по сравнению с использованием помповой терапии, усиленной сенсором (52%), а также снижение времени, проведенного в области гипогликемических значений [87]. Переход к амбулаторным исследованиям как ночного, так и дневного контроля за уровнем глюкозы требует тщательной системы, демонстрирующей не только эффективность, но также

соответствующие модули безопасности, такие как ограничение максимальной подачи инсулина, алгоритмы выявления неполадок для отдельных компонентов и безупречную связь между приборами [88]. Возможно, наиболее важным является развитие интерфейса «прибор–пользователь», принимая во внимание, что при доступных в настоящее время сенсорах и инсулине для деятельности замкнутой системы потребуются определенный вклад со стороны пациента (табл. 12.3).

Таблица 12.3

### Оценка и ведение гипогликемических эпизодов

Потенциальная причина	Факторы	Ведение
Профиль действия инсулина	Каковы временные рамки и продолжительность введения инсулина? Когда действие инсулина достигает пика?	Рассмотрите применение быстродействующих аналогов и препаратов продолжительного действия для множественных ежедневных инъекций для более физиологичного поступления инсулина. Рассмотрите применение помповой инсулинотерапии [89]. Рассмотрите применение инсулинового болюса двойной волны с пищей с низким гликемическим уровнем [90]. Рассмотрите применение помповой терапии с сенсором, автоматизирующей приостановку инсулина, которая снижает продолжительность и тяжесть гипогликемии [80]
Недавний прием пищи	Когда был последний прием пищи и каково было количество углеводов? Каков был пиковый эффект глюкозы при последнем приеме пищи?	Пересмотрите состав углеводов. Пересмотрите содержание жиров и белков в пище [91]. Измените время приема пищи таким образом, чтобы пик гликемии как можно ближе совпадал с пиком действия инсулина. Возможно, следует добавить перекусы днем и перед сном, особенно у маленьких детей или при использовании инсулина мгновенного действия
Недавняя физическая активность	Каковы были время, продолжительность и интенсивность активности?	Могут требоваться перекусы перед и после активности (15–30 г). Приостановка базального поступления помпы на время активности [30]. Если упражнения приходятся на пик инсулиновой активности, могут потребоваться дополнительные углеводы

Окончание табл. 12.3

Потенциальная причина	Факторы	Ведение
Недавняя гипогликемия	Была ли в недавнее время тяжелая, повторяющаяся гипогликемия?	Это может быть связано со сниженным контррегуляторным ответом. Может потребоваться повышение целевых показателей глюкозы у пациентов с рекуррентной гипогликемией и/или нарушениями чувствительности к гипогликемии [75, 76]
Отсутствие симптомов гипогликемии или нарушения чувствительности к гипогликемии	На каком уровне глюкозы вы начинаете распознавать гипогликемию? Какие у вас есть симптомы?	Рассмотрите повышение мониторинга уровня ГК. Рассмотрите возможность применения ПМГ в реальном времени с уточнением целевого уровня глюкозы для предупреждения гипогликемий и потенциального восстановления чувствительности к гипогликемии [75, 76]
Продолжительная ночная гипогликемия	Каковы показатели глюкозы ночью?	Мониторинг ГК, особенно ночью, важен для выявления гипогликемии и предотвращения серьезных и тяжелых эпизодов. Рассмотрите усиление мониторинга ГК ночью. Рассмотрите возможность ретроспективного ПМГ для оценки паттернов асимптоматических ночных гипогликемий. Рассмотрите возможность применения ПМГ в реальном времени

## КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes – 2008. *Diabetes Care* 2008; 31 (Suppl 1): S12–S54.
2. Davis EA, Keating B, Byrne GC, Russell M, Jones TW. Hypoglycemia: incidence and clinical predictors in a large population-based sample of children and adolescents with IDDM. *DiabetesCare* 1997; 20: 22–25.
3. Juvenile Diabetes Research Foundation Continuous Glucose Monitoring Study Group. Prolonged nocturnal hypoglycemia is common during 12 months of continuous glucose monitoring in children and adults with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2010; 33: 1004–1008.

4. Davis EA, Keating B, Byrne GC, Russell M, Jones TW. Impact of improved glycaemic control on rates of hypoglycaemia in insulin dependent diabetes mellitus. *Arch Dis Child* 1998; 78: 111–115.

5. Buckingham B, Wilson DM, Lecher T, Hanas R, Kaiserman K, Cameron F. Duration of nocturnal hypoglycemia before seizures. *Diabetes Care* 2008; 31: 2110–2112.

6. Tanenberg RJ, Newton CA, Drake AJ. Confirmation of hypoglycemia in the “dead-in-bed” syndrome, as captured by a retrospective continuous glucose monitoring system. *Endocr Pract* 2010; 16: 244–248.

7. O’Connell SM, Cooper MN, Bulsara MK, Davis EA, Jones TW. Reducing rates of severe hypoglycemia in a population-based cohort of children and adolescents with type 1 diabetes over the decade 2000–2009. *Diabetes Care* 2011; 34: 2379–2380.

8. Cooper MN, O’Connell SM, Davis EA, Jones TW. A population-based study of risk factors for severe hypoglycaemia in a contemporary cohort of childhood-onset type 1 diabetes. *Diabetologia* 2013; 56: 2164–2170.

9. Holl RW, Swift PG, Mortensen HB et al. Insulin injection regimens and metabolic control in an international survey of adolescents with type 1 diabetes over 3 years: results from the Hvidovre study group. *Eur J Pediatr* 2003; 162: 22–29.

10. Wood JR, Miller KM, Maahs DM et al. Most youth with type 1 diabetes in the T1D exchange clinic registry do not meet American Diabetes Association or International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes clinical guidelines. *Diabetes Care* 2013; 36: 2035–2037.

11. Jones TW, Boulware SD, Kraemer DT, Caprio S, Sherwin RS, Tamborlane WV. Independent effects of youth and poor diabetes control on responses to hypoglycemia in children. *Diabetes* 1991; 40: 358–363.

12. Cryer PE. Mechanisms of hypoglycemia-associated autonomic failure and its component syndromes in diabetes. *Diabetes* 2005; 54: 3592–3601.

13. Seaquist ER, Anderson J, Childs B et al. Hypoglycemia and diabetes: a report of a workgroup of the American Diabetes Association and the Endocrine Society. *Diabetes Care* 2013; 36: 1384–1395.

14. Clarke W, Jones T, Rewers A, Dunger D, Klingensmith GJ. Assessment and management of hypoglycemia in children and adolescents with diabetes. *Pediatr Diabetes* 2008; 9: 165–174.

15. Diabetes Control and Complications Trial Research Group. Effect of intensive diabetes treatment on the development and progression of long-term complications in adolescents with insulin-dependent diabetes mellitus. *Diabetes Control and Complications Trial*. *J Pediatr* 1994; 125: 177–188.

16. Rewers A, Chase HP, Mackenzie T et al. Predictors of acute complications in children with type 1 diabetes. *JAMA* 2002; 287: 2511–2518.

17. Cengiz E, Xing D, Wong JC et al. Severe hypoglycemia and diabetic ketoacidosis among youth with type 1 diabetes in the T1D exchange clinic registry. *Pediatr Diabetes* 2013; 14: 447–454.

18. Bulsara MK, Holman CD, Davis EA, Jones TW. The impact of a decade of changing treatment on rates of severe hypoglycemia in a population-based cohort of children with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2004; 27: 2293–2298.

19. Cryer PE. Symptoms of hypoglycemia, thresholds for their occurrence, and hypoglycemia unawareness. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1999; 28: 495–500 v–vi.
20. Jones TW, Borg WP, Borg MA et al. Resistance to neuroglycopenia: an adaptive response during intensive insulin treatment of diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 1713–1718.
21. McCrimmon RJ, Gold AE, Deary IJ, Kelnar CJ, Frier BM. Symptoms of hypoglycemia in children with IDDM. *Diabetes Care* 1995; 18: 858–861.
22. Tupola S, Rajantie J. Documented symptomatic hypoglycaemia in children and adolescents using multiple daily insulin injection therapy. *Diabet Med* 1998; 15: 492–496.
23. Morris AD, Boyle DI, McMahan AD, Greene SA, MacDonald TM, Newton RW. Adherence to insulin treatment, glycaemic control, and ketoacidosis in insulin-dependent diabetes mellitus. The DARTS/MEMO Collaboration. *Diabetes Audit and Research in Tayside Scotland. Medicines Monitoring Unit. Lancet* 1997; 350: 1505–1510.
24. Amiel SA, Sherwin RS, Simonson DC, Lauritano AA, Tamborlane WV. Impaired insulin action in puberty. A contributing factor to poor glycemic control in adolescents with diabetes. *N Engl J Med* 1986; 315: 215–219.
25. Aman J, Wranne L. Hypoglycaemia in childhood diabetes. II. Effect of subcutaneous or intramuscular injection of different doses of glucagon. *Acta Paediatr Scand* 1988; 77: 548–553.
26. Gunning RR, Garber AJ. Bioactivity of instant glucose. Failure of absorption through oral mucosa. *JAMA* 1978; 240: 1611–1612.
27. Brodows RG, Williams C, Amatruda JM. Treatment of insulin reactions in diabetics. *JAMA* 1984; 252: 3378–3381.
28. Georgakopoulos K, Katsilambros N, Fragaki M et al. Recovery from insulin-induced hypoglycemia after saccharose or glucose administration. *Clin Physiol Biochem* 1990; 8: 267–272.
29. Wiethop BV, Cryer PE. Alanine and terbutaline in treatment of hypoglycemia in IDDM. *Diabetes Care* 1993; 16: 1131–1136.
30. Tsalikian E, Kollman C, Tamborlane WB et al. Prevention of hypoglycemia during exercise in children with type 1 diabetes by suspending basal insulin. *Diabetes Care* 2006; 29: 2200–2204.
31. Maahs DM, Hermann JM, Du Bose SN et al. Contrasting the clinical care and outcomes of 2,622 children with type 1 diabetes less than 6 years of age in the United States and German/Austrian DPV registries. *Diabetologia* 2014.
32. Boileau P, Aboumrad B, Bougneres P. Recurrent comas due to secret self-administration of insulin in adolescents with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2006; 29: 430–431.
33. Yu L, Brewer KW, Gates S et al. DRB1\*04 and DQalleles: expression of 21-hydroxylase autoantibodies and risk of progression to Addison's disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 328–335.
34. McAulay V, Frier BM. Addison's disease in type 1 diabetes presenting with recurrent hypoglycaemia. *Postgrad Med J* 2000; 76: 230–232.

35. Phornphutkul C, Boney CM, Gruppuso PA. A novel presentation of Addison disease: hypoglycemia unawareness in an adolescent with insulin-dependent diabetes mellitus. *J Pediatr* 1998; 132: 882–884.
36. Iafusco D, Rea F, Prisco F. Hypoglycemia and reduction of the insulin requirement as a sign of celiac disease in children with IDDM. *Diabetes Care* 1998; 21: 1379–1381.
37. Mohn A, Cerruto M, Iafusco D et al. Celiac disease in children and adolescents with type I diabetes: importance of hypoglycemia. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2001; 32: 37–40.
38. McMahon SK, Ferreira LD, Ratnam N et al. Glucose requirements to maintain euglycemia after moderate-intensity afternoon exercise in adolescents with type 1 diabetes are increased in a biphasic manner. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 963–968.
39. Tansey MJ, Tsalikian E, Beck RW et al. The effects of aerobic exercise on glucose and counterregulatory hormone concentrations in children with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2006; 29: 20–25.
40. Grimm JJ, Ybarra J, Berne C, Muchnick S, Golay A. A new table for prevention of hypoglycaemia during physical activity in type 1 diabetic patients. *Diabetes Metab* 2004; 30: 465–470.
41. Riddell MC, Iscoe KE. Physical activity, sport, and pediatric diabetes. *Pediatr Diabetes* 2006; 7: 60–70.
42. Robertson K, Adolfsson P, Riddell MC, Scheiner G, Hanas R. Exercise in children and adolescents with diabetes. *Pediatr Diabetes* 2008; 9: 65–77.
43. Monaghan MC, Hilliard ME, Cogen FR, Streisand R. Nighttime caregiving behaviors among parents of young children with type 1 diabetes: associations with illness characteristics and parent functioning. *Fam Syst Health* 2009; 27: 28–38.
44. Jones TW, Porter P, Sherwin RS et al. Decreased epinephrine responses to hypoglycemia during sleep. *N Engl J Med* 1998; 338: 1657–1662.
45. Matyka KA, Crowne EC, Havel PJ, Macdonald IA, Matthews D, Dunger DB. Counterregulation during spontaneous nocturnal hypoglycemia in prepubertal children with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 1999; 22: 1144–1150.
46. Beregszaszi M, Tubiana-Rufi N, Benali K, Noel M, Bloch J, Czernichow P. Nocturnal hypoglycemia in children and adolescents with insulin-dependent diabetes mellitus: prevalence and risk factors. *J Pediatr* 1997; 131: 27–33.
47. Matyka KA, Wigg L, Pramming S, Stores G, Dunger DB. Cognitive function and mood after profound nocturnal hypoglycaemia in prepubertal children with conventional insulin treatment for diabetes. *Arch Dis Child* 1999; 81: 138–142.
48. Kaufman FR, Austin J, Neinstein A et al. Nocturnal hypoglycemia detected with the continuous glucose monitoring system in pediatric patients with type 1 diabetes. *J Pediatr* 2002; 141: 625–630.
49. Porter PA, Keating B, Byrne G, Jones TW. Incidence and predictive criteria of nocturnal hypoglycemia in young children with insulin-dependent diabetes mellitus. *J Pediatr* 1997; 130: 366–372.
50. Kalergis M, Schiffrin A, Gougeon R, Jones PJ, Yale JF. Impact of bedtime snack composition on prevention of nocturnal hypoglycemia in adults with type 1

diabetes undergoing intensive insulin management using lispro insulin before meals: a randomized, placebo-controlled, crossover trial. *Diabetes Care* 2003; 26: 9–15.

51. Ververs MT, Rouwe C, Smit GP. Complex carbohydrates in the prevention of nocturnal hypoglycaemia in diabetic children. *Eur J Clin Nutr* 1993; 47: 268–273.

52. Kaufman FR, Halvorson M, Kaufman ND. A randomized, blinded trial of uncooked cornstarch to diminish nocturnal hypoglycemia at diabetes camp. *Diabetes Res Clin Pract* 1995; 30: 205–209.

53. Willi SM, Planton J, Egede L, Schwarz S. Benefits of continuous subcutaneous insulin infusion in children with type 1 diabetes. *J Pediatr* 2003; 143: 796–801.

54. Weintrob N, Schechter A, Benzaquen H et al. Glycemic patterns detected by continuous subcutaneous glucose sensing in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus treated by multiple daily injections vs continuous subcutaneous insulin infusion. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2004; 158: 677–684.

55. Ludvigsson J, Hanas R. Continuous subcutaneous glucose monitoring improved metabolic control in pediatric patients with type 1 diabetes: a controlled crossover study. *Pediatrics* 2003; 111: 933–938.

56. Ryan C, Vega A, Drash A. Cognitive deficits in adolescents who developed diabetes early in life. *Pediatrics* 1985; 75: 921–927.

57. Wysocki T, Harris MA, Wilkinson K, Sadler M, Mauras N, White NH. Absence of adverse effects of severe hypoglycemia on cognitive function in schoolaged children with diabetes over 18 months. *Diabetes Care* 2003; 26: 2043–2047.

58. Strudwick SK, Carne C, Gardiner J, Foster JK, Davis EA, Jones TW. Cognitive functioning in children with early onset type 1 diabetes and severe hypoglycemia. *J Pediatr* 2005; 147: 680–685.

59. Ly TT, Anderson M, McNamara KA, Davis EA, Jones TW. Neurocognitive outcomes in young adults with early-onset type 1 diabetes: a prospective follow-up study. *Diabetes Care* 2011; 34: 2192–2197.

60. Ho MS, Weller NJ, Ives FJ et al. Prevalence of structural central nervous system abnormalities in earlyonset type 1 diabetes mellitus. *J Pediatr* 2008; 153: 385–390.

61. Perantie DC, Wu J, Koller JM et al. Regional brain volume differences associated with hyperglycemia and severe hypoglycemia in youth with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2007; 30: 2331–2337.

62. Barnea-Goraly N, Raman M, Mazaika P et al. Alterations in white matter structure in young children with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2014; 37: 332–340.

63. Schoenle EJ, Schoenle D, Molinari L, Largo RH. Impaired intellectual development in children with type 1 diabetes: association with HbA1c, age at diagnosis and sex. *Diabetologia* 2002; 45: 108–114.

64. Ferguson SC, Blane A, Wardlaw J et al. Influence of an early-onset age of type 1 diabetes on cerebral structure and cognitive function. *Diabetes Care* 2005; 28: 1431–1437.

65. Davis EA, Soong SA, Byrne GC, Jones TW. Acute hyperglycaemia impairs cognitive function in children with IDDM. *J Pediatr Endocrinol Metab* 1996; 9: 455–461.

66. Perantie DC, Lim A, Wu J et al. Effects of prior hypoglycemia and hyperglycemia on cognition in children with type 1 diabetes mellitus. *Pediatr Diabetes* 2008; 9: 87–95.

67. Arbelaez AM, Semenkovich K, Hershey T. Glycemic extremes in youth with T1DM: the structural and functional integrity of the developing brain. *Pediatr Diabetes* 2013; 14: 541–553.
68. Cryer PE. Hypoglycaemia: the limiting factor in the glycaemic management of type I and type II diabetes. *Diabetologia* 2002; 45: 937–948.
69. Sandoval DA, Guy DL, Richardson MA, Ertl AC, Davis SN. Acute, same-day effects of antecedent exercise on counterregulatory responses to subsequent hypoglycemia in type I diabetes mellitus. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2006; 290: E1331–E1338.
70. Amiel SA, Pottinger RC, Archibald HR et al. Effect of antecedent glucose control on cerebral function during hypoglycemia. *Diabetes Care* 1991; 14: 109–118.
71. Amiel SA, Gale E. Physiological responses to hypoglycemia. Counterregulation and cognitive function. *Diabetes Care* 1993; 16 (Suppl 3): 48–55.
72. Amiel SA, Simonson DC, Sherwin RS, Lauritano AA, Tamborlane WV. Exaggerated epinephrine responses to hypoglycemia in normal and insulin-dependent diabetic children. *J Pediatr* 1987; 110: 832–837.
73. Diabetes Control and Complications Trial Research Group. Epidemiology of severe hypoglycemia in the diabetes control and complications trial. The DCCT Research Group. *Am J Med* 1991; 90: 450–459.
74. Ly TT, Gallego PH, Davis EA, Jones TW. Impaired awareness of hypoglycemia in a population-based sample of children and adolescents with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2009; 32: 1802–1806.
75. Cranston I, Lomas J, Maran A, Macdonald I, Amiel SA. Restoration of hypoglycaemia awareness in patients with long-duration insulin-dependent diabetes. *Lancet* 1994; 344: 283–287.
76. Ly TT, Hewitt J, Davey RJ, Lim EM, Davis EA, Jones TW. Improving epinephrine responses in hypoglycemia unawareness with real-time continuous glucose monitoring in adolescents with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2011; 34: 50–52.
77. Bergenstal RM, Tamborlane WV, Ahmann A et al. Effectiveness of sensor-augmented insulin-pump therapy in type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2010; 363: 311–320.
78. Buckingham B, Block J, Burdick J et al. Response to nocturnal alarms using a real-time glucose sensor. *Diabetes Technol Ther* 2005; 7: 440–447.
79. Ly TT, Jones TW, Griffiths A et al. Hypoglycemia does not change the threshold for arousal from sleep in adolescents with type 1 diabetes. *Diabetes Technol Ther* 2011; 14: 101–104.
80. Ly TT, Nicholas JA, Retterath A, Lim EM, Davis EA, Jones TW. Effect of sensor-augmented insulin pump therapy and automated insulin suspension vs standard insulin pump therapy on hypoglycemia in patients with type 1 diabetes: a randomized clinical trial. *JAMA* 2013; 310: 1240–1247.
81. Buckingham B, Chase HP, Dassau E et al. Prevention of nocturnal hypoglycemia using predictive alarm algorithms and insulin pump suspension. *Diabetes Care* 2010; 33: 1013–1017.
82. Maahs DM, Calhoun P, Buckingham BA et al. A randomized trial of a home system to reduce nocturnal hypoglycemia in type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2014; 37: 1885–1891.

83. O'Grady MJ, Retterath AR, Keenan DB et al. The use of an automated, portable glucose control system for overnight glucose control in adolescents and young adults with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2012; 35: 2182–2187.

84. Weinzimer SA, Steil GM, Swan KL, Dziura J, Kurtz N, Tamborlane WV. Fully automated closed-loop insulin delivery versus semiautomated hybrid control in pediatric patients with type 1 diabetes using an artificial pancreas. *Diabetes Care* 2008; 31: 934–939.

85. Hovorka R, Allen JM, Elleri D et al. Manual closedloop insulin delivery in children and adolescents with type 1 diabetes: a phase 2 randomised crossover trial. *Lancet* 2010; 375: 743–751.

86. Phillip M, Battelino T, Atlas E et al. Nocturnal glucose control with an artificial pancreas at a diabetes camp. *N Engl J Med* 2013; 368: 824–833.

87. Ly TT, Breton M, Keith-Hynes P et al. Overnight glucose control with an automated, unified safety system in children and adolescents with type 1 diabetes at diabetes camp. *Diabetes Care* 2014.

88. Tamborlane WV. Closed-loop insulin delivery: we're "virtually" there. *Diabetes Technol Ther* 2012; 14: 203–204.

89. Eugster EA, Francis G. Position statement: continuous subcutaneous insulin infusion in very young children with type 1 diabetes. *Pediatrics* 2006; 118: e1244–e1249.

90. O'Connell MA, Gilbertson HR, Donath SM, Cameron FJ. Optimizing postprandial glycemia in pediatric patients with type 1 diabetes using insulin pump therapy: impact of glycemic index and prandial bolus type. *Diabetes Care* 2008; 31: 1491–1495.

91. Smart CE, Evans M, O'Connell SM et al. Both dietary protein and fat increase postprandial glucose excursions in children with type 1 diabetes, and the effect is additive. *Diabetes Care* 2013; 36: 3897–3902.

## ОСОБЕННОСТИ ВЕДЕНИЯ ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ ПРИ СОПУТСТВУЮЩИХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ

---

Brink S., Joel D., Laffel L., Lee W.W.R., Olsen B., Phelan H., Hanas R. Особенности ведения детей и подростков с сахарным диабетом при сопутствующих заболеваниях. Педиатрический диабет 2014; 15 (Suppl. 20): 193–202.

**Stuart Brink<sup>a</sup>, Dipesalema Joel<sup>c</sup>, Lori Laffel<sup>d</sup>, Warren Wei Rhen Lee<sup>e</sup>, Birthe Olsen<sup>f</sup>, Helen Phelan<sup>g</sup> and Ragnar Hanas<sup>b</sup>**

<sup>a</sup>New England Diabetes and Endocrinology Center (NEDEC), Waltham, MA, USA; <sup>b</sup>Department of Pediatrics, NU Hospital Group Uddevalla, and The Sahlgrenska Academy, Institute of Clinical Sciences, University of Gothenburg, Gothenburg, Sweden; <sup>c</sup>Botswana-Baylor Children's Clinical Centre of Excellence, Princess Marina Hospital, Gaborone, Botswana; <sup>d</sup>Joslin Diabetes Center, Harvard Medical School, Boston, USA; <sup>e</sup>Growth and Diabetes Centre, Singapore, Singapore; <sup>f</sup>Department of Pediatrics, Glostrup University Hospital, Copenhagen, Denmark and <sup>g</sup>John Hunter Children's Hospital, Newcastle, New South Wales, Australia

Ключевые слова: профилактика ДКА – гидроксимасляная кислота – кетоны – педиатрический – дни сопутствующих заболеваний

Corresponding author: Stuart Brink, MD,  
New England Diabetes and Endocrinology Center (NEDEC),  
40 Second Avenue, Suite 170, Waltham, MA 02451-1135,  
USA.  
e-mail: stuartbrink@gmail.com

Редакторы «Консенсуса ISPAD по клинической практике» 2014 г. (ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2014 Compendium): Carlo Acerini, Carine de Beaufort, Maria Craig, David Maahs, Ragnar Hanas.

Эта статья – глава из «Консенсуса ISPAD по клинической практике» 2014 г. Полный текст «Консенсуса...» можно бесплатно скачать на сайте: [www.ispad.org](http://www.ispad.org). Система уровней достоверности доказательств идентична системе, используемой Американской диабетологической ассоциацией. См. тр. 3 в *Pediatric Diabetes* 2014; 15 (Suppl. 20): 1–3.

## ОСНОВНЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ И РЕКОМЕНДАЦИИ

- ГТСД должна обеспечивать четкие рекомендации пациентам и их семьям о том, как вести СД при присоединении интеркуррентного заболевания, а также как можно связаться с этой группой или другими службами скорой помощи (контактные телефоны группы терапии СД, мобильные номера, процедуры скорой помощи). Такое обучение должно проводиться регулярно, для того чтобы избежать следующих осложнений:

- кетоацидоза;
- дегидратации;
- неконтролируемой или симптоматической гипергликемии;
- гипогликемии.

- Никогда не прекращайте инсулинотерапию полностью (А).
- Если у ребенка с СД отмечается рвота, она всегда должна рассцениваться как признак инсулиновой недостаточности до того времени, пока будет доказано обратное (Е).
- Обычно следует повысить дозу инсулина, когда наблюдается повышенная температура, или при общем заболевании, или заболевании дыхательных путей, на основе знания симптомов и признаков, особенно знания о результатах постоянного мониторинга ГК и/или кетонов в крови (Е).

1. Повышенный уровень ГК при отсутствии или небольшом количестве кетонов.

- Необходимо дать 5–10% общей дневной дозы инсулина (~0,05–0,1 ЕД/кг) в форме инсулина короткого или ультракороткого действия подкожно или внутримышечно и повторять дозу каждые 2–4 ч в соответствии с ответом ГК и клиническим состоянием. Общая дневная доза инсулина является суммой всех инсулинов длительно-, среднего и короткого действия, принимаемых обычно.

2. Повышенный уровень ГК при среднем или большом количестве кетонов представляет собой более серьезное явление и отражает уже присутствующий или приближающийся ДКА и потенциальную кому и смерть.

- Необходимо дать 10–20% общей дневной дозы инсулина (~0,1–0,2 ЕД/кг) в форме инсулина короткого или ультракороткого действия подкожно или внутримышечно и повторять дозу каждые 2–4 ч в соответствии с ответом ГК и клиническим состоянием.
- Доза инсулина может быть заметно увеличена детям в фазе частичной ремиссии вплоть до 1 ЕД/кг (Е).

- Измерять лучше кетоны крови, а не кетоны мочи, если это возможно и доступно. Использование этого во время болезни может снизить частоту госпитализаций и вызовов скорой помощи (В).
- Когда ребенок болеет, стремитесь достичь ГК между 4 и 10 ммоль/л (70–180 мг%) и кетоны крови ниже 0,6 ммоль/л.
- При наличии гастроэнтерита часто может требоваться снижение дозы инсулина, но не следует понижать дозу до выработки кетонов (Е).
- Если у ребенка имеется интеркуррентное заболевание, необходимо в следующих случаях получить рекомендации специалиста по неотложной помощи (Е):
  - когда причина состояния пациента не ясна и продолжается устойчиво высокая температура или когда родственники по каким-либо причинам не хотят ухаживать за ребенком дома;
  - когда продолжается снижение массы тела, что свидетельствует о нарастании дегидратации и потенциальных нарушениях кровообращения;
  - рвота продолжается более 2 ч (особенно у маленьких детей);
  - ГК продолжает расти, несмотря на дополнительно вводимый инсулин;
  - родители не могут обеспечить показатели ГК выше 3,5 ммоль/л (60 мг%);
  - сохраняется или фруктовый (или ацетоновый) запах при дыхании;
  - кетонурия выражена и нарастает/сохраняется или кетоны в крови составляют более 1–1,5 ммоль/л;
  - ребенок становится истощенным, заторможенным, у него развивается одышка (дыхание Куссмауля) или выраженные боли в животе;
  - наблюдаются изменения в неврологическом статусе, спутанное мышление, потеря сознания, судороги; ухудшение сознания может свидетельствовать о надвигающемся или уже присутствующем отеке мозга; лечение отека мозга является экстренной медицинской ситуацией, требующей немедленной помощи со стороны продвинутых медицинских учреждений для предотвращения осложнений и смертности;
  - ребенок очень маленький (<2–5 лет);
  - есть заболевания, помимо СД, например, синдром Дауна, психические заболевания, эпилепсия, малярия, паразитические инфекции и т.д.;

- пациенты/их родственники утомлены или не располагают средствами для предоставления необходимого ухода, например, при наличии интеллектуальных, эмоциональных и/или финансовых ограничений, при недоступности инсулина или возможностей мониторинга;
- языковые проблемы осложняют общение с семьей;
- по требованию пациента или ухаживающего за ним взрослого должна быть предоставлена неотложная медицинская консультация, включая соответствующий транспорт по возможности в данных обстоятельствах, способы связи с медицинским персоналом и системы для первоначального поступления растворов сахара и электролитов в ожидании неотложного лечения и перевода в учреждение высшего уровня.

#### **Пять основных принципов ведения больных диабетом при параллельном заболевании**

- Более регулярный мониторинг ГК и кетонов (в крови и моче).
- Не останавливать подачу инсулина!
- Мониторинг и поддержание солевого и водного баланса.
- Необходимо лечить первопричинное провоцирующее заболевание.
- Рекомендации по ведению болезни при диабете, включая коррекцию подачи инсулина, следует давать вскоре после постановки диагноза и пересматривать как минимум один раз в год вместе с пациентами и их семьями в целях минимизации и/или избегания ДКА и заболеваний, связанных с гипогликемией.

## **ВОЗДЕЙСТВИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ НА ДИАБЕТ**

У детей с хорошим контролем СД не должно отмечаться больше заболеваний или инфекционных осложнений по сравнению с детьми без СД. Хотя качественных проспективных исследований об интеркуррентных заболеваниях при диабете 1-го типа очень мало, в одном исследовании у взрослых пациентов с СД1 был проявлен повышенный риск инфекций мочевыводящих путей, бактериальных кожных осложнений или инфекций слизистых оболочек, но инфекции верхних дыхательных путей встречались не чаще, чем в контрольной группе [1]. Есть данные о нарушениях лейкоцитарной функции при плохо контролируемом СД [2]. У детей с плохим метаболическим контролем может быть нарушен иммунитет, что увеличивает подверженность инфекциям и удлинняет восстановление после них. В одном педиатрическом исследовании было выявлено, что снижение концентрации IgG и снижение

C4B (белок 4 комплемента, вариант В) связано с нарушением метаболического контроля [3]. Именно поэтому представляется заманчивым поверить (хотя на это нет научных оснований), что хроническая гипогликемия может быть ассоциирована с большим количеством проблем [4, 5]. К сожалению, во многих частях света лечение детей и подростков с СД1 не является адекватным в результате нехватки ресурсов систем здравоохранения, плохой доступности ухода и высоких цен на инсулин. Все это вносит свой вклад в развитие хронической недоинсулинизации, просто потому что инсулин слишком дорог или недоступен. В результате существует хронически плохой метаболический контроль. Профилактика ДКА требует не только доступности инсулина, но и понимания чрезвычайного риска ДКА, комы и смерти, связанных с обычными инфекциями, вызывающими декомпенсацию [5].

Некоторые заболевания, особенно связанные с высокой температурой тела, поднимают уровень ГК, потому что более высокий уровень гормонов стресса способствует глюконеогенезу и инсулинорезистентности [6]. Часто в результате неадекватного уровня инсулина болезнь может повысить уровень производства кетонов. Напротив, заболевания, ассоциирующиеся с рвотой и диареей (например, гастроэнтерит), могут снижать уровень ГК с возможностью развития гипогликемии в большей степени, чем гипергликемии. Снижение потребления пищи, плохая абсорбция и замедление опорожнения желудка при гастроэнтерите могут повлиять на развитие гипогликемии. Иногда отмечается повышенная потребность в инсулине в инкубационный период инфекционного заболевания в течение нескольких дней перед развитием заболевания. Повышенная потребность в инсулине может сохраняться в течение нескольких дней после того, как заболевание прошло, вследствие инсулинорезистентности. Но все подобные описания сильно различаются в зависимости от конкретного человека и конкретного заболевания. Посреди типичной вирусной самоограничивающейся «эпидемии» могут возникать паттерны, облегчающие некоторые обобщения, на основе которых можно строить дальнейшие рекомендации для подобных паттернов.

## **БОЛЕЕ ЧАСТЫЙ МОНИТОРИНГ**

### **УРОВЕНЬ ГЛЮКОЗЫ В КРОВИ**

- Частый мониторинг ГК улучшает оптимальное ведение СД при заболевании (при контроле со стороны взрослых, особенно у подростков).

- ГК следует мониторировать по крайней мере каждые 3–4 ч, включая ночное время, и иногда каждые 1–2 ч.

## ПОДГОТОВКА К СИТУАЦИИ БОЛЕЗНИ

- Можно продолжать использовать тестирование мочи на глюкозу, если оборудование для определения ГК недоступно [6].
- Если рутинное тестирование ГК невозможно по какой-либо причине, желательнее предоставить все необходимые ресурсы для экстренного использования в случае болезни, а не для ежедневного мониторинга, если это соответствует местным условиям [7].
- Различение заболеваний, связанных с гипер- и гипогликемией, облегчается мониторингом ГК [5, 6, 8, 9].
- Регулирование инсулина (дополнительные дозы во время болезни) и другие изменения в приеме инсулина должны проводиться в прямой зависимости от результатов постоянного мониторинга ГК (см. ниже).

## КЕТОНЫ

Кетоны образуются в печени из свободных жирных кислот, которые мобилизуются в качестве альтернативных источников энергии при недостаточности глюкозы для внутриклеточного метаболизма. Кетоны при голодании образуются при низком уровне ГК. Кетоны также образуются, когда инсулина недостаточно для начала транспорта глюкозы из кровотока в клетку. Кетоны аккумулируются вследствие увеличения липолиза, кетогенеза и снижения периферической утилизации кетонов из-за низких уровней инсулина. Существуют полоски для определения в моче уровня АсАс и ацетона и полоски для определения в крови уровня ВОНВ. При остром кетоацидозе соотношение кетонов в организме (ВОНВ/АсАс) возрастает от нормы 1:1 до 10:1 или более [10]. В ответ на инсулинотерапию уровни ВОНВ обычно снижаются задолго до снижения уровней АсАс. Часто используемый тест с нитропруссидом натрия определяет только уровни АсАс в крови и моче, поэтому обычный мониторинг кетонов в моче часто показывает затянувшуюся кетонурию, даже когда значительный кетоацидоз и кетонемия уже находятся в процессе лечения [10]. Это приводит к недопониманию при лечении дома, поскольку предполагается более продолжительная кетонурия при улучшении клинического состояния, когда ведение сопутствующего заболевания прошло успешно. В условиях больницы и отделения неот-

ложной помощи это также может вызвать неверный ответ, состоящий в назначении все большего и большего количества инсулина в целях выведения кетонов из мочи без понимания физиологии того, что происходит метаболически, и того, что реально измеряется. Тестирование кетонов в крови помогает лучше понять ситуацию и определить, когда следует приостановить агрессивную подачу дополнительного инсулина [5, 6, 9, 10].

Тестирование мочи (жидкостное или полоски на уровни ацетона и АсАс) и по возможности крови на кетоны (для ВОНВ) может помочь при ведении СД в дни с сопутствующим заболеванием. Тестирование крови на кетоны (с определением ВОНВ) обеспечивает дополнительную информацию к тестированию мочи на кетоны.

- Уровень ВОНВ в крови более 0,5 ммоль/л является аномальным у детей с СД [11, 12].
- При исследовании взрослых было показано, что время задержки после прекращения работы помпы до установки диагноза кетоза значительно длиннее для кетонурии, чем для кетонемии плазмы [13], и что тест на кетонурию может оставаться позитивным в течение более 24 ч после разрешения эпизода кетоацидоза у более половины обследованных пациентов [14].
- Может быть ассоциация между уровнем кетонов в моче (АсАс) и концентрацией ВОНВ в крови, которая может повышаться до уровней, соответствующих ДКА, когда уровни кетонов в моче отрицательны или отмечается только следовая или небольшая кетонурия [5, 15].

Определение концентрации ВОНВ в крови в домашних условиях у детей и подростков дает возможность раннего выявления и лечения кетоза по сравнению с тестированием на кетоны мочи и снижает частоту госпитализаций, связанных с СД (как обращения в отделения неотложной терапии, так и госпитализации) [16–18].

Определение уровней ВОНВ в крови может быть особенно важно для предотвращения ДКА у пациентов на помповой инсулинотерапии, так как при таком типе терапии используется инсулин только короткого и ультракороткого действия. Увеличение уровней ВОНВ в крови может предшествовать увеличению уровней кетонов вследствие прекращения поступления инсулина [14] (например, при закупорке или смещении катетера), которое может быстро привести к кетогенезу и кетозу, а также повышенной потребности в инсулине, связанной с интеркуррентными инфекциями.

- При разрешении кетоза уровень ВОНВ в крови нормализуется быстрее, чем уровень кетонов в моче [5]. Мониторинг ВОНВ

потенциально предотвращает позднюю гипогликемию от избыточной терапии инсулином при сохраняющейся кетонурии, когда кетонемия улучшается.

- Мониторинг ВОНВ в крови может быть особенно полезен у очень маленьких детей или когда сложно собрать пробы мочи.

Семье должны быть доступны ресурсы и информация во время дней с сопутствующим заболеванием, включая:

- письменную информацию по ведению и важные контактные номера/адреса группы терапии СД;
- доступность по телефону, что, как показано в нескольких исследованиях, упрощает коммуникацию, дает возможность получить совет и установить рекомендации по ведению сопутствующего заболевания раньше, снизив или минимизировав тем самым клиническую декомпенсацию, и избежать посещения отделения неотложной помощи, а также понизить показатели госпитализации [19–21];
- специальную пищу и средства гидратации при сопутствующем заболевании;
- достаточные устройства для мониторинга уровней глюкозы и кетонов, дополнительное количество инсулина и набор для введения глюкагона.

## **ПРЕКРАЩЕНИЕ ИНСУЛИНОТЕРАПИИ СМЕРТЕЛЬНО ОПАСНО**

Может потребоваться увеличение или уменьшение дозы инсулина для поддержания метаболизма глюкозы.

Наиболее частой ошибкой, которую допускают специалисты по оказанию медицинской помощи и ответственные за уход за больными, не ознакомленные с вопросами СД, являются рекомендации по полному прекращению инсулина, так как «ребенок болеет и не ест», что приводит к увеличению риска развития выраженного ДКА.

Даже при голодании требуется некоторое количество инсулина для базовых метаболических нужд, что может повыситься во время острых заболеваний таким образом, что потребуются более частый мониторинг ГК и кетонов.

Все уровни, указанные в этой главе, имеют отношение к уровню глюкозы в плазме, так как большинство глюкометров откалиброваны для отражения этого уровня.

Если эпизоды гипергликемии, кетоза и рвоты повторяются, при наличии инфекционных осложнений или без них, необходимо иметь в виду, что это обусловлено пропусками инъекций [22] или неадекватным

назначением инсулина. Пропуски инсулиновых инъекций являются особой проблемой в подростковом периоде [23] и почти всегда отражают тяжелые психологические сложности, например, сексуальную или физическую травму, эмоциональную травму или злоупотребления, не обнаруженную тревожность или депрессию или их неудачное лечение, трудности в обучении, нарушения регуляторной функции и/или нарушения внимания или сочетания этих факторов. В таких условиях часто возникает семейная дисфункция, и она может прямо или косвенно вносить вклад в повторение эпизодов ДКА [24]. Должна быть рассмотрена нехватка соответствующей супервизии со стороны взрослых, и следует проводить соответствующие терапевтические интервенции, поскольку рекуррентный ДКА тесно ассоциирован с осложнениями ДКА, включающими кому и смерть [5, 6, 9, 10].

### ПОТЕРЯ АППЕТИТА

Замещение основной пищи легкоусвояемой едой и употребление сахаросодержащих напитков обеспечит достаточное количество энергии и поможет предотвратить нарастание кетоза. Ресурсы для необходимого ведения СД при развитии сопутствующих заболеваний следующие:

- таблетки с глюкозой, конфеты или леденцы, такие как жевательный мармелад, сухофрукты и так далее, для профилактики гипогликемии;
- чистая (кипяченая/очищенная), прохладная вода для гидратации и приготовления соленых супов;
- жидкости, содержащие сахар и электролиты, такие как спортивные напитки, электролитные смеси, *Pedialyte*<sup>®</sup>, *Kool-Aid*<sup>®</sup>, или даже сахаросодержащие газировки или колы для обеспечения гидратации, адекватного количества глюкозы и солей;
- углеводы, легкие для пищеварения, такие как крекеры или рис.

### ОБЕСПЕЧЕНИЕ ГИДРАТАЦИИ

- Гипергликемия, лихорадка, выраженная глюкозурия и кетонурия увеличивают потерю жидкостей.
- В кабинетах по лечению сопутствующего заболевания при СД должны быть вышеуказанные составляющие для профилактики дегидратации.
- Жидкости для дегидратации должны содержать соли и воду, а не просто воду, особенно если продолжаются потери жидкости с

рвотой и при диарее. Куриный суп или прозрачный бульон являются отличными источниками не только воды, но и солей натрия и некоторого количества калия, необходимых для поддержания гидратации, а также для избегания минерального и водного дисбаланса в состояниях, приводящих к ДКА [5, 6, 8–10]. Если аппетит уменьшается или если снижается уровень ГК менее 10 ммоль/л (180 мг%), необходимо рассматривать назначение сахаросодержащих жидкостей, чтобы избежать кетоза при голодании (например, спортивные/электролитные напитки, педиатрические электролитные смеси, разведенные фруктовые напитки, кола, имбирный эль и т.д.) [5, 6, 8–10]. Рекомендовано исходно устранить пузырьки воздуха из легких сахаросодержащих напитков для минимизации нарушений пищеварения. Этого можно достичь, открыв емкость заранее и позволив пузырькам выйти с помощью потряхивания и перемешивания [25].

- Повышенные уровни кетонов, ассоциирующиеся с низким уровнем ГК (голодание) или высоким уровнем ГК (инсулиновая недостаточность), влияют на тошноту и рвоту, приводя к снижению потребления пищи и жидкостей, дальнейшему увеличению уровня кетонов, дегидратации и (декомпенсированному) кетоацидозу [5, 6, 9, 10].
- При сохраняющейся тошноте, рвоте, диарее и снижении массы тела показано внутривенное введение жидкостей, особенно у маленьких детей с СД, чтобы предотвратить сердечно-сосудистую недостаточность, гипертензию, кому и смерть [5, 6, 9, 10].

## СПЕЦИАЛЬНЫЕ МЕДИЦИНСКИЕ СОВЕТЫ

Лечение сопутствующих заболеваний следует проводить, как у детей без СД (т.е. используя антибиотики для бактериальных инфекций, но не для вирусных) [5, 6, 9, 10]. В некоторых частях света необходимо рассматривать возможность специфических эндемических или эпидемических болезней (таких как геморрагическая лихорадка денге, малярия, паразитические инфекции и т.д.). Мониторинг и клинические проявления могут осложняться у пациентов с СД [8]. Лечение лихорадки, недомогания и головных болей жаропонижающими препаратами, такими как парацетамол, или ацетаминофен, или ибупрофен, возможно, но необязательно.

- Домашние запасы на случай сопутствующего заболевания могут включать энтеральные или ректальные препараты для понижения температуры тела.

- Необходимо избегать одновременного назначения неизвестных или неопределенных препаратов альтернативной медицины. Их следует рассматривать заранее в рамках обучения и регулярно обновлять обзор.
- Причины рвоты могут быть связаны:
  - с заболеванием самим по себе (т.е. гастроэнтеритом, загрязненной пищей или пищевыми отравлениями, хирургическими вмешательствами или другими заболеваниями);
  - низким уровнем ГК;
  - недостаточностью инсулина, приводящей к высокому уровню ГК и кетозу.
- Если нет подозрения на пищевое отравление, рассматривают вопрос о лечении рвоты с использованием одной инъекции или ректального применения противорвотных препаратов (таких как ондастерон, суппозитории «Прометазин»), для того чтобы принять внутрь углеводы, за исключением ситуаций, когда есть сомнения по поводу психического статуса. Однако в случае высокого уровня ГК и избыточного уровня кетонов приоритет должен отдаваться назначению дополнительного количества инсулина, а также достаточного количества солевых и водных растворов. В такой ситуации рвота часто прекращается при введении дополнительного инсулина для обратного развития кетоза.

У препаратов для приема внутрь для облегчения симптоматики рвоты или диареи нет доказанной эффективности, и, следовательно, их прием обычно не рекомендуют. Тем не менее, если в наличии есть лоперамид или сходный препарат против диареи, для облегчения симптомов могут быть использованы комбинации висмута субсалицилата<sup>®</sup> [6].

### ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЙ ИНСУЛИН

- Дополнительные дозы инсулина короткого и ультракороткого действия необходимы при внимательном мониторинге для снижения уровня ГК, профилактики кетоацидоза и госпитализаций в стационар [5, 6, 8–10].
- В зависимости от доступности и стоимости можно использовать как инсулин ультракороткого действия, так и более старые, традиционные препараты короткого действия (синтетического или животного происхождения) для предоставления дополнительного инсулина во время сопутствующих заболеваний.

- Доза и частота инъекций зависят от уровня и длительности гипергликемии и тяжести кетоза. Такие дополнительные дозы обычно вводят подкожно, но также могут применяться и внутримышечно при соответствующих рекомендациях врача.
- Если отмечается гипергликемия с отрицательным или небольшим уровнем кетонов, обычные рекомендации заключаются в дополнительном назначении 5–10% общей дозы инсулина, состоящей из болюсного и базисного одновременно (или 0,05–0,1 ЕД/кг) в виде инсулина короткого или ультракороткого действия, вводимого срочно. На основании данных мониторинга уровней ГК такие мероприятия повторяют каждые 2–4 ч (табл. 13.1).
- Если отмечается гипергликемия или более значимая кетонурия (от умеренной до высокой), обычная рекомендация заключается в назначении дополнительных 10–20% общей дозы инсулина (обычно не более 0,1 ЕД/кг) в виде инсулина короткого или ультракороткого действия. Эту дозу повторяют каждые 2–4 ч на основании результатов частого определения уровня глюкозы и кетонов (см. табл. 13.1), а также реакции на дополнительную дозу, клинический статус и гидратацию.

Дополнительные рекомендации по дозам от 0,05 до 0,1 ЕД/кг являются общей рекомендацией для детей и подростков со стандартной потребностью в инсулине примерно 0,7–1,0 ЕД/кг в сутки. Однако для детей с низкой потребностью в инсулине или с инсулинорезистентностью и высокой потребностью в инсулине процентные подсчеты подходят в большей степени, чем эмпирическая дополнительная доза 0,1 ЕД/кг.

- Если пациенты болеют в фазе ремиссии (в период «медового месяца»), может быть необходимо очень быстро увеличить дозу инсулина вплоть до приблизительно 1 ЕД/кг в сутки.
- Во время болезни может быть необходимым увеличить базальные дозы инсулина при инъекционном режиме или при использовании инсулиновой помпы. При помповой инсулинотерапии временный базальный уровень увеличивается от 20 вплоть до 50 или 100% или может использоваться до начала нормализации уровня ГК и исчезновения кетонов крови на основании мониторинга ГК, кетонов и клинического ответа.

*Пример.* У больного ребенка уровень ГК 14–20 ммоль/л (т.е. 250–360 мг%) с умеренным уровнем кетонов в моче и/или уровень кетонов в крови составляет примерно 1,5 ммоль/л. Рекомендовано назначение дополнительно 10–20% общей дозы инсулина (или 0,1 ЕД/кг) в виде инсулина короткого или ультракороткого действия каждые 2–4 ч до

Таблица 13.1  
**Дополнительный инсулин в дни с сопутствующим заболеванием (адаптировано из: [5, 7-10]) (Е)**

Как подсчитывать количество дополнительного инсулина в дни с сопутствующим заболеванием		(Е) — нет доступных данных клинических исследований				
Кетоны		ГК				
Кетоны в крови, ммоль/л	Кетоны в моче	<5 ммоль/л	5,5–10,0 ммоль/л	10–14 ммоль/л	14–22 ммоль/л	>22 ммоль/л
<0,6	Отрицательные или следы	<100 мг% Не назначают дополнительной дозы инсулина. Может рассматриваться вопрос о мини-дозах глюкагона (табл. 13.2), если уровень <4 ммоль/л (70 мг%). Проверяют уровень ГК и кетонов повторно через 2 ч	100–180 мг% Нет причин для беспокойства	180–250 мг% Увеличивают дозу инсулина для следующего приема пищи, если уровень ГК остается повышенным	250–400 мг% Добавляют 5% общей дозы инсулина или 0,05 ЕД/кг	>400 мг% Добавляют 10% общей дозы инсулина или 0,1 ЕД/кг. Повторяют при необходимости
0,6–0,9	Следы или небольшое количество	Кетоны голодания. Необходимо назначить дополнительное количество углеводов и жидкостей	Кетоны голодания. Необходимо назначение дополнительного количества углеводов и жидкостей	Добавляют 5% общей дозы инсулина или 0,05 ЕД/кг	Добавляют 5–10% общей дозы инсулина или 0,05–0,1 ЕД/кг	Добавляют 10% общей дозы инсулина или 0,1 ЕД/кг. Повторяют при необходимости
1,0–1,4	Небольшое или умерен-	Кетоны голодания. Необходимо назначить	Кетоны голодания. Необходимо	Необходимо назначение	Добавляют 10% общей дозы	Добавляют 10% общей

Продолжение табл. 13.1

Как подсчитывать количество дополнительного инсулина в дни с сопутствующим заболеванием		(Е) — нет доступных данных клинических исследований		
Кетоны	ГК	ГК		
	ние дополнительного количества углеводов и жидкостей	назначение дополнительного количества углеводов и жидкостей. Назначают обычную болюсную дозу	дополнительного количества углеводов и жидкостей. Добавляют 5–10% общей дозы инсулина или 0,05–0,1 ЕД/кг	инсулина или 0,1 ЕД/кг
1,5–2,9 или большее количество	Высокие уровни кетонов голодания. Следует про- верить глюкометр. Перепроверить уровни ГК и кетонов. Необходимо назначе- ние дополнительного количества углеводов и жидкостей	Высокие уровни кетонов голодания. Необходимо назна- чение дополни- тельного количества углево- дов и жидкостей. Добавляют 5% общей дозы инсу- лина или 0,05 ЕД/ кг. Повторяют, когда уровень ГК повысится	Необходимо назначение дополнительного количества углево- дов и жидко- стей. Добавляют 10% общей дозы инсулина или 0,1 ЕД/кг	Добавляют 10–20% общей дозы инсулина или 0,1 ЕД/кг. Повторяют введение дозы через 2 ч, если уровень кетонов не снизится
	Дозы инсулина или 0,1 ЕД/кг. Повторяют при необходимости	—	—	—
—	—	Может потребоваться внутривенное введение глюкозы, если ребенок не может есть или пить. Риск развития кетоацидоза!	—	—
—	Проверяют уровни ГК и кето- нов каждый час	—	—	—

Окончание табл. 13.1

Как подсчитывать количество дополнительного инсулина в дни с сопутствующим заболеванием		(Е) — нет доступных данных клинических исследований	
Кетоны		ГК	ГК
≥3,0 (в основном тек- сте ошибки 0)	Очень высокие уровни кетонов голодания. Следует проверить глюкометр. Перепроверить уровни ГК и кетонов. Необходимо назначе- ние дополнительного количества углеводов и жидкостей	Очень высокие уровни кетонов голодания. Необходимо назначение дополнительного количества углеводов и жидкостей. Добавляют 5% общей дозы инсулина или 0,05 ЕД/кг. Повторяют, когда уровень ГК повышается	Необходимо назначение дополнительного количества углеводов и жидко- стей. Добавляют 10% общей дозы инсулина или 0,1 ЕД/кг
—	Существует прямой риск развития кетоацидоза, если уровень кетонов в крови ≥3,0 ммоль/л. Необходимо срочная инсулинотерапия! Следует рассмотреть вопрос об обследовании пациента в условиях отделения неотложной помощи	—	Добавляют 10–20% общей дозы инсулина или 0,1 ЕД/кг. Повторяют введение дозы через 2 ч, если уровень кетонов не снизится

**Примечание.** ГК — уровень глюкозы в крови

Для подсчета общей дозы инсулина суммируют весь инсулин, назначавшийся в обычный день (т.е. инсулин короткого/ультракороткого действия + инсулин средней продолжительности действия/длительного действия), или суммируют базальную дозу и болюсные дозы в помпе. Не включаются дополнительные болюсы для непредвиденных гипергликемий. Высокий уровень ГК и повышенные уровни кетонов свидетельствуют о недостаточности инсулина. Кетоны голодания обычно ниже 3,0 ммоль/л. Когда ребенка тошнит или у него рвота и уровень ГК ниже 10–14 ммоль/л (180–250 мг%) (см. табл.), он/она должен пытаться пить сахаросодержащие жидкости в маленьких порциях для поддержания уровня ГК. Когда уровни кетонов повышены, приоритет отдается назначению дополнительного инсулина, и это может быть сложно, если уровень ГК низкий. Дополнительно инсулин можно назначать в виде аналогов ультракороткого действия или обычного инсулина короткого действия, предпочтительнее введение аналогов инсулина ультракороткого действия, если они доступны. Обычный инсулин короткого действия можно вводить внутримышечно для ускорения абсорбции. Уровень кетонов может немного повышаться (10–20%) в пределах первого часа после назначения дополнительного инсулина, но впоследствии он должен снизиться (Е).

Таблица 13.2

**Рекомендуемые мини-дозы глюкагона (В)\***

Возраст, годы	Количество			
	Мкг, µг	Мг	Е Млс	Единицы на инсулиновом шприце
≤2	20	0,02	0,02	2
2–15	10 на год возраста	0,01 на год возраста	0,01 на год возраста	1 на год возраста
>15	150	0,15	0,15	15

**Примечание.** Обратите внимание на то, что дозы, рекомендуемые выше, отличаются от доз при неотложной терапии, назначаемых при тяжелых гипогликемиях.

\* Корректирующие болюсы для коррекции гипергликемии можно назначать в любое время или добавлять к прандиальным болюсам. Полезным руководством для определения корректирующих доз является применение правила «100» (общая доза инсулина делится на 100 для подсчета числа ммоль/л, на которые снизится ГК при введении 1 ЕД инсулина) [24, 25] (С, D и E). Для мг% используют правило «1800», то есть делят 1800 на общую дозу. Например, у пациента на 50 ЕД инсулина в день уровень глюкозы в плазме при введении 1 Ед инсулина должен снизиться примерно на 2 ммоль/л [36 мг%] на каждую дополнительную единицу инсулина. Во время болезни фактор коррекции пересчитывают каждый день в соответствии с повышающимися или понижающимися потребностями в инсулине. Такие подсчеты могут также использоваться для оценки негативной корректировки для коррекции гипогликемии [у пациента на 50 ЕД инсулина в сутки снижение дозы на 1 ЕД меньше перед приемами пищи позволит уровню глюкозы в плазме увеличиться на 2 ммоль/л (36 мг%)].

тех пор, пока уровень ГК не снизится до менее 14 ммоль/л (<250 мг%). Впоследствии любые дополнительные дозы могут составлять 5–20% общей дозы инсулина. Проверяют уровень кетонов в моче при каждом опорожнении мочевого пузыря. Если это возможно, проверяют кетоны в крови и проводят повторные проверки каждый час при их повышении ( $\geq 0,6$  ммоль/л).

- После назначения дополнительной дозы инсулина уровень кетонов в крови может временно повышаться на 10–20% в первый час или два, но должен снижаться впоследствии.
- Уровень кетонов в моче часто остается повышенным в течение многих часов из-за конверсии в организме ВОНВ крови в АсАс, который может определяться в моче [5]. Ацетон может храниться в жировой ткани при кетозе и дополнительно с конверсией ВОНВ в АсАс может вносить свой вклад в персистенцию уровня кетонов, несмотря на прекращение кетогенеза при назначении инсулина [5].

### **КОГДА НЕВОЗМОЖНО ОПРЕДЕЛЕНИЕ УРОВНЯ КЕТОНОВ**

Настоятельно рекомендуется измерение уровня кетонов при тестировании в любой возможной форме, и недорогим вложением является покупка полосок для измерения уровня кетонов в моче. Однако в некоторых обстоятельствах нет даже такой возможности.

В этих ситуациях при интеркуррентных заболеваниях очень важно проводить тестирование ГК, чтобы избежать ухудшения кетоацидоза и предотвратить госпитализации, а также развитие ДКА вплоть до комы или смерти [5, 6, 8].

Полезно обеспечение письменными советами, сколько необходимо дополнительного инсулина при определенных уровнях ГК (как в табл. 13.1) или когда невозможно определение массы тела, для рекомендаций по конкретным дополнительным дозам инсулина в соответствии с возрастом ребенка и обычной общей дозой инсулина [8, 9]. Следует проводить регулярный обзор и обучение хотя бы один раз в год. Его результаты медицинский персонал должен вносить в историю болезни.

### **ИНФЕКЦИИ, АССОЦИИРУЕМЫЕ С ГИПОГЛИКЕМИЕЙ**

- Эти инфекции обычно диагностируются как вирусный гастроэнтерит и часто ассоциируются с тошнотой и рвотой в сочетании с диареей или без нее. Любое заболевание, связанное с преобладанием желудочно-кишечных симптомов по сравнению с респираторными, попадает в эту категорию. Рекомендуется замена приема пищи частым приемом маленьких объемов сладких напитков,

содержащих натрий (соли), с поддержанием внимательного мониторинга ГК и с возможностью временного снижения (но не приостановления) дозы инсулина [5, 6, 8–10].

- Не давайте несладких напитков в этой ситуации.
- Давайте адекватное количество жидкостей для обеспечения хорошей гидратации. Ведите запись количества потребляемых ребенком жидкостей.
- Внимательно оценивайте диурез и проводите измерение массы тела в домашних условиях каждые 4–6 ч, это может служить руководством для определения потребности в жидкостях. Постоянное поддержание массы тела показывает адекватную гидратацию и замещение жидкостями, тогда как постоянное снижение массы тела обычно требует телефонной или любой другой связи с медицинским персоналом для оценки необходимости внутривенного лечения в отделении неотложной помощи или в больнице [5, 6, 8–10].
- Может потребоваться снижение общей дозы инсулина на 20–50%, если присутствует гипогликемия, а не гипергликемия, как показано выше [5, 6, 8–10]. Тем не менее, если дозы снижаются слишком сильно, есть риск развития инсулиновой недостаточности, которая приводит к кетозу и кетоацидозу.
- Регулярно проверяйте уровень кетонов, чтобы удостовериться в том, что ребенок или подросток в достаточном количестве потребляет углеводы/сахар. Кетоны, ассоциируемые с желудочно-кишечными заболеваниями и гипогликемиями, обычно являются отражением неадекватного обеспечения энергией в большей степени, чем инсулиновой недостаточности (т.е. кетоны голодания). Однако и то, и другое может быть причиной в каждом отдельном случае.
- Если гипогликемия (<3,5–4 ммоль/л, или 65–70 мг%), или тошнота, или отказ от пищи продолжают, модифицированная до меньшей дозы инъекция глюкагона (при его наличии) может привести к обратному развитию гипогликемии и дает возможность восстановить прием жидкостей внутрь (мини-терапия глюкагоном) [26, 27] (см. табл. 13.2). Повторите через 1 ч или более при необходимости. Если гипогликемия сохраняется и глюкагон недоступен, могут потребоваться службы неотложной терапии. Однако можно применить простой сахар или мед, или мелассу в ротовую полость, если определено, что нет опасности аспирации в результате неврологических нарушений.

## **СПЕЦИФИЧЕСКИЕ СОВЕТЫ ОТНОСИТЕЛЬНО ВЕДЕНИЯ ДЕТЕЙ НА ПОМПОВОЙ ИНСУЛИНОТЕРАПИИ В ДНИ С СОПУТСТВУЮЩИМ ЗАБОЛЕВАНИЕМ**

Ключевые положения по ведению детей в дни с сопутствующим заболеванием, отмеченные ранее, аналогичны для людей на помповой инсулинотерапии и инъекциях инсулина [9, 28, 29]. Пациенты на помповой инсулинотерапии используют только инсулин короткого или ультракороткого действия, и у них нет введенного инсулина замедленного всасывания или длительного действия. При использовании помпы ДКА может быстро развиться либо из-за прерванного поступления инсулина, либо при интеркуррентном заболевании, в ответ на которое нет соответствующего повышения инсулина. К эпизодам гипогликемии необходимо относиться серьезно, особенно если они сочетаются с положительными уровнями кетонов в моче и/или крови. Если уровень ГК у пациента на помповой терапии равен 14 ммоль/л (250 мг%) или выше, предпринимайте следующие шаги

- Немедленно проверьте возможные проблемы с помпой или системами распределения инсулина и замените инфузионную систему, трубки и резервуар для инсулина. Узлы на катетере, воздух в инфузионной трубке, отсоединенные катетеры, особенно в месте введения, или раздражение места введения — все это можно определить, если пациент и члены его семьи получили инструкции по смене инфузионного набора в первую очередь и безотлагательно-му введению инъекции с помощью шприца или шприц-ручки для обеспечения необходимого инсулина — во вторую.
- Проведите определение уровней кетонов в крови или моче.
- Далее поступите в соответствии с рекомендациями, изложенными в табл. 13.3, в зависимости от результатов определения уровней кетонов. В случае кетоза необходимо всегда добавлять инсулин дополнительно с использованием шприц-ручки или шприца, а не с помощью помпы (так как неправильное функционирование может быть причиной кетоза).
- Для преодоления инсулинорезистентности базальный уровень инсулина может быть повышен на 120–150% в соответствии с ГК, и в то же время коррекционные болюсы также могут быть повышены на 10–20% в период сопутствующего заболевания.
- Может потребоваться снижение болюсов инсулина на приемы пищи, когда гипергликемия исправлена, так как пациенты могут меньше есть, и всасывание в желудочно-кишечный тракт может быть нарушено при сопутствующем заболевании. Лечение гипо-

гликемии проводят обычным способом. Доза базального инсулина может также быть снижена, если уровень ГК будет снижаться при условии отрицательных уровней кетонов.

Таблица 13.3

**Ведение детей на инсулиновой помпе в днис сопутствующим заболеванием и гипергликемией**

Если уровни кетонов в моче отрицательные	Если присутствуют кетоны в моче, или при кетонах в крови $\geq 0,6$ ммоль/л, или если помпа не работает, смещен или заблокирован катетер
Введите корректирующий болюс с использованием помпы	Могут быть проблемы с работой помпы или при развитии сопутствующего заболевания
Ежечасно проверяйте уровень ГК, чтобы подтвердить, что он снижается	<b>Проводите инъекции с использованием шприца или шприц-ручки</b> , используя рекомендации, изложенные в табл. 13.1, для применения индивидуального корректирующего болюса и правило 5–10–20%
Прием напитков с малым количеством углеводов и соленых жидкостей (например, супов)	<b>Замените катетер и проверьте работу помпы</b>
Если уровень ГК снижается через 1 ч, проведите повторную оценку в течение от 1 до 2 ч, чтобы решить вопрос о введении еще одной корректирующей дозы	Продолжайте вводить болюсные дозы с использованием шприца или шприц-ручки до того времени, пока не будет ответа ГК
Если уровень ГК не снижается после первого болюса, то <b>проводите последующие инъекции с помощью шприца или шприц-ручки</b> (см. 2-ю колонку)	Замените инсулин в помпе, инфузионную систему и канюли. Установите базальный уровень с использованием временного повышения базального уровня примерно 120–150% в зависимости от результатов ГК и кетонов
—	Проводите почасовой мониторинг ГК и проверяйте кетоны и массу тела как минимум раз в 4 ч
—	Прием напитков с очень высоким уровнем углеводов, если кетоны остаются повышенными и уровень ГК низкий, и напитки с очень низким уровнем углеводов, диетические напитки, если уровень ГК повышен в сочетании или без сочетания с повышенным уровнем кетонов
—	Если через 2 ч нет улучшения, обратитесь к группе помповой инсулинотерапии. Если через 2 ч уровень ГК улучшается, используйте правило неиспользованного болюса, чтобы решить, нужен ли дополнительный болюс*. Работа помпы может быть возобновлена

Окончание табл. 13.3

	Если уровень ГК остается высоким, кетоны сохраняются, отмечаются тошнота, рвота или боли в животе, а также спутанность сознания и затруднения в поддержании бодрствования, обратитесь к группе помповой инсулинотерапии или в больницу для обследования
--	---

\* При назначении корректирующих доз при гипергликемии необходимо принимать во внимание резидуальные эффекты предшествовавшего приема пищи или корректирующей болюсной дозы. Полезной рекомендацией является использование правила «неиспользованного болюса», что также называется «инсулин на борту» (примерно 30% болюса инсулина ультракороткого действия всасывается каждый час). Корректирующая доза должна снижаться соответственно. Например, если 5 ЕД назначается в качестве прандиального болюса за 2 ч до еды, 60% абсорбируется и оставшиеся 40%, или 2 ЕД, будут давать эффект. Это необходимо вычесть из любой корректирующей дозы. Во многих помпах имеется встроенный алгоритм для таких типов расчетов, тогда проводить вычитание вручную не нужно.

## КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

B. O.: advisory boards for NovoNordisk and Medtronic speaker's fees, honoraria and research grants from Medtronic, NovoNordisk, and Sanofi. D. J.: funding from ESPE. H. P. consultant for Sanofi. L. L.: funding from Abbott Diabetes Care, honoraria, grants and/or advisor or consultant for research from the NIH, Helmsley Trust, Medtronic, Omnipod, Lilly, NovoNordisk, Johnson and Johnson, Bayer Roche, Menarini, Boehringer Ingelheim, sanofi-aventis and DexCom. S. J. B.: honoraria or speaker's fees from Eli Lilly, NovoNordisk, CDiC, Life for a Child, Minimed Medtronics, LifeScan, Genentech, Serono, Teva Pharmaceuticals; and has received research grants from Eli Lilly, Novo-Nordisk, NIH, SelfCare, Inverness Medical, Medical Foods, Abbott-Medisense, LifeScan/Johnson and Johnson, Genentech, Pharmacia, Bristol-Squibb Myers, Pfizer, Becton-Dickenson and Serono. He is the owner of the New England Diabetes and Endocrinology Center (NEDEC) and President of New England Diabetes and Endocrinology Research Fund, Incorporated (NEDERF, Inc.). R. H.: speaker's honoraria and/or advisory board for NovoNordisk, Lilly, Sanofi, Medtronic, Roche, Menarini, Abbott and Unomedical. W. W. R. L.: speakers honoraria and/or advisory boards for Lilly, NovoNordisk, Sanofi, Medtronic, Abbott.

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Muller LM, Gorter KJ, Hak E, Goudzwaard WL, Schellevis FG, Hoepelman IM. Increased risk of infection in patients with diabetes mellitus type 1 or 2. *Ned Tijdschr Geneesk* 2006; 150: 549–553.
2. Bagdade JD, Root RK, Bulger RJ. Impaired leukocyte function in patients with poorly controlled diabetes. *Diabetes* 1974; 23: 9–15.
3. Liberatore RR, Barbosa SF, Alkimin MG, Bellinati-Pires R, Florido MP, Isaac L. Is immunity in diabetic patients influencing the susceptibility to infections? Immunoglobulins, complement and phagocytic function in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus. *Pediatr Diabetes* 2005; 6: 206–212.
4. Laffel L. Sick-day management in type 1 diabetes. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2000; 29: 707–723.
5. Brink SJ. Diabetic ketoacidosis: prevention, treatment and complications in children and adolescents. *Diabetes Nutr Metab* 1999; 12: 122–135.
6. Walker M, Marshall SM, Alberti KG. Clinical aspects of diabetic ketoacidosis. *Diabetes Metab Rev* 1989; 5: 651–663.
7. Brink SJ, Lee WR, Pillay K, Kleinebreil L. Diabetes in Children and Adolescents. Basic Training Manual for Health Care Professionals in Developing Countries. Changing Diabetes in Children. Denmark: NovoNordisk, 2011.
8. Hanas R. Type 1 diabetes in children, adolescents and young adults. How to become an expert on your own diabetes. 3rd edn. London: Class Publishing, 2007.
9. Chase HP. Understanding Diabetes. 11th edn. Denver, CO: Children's Diabetes Foundation, 2006.
10. Laffel L. Ketone bodies: a review of physiology, pathophysiology and application of monitoring to diabetes. *Diabetes Metab Res Rev* 1999; 15: 412–426.
11. Samuelsson U, Ludvigsson J. When should determination of ketonemia be recommended? *Diabetes Technol Ther* 2002; 4: 645–650.
12. Guerci B, Tubiana-Rufi N, Bauduceau B, Bresson R, Cuperlier A, Delcroix C. Advantages to using capillary blood beta-hydroxybutyrate determination for the detection and treatment of diabetic ketosis. *Diabetes Metab* 2005; 31: 401–406.
13. Guerci B, Benichou M, Floriot M, Bohme P, Fougnot S, Franck P. Accuracy of an electrochemical sensor for measuring capillary blood ketones by fingerstick samples during metabolic deterioration after continuous subcutaneous insulin infusion interruption in type 1 diabetic patients. *Diabetes Care* 1995; 18: 137–138.
14. Umpierrez GE, Watts NB, Phillips LS. Clinical utility of beta-hydroxybutyrate determined by reflectance meter in the management of diabetic ketoacidosis. *Diabetes Care* 1995; 18: 137–138.
15. Laffel L, Loughlin C, Tovar A, Zuehlke J, Brink S. Sick day management using blood beta hydroxybutyrate vs urine ketones significantly reduces hospital visits in youth with T1DM: a randomized clinical trial. *Diabetes* 2002; 51 (Suppl 2): A105.
16. Laffel LM, Wentzell K, Loughlin C, Tovar A, Moltz K, Brink S. Sick day management using blood 3 hydroxybutyrate compared with urine ketone monitoring reduces hospital visits in young people with T1DM: a randomized clinical trial. *Diabet Med* 2006; 23: 278–284.

17. Klocker AA, Phelan H, Twigg SM, Craig ME. Blood  $\beta$ -hydroxybutyrate vs urine acetoacetate testing for the prevention and management of ketoacidosis in Type 1 diabetes: a systematic review. *Diabetes Med* 2013; 30: 818–824.

18. Vanelli M, Chiari G, Capuano C, Iovane B, Bernardini A, Giacalone T. The direct measurement of 3- $\beta$ -hydroxybutyrate enhances the management of diabetic ketoacidosis in children and reduces time and costs of treatment. *Diabetes Nutr Metab* 2003; 16: 312–316.

19. Golden MP, Herrold AJ, Orr DP. An approach to prevention of recurrent diabetic ketoacidosis in the pediatric population. *J Pediat* 1985; 107: 195–200.

20. Alexander V, on behalf of DiabNet, Scotland UK. Reducing DKA: a practical approach. *J Pediat Endocrinol Metab* 2002; 15 (suppl): 22.

21. Farrell K, Holmes-Walker DJ. Mobile phone support is associated with reduced ketoacidosis in young adults. *Diabetes Med* 2011; 28: 1001–1004.

22. Morris AD, Greene SA, Boyle DIR. Direct evidence of missing insulin as a cause of poor glycemic control and diabetic ketoacidosis. *J Pediat Endocrinol Metab* 1997; 10: 345–351.

23. Skinner TC. Recurrent diabetic ketoacidosis: causes, prevention and management. *Horm Res* 2002; 57 (Suppl 1): 78–80.

24. White K, Kolman ML, Wexler P. Unstable diabetes and unstable families: a psychosocial evaluation of diabetic children with recurrent ketoacidosis. *Pediatrics* 1984; 73: 749–755.

25. Poudroux P, Friedman N, Shirazi P, Ringelstein JG, Keshavarzian A. Effect of carbonated water on gastric emptying and intragastric meal distribution. *Dig Dis Sci* 1997; 42: 34–39.

26. Haymond MW, Schreiner B. Mini-dose glucagon rescue for hypoglycemia in children with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2001; 24: 643–645.

27. Hartley M, Thomsett MJ, Cotterill AM. Mini-dose glucagon rescue for mild hypoglycaemia in children with type 1 diabetes: the Brisbane experience. *J Paediatr Child Health* 2006; 42: 108–111.

28. Walsh J, Roberts R. *Pumping Insulin: Everything You Need for Success on a Smart Insulin Pump*. 4th edn. San Diego, CA: Torrey Pines, 2006.

29. Kaufman FR. *Insulin Pumps and Continuous Glucose Monitoring*. 1st edn. Alexandria VA: American Diabetes Association, 2012.

## ФИЗИЧЕСКИЕ НАГРУЗКИ У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ

---

Robertson K., Riddell M.C., Guinhouya B.C., Adolfsson P., Hanas R. Физические нагрузки у детей и подростков с сахарным диабетом.

Педиатрический диабет 2014: 15 (Suppl. 20): 203–223.

**Kenneth Robertson<sup>a</sup>, Michael C Riddell<sup>b</sup>, Benjamin C Guinhouya<sup>c</sup>, Peter Adolfsson<sup>d,e</sup> and Ragnar Hanas<sup>e,f</sup>**

<sup>a</sup>Greater Glasgow & Clyde Children's Diabetes Service, Royal Hospital for Sick Children, Glasgow, UK; <sup>b</sup>School of Kinesiology and Health Science, York University, Toronto, Canada; <sup>c</sup>EA 2694, Laboratory of Public Health, Faculty for Health engineering and management, USDL, University Lille Northern France, Lille, France; <sup>d</sup>Department of Pediatrics, Kungsbacka Hospital, Kungsbacka, Sweden; <sup>e</sup>Institute of Clinical Sciences, The Sahlgrenska Academy, University of Gothenburg, Gothenburg, Sweden and <sup>f</sup>Department of Pediatrics, NU Hospital Group, Uddevalla Hospital, Uddevalla, Sweden

Ключевые слова: подросток – ребенок – сахарный диабет – физические упражнения – физическая активность

Corresponding author: Kenneth Robertson,  
Royal Hospital for Sick Children,  
Dalnair Street,  
Yorkhill, Glasgow,  
Scotland,  
UK.  
Tel: +44 141 201 0801;  
fax: +44 141 201 0407;  
e-mail: kjr@diabetes-scotland.org

Редакторы «Консенсуса ISPAD по клинической практике» 2014 г. (ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2014 Compendium): Carlo Acerini, Carine de Beaufort, Maria Craig, David Maahs, Ragnar Hanas.

Эта статья – глава из «Консенсуса ISPAD по клинической практике» 2014 г. Полный текст «Консенсуса...» можно бесплатно скачать на сайте: [www.ispad.org](http://www.ispad.org). Система уровней достоверности доказательств идентична системе, используемой Американской диабетологической ассоциацией. См. стр. 3 в *Pediatric Diabetes* 2014; 15 (Suppl. 20): 1–3.

## ОСНОВНЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ И РЕКОМЕНДАЦИИ

- Адаптируйте режим инсулиновых инъекций к физической активности (В). Многодозовые инъекции в течение дня или использование помпы могут быть лучше приспособлены к сочетанию с активными упражнениями.
- Обсуждайте процентное снижение по дозам инсулина до упражнений (С).
  - Когда активность планируется на момент пика действия инсулина, следует заметно снизить дозу.
  - Помпу следует отключить или применить временный базальный уровень как минимум за 90 мин до начала активности для снижения базального эффекта.
  - Не вводите инсулин в то место, которое будет активно вовлечено в упражнения.
- Обсуждайте тип и объем углеводов, необходимых для конкретной физической активности.
- Любое упражнение является опасным, и его следует избегать, если высокий уровень ГК до упражнений ( $>14$  ммоль/л, или 250 мг%) и присутствует кетонурия/кетонемия ( $>5$  ммоль/л). Введите примерно 0,05 ЕД/кг, или 5% общей дневной дозы (включая все болюсные дозы при приеме пищи и базальный инсулин/установку скорости подачи в инсулиновой помпе), и отложите упражнения до исчезновения кетонов (В).
- Употребляйте вплоть до 1,0–1,5 г углеводов на килограмм массы тела в час при напряженных или длительных упражнениях при высоких уровнях инсулина в циркуляции, если не были снижены дозы инсулина до упражнений (В).
- Алкоголь ингибирует глюконеогенез, поэтому в случае его употребления повышается риск гипогликемии (А).
- Существует риск дегидратации, поэтому следует употреблять жидкости без сахара (Е).
- Для хорошего контроля за СД во время упражнений большое значение имеет ведение детальных записей о физической активности, инсулине, пище и показателях глюкозы. Пользуйтесь новыми технологиями, например, встроенными в смартфоны (Е).
- Появления гипогликемии можно ожидать во время или вскоре после упражнений, но она также может проявиться и по прошествии 24 ч за счет повышения чувствительности к инсулину (А).
  - Измерьте ГК перед сном и снизьте базальный ночной инсулин (или уровень в помпе) на 10–20% после дневных или вечерних

- упражнений, если активность была непривычной или более интенсивной, чем обычно.
- Риск гипогликемии может быть снижен при добавлении коротких спринтов к аэробным упражнениям.
  - Для предупреждения гипогликемии после краткосрочной физической активности с интенсивными анаэробными нагрузками наилучшим вариантом является потребление дополнительных углеводов после занятия.
  - При смешанных аэробных и анаэробных упражнениях (футбол, велосипед, бег и плавание) обычно требуются дополнительные углеводы до, иногда во время и часто после занятия.
  - Повышения уровня ГК после интенсивных упражнений можно избежать, дав дополнительную дозу инсулина короткого действия в середине или сразу после занятия, например, корректионный 50% болюс при уровне более 15 ммоль/л.
  - Большой риск ночной гипогликемии после упражнений, и особую осторожность следует соблюдать в случае, если уровень ГК перед сном менее 7 ммоль/л (125 мг%) при НПХ-инсулине. С базальными аналогами уровень глюкозы перед сном может быть немного ниже без серьезного риска ночной гипогликемии, но нет точных показателей, которые бы гарантировали отсутствие гипогликемии в течение ночи (E).
  - Пациентам с пролиферативной ретинопатией или нефропатией следует избегать физических силовых или анаэробных упражнений, способных привести к повышению АД (E).
  - Следует убедиться, что глюкометр и измерительные полоски соответствуют среде, в которой они будут использоваться (C).
  - В школе должны все время находиться в пределах досягаемости еда с высоким ГИ и средства от гипогликемии (E).
  - Консультации специалиста и тщательное планирование являются необходимыми условиями для путешествий и физических упражнений (E).
  - Сопровождающие лица/учителя должны быть обязательно обеспечены рекомендациями в письменном виде (E).
  - Специалисты по сахарному диабету должны использовать возможность поработать в лагере для детей с СД (E).
  - ПМГ может быть полезным в предотвращении гипогликемии во время и после упражнений (C).
  - Новые технологии помповой терапии, такие как приостановка при низком уровне глюкозы и программируемое управление при низком уровне глюкозы, могут также быть полезны в будущем (E).

## ВВЕДЕНИЕ

Очевидно, что важно мотивировать детей и подростков на физическую активность, уменьшение малоподвижного образа жизни, контроль массы тела и развитие и поддержание полезных для здоровья привычек. Детям с диагнозом СД1 это поможет снизить риск сердечно-сосудистых заболеваний, а здоровым поможет в профилактике.

Хотя данная глава ориентирована на обсуждение вопроса о контроле за уровнем ГК при различной спортивной и физической активности, важно, чтобы специалисты в области СД и родители учитывали, что требования при ежедневной физической активности необходимо также рассматривать, если молодой человек собирается принимать участие в каком-либо деле, которое может оказаться для него необычно напряженным или длительным.

В 1950-е гг. Джослин определил, что третьей по важности необходимой составляющей контроля за уровнем ГК для лиц с СД1 являются физические упражнения (после инсулина и диеты). Хотя в большинстве исследований были выявлены лишь небольшое влияние упражнений на уровень HbA1c [1–3] и краткосрочное улучшение [4], кроме случаев, когда физическая активность поддерживалась в течение 6 мес [5], перекрестный анализ данных по более крупной выборке показал, что частота регулярных физических нагрузок ассоциируется с более низкими значениями HbA1c, без повышения риска тяжелых гипогликемий [6]. Йонк и соавт. предоставили полезный обзор [7]. Позитивное влияние физических упражнений распространяется гораздо шире, включая контроль массы тела, снижение сердечно-сосудистых рисков [8], а также улучшение общего самочувствия [9].

Все больше исследований доказывают, что продромы сердечно-сосудистого риска появляются на ранних этапах диабета [10]. Исследования показали, что физические упражнения оказывают положительный эффект на различные маркеры сосудистого здоровья, включая реактивность капилляров кожи [11] и эндотелиальную функцию [12]. Систематический обзор исследований, проведенных на взрослых, показал, что физическая активность связана с заметным снижением смертности в связи с сердечно-сосудистыми заболеваниями и другими причинами как у женщин, так и у мужчин, даже после поправки на другие релевантные факторы риска [8]. Даже если целевые значения глюкозы, измеренные по HbA1c, не достигнуты, регулярные физические упражнения связаны со снижением ранней смертности во взрослой популяции [13].

Для людей с СД1 упражнения после приема пищи могут быть эффективным способом снижения постпрандиальной гипергликемии

[14]. Для некоторых людей выполнение физических упражнений является непостоянной активностью, связанной с наличием свободного времени, учебой или работой. Для других ежедневные упражнения являются частью общей программы по тренировке или поддержанию себя в форме.

Дети и подростки с СД могут извлекать для своего здоровья и времяпрепровождения те же преимущества, что и взрослые, и им должны быть предоставлены те же возможности принимать участие в физических упражнениях с не меньшей степенью безопасности.

СД не должен быть ограничивающим фактором для совершенствования в выбранном виде спорта. Это уже продемонстрировали многие известные спортсмены, такие как, например, Сэр Стив Рэдгрейв, 5 раз становившийся олимпийским чемпионом по гребле; Крис Фримен — лыжник, четырежды участвовавший в Олимпийских играх; Гэри Холл — американский пловец, 5 раз выигравший олимпийское золото; Васим Акрам, известный пакистанский игрок в крикет, а также игрок в бейсбол из первой лиги Брэндон Морроу, триатлонист *Ironman* Клифф Шерб, гольфист Скотт Верпланк, профессиональная гольфистка Мимми Хьорт и хоккеист Эмил Молин. Сейчас есть даже профессиональная команда велосипедистов *Novo Nordisk*, все члены которой имеют диагноз СД1 и которая поставила рекорд в гонке RAAM и собирается участвовать в гонке *Tour de France* в 2021 г.

В отношении физических упражнений наиболее часто с членами семьи обсуждается проблема предотвращения развития гипогликемических состояний, хотя профилактика резкого повышения уровня сахара в крови/кетацидоза также вызывает опасения [15].

Исследование HELENA показало на обширной когорте подростков-европейцев без диабета из разных центров, что фитнес с нагрузкой на мышцы и фитнес с нагрузкой на дыхательную и сердечно-сосудистую системы независимо друг от друга связаны с метаболическим риском инсулинорезистентности [16] и, следовательно, СД2. Часть этого исследования показала, что физическая активность, по данным самоотчета, имеет негативную корреляцию с инсулинорезистентностью (после поправки на такие искажающие факторы, как соотношение бедер и талии), но повышенные кардиореспираторные тренировки снижают воздействие таким образом, что инсулинорезистентность была меньше у людей с большим количеством тренировок [17]. Эти данные были подтверждены недавним голландским исследованием (TRAILS), которое также показало, что повышенная полнота у детей связана с повышенным риском кардиометаболическим, однако это до некоторой степени смягчается фитнесом [18].

По всему миру прилагаются огромные усилия, чтобы дети и подростки больше занимались физической активностью и меньше времени проводили в сидячем положении. Недавний систематический обзор МакМиллана и соавт. показал интервенции, направленные на молодежь с СД1 [21].

## **ФИЗИОЛОГИЯ ФИЗИЧЕСКИХ УПРАЖНЕНИЙ**

Перед тем как перейти к рассмотрению ситуации для СД1, важно понимать природу нормальной физиологической ответной реакции на умеренную аэробную физическую нагрузку для людей без СД.

Как показано на схеме 14.1, у людей без СД при физической нагрузке отмечается снижение секреции инсулина наряду с повышением уровня контррегуляторных гормонов, способствующих увеличению продукции глюкозы печенью, соответствующего утилизации глюкозы скелетными мышцами во время физической активности. В результате такой точной автономной и эндокринной регуляции уровни ГК остаются стабильными при большинстве физических нагрузок [9].

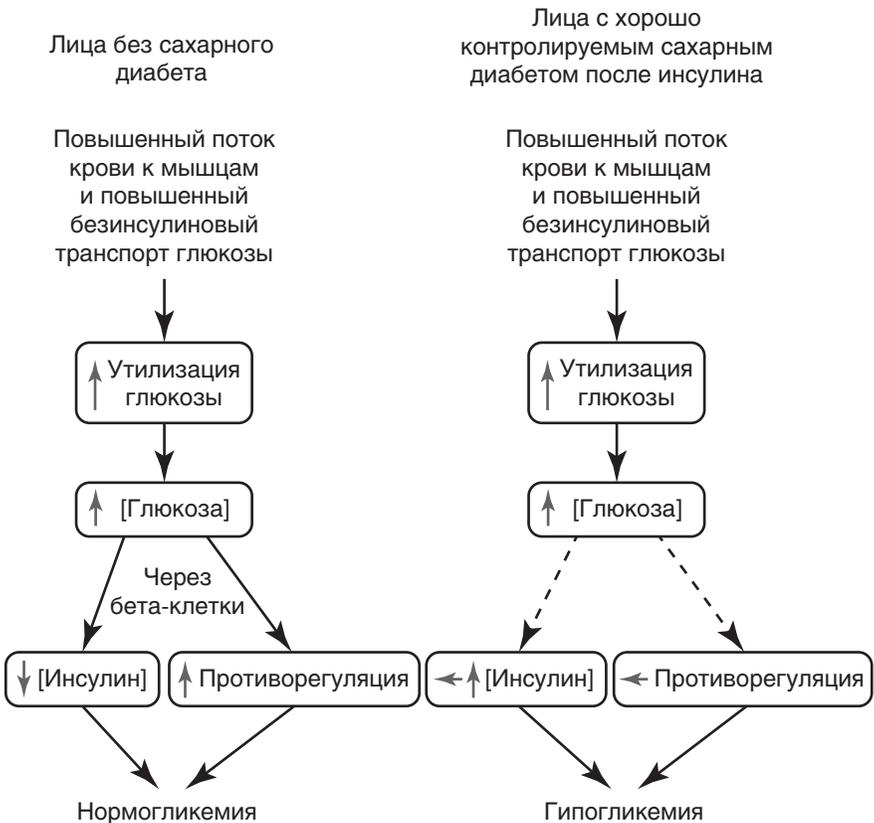
Было показано, что упражнения повышают использование инсулиннезависимой глюкозы мышцами посредством транслокации рецепторов GLUT4 на поверхность клеток. Таким образом, потребление глюкозы повышается даже при низком уровне инсулина [22].

При условии интенсивной физической активности повышаются катехоламины, приводя к усилению продукции глюкозы печенью и ограничению потребления мышцами глюкозы, таким образом, создавая краткосрочное повышение гликемии даже у детей без СД. Это повышение крайне усилено у детей с СД1 из-за невозможности повышенной секреции инсулина во время повышения уровня глюкозы [23].

При СД1 поджелудочная железа не способна к регуляции уровней инсулина в ответ на физические упражнения, и обратная регуляция глюкозы может оказаться нарушенной, в результате чего нормальная энергетическая регуляция практически невозможна. По этой причине во время или сразу после физических упражнений часто наблюдается гипо- или гипергликемия.

## **ОТВЕТНАЯ РЕАКЦИЯ НА ФИЗИЧЕСКИЕ УПРАЖНЕНИЯ**

В реальной жизни у молодых людей с СД есть различные реакции уровня ГК на физические упражнения. У ребенка реакция ГК может быть относительно воспроизводимой для 60-минутных упражнений с



**Схема 14.1.** Физиологические реакции на физические упражнения у людей с сахарным диабетом и без него (прямые скобки означают концентрацию в плазме крови)

перерывами, если график упражнений, доза инсулина и состав пищи до упражнений остаются постоянными [24]. Продукция глюкозы у здоровых обследуемых повышается по мере увеличения интенсивности упражнений и может быть полностью обусловлена повышением гликогенолиза в печени. В противоположность этому у обследуемых с СД1 и умеренным уровнем контроля отмечается увеличение продукции глюкозы как в состоянии отдыха, так и во время упражнений, что может быть полностью обусловлено повышенным глюконеогенезом [25]. У молодых людей с СД1 снижены аэробные способности по результатам измерений максимума  $VO_2$  (процент максимальной аэробной спо-

способности) по сравнению с контрольными обследуемыми без СД [26]. Эти результаты противоречат данным, полученным Адольфссоном и соавт. в подробном исследовании максимального  $\text{VO}_2$  и эндокринного ответа на упражнения различной степени интенсивности (велозргометр) у шести подростков с диабетом при достаточно хорошем контроле и шести контрольных испытуемых сходного возраста без диабета. Не было выявлено значимых различий, за исключением повышенного уровня гормона роста у испытуемых с диабетом [27]. Возможно, является важным, что все они регулярно занимались спортом, о чем они сообщили в дальнейшем исследовании. Куэнка Гарсия и соавт. также сравнили 60 детей в возрасте от 8 до 16 лет с СД1 с 37 сиблингами в контрольной группе и не обнаружили различий в физической форме и физической активности. Они выявили, что физическая активность от умеренной до интенсивной связана с более высоким метаболическим контролем и отвечала за 30–37% различий в  $\text{HbA1c}$  [28].

У подростков инсулинозависимый метаболизм глюкозы коррелирует со степенью гликемического контроля, оцениваемой по уровню гликированного гемоглобина [29]. Однако даже у одного и того же человека в зависимости от обстоятельств уровень ГК может как повышаться, так и понижаться и оставаться неизменным при физической нагрузке, как показано в табл. 14.1.

Таблица 14.1

### Факторы, влияющие на изменения уровня глюкозы в крови во время физических упражнений

Гипогликемия	Уровень глюкозы не изменился	Гипергликемия
Гиперинсулинемия от эффекта недавних инъекций или слишком большие дозы вводимого инсулина (как болюсного, так и базального). Длительные упражнения, обычно более 30–60 мин, и/или не употреблялись дополнительные углеводы. Умеренно интенсивное аэробное упражнение (50–75% максимальной аэробной интенсивности). Малый опыт выполнения данного упражнения, в результате чего большие энергопотери, чем у тренированного человека	Инсулин до занятий был правильно скорректирован. Были употреблены правильные углеводы	Гипоинсулинемия до упражнений или во время упражнений. Соревновательные эмоции вызывают ответную адреналиновую реакцию. Короткие, прерывистые периоды интенсивной анаэробной активности вызывают повышение адреналиновой реакции. Употреблено чрезмерное количество углеводов после упражнений, когда продукция глюкозы превышает ее утилизацию

## ФАКТОРЫ, ВЛИЯЮЩИЕ НА РЕАКЦИЮ ГЛЮКОЗЫ НА ФИЗИЧЕСКИЕ УПРАЖНЕНИЯ

### ХАРАКТЕРИСТИКИ, ПРИСУЩИЕ ФИЗИЧЕСКИМ УПРАЖНЕНИЯМ

*Продолжительность и интенсивность.* Планирование особенно важно при большой продолжительности или интенсивных аэробных упражнениях. Иначе гипогликемия практически неизбежна. Почти все формы физической активности продолжительностью более 30 мин требуют корректировки диеты и/или дозы инсулина.

Большинство видов спорта, на поле или в команде, а также спонтанные игры у детей характеризуются повторяющимися периодами интенсивной активности, перемежающимися более длинными периодами активности с интенсивностью от низкой до умеренной или отдыхом. Для молодых взрослых людей было показано, что такой тип активности приводит к меньшему снижению уровней ГК по сравнению с непрерывными физическими упражнениями умеренной интенсивности как во время, так и после физической активности [30]. Повторяющиеся периоды высокоинтенсивных упражнений стимулируют более высокие уровни норадреналина, что приводило к повышению уровней ГК. Исследование взрослых [31] показало, что поздняя гипогликемия чаще встречалась после прерывистой интенсивной активности, но обратные результаты были получены в исследовании спортсменов с СД1 [32]. Упражнения умеренной интенсивности (40% максимума  $VO_2$ ), за которыми следовал спринт на велотренажере с максимальной интенсивностью, предотвратили последующее снижение ГК на период не менее 2 ч после упражнений [33]. Однако обычно командные игры могут длиться вплоть до 90 мин, и данные результаты могут быть недействительными для физической активности подобной продолжительности.

Та же группа исследователей из г. Перта, Австралия, далее исследовали этот феномен и заключили, что спринты короткой длительности повышают уровень глюкозы благодаря несоразмерному повышению уровня продукции глюкозы (Ra) по сравнению с уровнем ее исчезновения (Rd). Это может объяснить тот факт, что уровень эндорфинов, норэпинефрина и гормона роста в плазме после 10 с спринта возрастает только краткосрочно [23] (см. также «Тип физической активности»). Гипогликемия утром перед тренировкой не снижает эффекта повышения гликемии после дневного спринта у молодых взрослых с СД1, что указывает на спринты как полезную стратегию борьбы с гипогликемией независимо от предшествующих гипогликемий [34].

*Вид упражнений.* Усилие при анаэробных упражнениях может длиться очень недолго (иногда всего секунды), но при этом уровень глюкозы может подняться радикально в результате высвобождения таких гормонов, как эпинефрин и глюкагон. Это повышение уровня ГК обычно преходящее, длящееся около 30–60 мин, ему может следовать гипогликемия в следующие за тренировкой часы. Аэробные занятия обычно снижают уровень ГК как во время (обычно в первые 20–60 мин после начала), так и после тренировки [9]. Пиковая чувствительность к инсулину при восстановлении появляется у подростков с СД1 примерно через 7–11 ч после окончания тренировки [35].

Воздействие типа активности на кратко- и долгосрочную гликемию тщательно проанализирована Тоноли и соавт. в метаанализе всех возрастных групп [36]. Они пришли к выводу, что повторяющиеся короткие спринты, добавленные к аэробным тренировкам, могут минимизировать риск гипогликемии, а также что аэробные тренировки (в отличие от тренировок с сопротивлением, смешанных или высокоинтенсивных упражнений) могут улучшить хронический гликемический контроль.

Хотя силовые тренировки (например, тренировки с отягощением) еще не исследованы в детской популяции, они вызывают меньше снижение гликемии по сравнению с аэробными упражнениями [37], и, если оба вида деятельности происходят в одной и той же ситуации с точки зрения управления гликемией, предпочтительно начинать с силовых тренировок [37]. Возможно, это связано с повышением выделения гормона роста [38].

*Время упражнений.* Утренние тренировки до первого введения инсулина могут не привести к гипогликемии, поскольку обычно уровень циркулирующего инсулина обычно низкий и контррегуляторные гормоны могут быть на высоком уровне [39]. Более того, в этих обстоятельствах могут возникнуть тяжелая гипергликемия и даже кетоацидоз, если инсулин не вводился в течение долгого времени [40].

*Регулярное поддержание физической формы.* Пациенты часто сообщают, что снижение ГК может быть меньше при регулярном поддержании физической формы и привычности спорта, хотя экспериментальные данные в отношении этой гипотезы отсутствуют. Это может быть связано с тем, что поддержание физической формы часто сопровождается снижением общего объема инсулина в день и большим использованием липидов в качестве топлива [41].

*Уровень стресса/соревнования при данной активности.* Уровень катехоламинов возрастает во время тренировок высокой интенсивности, и это повышение может вносить вклад в гипергликемию, связанную с физической активностью [42]. Адреналиновый ответ во время интен-

сивных тренировок или стрессового соревнования поднимает уровень ГК и может требовать корректирующего введения инсулина [43].

*Мышечная масса/количество мышц, используемых во время активности.* Использование большего числа мышц во время аэробных упражнений приводит к большему снижению ГК, и при занятиях с отягощением обычно используется больше энергии, чем при упражнениях без отягощения.

## **ДРУГИЕ ФАКТОРЫ, ВОВЛЕЧЕННЫЕ В РЕГУЛЯЦИЮ ГЛЮКОЗЫ ВО ВРЕМЯ ТРЕНИРОВОК**

### **Метаболический контроль**

В случае плохого контроля и высокого уровня ГК до упражнений ( $>20$  ммоль/л) уровни инсулина в кровотоке могут быть неадекватными и эффекты контррегуляторных гормонов будут слишком усилены, увеличивая вероятность кетоза [40]. У спортсменов чемпионата *Ironman* с СД1 при низком (т.е. близком к нормальному) HbA1c результаты эквивалентны контрольной группе без диабета [44].

### **Уровень глюкозы в крови**

Существуют некоторые ограниченные доказательства, подтверждающие уровень ГК, близкий к норме в результате деятельности. Например, было обнаружено, что высокий уровень ГК понижает секрецию  $\beta$ -эндорфинов во время физических упражнений, что связывалось с повышенной оценкой ощущаемого напряжения во время упражнений на ноги [45]. На самом деле даже базовые уровни  $\beta$ -эндорфинов были ниже у обследуемых с СД независимо от содержания ГК. Таким образом, результирующая пониженная толерантность к уровню дискомфорта может не позволять людям с СД добиваться оптимальных физических показателей в упражнениях. Аналогично увеличение оценки ощущаемого напряжения было отмечено у подростков с СД, выполнявших упражнения для всего тела [46], но авторы отмечают, что причиной этой повышенной реакции может быть в первую очередь более низкий пик выхода механической мощности, который часто наблюдается у таких пациентов [47].

Даже у людей с хорошим контролем гипергликемия во время упражнений (исследование взрослых в контролируемых лабораторных условиях) приводит к переходу от липидов к окислению углеводов [48].

Также было продемонстрировано, что гипогликемия отрицательно влияет как на спортивные результаты, так и на когнитивные функции молодых людей с СД1 [49]. Таким образом, нормальная концентрация

глюкозы может быть оптимальной при спортивной деятельности в целом.

У детей с СД могут быть нормальные способности к аэробным упражнениям и упражнениям на выносливость при условии, что удается достичь хорошего уровня гликемического контроля ( $HbA_{1c} < 7,0\%$ ), даже если во время упражнений у них возникает небольшая гипергликемия. В одном исследовании физическая способность к упражнениям мальчиков в препубертате с хорошо контролируемым СД не отличалась от способности мальчиков без СД аналогичного возраста, массы тела и характера физической активности, несмотря на то что у мальчиков с СД во время упражнений были значительно более высокие уровни ГК (средний уровень ГК — 15 ммоль/л в начале упражнений) [50]. Аналогично не было обнаружено существенных различий между показателями физического состояния взрослых мужчин с СД1, у которых уровни глюкозы приводились к состоянию эугликемии, по сравнению с гипергликемией (12 ммоль/л, или 220 мг%) [51]. В противоположность этому аэробные показатели были ниже и уровень усталости выше у молодых людей с СД1 и плохим гликемическим контролем (т.е.  $HbA_{1c} > 7,5\%$ ) [26]. Более того, представляется, что показатели эффективности в таких видах спорта, как хоккей, футбол и парусный спорт, где требуется определенный вклад когнитивных функций и точности, будут лучше у лиц в состоянии эугликемии по сравнению с гипергликемией, хотя пока эта гипотеза не подвергалась проверке в исследованиях. Однако было показано, что когнитивная функция у молодых людей с СД замедлена, когда их уровень ГК соответствует либо гипо-, либо гипергликемии [52].

### **Тип и расписание инсулиновых инъекций**

Когда обычный (растворимый) инсулин вводят до физических упражнений, наиболее вероятное время гипогликемии наступает через 2–3 ч после инъекции; для аналога инсулина ультракороткого действия время максимального риска наступает через 40–90 мин [53].

Следует заметить, что упражнения могут сильно повысить системный и кожный кровоток, а также поставку инсулина и глюкозы к скелетным мышцам [54]. Было показано, что упражнения повышают абсорбцию инсулина ультракороткого действия [55], ускоряя, таким образом, пик действия инсулина. При этом абсорбция базального инсулина, видимо, не поддается значительному воздействию инсулина длительного действия (инсулина гларгин), хотя упражнения могут способствовать снижению гликемии по сравнению с базальным уровнем, введенным в состоянии покоя [56].

Для профилактики гипогликемии во время продолжительных тренировок обычно требуется снижение болюсного и/или базального инсулина. Рекомендуется снизить аналог ультракороткого действия перед тренировкой продолжительностью более 30 мин. Воздействие степени снижения было исследовано у взрослых Бракеном и соавт. посредством снижения ранее существующего инсулина на 75, 50 и 25% нормальной дозы. Интересно, что, хотя наибольшее снижение было связано с более высоким уровнем глюкозы после упражнений, разницы в производстве кетонов не было обнаружено [57]. Эти данные обнадеживают и помогают мотивировать молодых людей на экспериментирование для того, чтобы определить, какая степень снижения подходит каждому.

Не было обнаружено исследований по времени действия базальных инсулинов (НПХ, инсулина гларгин или инсулина детемир) у детей во время физических упражнений, однако Арутчелвам и соавт. обнаружили, что инсулин детемир связан с меньшей гипогликемией во время и после физической активности, чем инсулин гларгин [58].

При соревнованиях, которые проводятся утром или в течение всего дня, базальный инсулин длительного действия, вводимый раз в день по вечерам, может быть заменен инсулином более быстрого действия (НПХ), чтобы снизить эффект базального инсулина на следующий день во время упражнений. Альтернативой является разделение общей дневной дозы пополам, введение половины инсулина длительного действия вечером и снижение вводимой утром второй дозы на 20–50% для компенсации повышенной активности.

### **Тип пищи и расписание ее приема**

Пища, содержащая углеводы (СНО), жиры и белки, должна употребляться примерно за 3–4 ч до соревнований, чтобы дать ей время усвоиться и обеспечить максимум эндогенного резерва энергии [59]. Это особенно важно для длительной физической активности. Запасы гликогена могут быть увеличены за счет употребления напитков с углеводами (1–2 г СНО/кг) примерно за 1 ч до соревнований; таким же образом пополняются резервы энергии и обеспечивается запас жидкости для гидратации [60]. Поскольку этот запас углеводов является инсулинозависимым и это не будет покрываться предыдущим болюсом, принятым с пищей, имеет смысл попробовать дать 50% болюса, что продиктовано отношением инсулина к углеводам в это время, и провести мониторинг ответа. В следующий раз может потребоваться немного больше или немного меньше инсулина в зависимости от измеренного глюкозного ответа. Хотя выше изложены экспе-

риментальные доказательства, принятие пищи за 3–4 ч до тренировки часто оказывается непрактичным и более вероятно еда за 1–2 ч. Это делает индивидуальный подбор методом проб и ошибок особенно важным.

Если для краткосрочной физической активности требуются дополнительные углеводы, может оказаться полезным использование быстродействующих углеводов в виде напитков. Изотонический напиток с содержанием простых сахаров 6% (т.е. сахарозы, фруктозы, декстрозы) обеспечивает оптимальное усвоение по сравнению с другими, более концентрированными напитками с содержанием глюкозы более 8%, такими как соки или газированные напитки, которые замедляют усвоение в желудке и вызывают его расстройство [60]. Однако одно исследование показало, что и 8, и 10% изотонические напитки хорошо переносятся и помогали предотвратить снижение ГК во время занятий спортом у подростков с СД1 [61]. В том случае, когда не проводится снижение уровня инсулина, объем углеводов должен как можно точнее соответствовать объему углеводов, потребляемому во время упражнений. В целом для молодых взрослых с СД в зависимости от типа физической активности потребление углеводов составляет 1,0–1,5 г СНО/кг массы тела в час [60] (табл. 14.2). Данные требования понижены, если снижается болюсная доза до еды, предшествующей упражнениям, или если упражнения проводятся через несколько часов после болюсной дозы (0,3–0,5 г СНО/кг массы тела в час). Прием дополнительных углеводов совместно с корректировкой инсулиновых доз особенно важен, если физические упражнения длятся более 60 мин [63]. При исследовании разнообразных диетических стратегий (завтраки и прием пищи перед тренировкой) у подростков Дьюб и соавт. подтвердили, что углеводные напитки лучше всего смягчают снижение ГК при употреблении перед физическими упражнениями. Они обнаружили, что даже белки в завтраке (перед утренними упражнениями) связаны с меньшей гипогликемией во время и после тренировки [64].

Поскольку чувствительность к инсулину остается повышенной в течение нескольких часов после упражнений, следует быстро пополнить запас углеводов, чтобы понизить риск гипогликемии в течение первых часов после физической активности (углеводная перезарядка).

В случае анаэробных упражнений с малой продолжительностью и высокой интенсивностью (такие как тяжелая атлетика, спринт, прыжки в воду и бейсбол) прием углеводов перед занятиями может не требоваться, но необходимо учитывать возможность замедленного снижения уровня сахара в крови. Для упражнений подобного типа лучшим реше-

Таблица 14.2

**Расход энергии 100 ккал (420 кДж) во время упражнений для детей с разной массой тела. Считая, что в среднем 60% общей энергии обеспечивается за счет углеводов, один такой расход эквивалентен 60 ккал или 15 г углеводов**

Физическая активность	Масса тела, кг		
	20	40	60
Баскетбол	30	15	10
Равнинные лыжи	40	20	15
Езда на велосипеде			
10 км/ч	65	40	25
15 км/ч	45	25	15
Фигурное катание	25	15	10
Хоккей	20	10	5
Бег			
8 км/ч	25	15	10
12 км/ч	-	10	10
Ходьба по снегу	30	15	10
Футбол	30	15	10
Плавание			
30 м/мин брассом	55	25	15
Теннис	45	25	15
Ходьба			
4 км/ч	60	40	30
6 км/ч	40	30	25

**Примечание.** Таблицы по примерным значениям расхода углеводов для различных видов спорта приведены в недавнем обзоре [62]. В данной таблице показано примерное количество минут, сколько должна длиться определенная физическая активность, пока 15 г дополнительных углеводов поддерживают уровень ГК от снижения. Например, ребенок с массой тела 40 кг должен употребить 15 г углеводов на каждые 15 мин занятий баскетболом, в то время как ребенок массой тела 60 кг должен употребить 15 г углеводов на каждые 10 мин занятий баскетболом. Если доза инсулина до еды или базального инсулина понижается, то, скорее всего, понадобится употребить меньшее количество углеводов, чем приведено в таблице.

нием для предотвращения гипогликемии является, как правило, употребление дополнительных углеводов после физической активности.

В случае аэробных упражнений с большой продолжительностью и низкой интенсивностью, таких как футбол (часто описываемый как

сочетание аэробных и анаэробных упражнений), езда на велосипеде, бег, плавание, употребление дополнительных углеводов требуется до физической активности, иногда во время физической активности и часто после нее.

На текущий момент не существует основанных на экспериментальных данных рекомендаций по объему и графику употребления дополнительных углеводов в целях снижения гипогликемии после упражнений. Однако известно, что снижение дозы базального инсулина и закусок с низким ГИ (без болюса) или пониженные болюсы во время приемов пищи после упражнений обычно помогают бороться с данной проблемой. Закуска на ночь, состоящая из сложных углеводов, жиров и белков, может помочь снизить ночную гипогликемию, вызванную упражнениями в течение дня [65, 66].

#### **Абсорбция инсулина**

*Выбор места инъекции.* Как указано выше, если инъекция инсулина проводится в одну из конечностей (руку или ногу), которая затем интенсивно напрягается во время физической активности, то повышенный поток крови к этой конечности ожидаемо приведет к ускоренной абсорбции и метаболическим эффектам инсулина [67]. Этот эффект может быть особенно выражен в случае гипертрофированности места инъекции. Например, велосипедист может добиться более устойчивого действия инсулина, если выберет перед спортивным событием в качестве места инъекции не ногу, а руку или живот.

*Температура окружающей среды.* Высокая температура повышает инсулиновую абсорбцию, а низкая, наоборот, ее понижает [68]. Данный эффект следует учитывать, например, в плавании на дальние дистанции. Нагревание также приводит к дополнительной нагрузке на сердечно-сосудистую систему, приводя к более высоким энергозатратам и, возможно, более быстрому снижению уровней ГК.

*Высота.* Чаще всего высота не влияет на инсулин во время таких хобби, как горные лыжи, но Мол и соавт. исследовали молодых людей с СД без осложнений, поднимающихся на высоту более 5000 м, и обнаружили, что, несмотря на высокие энергозатраты, увеличивалась потребность в инсулине. Они также выяснили, что уровень ГК (и потребности в инсулине) прямо коррелировал с симптомами острой горной болезни [69].

Большинство исследований по абсорбции проводились для обычного инсулина. В случае аналогов инсулина ультракороткого действия эффект выражен меньше [70]. Интенсивные упражнения в течение 30 мин не повышали скорость абсорбции инсулина гларгин у взрослых с СД1 [56].

## НОРМАЛЬНЫЕ РЕГУЛЯРНЫЕ ФИЗИЧЕСКИЕ УПРАЖНЕНИЯ

Ежедневные тренировки должны стать частью нормального распорядка как для общего улучшения здоровья, так и для стабилизации контроля за уровнем ГК.

Обычная физическая активность детей включает и занятия в свободное время, и более структурированные формы деятельности, такие как упражнения, спорт и некоторые занятия в школе, например, физкультура. Было обнаружено, что спонтанная активность у детей от природы спорадична и прерывиста, с отрезками (95% времени) очень интенсивной деятельности, не превышающими 15 с, и только 0,1% активных периодов, превышающих 1 мин [71]. Эти периоды активности перемежаются периодами отдыха менее 4 мин. Эта конкретная форма спонтанной физической активности считается связанной с биологическими потребностями детей [72] и необходимыми для правильного роста и развития [71].

В среднем большинством организаций рекомендуется как минимум 60 мин общего времени активности в день, из которых 20 мин — интенсивных действий. В рекомендациях также указано, что для улучшения здоровья детям (5–11 лет) и подросткам (12–17 лет) следует свести к минимуму время, проводимое в сидячем положении в течение дня [73]. Это время (например, время перед экраном) связано с повышенным уровнем HbA1c у детей и подростков с СД1 [74]. Известно, что некоторые группы школьников и подростков с СД более активны физически, чем их друзья без диабета [75], но другие — менее [76]. В одном недавнем исследовании детей и подростков в Бразилии была выявлена связь между повышенной физической активностью и наилучшим гликемическим контролем [77], хотя это отношение между участием в деятельности и гликемическим контролем не всегда обнаруживается [74].

Управлять регулярными и привычными физическими упражнениями легче, поскольку они становятся частью ежедневного распорядка. Однако корректировки все равно могут быть необходимы в случае незапланированной дополнительной физической активности.

Независимо от степени вовлеченности ребенка или подростка с СД в тот или иной вид упражнений или спорта, полезно вести записи о том, чем они занимаются (расписание и интенсивность физической активности), какие углеводы они принимают и какова их реакция в виде ГК до, во время и после упражнений. Сначала рекомендации специалистов по сахарному диабету носят общий характер, но аккуратное ведение записей позволяет получить гораздо более индивидуализированную и

полезную консультацию. Новые технологии, например, приложения на смартфонах, могут помочь в ведении записей.

В случае если физические упражнения выполняются регулярно, обычно чувствительность к инсулину усиливается. У молодых людей с СД1 существует положительная связь между гликемическим контролем (т.е. HbA1c) и аэробным фитнесом или заявленной физической активностью. Эти наблюдения позволяют предполагать, что либо повышенная аэробная выносливость способствует улучшению гликемического контроля, либо хороший метаболический контроль способствует выполнению физических упражнений [26, 28]. Обратная зависимость наблюдалась между уровнем HbA1c и максимальной рабочей нагрузкой в одном исследовании подростков с СД [78]. Отсутствие экспериментальных данных по улучшению HbA1c за счет физических упражнений может быть связано с тенденцией слишком занижать дозы инсулина и потреблять чрезмерное количество углеводов для того, чтобы избежать гипогликемии [79].

## ТРЕНИРОВКИ

Контроль за СД может меняться в зависимости от фазы тренировок. Так, если тренировки направлены на повышение выносливости за счет длительных, умеренно интенсивных нагрузок, инсулиновый режим и прием дополнительных углеводов могут сильно отличаться от условий, требуемых при тренировках с высокой интенсивностью на развитие силы [80]. Обращайтесь к подразделу «Продолжительность и интенсивность» за дополнительными деталями по возможным эффектам коротких, высокоинтенсивных упражнений на гликемию.

Физические упражнения приводят к повышению чувствительности мышц к инсулину [81] и активацию транспортеров глюкозы, не чувствительных к инсулину (GLUT4) [22, 82]. У взрослых без СД чувствительность к инсулину имела похожие значения сразу после упражнений и через 15 ч, но снижалась практически до уровней нетренированного человека через 5 дней [83]. Во время вечерних упражнений, сразу после них и через 7–11 восстановительных часов чувствительность к инсулину у подростков с СД1 оставалась повышенной [35]. Напротив, упражнения, выполняемые в первой половине дня, приводят к повышенной чувствительности к инсулину в течение 11 восстановительных часов у подростков с СД1 без очевидного двухфазного ответа в чувствительности [84].

В реальной жизни физические упражнения продолжительностью более 1 ч могут приводить к повышенной инсулиновой чувстви-

тельности и соответственно повышенному риску гипогликемии в течение 12–24 ч [35], которая часто случается вечером после тренировки [85]. Это может быть связано с несколькими факторами, включая изменения чувствительности к инсулину, снижение контррегуляторных гормонов и проблему фиксированного базального режима [86].

Это означает, что подростки, которые тренируются только время от времени, могут иметь реальные сложности с управлением своим базальным инсулином. Если высока частота гипогликемий, то, может быть, лучше по возможности ограничить интенсивные тренировки и проводить их через день, а не ежедневно. Если это невозможно, необходима стратегия по чередованию базальных инсулинов для борьбы с сильно меняющейся чувствительностью к инсулину. Маленькие дети чаще занимаются какой-либо физической активностью каждый день, что приводит к меньшим колебаниям ГК после упражнений.

Вскоре после серии упражнений следует принять пищу с высоким содержанием углеводов, чтобы воспользоваться периодом повышенной чувствительности к инсулину для пополнения содержания гликогена и ограничить гипогликемию в период после упражнений. Однако, чтобы избежать гипогликемии, будет необходимо снизить дозу инсулина (по отношению к нормальному отношению инсулина к углеводам для данного человека). Добавка белков к приему пищи после упражнений повышает утилизацию глюкозы и улучшает ресинтез гликогена у здоровых людей [64, 87]. Добавленные белки также стимулируют мышечное восстановление после упражнений.

Составление перечня советов по тренировкам для различных видов спорта явно выходит за рамки этой главы, но такая информация может быть легко почерпнута из следующих источников.

Диабетологическая ассоциация по физическим упражнениям и спорту ([www.diabetes-exercise.org](http://www.diabetes-exercise.org)) — международная организация, которая предоставляет рекомендации и развивает связи между новичками, медицинскими работниками и опытными атлетами с СД. [www.runsweet.com](http://www.runsweet.com) — сайт, где предлагаются советы от спортсменов и рекомендации от экспертов.

### **Выбор инсулинового режима**

В местах с развитым здравоохранением является нормой начинать инсулиновую терапию с режима многократных инъекций или с инсулиновой помпы. Хотя привычки большинства детей и подростков, связанные со спортом, не оказывают большого влияния на выбор инсулинового режима, вероятно, что в случае тех, кто тренируется регулярно, необходимо рассмотреть вариант с несколькими инъекциями инсулина в день либо помповую инсулинотерапию для обеспечения инсулином до и после физических упражнений. В небольшом исследовании

молодых взрослых с СД1 использование инсулиновой помпы было ассоциировано с более высоким уровнем гликемического контроля на раннем этапе восстановления после интенсивных тренировок, чем множественные инъекции (т.е. с меньшей гипергликемией) [88].

### **ИНЪЕКЦИИ ДВА РАЗА В ДЕНЬ**

С такими режимами поддержание строгого контроля гликемии может быть сложной задачей, особенно при условии различных уровней нагрузки в течение недели. При этом требование к приему углеводов в различных формах до, во время и после упражнений может иметь большую важность, чем при других, более гибких режимах. В этих ситуациях может быть полезно начать с таблиц эквивалентности упражнений и углеводов [59].

### **РЕЖИМЫ С ТРЕМЯ ИНЪЕКЦИЯМИ ИНСУЛИНА В ДЕНЬ**

В такой ситуации обычно перед завтраком вводят инсулин смешанного типа, затем перед ужином *split-evening*-инсулин (средней продолжительности действия) с аналогом инсулина ультракороткого действия и инсулин длительного времени действия на ночь. Данный режим должен сопровождаться соответствующими рекомендациями по приему углеводов при умеренных нагрузках, например, танцах или плавании два или три вечера в неделю или по выходным.

### **РЕЖИМ МНОГОКРАТНЫХ ИНЪЕКЦИЙ ИЛИ ИНСУЛИНОВАЯ ПОМПА**

Эти режимы предоставляют большую гибкость для серьезных тренировок и соревнований. Как болюсные дозы до упражнений, так и базальные дозы могут быть снижены до упражнений, во время упражнений и после них, чтобы повысить продукцию глюкозы печенью и ограничить гипогликемии (см. ниже).

Еще одной вариацией является использование инсулина длительного действия в сочетании с инсулиновой помпой, что обеспечивает частичное замещение базальной дозы (одна или две инъекции длительного действия в день) и, таким образом, больший период без помпы с меньшим риском кетоза.

На выбор инсулинового режима всегда влияет множество различных факторов, включающих наличие различных инсулинов (и помп), профессиональный и личный опыт и в идеале также должна учитываться природа спорта. Нет сомнений, что если тренировочный день удастся разбить на управляемые отрезки по 4–6 ч, то обеспечение контроля за

ГК становится проще. Потенциально периоды тренировок/соревнований можно сдвигать в расписании дня, имея возможность корректировать при этом дозы болюсного и базального инсулинов [89]. В целом, если базальный уровень предполагается снизить для тренировки, следует сделать это приблизительно за 90 мин до начала активности, чтобы дать возможность уровню циркулирующего инсулина снизиться до начала тренировки [59].

## ГИПОГЛИКЕМИЯ

Было показано, что у взрослых автономная и контррегуляторная ответная реакция на гипогликемию на следующий день ослабляется повторными эпизодами физических упражнений с интенсивностью от низкой до умеренной [90, 91]. Вероятно, этот феномен характерен и для детей. Потребность в глюкозе для поддержания стабильных уровней глюкозы у подростков с СД возрастает во время упражнений и вскоре после них, а также в период от 7 до 11 ч после упражнений [35]. У взрослых повторные эпизоды гипогликемии в малоподвижном состоянии приводят к пониженной контррегуляторной ответной реакции на последующие физические упражнения и повышают риск гипогликемии. Таким образом, для поддержания эугликемии во время упражнений после предыдущих состояний гипогликемии требуется от 2 до 3 раз больше экзогенной глюкозы [92]. В лабораторных исследованиях подростков с СД, которые принимали свою обычную дозу инсулина и затем в течение 75 мин занимались ходьбой на беговой дорожке, у 86% была гипогликемия, если вначале их уровень ГК был менее 6,6 ммоль/л (120 мг%). В том же исследовании было отмечено, что 15 г углеводов часто было недостаточно для восстановления уровня ГК до нормы [93]. В другом исследовании [94] у 45% детей с СД1 уровни ГК снизились менее 4 ммоль/л (72 мг%) в течение 60 мин умеренных упражнений на велотренажере в сытом состоянии, без корректировки дозы инсулина с учетом упражнений. Снижения уровня ГК во время упражнений можно было избежать за счет приема дополнительных углеводов (6–8% раствор глюкозы) в объеме, соответствующем расходу углеводов во время упражнений (~1,0 г углеводов на килограмм массы тела в час) [94].

Использование ПМГ и соответствующая реакция на снижение уровня глюкозы могут помочь снизить или избежать гипогликемии во время и после физических нагрузок [95].

Если ребенок с СД почувствовал себя плохо во время упражнений с признаками и симптомами гипогликемии, в качестве лечения гипогликемии ему следует принять таблетки глюкозы или другую форму

быстродействующих углеводов, даже если уровень ГК не может быть измерен, чтобы подтвердить гипогликемию.

Для лечения гипогликемии с повышением ГК около 3–4 ммоль/л (55–70 мг%) для ребенка массой тела 30 кг (0,3 г/кг) требуется около 9 г глюкозы, для ребенка с массой тела 50 кг — 15 г (для дополнительных советов и ссылок обращайтесь к разделу по гипогликемии).

Все ответственные взрослые (а также ровесники) должны быть особенно внимательными к возможности появления гипогликемии у детей с СД во время отдыха за городом или активных выходных. Необходимо неукоснительно соблюдать правило, что ни один человек с СД не должен заниматься упражнениями или уходить куда-либо в одиночку или самостоятельно решать не употреблять регулярные закуски, когда они предоставляются.

Разумное правило состоит в том, что если молодые люди с СД вместе отправляются за город на выходные, то они должны держаться в группах из не менее четырех человек, так, чтобы два человека могли сопровождать друг друга, если потребуется предупредить взрослых помощников о случае гипогликемии.

Молодые люди, которые занимаются физическими упражнениями, должны всегда иметь при себе таблетки глюкозы, гель глюкозы или какую-либо форму быстро всасывающегося сахара или в крайнем случае держать их в пределах разумного расстояния от места занятий.

В табл. 14.3 [96] приводятся дополнительные советы о том, как избежать гипогликемии во время тренировок.

Таблица 14.3

### **Обзор рекомендаций для физически активных молодых людей с сахарным диабетом по профилактике гипогликемии (адаптировано из ссылки [96])**

- Добивайтесь хорошего уровня метаболического контроля, без гипергликемии и кетонурии. Проводите измерения концентрации ГК перед физической активностью.
- Всегда носите с собой немного сахара.
- Постепенно повышайте интенсивность и продолжительность активности.
- За несколько часов до упражнений примите медленно абсорбирующиеся углеводы, чтобы пополнить запасы гликогена в печени и мышцах.
- В случае непредвиденной физической активности увеличьте потребление глюкозы прямо перед активностью, во время активности и после нее.
- В случае предвиденной физической активности снизьте дозу инсулина во время и после интенсивной мышечной активности.
- Не вводите инсулин в места, которые будут сильно вовлечены в мышечную активность.
- Если физическая активность планируется на время пика действия инсулина, следует значительно уменьшить дозу инсулина.

Окончание табл. 14.3

- Если планируется долгосрочная активность на выносливость, то сразу перед ней, во время активности и после нее следует принимать водный раствор глюкозы или углеводы.
- Перед сном после значительной физической нагрузки следует измерить уровень ГК, чтобы избежать ночной гипогликемии.
- Оценивайте эффект от каждой модификации дозы инсулина и каждого изменения в диете.
- Убедитесь, что люди рядом с вами имеют представление о способах лечения тяжелой гипогликемии (инъекция глюкагона)

## ПОЗДНЯЯ ГИПОГЛИКЕМИЯ

Как указано выше, гипогликемия может наступить через несколько часов после упражнений, особенно в случае их повышенной длительности и умеренной или высокой интенсивности [97]. Это явление связано с эффектом отсрочки повышения чувствительности к инсулину и задержкой в восполнении запасов гликогена в печени и мышцах, а также, возможно, со сбоем в действии контррегуляторных гормонов ночью [86]. Одна сессия физических упражнений может повысить доставку глюкозы к скелетным мышцам на срок не менее 16 ч после упражнений у испытуемых с СД и без него [30]. В одном контролируемом исследовании ночная гипогликемия отмечалась в 2 раза чаще у подростков 11–17 лет после дня с физическими нагрузками по сравнению с ночью после малоподвижного дня (когда доза базального инсулина на ночь не менялась) [85]. ПМГ может быть ценным инструментом для определения ответной реакции ГК и оценки риска гипогликемии во время и после упражнений [98, 99].

Исследование взрослых показало, что вероятность гипогликемии была выше после прерывистых нагрузок высокой интенсивности по сравнению со средней интенсивностью, несмотря на то что уровни ГК и катехоламинов были выше в первом случае [31]. Также у взрослых использование ПМГ в сочетании с приостановкой инсулиновой помпы на низком уровне глюкозы (т.е. пороговой приостановкой) может снижать продолжительность и тяжесть гипогликемии при физических упражнениях в лабораторных условиях [100]. Следует отметить, что при наличии недавнего эпизода гипогликемии, связанной с тренировкой, технология приостановки при низком уровне глюкозы может не быть столь эффективной в снижении риска гипогликемии [101]. Таплин и соавт. попробовали снизить риск гипогликемии после 60-минутной тренировки у 16 подростков с СД1 на инсулиновой помпе посредством

снижения базального инсулина на 20% в течение 6 ч или давая 2,5 мг тербуталина внутрь. Хотя последнее не снизило ночную гипогликемию, была выявлена связь с ночной гипергликемией. Базальное снижение было не только эффективным, но также связанным с поздними высокими показателями глюкозы. Авторы признают, что такое снижение инсулина невозможно у пациентов, использующих перемежающиеся инъекции инсулина [102].

## КОРРЕКТИРОВКА ДОЗЫ ИНСУЛИНА

У атлетов, принимающих участие в соревнованиях, может быть желание слишком сильно снизить свою дозу инсулина, чтобы избежать гипогликемии. В результате этого может пострадать метаболический контроль [79]. Абсолютно необходимы тщательный мониторинг и эмпирические корректировки. В группе молодых людей в возрасте 10–18 лет пониженные уровни HbA1c были отмечены у тех, кто занимался соревновательными видами спорта в течение не менее 6 ч в неделю [75].

В одном исследовании лыжники с СД1 могли оставаться в течение 4 ч без гипогликемии, если их доза до еды была понижена на 80%, по сравнению со всего 90 мин, когда их доза была понижена на 50% [103]. Некоторые люди считают, что снижение их дозы инсулина до еды может привести к повышению уровня ГК и ухудшить их результаты в спорте. В этом случае для повышения физической эффективности более разумным решением, скорее всего, будет увеличение приема углеводов вместо понижения дозы.

В табл. 14.4 даются примеры по корректировке болюсных доз до упражнений, чтобы избежать гипогликемии. Когда дозу вводят в течение 1 ч до упражнений, потребность в снижении инсулина короткого действия больше, в то время как необходимость в снижении выше для поздней активности (через 3 ч после еды) при введении обычного инсулина [53].

Для вечерних упражнений имеет смысл снизить дозу аналога инсулина ультракороткого действия перед вечерним приемом пищи на 25–75%, а также принять перед занятиями 10–15 г быстродействующих углеводов.

Будет благоразумно проконсультироваться относительно снижения дозы инсулина на 10–20% (например, снижения дозы инсулина длительного действия/базального инсулина на ночь, или настройки скорости инъекции в инсулиновой помпе, или снижений последующих болюсных доз при приемах пищи) и/или приема дополнительных закусок с низким ГИ после занятий.

В таблице приводятся примеры процентного снижения болюсного инсулина до приема пищи с содержанием углеводов, для того чтобы наверняка избежать гипогликемии (с помпой или при многократных дневных инъекциях) для упражнений с низкой, средней и высокой интенсивностью продолжительностью 30 или 60 мин. Следует, однако, отметить, что данное исследование проводилось на взрослых, и в нем не рассматривался эффект дополнительного употребления углеводов до или во время упражнений. Более того, на корректировки доз инсулина повлияло возросшее число эпизодов гипергликемии до и после упражнений [104].

Таблица 14.4

#### Примеры снижения инсулина при разной интенсивности упражнений

Интенсивность упражнений	Продолжительность упражнений и рекомендуемое снижение инсулина	
	30 мин	60 мин
Низкая (~25%VO <sub>2</sub> макс)	25%	50%
Умеренная (~50%VO <sub>2</sub> макс)	50%	75%
Высокая (~75% VO <sub>2</sub> макс)	75%	—

**Примечание.** %VO<sub>2</sub> макс = процент максимальной аэробной интенсивности.

В случае физической активности на весь день или непривычной активности, такой как поход, ходьба на дальние дистанции, лыжи, водные виды спорта и т.д., следует рассмотреть 30–50% снижение инсулина длительного действия на ночь до активности или в день активности или 30–50% снижение настройки скорости инъекции в инсулиновой помпе в течение дня активности и на следующую ночь. Парки аттракционов и ярмарки оказывают большее влияние на повышение ГК за счет повышения уровня адреналина.

Из вышеизложенного должно стать очевидным, что индивидуальный ответ на разные типы нагрузок значительно различается, поэтому наиболее важным для больных и их семей является знание темы в общем и использование этого вместе с тщательными записями, чтобы определить, что подходит именно им.

## ИНСУЛИНОВЫЕ ПОМПЫ

Для некоторых типов упражнений (например, контактные виды спорта) подходящим решением может быть временное отсоединение помпы до начала занятий на срок до 1–2 ч. В такой ситуации для

снижения любой результирующей гипергликемии после упражнений пациентам может понадобиться дополнительная болюсная коррекция на 50% больше обычной (т.е. 50% пропущенной за период отсоединения дозы базального инсулина). Для значительного снижения эффекта базального инсулина во время занятий помпа должна быть отсоединена не менее чем за 60 мин до начала занятий [105], но многие центры рекомендуют отсоединять помпу не более чем на 2 ч. Более безопасным решением может быть установление временной базальной настройки скорости инъекции (снижение на 50–80% в зависимости от интенсивности и продолжительности занятий) за 90 мин до начала занятий вплоть до окончания занятий.

Даже если во время занятий снять помпу, то все равно в течение нескольких часов после окончания занятий может развиваться гипогликемия [106].

У взрослых с СД1 после короткого периода интенсивных упражнений (80% максимума  $\text{VO}_2$ ) выраженная ответная реакция катехоламинов приводит к гипергликемии, которая длится примерно 2 ч после упражнений [43]. Даже когда глюкоза в плазме крови до упражнений была в норме, у пациентов с инсулиновыми помпами в период после упражнений наступала гипергликемия, которая длилась 2 ч [107]. Эта реакция может быть чрезмерной, если во время упражнений помпа была отключена. Повышения ГК можно избежать, введя небольшую дополнительную дозу инсулина короткого действия во время паузы в середине упражнений или сразу после их завершения, например, перед тем, как принять душ. Новые технологии инсулиновых помп могут предоставить больше возможностей для предотвращения гипогликемии, связанной с тренировками. В исследовании ASPIRE была рассмотрена возможность использования технологии приостановки при низком уровне глюкозы для выключения помпы, когда сенсор ПМГ достигает значения менее 70 мг% (3,9 ммоль/л). В перекрестном исследовании испытуемым, включая подростков, в случайном порядке была назначена помповая инсулинотерапия, усиленная сенсором, с приостановкой или без приостановки при низком уровне глюкозы. После ночного голодания испытуемые занимались спортом до появления гипогликемии. В группе с приостановкой инсулина продолжительность гипогликемии была ниже [100]. Дальнейшее развитие направлено на разработку встроенных в помпы алгоритмов, способных выключать и включать поставку инсулина при достижении определенных порогов. Компьютерное и личное тестирование на подростках, занимающихся спортом, показало, что 80% экспериментов, при которых глюкоза опускалась ниже порога, заканчивались предотвращением гипогликемии [108].

## КЕТОНЫ

При недостаточном введении инсулина, либо из-за систематически недостаточного контроля, либо из-за интеркуррентного заболевания любое физическое упражнение может быть опасно по причине неограниченного действия контррегуляторных гормонов. В одном исследовании у взрослых пациентов с уровнем ГК более 20 ммоль/л (260 мг%) и кетонурией при физических упражнениях отмечалось повышение ГК длительностью более 40 мин [109].

Быстрое образование кетоновых тел в совокупности с нарушенной утилизацией глюкозы мышцами приведет не только к недостаточным показателям физической активности, но также к болям в животе и рвоте, связанным с кетоацидозом. Таким образом, семьи должны быть предупреждены о том, что не следует заниматься физическими упражнениями, если уровень ГК высокий и в моче присутствуют кетоны (малые и большие количества) [9, 89, 109] или если уровень ВОНВ (кетоны в крови) в крови более 0,5 ммоль/л.

Достаточно распространенным ошибочным мнением является то, что в случае длительных физических упражнений не требуется введения инсулина. Это может быть опасной ошибкой, если только инсулиновое покрытие не обеспечивается каким-либо препаратом длительно действия при условии тщательного мониторинга.

Тестирование на кетоны в крови (измерение ВОНВ) предоставляет информацию, дополняющую тестирование на кетоны в моче [110]. Это отличный метод для быстрого определения и точного измерения уровня кетонов, и ему по возможности следует отдавать предпочтение. Во время разрешения кетоза ВОНВ в крови нормализуется быстрее, чем кетоны в моче [111]. Уровни ВОНВ в крови более 0,5 ммоль/л являются аномальными для детей с СД [112, 113].

Пациентов можно заверить, что снижение инсулина до 25% предтренировочной дозы не повышает вероятность позднего кетоза [57].

## ЧТО ЕСТЬ И ЧТО ПИТЬ

Когда не происходит скорректированного снижения дозы инсулина при физических упражнениях, обычно требуется потребление дополнительных углеводов, чтобы избежать гипогликемии. Изменение потребления углеводов зависит от типа и продолжительности физической активности.

Объем необходимых углеводов в значительной степени зависит от массы тела ребенка и типа физической активности, а также от уровня

инсулина в циркуляции [53]. Энергичные упражнения могут требовать вплоть до 1,5 г углеводов на килограмм массы тела в час.

Многочисленные схемы с указанием расхода углеводов для конкретных физических упражнений на основе продолжительности упражнений и массы тела приведены в ссылках [114, 115], а для молодых людей был специально создан обзор Ридделла и Искоу [116]. Все более распространенное использование ПМГ может дать возможность наилучшим образом индивидуально приспособить еду, принимаемую до, во время и после физических нагрузок, благодаря использованию более точных алгоритмов [95].

Не лишним будет напомнить подросткам и молодым взрослым о влиянии алкоголя на реакцию организма на физические упражнения и снижение уровня ГК (см. разделы по питанию и сахарному диабету в подростковом возрасте). Алкоголь негативно влияет на обратную регуляцию глюкозы у обследуемых с СД за счет ингибирования глюконеогенеза (но не глюкогонолиза) [117–120]. Также повышается вероятность гипогликемии (особенно ночью). По этим причинам, а также потому, что алкоголь негативно влияет на физические показатели, его следует избегать при занятиях физической активностью.

Фактором, о котором не следует забывать не только людям с СД, является риск обезвоживания, который возрастает, если все внимание фокусируется только на контроле за уровнем глюкозы. Снижение массы тела всего на 1% за счет обезвоживания может негативно отразиться на физических показателях [121]. На практике обе потребности обычно можно разрешить с помощью специально подобранных напитков, но, если велик риск обезвоживания, следует также принимать жидкость без сахара. Прием жидкости должен соответствовать ее потерям при потоотделении и за счет гипервентиляции, таким образом, чтобы масса тела в конце упражнений оставалась такой же, как и в начале. Прием жидкости в случае подростков, занимающихся физической активностью, в жаркой и влажной среде может достигать 1,3 л в час [122].

## МОНИТОРИНГ

Мониторинг уровня ГК является ключевым фактором для активного ребенка с СД, позволяющим выявлять тенденции в гликемических реакциях. Следует вести записи по таким параметрам, как уровень ГК, расписание, продолжительность и интенсивность упражнений, а также стратегии, используемые для поддержания концентрации глюкозы в нормальном диапазоне. Измерения глюкозы должны проводиться до упражнений, во время и после них, уделяя особое внимание направ-

лению изменений гликемии. Структурированное ведение записей, позволяющее объединять схожие элементы (например, все занятия в спортзале или все дни соревнований), может стать особенно важным, если молодой человек занимается различными видами спорта или участвует в разных соревнованиях/тренировках.

Особенно важно вести мониторинг в течение нескольких часов после упражнений и перед сном в дни напряженной физической активности в связи с распространенностью ночных гипогликемий. Предметом спора остается утверждение, что определенные уровни ГК перед сном могут служить факторами, которые предопределяют ночные гипогликемии. Достаточно сложно делать такие предположения после физических упражнений. В одном исследовании, проведенном в условиях больницы, где у 34% при использовании НПХ в качестве базального инсулина была ночная гипогликемия, было выдвинуто предположение, что уровни ГК на ночь менее 7 ммоль/л (125 мг%) служат индикаторами повышенного риска ночной гипогликемии [123]. При этом в другом исследовании при использовании аналогов длительного действия или помпы частота гипогликемии составила всего 13%, но не было обнаружено какого-либо предельного значения для риска ночной гипогликемии после физических упражнений в дневное время [85].

Постоянный мониторинг гликемии доказал свою полезность в качестве дополнения к мониторингу уровня ГК как для предотвращения, так и для раннего обнаружения гипогликемии, обусловленной физическими упражнениями [98, 99]. Во время проведения спортивного лагеря благодаря использованию этого метода было обнаружено значительно больше эпизодов гипер- и гипогликемии, чем при частом тестировании глюкозы [124]. С помощью ПМГ было также показано, что гипогликемия, вызванная нагрузками, может быть снижена благодаря использованию информации о показателях и тенденциях, а также новой программе потребления углеводов [95].

Следует с осторожностью относиться к использованию глюкометров при экстремальных температурах [125]. Глюкометры с использованием дегидрогеназы глюкозы могут давать более точные показания на больших высотах. В условиях, когда для проверки глюкометра, например во время длительного похода, используется контрольный раствор, следует иметь в виду, что такой раствор обеспечивает точные показания только при температуре 15–30 °С. В более холодной окружающей среде, например, во время катания на лыжах, избежать неточных показаний обычно удается, если держать глюкометр и контрольные полоски близко к телу, под несколькими слоями одежды.

Наибольшую осторожность надо соблюдать в высокогорных условиях, когда симптомы гипогликемии могут быть перепутаны с симптомами гипоксии/высотной болезни. Использование ацетазоламида для предотвращения или лечения высотной болезни может повлиять на повышение риска кетоацидоза у людей с диабетом [126]. Тем не менее в другом отчете 73% участников с диабетом использовали ацетазоламид без побочных эффектов [127].

### **ШКОЛЬНАЯ АКТИВНОСТЬ И ЛАГЕРЯ ДЛЯ ДЕТЕЙ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ**

В то время как настоящая глава ориентирована в первую очередь на практические аспекты контроля за интенсивной и/или продолжительной физической активностью, понятно, что данные советы могут быть адаптированы и к более умеренным физическим упражнениям. В течение обычной недели в школе у большинства детей встречается по меньшей мере один урок занятий физкультурой, и то, какие меры они принимают, чтобы избежать гипогликемии, зависит от всех приведенных выше факторов.

Некоторые более ранние исследования показали, что школа может быть одним из источников наибольшей физической активности у молодежи [128–131]. Это особенно важно, поскольку школа потенциально может мотивировать детей на активность через уроки физкультуры, внеклассные занятия (структурированные виды физической активности) и во время перемен или обеда (дискреционная физическая активность).

Для многих детей единственной необходимой мерой на 30 мин перемены является прием небольшого количества пищи, содержащей 10–15 г углеводов, например, фрукта или фруктового сока, сухофруктов, блюда из хлопьев, батончика с фруктами или злаками, спортивного батончика. Также в это время удобно съесть десерт в виде шоколадки или нескольких конфет. В шоколаде содержится жир, который приводит к более медленному всасыванию сахара [132]. Это свойство больше всего подходит для неинтенсивной длительной физической активности, например похода, плавания или длинных прогулок. Однако лишние калории не принесут пользы ребенку с избыточной массой тела. В случае использования режима множественных инъекций или помпы может иметь смысл снижение болюса или базального уровня перед ожидаемой нагрузкой (см. табл. 14.3).

Для пациентов с инсулиновой помпой лучшим решением, позволяющим более свободную активность, является ее отсоединение на

короткий промежуток времени. Для более длительных периодов физической активности (>60 мин) следует рассмотреть возможность снижения дозы базального инсулина на 30–50% с учетом приема пищи с углеводами.

Недели физической активности стали в последнее время распространенным явлением в школьном календаре, и у многих молодых людей с СД есть также возможность посещать специализированные лагеря для детей с СД. Эти два варианта различаются в первую очередь по уровню предоставляемой экспертной поддержки. В последнем случае обычно обеспечиваются лучшая поддержка и мониторинг со стороны специалистов по сахарному диабету, которые могут на месте поделиться советом по коррекции дозы инсулина и изменениям в диете.

Медицинские специалисты могут получить ценный опыт, приняв участие в таком лагере по сахарному диабету. В некоторых странах это уже стало необходимым образовательным требованием.

Преимущества участия в неделе физической активности на открытом воздухе очевидны: у участников повышается самооценка, а если в общую активность вовлекаются и другие дети с СД, появляются реальные возможности, чтобы узнать новые способы управления своим состоянием. Лагерь для детей с СД, в которых ведется консультирование по вопросам питания и корректировки доз инсулина при физических упражнениях, могут оказывать положительное действие на гликемический контроль [133–135].

Для предотвращения гипогликемии в условиях лагеря, особенно у детей, не привыкших к физической активности, может понадобиться значительное снижение инсулиновых доз. Разумно начать с 20–25% снижения общей дневной дозы [136].

Недавно Миллер и соавт. провели исследование на 256 детях в возрасте от 7 до 15 лет, находящихся в недельном летнем лагере [137]. Они снизили инсулин на 10% у всех детей (55% из них использовали помпы). У 60% был как минимум один эпизод гипогликемии в первый день. Хотя в целом дозы инсулина не снижались больше на протяжении недели лагеря, число эпизодов гипогликемии снизилось. Была обнаружена разница между помпами и инъекциями: последним требовалось дополнительное снижение на 8%. Они также заметили, что у старших детей больше вероятность эпизодов гипогликемии. Таким образом, представляется, что разумно рассмотреть эти факторы, прежде чем рекомендовать шкалу снижения инсулина.

В случае физической активности в течение длительного периода времени, например во время лыжного или пешего похода, инсулиновая чувствительность повысится через 1–2 дня, и с большой вероятностью

понадобится значительное снижение инсулиновых доз (снижение на 20, иногда даже на 50%, особенно у лиц, не привыкших к физической активности). Повышенная чувствительность к инсулину продлится в течение не менее 2 дней после возвращения домой [81]. В случае если молодые люди окажутся под наблюдением немедицинских специалистов (например, учителей), крайне важно, чтобы как взрослым, так и детям (подросткам) была предоставлена необходимая информация в устной и письменной форме, а также контактные номера телефонов на случай непредвиденной ситуации.

Появление облачных технологий даст еще больше возможностей для поддержки детей и молодежи, принимающих участие в лагерях и другой активности вдали от дома, но следует быть осторожными, чтобы не переборщить и не помешать развитию независимости. Отдельно следует отметить необходимость планирования заранее. Часто физические активности длятся дольше, чем запланировано, и на этот случай необходимо всегда иметь с собой запас дополнительных закусок и средств от гипогликемии. Люди, проводящие обучение о диабете, могут встретиться с родителями, школой и другим поддерживающим персоналом, чтобы удостовериться в правильности планирования участия ребенка.

Хотя и очень редко, но бывают случаи, когда команде специалистов по сахарному диабету лучше порекомендовать руководству школы не отпускать того или иного школьника на школьную неделю физической активности. Например, безопасность может быть под угрозой, если данный человек с СД проявлял в прошлом такое опасное поведение, как неоднократные пропуски инсулиновых инъекций или у него было несколько эпизодов тяжелой гипогликемии. Отрицательный опыт обращения со сложным ребенком и его влияние на других членов группы может плохо повлиять на состояние других детей с СД.

## **РАЗЛИЧНЫЕ СОВЕТЫ ДЛЯ НЕОБЫЧНЫХ ЗАНЯТИЙ**

Если молодой человек с СД мечтает о серьезных спортивных достижениях или просто хочет иметь лучшее представление о том, как контролировать свое состояние во время физических упражнений, должно быть сделано все возможное, чтобы поддержать его желания. Однако специалисты группы терапии СД обязаны заботиться об интересах пациента, и встречаются ситуации, когда перед разрешением на участие необходима медицинская «сертификация». Такими примерами являются дайвинг и бокс. Было бы неосмотрительно предоставлять подобную «сертификацию» без тщательного рассмотрения и изучения общего состояния спортсмена, а также оценки возможного проявления

любых других факторов состояния здоровья, таких как осложнения СД. В подобных случаях допускается использование некоторого давления, чтобы убедить молодого человека в том, что для его же блага ему стоит сотрудничать со специалистами, чтобы улучшить контроль за своим состоянием.

Участие практически в любом виде спорта или физических занятиях более безопасно в компании; для человека с СД это правило еще более важно. По меньшей мере один из сопровождающих должен немного знать о СД и о том, как можно распознать и справиться с гипогликемией. Каждый участник спортивной команды должен знать о присутствии человека с СД и о том, где можно найти его средства от гипогликемии.

Это хорошая идея, если у человека с СД где-то на теле имеется «идентификация СД», предпочтительно в виде прочного браслета или ожерелья.

Учет фактора СД в некоторых экстремальных ситуациях может спасти человеку жизнь: например, признаки и симптомы истощения и гипотермии можно легко спутать с гипогликемией. Всегда безопаснее исходить из предположения о наличии некоторого вклада гипогликемии и проверять уровень ГК или оказывать соответствующую помощь.

Дайвинг-клубы в Великобритании и многих других странах позволяют человеку с СД заниматься дайвингом в определенных, тщательно контролируемых условиях [138], в то время как в Австралии и Новой Зеландии к дайвингу допускаются только люди с компенсированным СД на диетотерапии [139]. Предложенное ограничение по возрасту в Великобритании составляет не менее 18 лет ( $\geq 16$  лет, если речь идет об участии в специальной тренировочной программе) [140]. В США действуют такие же ограничения по возрасту, и подросткам разрешается заниматься дайвингом только после консультирования с врачом-терапевтом, который заверяет в письменном виде, что они понимают, как решать связанные со своим СД проблемы во время погружения. Обычно такое письмо предоставляется только подросткам, занимающимся дайвингом вместе с родителями, и только после получения сертификата дайвера (<http://www.diversalernetnetwork.org/news/download/SummaryGuidelines.pdf>) [140]. Во всех странах, где людям с диагнозом СД1 разрешается любительское погружение с аквалангом, такие люди должны получить разрешение «годен к погружению» от врача-терапевта, и такое разрешение подлежит периодическому обновлению [140]. Конкретнее: у человека не должно быть ни одного эпизода тяжелой гипогликемии за последние 12 мес.

Среди большого числа зарегистрированных погружений, выполненных лицами с СД, не было отмечено ни одного случая смертель-

ного исхода, эпизода болезни декомпрессии или гипогликемии [141] даже у 16–17-летних подростков [142]. В другой работе сообщается о наличии очень небольшого числа гипогликемических событий, но без нежелательных последствий [143]. *Divers Alert Network (DAN)* насчитала в группе из 1180 дайверов в проекте «Исследование при погружении» 1,5% участников с СД. [144]. В этой работе четыре из 101 происшествия были связаны с СД, что свидетельствует о том, что люди с СД подвергаются большему риску, чем люди без него.

За несколько дней до погружения следует избегать повторяющихся эпизодов гипогликемии, так как они могут уменьшить ответную гормональную реакцию во время последующего эпизода гипогликемии [92].

Использование передаваемых в электронном виде данных по измерениям глюкозы в домашних условиях в течение 2 нед сделало возможным выявление людей, которым можно заниматься дайвингом.

Для предотвращения эпизодов гипогликемии во время погружения рекомендуется использовать график мониторинга, при котором уровни ГК оцениваются при заборах капиллярной крови из пальца за 60, 30 и 10 мин до погружения и сразу после погружения [145]. Такой же результат был получен при анализе данных от непрерывного измерения глюкозы до погружения, во время и после него [146].

Получившие разрешение на погружение люди с СД1 должны быть обучены подавать сигнал L (*low* — «низкий») для обозначения гипогликемии (сигнал подается рукой во время погружения). В целях безопасности они должны также пройти обучение использованию геля фруктозы/глюкозы для приема внутрь под водой на случай появления признаков гипогликемии во время погружения [146].

## САХАРНЫЙ ДИАБЕТ 2-го ТИПА

В отличие от ситуации с СД1, в случае СД2 нет сомнений, что физические упражнения должны быть одной из основных и важнейших составляющих его лечения. Упражнения приводят к изменениям в составе организма, снижая содержание жира и повышая содержание нежировых тканей: мышц, сухожилий и костей. Это повышает скорость метаболических процессов, снижает показатели АД и уровень фракции холестерина ЛПНП, повышает уровень фракции холестерина ЛПВП, приводя к снижению риска сердечно-сосудистых заболеваний и смертности [147]. Большая часть исследований по СД2 и физическим упражнениям проводилась у взрослых участников, но есть все основания полагать, что полученные результаты применимы также и к подросткам.

Пробанды и другие члены семьи подростков, которым был поставлен диагноз СД2, обычно ведут малоподвижный образ жизни [148] и имеют плохую физическую форму [149].

Программа занятий с нагрузками 2 раза в неделю в течение 16 нед позволила значительно повысить чувствительность к инсулину у подростков с избыточной массой тела независимо от изменений количественного состава тела [150].

Крупные клинические исследования у взрослых с нарушенной глюкозотолерантностью показали, что изменение образа жизни, включая физические упражнения, может снижать распространенность СД2 [151].

В одном метаанализе было показано, что тренировки с физическими упражнениями снижали HbA1c на достаточную величину, чтобы понизить риск осложнений СД. Снижение массы тела не было основным фактором этого эффекта [152].

Частота гипогликемий при СД2 меньше, чем при СД1, нередко за счет того, что в значительно меньшей степени включаются противорегуляторные механизмы. Пациентам на инсулинотерапии или на терапии препаратами сульфонилмочевины (особенно препаратами длительного действия) может потребоваться снижение дозы [153, 154].

## ОСЛОЖНЕНИЯ САХАРНОГО ДИАБЕТА

Соревновательные виды спорта, как правило, не представляют опасности для людей с СД1 с хорошим метаболическим контролем и без долгосрочных осложнений [155]. Однако пациентам с пролиферативной ретинопатией или нефропатией следует избегать физических упражнений, при которых повышаются показатели АД (систолическое давление >180 мм рт.ст.), таких как поднятие тяжестей (или любые задачи, при которых используется метод Вальсальвы) или спринты с высокой интенсивностью [156]. Также им не рекомендуется холодный душ после сауны. Пациентам с осложнениями во время занятий необходимо вести амбулаторные измерения давления крови. Пациенты с периферической нейропатией должны быть осторожными, чтобы избегать мозолей и порезов, а также бега или других видов спорта с большой нагрузкой на ноги и стопы [156]. За более детальными советами по осложнениям СД и физическим нагрузкам обращайтесь к ссылке [155]; в ссылке [157] приведен более полный список советов для конкретных видов спорта.

## ДИАБЕТ И КОСТИ

Отношение между диабетом и остеопенией известны с 1950-х гг., но доказательства на этот счет неоднозначны. Более новые исследования подтвердили, что дети и подростки с СД1 имеют меньшую минеральную плотность костей, чем их сверстники без диабета (обратная корреляция с HbA1c) [158]. Влияет ли на это, в свою очередь, физическая активность, вызывает интерес, принимая во внимание разнообразные доказательства, что в целом дети не достигают опубликованных целевых показателей активности. Салватони и соавт. [159] исследовали 57 детей и подростков с диабетом и 57 контрольных испытуемых, измеряя их активность с помощью акселерометра. Как и другие, они обнаружили меньшую минеральную плотность костей при диабете, но также выяснили, что есть прямая корреляция между средним временем физической активности в неделю и минеральным составом костей. Их результаты были подтверждены Хэйлманом и соавт. [160], которые обнаружили наибольшее снижение минерального состава костей и их плотности у мальчиков с диабетом, а также что эти мальчики были наименее активными. Противоположные данные были представлены Маггио и соавт., которые выяснили, что минеральная плотность костей была нормальной в процессе роста у 332 детей с диабетом, но показатели обновления были снижены [161]. Дальнейшие подтверждения аномального костного метаболизма были продемонстрированы Хамедом и соавт. в 2011 г., когда они исследовали 36 детей и подростков с диабетом и 15 контрольных испытуемых и выяснили, что в группе с диабетом были выше уровни фосфата и паратиреоидного гормона, а уровень кальция, IGF-1 и 25(OH)D значительно ниже. Они также показали полную остеопению-остеопороз тела у 94,4% (всего тела) [162].

В проспективном исследовании Маггио и соавт. (2012) рассмотрели воздействие 90-минутных тренировок с весовой нагрузкой в неделю в течение 9 мес (игры в мяч, прыжки, прыгалки и гимнастика) на минеральную плотность костей у 27 детей, больных диабетом, и 32 здоровых детей [163]. После тренировок, в случайном порядке назначенных как детям с диабетом, так и без, у обеих групп были одинаковые показатели минеральной плотности костей, которые были значительно выше, чем в группе, не участвовавшей в тренировках.

## КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Roberts L, Jones TW, Fournier PA. Exercise training and glycemic control in adolescents with poorly controlled type 1 diabetes mellitus. *J Pediatr Endocrinol* 2002; 15: 621–627.
2. Sarnblad S, Ekelund U, Aman J. Physical activity and energy intake in adolescent girls with type 1 diabetes. *Diabet Med* 2005; 22: 893–899.
3. Ligtenberg PC, Blans M, Hoekstra JB, van der Tweel I, Erkelens DW. No effect of long-term physical activity on the glycemic control in type 1 diabetes patients: a cross-sectional study. *Neth J Med* 1999; 55: 59–63.
4. Ruzic L, Sporis G, Matkovic BR. High volume-low intensity exercise camp and glycemic control in diabetic children. *J Paediatr Child Health* 2008; 44: 122–128.
5. Aouadi R, Khalifa R, Aouidet A et al. Aerobic training programs and glycemic control in diabetic children in relation to exercise frequency. *J Sports Med Phys Fitness* 2011; 51: 393–400.
6. Herbst A, Bachran R, Kapellen T, Holl RW. Effects of regular physical activity on control of glycaemia in pediatric patients with type 1 diabetes mellitus. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2006; 160: 573–577.
7. Younk L, Tate D, Davis SN. Physical activity in adolescents with type 1 diabetes: is more better for glycemic control? *Pediatr Diabetes* 2009; 10: 231–233.
8. Nocon M, Hiemann T, Muller-Riemenschneider F, Thalau F, Roll S, Willich SN. Association of physical activity with all-cause and cardiovascular mortality: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2008; 15: 239–246.
9. Riddell MC, Perkins BA. Type 1 diabetes and vigorous exercise: applications of exercise physiology to patient management. *Can J Diabetes* 2006; 30: 63–71.
10. Margeirsdottir HD, Larsen JR, Brunborg C, Overby NC, Dahl-Jorgensen K. High prevalence of cardiovascular risk factors in children and adolescents with type 1 diabetes: a population-based study. *Diabetologia* 2008; 51: 554–561.
11. Roche DM, Edmunds S, Cable T, Didi M, Stratton G. Skin microvascular reactivity in children and adolescents with type 1 diabetes in relation to levels of physical activity and aerobic fitness. *Pediatr Exerc Sci* 2008; 20: 426–438.
12. Seeger JPH, Thijssen DHJ, Noordam K, Cranen MEC, Hopman MTE, Nijhuis-van der Sanden MWG. Exercise training improves physical fitness and vascular function in children with type 1 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2011; 13: 382–384.
13. Reddigan JI, Riddell MC, Kuk JL. The joint association of physical activity and glycaemic control in predicting cardiovascular death and all-cause mortality in the US population. *Diabetologia* 2012; 55: 632–635.
14. Manohar C, Levine JA, Nandy DK et al. The effect of walking on postprandial glycemic excursion in patients with type 1 diabetes and healthy people. *Diabetes Care* 2012; 35: 2493–2499.
15. Nordfeldt S, Ludvigsson J. Fear and other disturbances of severe hypoglycaemia in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus. *J Pediatr Endocrinol* 2005; 18: 83–91.

16. Artero EG, Ruiz JR, Ortega FB et al. Muscular and cardiorespiratory fitness are independently associated with metabolic risk in adolescents: the HELENA study. *Pediatr Diabetes* 2011; 12: 704–712.
17. Jiménez-Pavón D, Ruiz JR, Ortega FB et al. Physical activity and markers of insulin resistance in adolescents: role of cardiorespiratory fitness levels – the HELENA study. *Pediatr Diabetes* 2013; 14: 249–258.
18. Brouwer SI, Stolk RP, Liem ET, Lemmink KAPM, Corpeleijn E. The role of fitness in the association between fatness and cardiometabolic risk from childhood to adolescence. *Pediatr Diabetes* 2013; 14: 57–65.
19. Lukacs A, Mayer K, Juhasz E, Varga B, Fodor B, Barkai L. Reduced physical fitness in children and adolescents with type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes* 2012; 13: 432–437.
20. Williams BK, Guelfi KJ, Jones TW, Davis EA. Lower cardiorespiratory fitness in children with type 1 diabetes. *Diabet Med* 2011; 28: 1005–1007.
21. MacMillan FKA, Mutrie N, Matthews L, Robertson K, Saunders DH. A systematic review of physical activity and sedentary behaviour intervention studies in youth with type 1 diabetes: study characteristics, intervention design and efficacy. *Pediatr Diabetes* 2014; 15: 175–189.
22. Thorell A, Hirshman MF, Nygren J et al. Exercise and insulin cause GLUT-4 translocation in human skeletal muscle. *Am J Physiol* 1999; 277 (4 Pt 1): E733–E741.
23. Fahey AJ, Paramalingam N, Davey RJ, Davis EA, Jones TW, Fournier PA. The effect of a short sprint on postexercise whole-body glucose production and utilization rates in individuals with type 1 diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97: 4193–4200.
24. Temple MY, Bar-Or O, Riddell MC. The reliability and repeatability of the blood glucose response to prolonged exercise in adolescent boys with IDDM. *Diabetes Care* 1995; 18: 326–332.
25. Petersen KF, Price TB, Bergeron R. Regulation of net hepatic glycogenolysis and gluconeogenesis during exercise: impact of type 1 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 4656–4664.
26. Komatsu WR, Gabbay MAL, Castro ML et al. Aerobic exercise capacity in normal adolescents and those with type 1 diabetes mellitus. *Pediatr Diabetes* 2005; 6: 145–149.
27. Adolfsson P, Nilsson S, Albertsson-Wikland K, Lindblad B. Hormonal response during physical exercise of different intensities in adolescents with type 1 diabetes and healthy controls. *Pediatr Diabetes* 2012; 13: 587–596.
28. Cuenca-Garcia M, Jago R, Shield JPH, Burren CP. How does physical activity and fitness influence glycaemic control in young people with type 1 diabetes? *Diabet Med* 2012; 29: e369–e376.
29. Arslanian S, Nixon PA, Becker D, Drash AL. Impact of physical fitness and glycemic control on in vivo insulin action in adolescents with IDDM. *Diabetes Care* 1990; 13: 9–15.
30. Guelfi KJ, Jones TW, Fournier PA. The decline in blood glucose levels is less with intermittent high-intensity compared with moderate exercise in individuals with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2005; 28: 1289–1294.

31. Maran A, Pavan P, Bonsembiante B et al. Continuous glucose monitoring reveals delayed nocturnal hypoglycemia after intermittent highintensity exercise in nontrained patients with type 1 diabetes. *Diabetes Technol Ther* 2010; 12: 763–768.
32. Iscoe KE, Riddell MC. Continuous moderateintensity exercise with or without intermittent highintensity work: effects on acute and late glycaemia in athletes with Type 1 diabetes mellitus. *Diabet Med* 2011; 28: 824–832.
33. Bussau VA, Ferreira LD, Jones TW, Fournier PA. The 10-s maximal sprint: a novel approach to counter an exercise-mediated fall in glycemia in individuals with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2006; 29: 601–606.
34. Davey RJ, Paramalingam N, Retterath AJ et al. Antecedent hypoglycaemia does not diminish the glycaemia-increasing effect and gluoregulatory responses of a 10 s sprint in people with type 1 diabetes. *Diabetologia* 2014; 57: 1111–1118.
35. McMahan SK, Ferreira LD, Ratnam N et al. Glucose requirements to maintain euglycemia after moderate-intensity afternoon exercise in adolescents with type 1 diabetes are increased in a biphasic manner.[see comment]. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 963–968.
36. Tonoli C, Heyman E, Roelands B et al. Effects of different types of acute and chronic (training) exercise on glycaemic control in type 1 diabetes mellitus: a meta-analysis. *Sports Med* 2012; 42: 1059–1080.
37. Yardley JE, Kenny GP, Perkins BA et al. Effects of performing resistance exercise before versus after aerobic exercise on glycemia in type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2012; 35: 669–675.
38. Yardley JE, Sigal RJ, Riddell MC, Perkins BA, Kenny GP. Performing resistance exercise before versus after aerobic exercise influences growth hormone secretion in type 1 diabetes. *Appl Physiol Nutr Metab* 2014; 39: 262–265.
39. Ruegamer JJ, Squires RW, Marsh HM et al. Differences between prebreakfast and late afternoon glycemic responses to exercise in IDDM patients. *Diabetes Care* 1990; 13: 104–110.
40. Berger M, Berchtold P, Cuppers HJ et al. Metabolic and hormonal effects of muscular exercise in juvenile type diabetics. *Diabetologia* 1977; 13: 355–365.
41. Galassetti P, Riddell MC. Exercise and type 1 diabetes (T1DM). *Compr Physiol* 2013; 3: 1309–1336.
42. Kreisman SH, Halter JB, Vranic M, Marliss EB. Combined infusion of epinephrine and norepinephrine during moderate exercise reproduces the gluoregulatory response of intense exercise. *Diabetes* 2003; 52: 1347–1354.
43. Marliss EB, Vranic M. Intense exercise has unique effects on both insulin release and its roles in gluoregulation: implications for diabetes. *Diabetes* 2002; 51 (Suppl. 1): S271–S283.
44. Baldi JC, Cassuto NA, Foxx-Lupo WT, Wheatley CM, Snyder EM. Glycemic status affects cardiopulmonary exercise response in athletes with type I diabetes. *Med Sci Sports Exerc* 2010; 42: 1454–1459.
45. Wanke T, Auinger M, Formanek D et al. Defective endogenous opioid response to exercise in type I diabetic patients. *Metabolism* 1996; 45: 137–142.
46. Riddell MC, Bar-Or O, Gerstein HC, Heigenhauser GJ. Perceived exertion with glucose ingestion in adolescent males with IDDM. *Med Sci Sports Exerc* 2000; 32: 167–173.

47. Bar-Or O, Ward S. Rating of Perceived Exertion in Children. In: Bar-Or O, ed. *Advances in Pediatric Sports Science*. Champaign, IL:HumanKinetics, 1989, pp 151–168.
48. Jenni S, Oetliker C, Allemann S et al. Fuel metabolism during exercise in euglycaemia and hyperglycaemia in patients with type 1 diabetes mellitus – a prospective single-blinded randomised crossover trial. *Diabetologia* 2008; 51: 1457–1465.
49. Kelly D, Hamilton JK, Riddell MC. Blood glucose levels and performance in a sports cAMP for adolescents with type 1 diabetes mellitus: a field study. *Int J Pediatr* 2010 (available from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20811595>).
50. Heyman E, Briard D, Gratas-Delamarche A, Delamarche P, De Kerdanet M. Normal physical working capacity in prepubertal children with type 1 diabetes compared with healthy controls. *Acta Paediatr* 2005; 94: 1389–1394.
51. Stettler C, Jenni S, Allemann S et al. Exercise capacity in subjects with type 1 diabetes mellitus in euand hyperglycaemia. *Diabetes Metab Res Rev* 2006; 22: 300–306.
52. Gonder-Frederick LA, Zrebiec JF, Bauchowitz AU et al. Cognitive function is disrupted by both hypo- and hyperglycemia in school-aged children with type 1 diabetes: a field study. *Diabetes Care* 2009; 32: 1001–1006.
53. Tuominen JA, Karonen SL, Melamies L, Bolli G, Koivisto VA. Exercise-induced hypoglycaemia in IDDM patients treated with a short-acting insulin analogue. *Diabetologia* 1995; 38: 106–111.
54. Wasserman DH, Kang L, Ayala JE, Fueger PT, Lee-Young RS. The physiological regulation of glucose flux into muscle in vivo. *J Exp Biol* 2011; 214 (Pt 2): 254–262.
55. Koivisto VA, Felig P. Effects of leg exercise on insulin absorption in diabetic patients. *N Engl J Med* 1978; 298: 79–83.
56. Peter R, Luzio SD, Dunseath G et al. Effects of exercise on the absorption of insulin glargine in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2005; 28: 560–565.
57. Bracken RM, West DJ, Stephens JW, Kilduff LP, Luzio S, Bain SC. Impact of pre-exercise rapid-acting insulin reductions on ketogenesis following running in type 1 diabetes. *Diabet Med* 2011; 28: 218–222.
58. Arutchelvam V, Heise T, Dellweg S, Elbroend B, Minns I, Home PD. Plasma glucose and hypoglycaemia following exercise in people with type 1 diabetes: a comparison of three basal insulins. *Diabet Med* 2009; 26: 1027–1032.
59. Chu L, Hamilton J, Riddell MC. Clinical management of the physically active patient with type 1 diabetes. *Phys Sportsmed* 2011; 39: 64–77.
60. Riddell MC, Iscoe KE. Physical activity, sport, and pediatric diabetes. *Pediatr Diabetes* 2006; 7: 60–70.
61. Perrone C, Laitano O, Meyer F. Effect of carbohydrate ingestion on the glycemic response of type 1 diabetic adolescents during exercise. *Diabetes Care* 2005; 28: 2537–2538.
62. Riddell MC, Bar-Or O. *Handbook of Exercise in Diabetes: Children and Adolescents*. 2nd edn. Alexandria, VA: American Diabetes Association, 2002: xvii: 699.
63. Grimm JJ, Ybarra J, Berne C, Muchnick S, Golay A. A new table for prevention of hypoglycaemia during physical activity in type 1 diabetic patients. *Diabetes Metab* 2004; 30: 465–470.

64. Dube M-C, Lavoie C, Galibois I, Weisnagel SJ. Nutritional strategies to prevent hypoglycemia at exercise in diabetic adolescents. *Med Sci Sports Exerc* 2012; 44: 1427–1432.
65. Kalergis M, Schiffrin A, Gougeon R, Jones PJ, Yale JF. Impact of bedtime snack composition on prevention of nocturnal hypoglycemia in adults with type 1 diabetes undergoing intensive insulin management using lispro insulin before meals: a randomized, placebo-controlled, crossover trial. *Diabetes Care* 2003; 26: 9–15.
66. Hernandez JM, Moccia T, Fluckey JD, Ulbrecht JS, Farrell PA. Fluid snacks to help persons with type 1 diabetes avoid late onset postexercise hypoglycemia. *Med Sci Sports Exerc* 2000; 32: 904–910.
67. Frid A, Ostman J, Linde B. Hypoglycemia risk during exercise after intramuscular injection of insulin in thigh in IDDM. *Diabetes Care* 1990; 13: 473–477.
68. Berger M, Cuppers HJ, Hegner H, Jorgens V, Berchtold P. Absorption kinetics and biologic effects of subcutaneously injected insulin preparations. *Diabetes Care* 1982; 5: 77–91.
69. de Mol P, de Vries ST, de Koning EJP, Gans ROB, Tack CJ, Bilo HJG. Increased insulin requirements during exercise at very high altitude in type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2011; 34: 591–595.
70. Rave K, Heise T, Weyer C et al. Intramuscular versus subcutaneous injection of soluble and lispro insulin: comparison of metabolic effects in healthy subjects. *Diabet Med* 1998; 15: 747–751.
71. Bailey RC, Olson J, Pepper SL, Porszasz J, Barstow TJ, Cooper DM. The level and tempo of children's physical activities: an observation study. *Med Sci Sports Exerc* 1995; 27: 1033–1041.
72. Rowland T. The biological basis of physical activity. *Med Sci Sports Exerc* 1998; 30: 392–399.
73. Tremblay MS, Leblanc AG, Janssen I et al. Canadian sedentary behaviour guidelines for children and youth. *Appl Physiol Nutr Metab* 2011; 36: 59–64 65–71.
74. Galler A, Lindau M, Ernert A, Thalemann R, Raile K. Associations between media consumption habits, physical activity, socioeconomic status, and glycemic control in children, adolescents, and young adults with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2011; 34: 2356–2359.
75. Bernardini AL, Vanelli M, Chiari G et al. Adherence to physical activity in young people with type 1 diabetes. *Acta Biomed Ateneo Parmense* 2004; 75: 153–157.
76. Sundberg F, Forsander G, Fasth A, Ekelund U. Children younger than 7 years with type 1 diabetes are less physically active than healthy controls. *Acta Paediatr* 2012; 101: 1164–1169.
77. Miculis CP, De Campos W, Boguszewski MC. Correlation between glycemic control and physical activity level in type 1 diabetes adolescents and children. *J Phys Act Health* 2014 (available from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24508755>).
78. Poortmans JR, Saerens P, Edelman R, Vertongen F, Dorchy H. Influence of the degree of metabolic control on physical fitness in type I diabetic adolescents. *Int J Sports Med* 1986; 7: 232–235.
79. Ebeling P, Tuominen JA, Bourey R, Koranyi L, Koivisto VA. Athletes with IDDM exhibit impaired metabolic control and increased lipid utilization with no increase in insulin sensitivity. *Diabetes* 1995; 44: 471–477.

80. Yardley JE, Sigal RJ, Perkins BA, Riddell MC, Kenny GP. Resistance exercise in type 1 diabetes. *Can J Diabetes* 2013; 37: 420–426.
81. Borghouts LB, Keizer HA. Exercise and insulin sensitivity: a review. *Int J Sports Med* 2000; 21: 1–12.
82. Gulve EA, Spina RJ. Effect of 7–10 days of cycle ergometer exercise on skeletal muscle GLUT-4 protein content. *J Appl Physiol* 1995; 79: 1562–1566.
83. Mikines KJ, Sonne B, Tronier B, Galbo H. Effects of acute exercise and detraining on insulin action in trained men. *J Appl Physiol* 1989; 66: 704–711.
84. Davey RJ, Howe W, Paramalingam N et al. The effect of midday moderate-intensity exercise on postexercise hypoglycemia risk in individuals with type 1 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98: 2908–2914.
85. Tsalikian E, Mauras N, Beck RW et al. Impact of exercise on overnight glycemic control in children with type 1 diabetes mellitus. *J Pediatr* 2005; 147: 528–534.
86. Tamborlane WV. Triple jeopardy: nocturnal hypoglycemia after exercise in the young with diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 815–816.
87. Berardi JM, Price TB, Noreen EE, Lemon PWR. Postexercise muscle glycogen recovery enhanced with a carbohydrate-protein supplement. *Med Sci Sports Exerc* 2006; 38: 1106–1113.
88. Yardley JE, Iscoe KE, Sigal RJ, Kenny GP, Perkins BA, Riddell MC. Insulin pump therapy is associated with less post-exercise hyperglycemia than multiple daily injections: an observational study of physically active type 1 diabetes patients. *Diabetes Technol Ther* 2013; 15: 84–88.
89. Perkins BA, Riddell MC. Type 1 diabetes and exercise using the insulin pump to maximum advantage. *Can J Diabetes* 2006; 30: 72–80.
90. Sandoval DA, Guy DLA, Richardson MA, Ertl AC, Davis SN. Effects of low and moderate antecedent exercise on counterregulatory responses to subsequent hypoglycemia in type 1 diabetes. *Diabetes* 2004; 53: 1798–1806.
91. Bao S, Briscoe VJ, Tate DB, Davis SN. Effects of differing antecedent increases of plasma cortisol on counterregulatory responses during subsequent exercise in type 1 diabetes. *Diabetes* 2009; 58: 2100–2108.
92. Galassetti P, Tate D, Neill RA, Morrey S, Wasserman DH, Davis SN. Effect of antecedent hypoglycemia on counterregulatory responses to subsequent euglycemic exercise in type 1 diabetes. *Diabetes* 2003; 52: 1761–1769.
93. Tansey MJ, Tsalikian E, Beck RW et al. The effects of aerobic exercise on glucose and counterregulatory hormone concentrations in children with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2006; 29: 20–25.
94. Riddell MC, Bar-Or O, Ayub BV, Calvert RE, Heigenhauser GJ. Glucose ingestion matched with total carbohydrate utilization attenuates hypoglycemia during exercise in adolescents with IDDM. *Int J Sport Nutr* 1999; 9: 24–34.
95. Riddell MC, Milliken J. Preventing exercise-induced hypoglycemia in type 1 diabetes using real-time continuous glucose monitoring and a new carbohydrate intake algorithm: an observational field study. *Diabetes Technol Ther* 2011; 13: 819–825.
96. Dorchy H, Poortmans JR. Juvenile diabetes and sports. In: Bar-Or O, ed. *The Child and Adolescent Athlete*. Oxford: Blackwell Science, 1996.

97. MacDonald MJ. Postexercise late-onset hypoglycemia in insulin-dependent diabetic patients. *Diabetes Care* 1987; 10: 584–588.
98. Adolfsson P, Lindblad B. Glucose monitoring during various types of physical exercise in adolescents with diabetes. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2002; 15 (Suppl. 4): 1(Poster).
99. Riddell M, Perkins BA. Exercise and glucose metabolism in persons with diabetes mellitus: perspectives on the role for continuous glucose monitoring. *J Diabetes Sci Technol* 2009; 3: 914–923.
100. Garg S, Brazg RL, Bailey TS et al. Reduction in duration of hypoglycemia by automatic suspension of insulin delivery: the in-clinic ASPIRE study. *Diabetes Technol Ther* 2012; 14: 205–209.
101. Garg SK, Brazg RL, Bailey TS et al. Hypoglycemia begets hypoglycemia: the order effect in the ASPIRE in-clinic study. *Diabetes Technol Ther* 2014; 16: 125–130.
102. Taplin CE, Cobry E, Messer L, McFann K, Chase HP, Fiallo-Scharer R. Preventing post-exercise nocturnal hypoglycemia in children with type 1 diabetes. *J Pediatr* 2010; 157: 784–8.e1.
103. Sane T, Helve E, Pelkonen R, Koivisto VA. The adjustment of diet and insulin dose during longterm endurance exercise in type 1 (insulin-dependent) diabetic men. *Diabetologia* 1988; 31: 35–40.
104. Rabasa-Lhoret R, Bourque J, Ducros F, Chiasson JL. Guidelines for premeal insulin dose reduction for postprandial exercise of different intensities and durations in type 1 diabetic subjects treated intensively with a basal-bolus insulin regimen (ultralente-lispro). *Diabetes Care* 2001; 24: 625–630.
105. Frohner M, Liu K, Devlin J. Adjustment of basal lispro insulin in CSII to minimize glycemic fluctuations caused by exercise. *Diab Res Clin Pract* 2000; 50 (Suppl. 1): S80(Abstract).
106. Admon G, Weinstein Y, Falk B et al. Exercise with and without an insulin pump among children and adolescents with type 1 diabetes mellitus. *Pediatrics* 2005; 116: e348–e355.
107. Mitchell TH, Abraham G, Schiffrin A, Leiter LA, Marliss EB. Hyperglycemia after intense exercise in IDDM subjects during continuous subcutaneous insulin infusion. *Diabetes Care* 1988; 11: 311–317.
108. Danne T, Tsioli C, Kordonouri O et al. The PILGRIM Study: in silico modeling of a predictive low glucose management system and feasibility in youth with type 1 diabetes during exercise. *Diabetes Technol Ther* 2014; 21 (available from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24447074>).
109. Wahren J, Felig P, Hagenfeldt L. Physical exercise and fuel homeostasis in diabetes mellitus. *Diabetologia* 1978; 14: 213–222.
110. Guerci B, Tubiana-Rufi N, Bauduceau B et al. Advantages to using capillary blood beta-hydroxybutyrate determination for the detection and treatment of diabetic ketosis. *Diabetes Metab* 2005; 31 (4 Pt 1): 401–406.
111. Laffel L. Ketone bodies: a review of physiology, pathophysiology and application of monitoring to diabetes. *Diabetes Metab Res Rev* 1999; 15: 412–426.
112. Samuelsson U, Ludvigsson J. When should determination of ketonemia be recommended? *Diabetes Technol Ther* 2002; 4: 645–650.

113. Laffel LMB, Wentzell K, Loughlin C, Tovar A, Moltz K, Brink S. Sick day management using blood 3-hydroxybutyrate (3-OHB) compared with urine ketone monitoring reduces hospital visits in young people with T1DM: a randomized clinical trial. *Diabet Med* 2006; 23: 278–284.
114. Scheiner G. *Think Like A Pancreas*. New York: Marlowe & Company, 2004.
115. Walsh J, Roberts R. *Pumping Insulin*, 4th edn. San Diego: Torrey Pines Press, 2006.
116. Riddell M, Iscoe K. Physical activity, sport, and pediatric diabetes. *Pediatr Diabetes* 2006; 7: 60–70.
117. Siler SQ, Neese RA, Christiansen MP, Hellerstein MK. The inhibition of gluconeogenesis following alcohol in humans. *Am J Physiol* 1998; 275 (5 Pt 1): E897–E907.
118. Plougmann S, Hejlesen O, Turner B, Kerr D, Cavan D. The effect of alcohol on blood glucose in type 1 diabetes – metabolic modelling and integration in a decision support system. *Int J Med Inform* 2003; 70: 337–344.
119. Turner BC, Jenkins E, Kerr D, Sherwin RS, Cavan DA. The effect of evening alcohol consumption on next-morning glucose control in type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2001; 24: 1888–1893.
120. Avogaro A, Beltramello P, Gnudi L et al. Alcohol intake impairs glucose counterregulation during acute insulin-induced hypoglycemia in IDDM patients. Evidence for a critical role of free fatty acids. *Diabetes* 1993; 42: 1626–1634.
121. Wilk B, Yuxia H, Bar-Or O. Effect of body hypohydration on aerobic performance of boys who exercise in the heat. *Med Sci Sports Exerc* 2002; 34 (Suppl. 1): XX–XX.
122. Petrie HJ, Stover EA, Horswill CA. Nutritional concerns for the child and adolescent competitor. *Nutrition* 2004; 20: 620–631.
123. Whincup G, Milner RD. Prediction and management of nocturnal hypoglycaemia in diabetes. *Arch Dis Child* 1987; 62: 333–337.
124. Adolfsson P, Nilsson S, Lindblad B. Continuous glucose monitoring system during physical exercise in adolescents with type 1 diabetes. *Acta Paediatr* 2011; 100: 1603–1609.
125. Oberg D, Ostenson C-G. Performance of glucose dehydrogenase-and glucose oxidase-based blood glucose meters at high altitude and low temperature. *Diabetes Care* 2005; 28: 1261.
126. Moore K, Vizzard N, Coleman C, McMahon J, Hayes R, Thompson CJ. Extreme altitude mountaineering and type 1 diabetes; the Diabetes Federation of Ireland Kilimanjaro Expedition. *Diabet Med* 2001; 18: 749–755.
127. Kalson NS, Davies AJ, Stokes S et al. Climbers with diabetes do well on Mount Kilimanjaro. *Diabet Med* 2007; 24: 1496.
128. Tudor-Locke CLS, Morgan CF, Beighle A, Pangrazi RP. Children’s pedometer-determined physical activity during the segmented school day. *Med Sci Sports Exerc* 2006; 38: 1732–1738.
129. Guinhouya BC, Lemdani M, Vilhelm C, Hubert H, Ap  t   GK, Durocher A. How school time physical activity is the “big one” for daily activity among schoolchildren: a semi-experimental approach. *J Phys Act Health* 2009; 6: 510–519.

130. Mota J, Silva P, Santos MP, Ribeiro JC, Oliveira J, Durate JA. Physical activity and school recess time: differences between the sexes and the relationship between children's playground physical activity and habitual physical activity. *J Sports Sci* 2005; 23: 269–275.
131. Long MW, Sobol AM, Craddock AL, Subramanian SV, Blendon RJ, Gortmaker SL. School-day and overall physical activity among youth. *Am J PrevMed* 2013; 45: 150–157.
132. Welch IM, Bruce C, Hill SE, Read NW. Duodenal and ileal lipid suppresses postprandial blood glucose and insulin responses in man: possible implications for the dietary management of diabetes mellitus. *Clin Sci* 1987; 72: 209–216.
133. Santiprabhob J, Likitmaskul S, Sriwijitkamol A et al. Improved glycemic control among Thai children and young adults with type 1 diabetes participating in the diabetes camp. *J Med Assoc Thai* 2005; 88 (Suppl. 8): S38–S43.
134. Post EM, Moore JD, Ihrke J, Aisenberg J. Fructosamine levels demonstrate improved glycemic control for some children attending a diabetes summer camp. *Pediatr Diabetes* 2000; 1: 204–208.
135. Strickland AL, McFarland KF, Murtiashaw MH, Thorpe SR, Baynes JW. Changes in blood protein glycosylation during a diabetes summer camp. *Diabetes Care* 1984; 7: 183–185.
136. Braatvedt GD, Mildenhall L, Patten C, Harris G. Insulin requirements and metabolic control in children with diabetes mellitus attending a summer camp. *Diabet Med* 1997; 14: 258–261.
137. Miller AR, Nebesio TD, DiMeglio LA. Insulin dose changes in children attending a residential diabetes camp. *Diabet Med* 2011; 28: 480–486.
138. Bryson P, Edge C, Lindsay D, Willshurst P. The case for diving diabetics. *SPUMS J* 1994; 24: 11–13.
139. Davies D. SPUMS statement on diabetes. *SPUMS J* 1992; 22: 31–32.
140. Pollock N, Ugucioni D, Dear G, eds. *Diabetes and recreational diving: guidelines for the future*. Proceedings of the Undersea and Hyperbaric Medical Society/ Divers Alert Network. Durham, NC: Divers Alert Network, 2005.
141. Dear GdL, Pollock NW, Ugucioni DM, Dovenbarger J, Feinglos MN, Moon RE. Plasma glucose responses in recreational divers with insulin-requiring diabetes. *Undersea Hyperb Med* 2004; 31: 291–301.
142. Pollock NW, Ugucioni DM, Dear G, Bates S, Albushies TM, Prosterman SA. Plasma glucose response to recreational diving in novice teenage divers with insulin-requiring diabetes mellitus. *Undersea Hyperb Med* 2006; 33: 125–133.
143. Edge CJ, St Leger Dowse M, Bryson P. Scuba diving with diabetes mellitus – the UK experience 1991–2001. *Undersea Hyperb Med* 2005; 32: 27–37.
144. Pollock NW. Annual Diving Report - 2007 Edition (Based on 2005 data). Divers Alert Network: Durham NC, 2007.
145. Lerch MLC, Thurm U. Diabetes and diving: can the risk of hypoglycemia be banned? *SPUMS J* 1996; 26: 62–66.
146. Adolfsson POH, Jendle J. The benefits of continuous glucose monitoring and a glucose monitoring schedule in individuals with type 1 diabetes during recreational diving. *J Diabetes Sci Technol* 2008; 2: 778–784.
147. Hu FB, Stampfer MJ, Solomon C et al. Physical activity and risk for cardiovascular events in diabetic women. *Ann Intern Med* 2001; 134: 96–105.

148. Pinhas-Hamiel O, Standiford D, Hamiel D, Dolan LM, Cohen R, Zeitler PS. The type 2 family: a setting for development and treatment of adolescent type 2 diabetes mellitus. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1999; 153: 1063–1067.
149. Faulkner MS. Cardiovascular fitness and quality of life in adolescents with type 1 or type 2 diabetes. *J Spec Pediatr Nurs* 2010; 15: 307–316.
150. Shaibi GQ, Cruz ML, Ball GDC et al. Effects of resistance training on insulin sensitivity in overweight Latino adolescent males. *Med Sci Sports Exerc* 2006; 38: 1208–1215.
151. Lindstrom J, Louheranta A, Mannelin M et al. The Finnish Diabetes Prevention Study (DPS): lifestyle intervention and 3-year results of diet and physical activity. *Diabetes Care* 2003; 26: 3230–3236.
152. Boule NG, Haddad E, Kenny GP, Wells GA, Sigal RJ. Effects of exercise on glycemic control and body mass in type 2 diabetes mellitus: a metaanalysis of controlled clinical trials. *JAMA* 2001; 286: 1218–1227.
153. Sigal RJ, Kenny GP, Wasserman DH, Castaneda-Sceppa C, White RD. Physical activity/exercise and type 2 diabetes: a consensus statement from the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2006; 29: 1433–1438.
154. Zammit NN, Frier BM. Hypoglycemia in type 2 diabetes: pathophysiology, frequency, and effects of different treatment modalities. *Diabetes Care* 2005; 28: 2948–2961.
155. Zinman B, Ruderman N, Campaigne BN, Devlin JT, Schneider SH, American Diabetes Association. Physical activity/exercise and diabetes. *Diabetes Care* 2004; 27 (Suppl. 1): S58–S62.
156. Wasserman DH, Zinman B. Exercise in individuals with IDDM. *Diabetes Care* 1994; 17: 924–937.
157. Colberg S. *The Diabetic Athlete: Prescriptions for Exercise and Sport*. Champaign, IL: Human Kinetics, 2001.
158. Lettgen B, Hauffa B, Mohlmann C, Jeken C, Reiners C. Bone mineral density in children and adolescents with juvenile diabetes: selective measurement of bone mineral density of trabecular and cortical bone using peripheral quantitative computed tomography. *Horm Res* 1995; 43: 173–175.
159. Salvatoni A, Mancassola G, Biasoli R et al. Bone mineral density in diabetic children and adolescents: a follow-up study. *Bone* 2004; 34: 900–904.
160. Heilman K, Zilmer M, Zilmer K, Tillmann V. Lower bone mineral density in children with type 1 diabetes is associated with poor glycemic control and higher serum ICAM-1 and urinary isoprostane levels. *J Bone Miner Metab* 2009; 27: 598–604.
161. Maggio ABR, Ferrari S, Kraenzlin M et al. Decreased bone turnover in children and adolescents with well controlled type 1 diabetes. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2010; 23: 697–707.
162. Hamed EA, Abu Faddan NH, Adb Elhafeez HA, Sayed D. Parathormone – 25(OH)-vitamin D axis and bone status in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus. *Pediatr Diabetes* 2011; 12: 536–546.
163. Maggio ABR, Rizzoli RR, Marchand LM, Ferrari S, Beghetti M, Farpour-Lambert NJ. Physical activity increases bone mineral density in children with type 1 diabetes. *Med Sci Sports Exerc* 2012; 44: 1206–1211.

## ВЕДЕНИЕ ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ ПРИ ХИРУРГИЧЕСКИХ ВМЕШАТЕЛЬСТВАХ

---

Rhodes E.T., Gong C., Edge J.A., Wolfsdorf J.I., Hanas R. Ведение детей и подростков с сахарным диабетом при хирургических вмешательствах  
Педиатрический диабет 2014: 15 (Suppl. 20): 224–231.

**Erinn T Rhodes<sup>a,b</sup>, Chunxiu Gong<sup>c</sup>, Julie A Edge<sup>d</sup>, Joseph I Wolfsdorf<sup>a,b</sup>  
and Ragnar Hanas<sup>e,f</sup>**

<sup>a</sup>Division of Endocrinology, Boston Children's Hospital, Boston, MA, USA; <sup>b</sup>Department of Pediatrics, Harvard Medical School, Boston, MA, USA; <sup>c</sup>Endocrinology, Genetics and Metabolism, The Capital Medical University, Beijing Children's Hospital, Beijing, China; <sup>d</sup>Department of Paediatric Endocrinology and Diabetes, Oxford Children's Hospital, Oxford, UK; <sup>e</sup>The Sahlgrenska Academy, University of Gothenburg, Institute of Clinical Sciences, Gothenburg, Sweden and <sup>f</sup>Department of Pediatrics, NU Hospital Group, Uddevalla Hospital, Uddevalla, Sweden

Ключевые слова: анестезия – дети – диабет – рекомендации – операция

Corresponding author: Erinn T Rhodes, MD, MPH,  
Division of Endocrinology,  
Boston Children's Hospital,  
333 Longwood Avenue 6th Floor,  
Boston, MA 02115,  
USA.  
Tel: (1) 617-355-3209;  
fax: (1) 617-730-0194;  
e-mail: Erinn.Rhodes@childrens.harvard.edu

Редакторы «Консенсуса ISPAD по клинической практике» 2014 г. (ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2014 Compendium): Carlo Acerini, Carine de Beaufort, Maria Craig, David Maahs, Ragnar Hanas.

Эта статья – глава из «Консенсуса ISPAD по клинической практике» 2014 г. Полный текст «Консенсуса...» можно бесплатно скачать на сайте: [www.ispad.org](http://www.ispad.org). Система уровней достоверности доказательств идентична системе, используемой Американской диабетологической ассоциацией. См. стр. 3 в *Pediatric Diabetes* 2014; 15 (Suppl. 20): 1–3.

## **ОСНОВНЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ И РЕКОМЕНДАЦИИ**

### **ГЛИКЕМИЧЕСКИЕ ЦЕЛИ ПРИ ОПЕРАЦИИ**

Необходимо стремиться поддерживать уровень ГК в пределах 5–10 ммоль/л (90–180 мг%) во время хирургических вмешательств у детей (С).

### **ОЦЕНКА ПЕРЕД ХИРУРГИЧЕСКИМ ВМЕШАТЕЛЬСТВОМ**

- Оценка должна проводиться за несколько дней до хирургического вмешательства, чтобы получить данные гликемического контроля, электролитного статуса и кетонов (в моче и крови) (Е).
- Если известно, что гликемический контроль плохой и операция не срочная, следует отложить процедуру до тех пор, пока гликемический контроль не улучшится. Если операцию отложить нельзя, необходимо рассмотреть возможность предварительной госпитализации для стабилизации гликемического контроля (Е).

### **ПРЕДОПЕРАЦИОННЫЙ УХОД ЗА ДЕТЬМИ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 1-го И 2-го ТИПА**

Дети с СД1 или СД2 на инсулинотерапии:

- должны быть госпитализированы для общей анестезии (Е);
- должны быть назначены первыми в расписании (Е);
- им необходим инсулин, даже в состоянии натошак, для того чтобы избежать развития кетоацидоза (А);
- им может быть назначена начальная инфузия инсулина без декстрозы при малых операциях или процедурах (длящихся <2 ч), если они находятся на режиме базального/болюсного инсулина или постоянной подкожной инфузии инсулина (ППИИ) (С);
- им должна быть назначена инфузия инсулина с декстрозой для больших операций или процедур (длящихся более 2 ч) или при использовании нейтрального протамина Хагердона (НПХ) (Е);
- у них необходимо внимательно мониторировать уровень ГК для оценки наличия гипо- и гипергликемии (Е);
- следует скоординировать время ограничения предоперационного приема пищи и жидкости с анестезиологом (Е);
- им необходима специфическая коррекция расписания приема инсулина в зависимости от типа операции (большой или малой), инсулинового режима и времени проведения хирургического вмешательства (утро или вечер) (Е).

## УХОД ВО ВРЕМЯ ОПЕРАЦИИ

- Мониторинг глюкозы следует проводить не реже чем каждый час во время и сразу после общей анестезии (Е).
- Используют инфузию инсулина с декстрозой для больших операций (длящихся более 2 ч) или при использовании пациентом НПХ (Е).
- Используют инфузию инсулина без декстрозы при малых операциях или процедурах (длящихся менее 2 ч), если они находятся на режиме базального/болюсного инсулина или постоянной подкожной инфузии инсулина (С).
- Корректируют инфузию декстрозы и инсулина для поддержания глюкозы в рамках 5–10 ммоль/л (90–180 мг%) (С).
- Если наблюдается неожиданно острое снижение артериального давления, следует немедленно ввести натрия лактата раствор сложный [калия хлорид + кальция хлорид + натрия хлорид + натрия лактат] (Рингера лактат<sup>▲</sup>) или обычный солевой раствор натрия хлорида (0,9% NaCl). В этом случае *не следует* быстро вводить жидкости, содержащие калий (Е).

## ПОСЛЕОПЕРАЦИОННЫЙ УХОД

Когда у ребенка восстановлен нормальный прием пищи, возобновите обычный режим лечения диабета. Дайте инсулин короткого или ультракороткого действия (на основании обычного соотношения инсулина и углеводов у этого ребенка и фактора коррекции), если это необходимо для снижения гипергликемии или соответствия приему пищи (Е).

## ОСОБЫЕ СИТУАЦИИ

*Срочная операция (Е).* Перед неотложной операцией всегда проверяют уровни ГК, ВОНВ в крови (по возможности) или кетонов в моче, электролитов в сыворотке и газового состава крови, если уровень кетонов или ГК высокий. Если есть кетоацидоз, следуют протоколу лечения ДКА и, если это возможно, откладывают хирургическое вмешательство до коррекции циркулирующего объема и дефицитов электролитов. Если нет кетоацидоза, начинают внутривенное введение жидкостей и инфузию инсулина, как для планового хирургического вмешательства.

## ПАЦИЕНТЫ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2-го ТИПА НА ПЕРОРАЛЬНЫХ ПРЕПАРАТАХ

- Приостанавливают прием метформина за 24 ч до большой операции (продолжительностью не менее 2 ч) или в день вмешательства для малой операции (С).
- Прекращают прием препаратов сульфонилмочевины, тиазолидиндионов, ингибиторов дипептидилпептидазы-4 и аналогов ГПП-1 в день хирургического вмешательства (Е).
- Пациентам, готовящимся к хирургической процедуре продолжительностью более 2 ч, назначают инфузию инсулина, как описано выше (Е).

### ОБЩИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

- По возможности хирургическое лечение детей и подростков с СД следует проводить в центрах с соответствующим персоналом и подразделениями для лечения детей с СД (Е).
- Для обеспечения самых высоких уровней безопасности необходим тесный контакт между отделениями хирургии, анестезиологии и командой диабетической педиатрической помощи до госпитализации в стационар для планового хирургического вмешательства и как можно скорее после госпитализации в случае неотложного хирургического вмешательства (Е).
- Центры, в которых проводятся хирургические операции у детей с СД, должны иметь письменные протоколы послеоперационного ведения СД в палатах, куда переводят детей (Е).

Ведение диабета у детей на данный момент включает широкий спектр аналогов инсулина, устройств по введению инсулина и режимов. Безопасное ведение ребенка с СД в периоперационный период требует не только понимания патофизиологии заболевания, но и тщательного рассмотрения конкретного режима лечения диабета данного ребенка, гликемический контроль, характеристик предполагаемой операции и послеоперационного лечения. В результате необходимо, чтобы хирург и анестезиолог установили связь с диабетической командой этого ребенка до любой плановой операции. Есть нехватка контролируемых доказательных исследований периоперационного ухода за детьми с СД.

Современные переработанные руководства основываются на данных «Консенсуса ISPAD...» в редакции 2009 г. [1] с дополнениями и исправлениями из Национального доказательного клинического практического руководства СД1 у детей, подростков и взрослых, опубликованного Австралазийской группой педиатрической эндокринологии и Австралийским диабетическим обществом [2]; Клинического практи-

ческого руководства по профилактике и ведению СД в Канаде [3], опубликованного Канадской диабетологической ассоциацией; и обзора «Клинический уход за детьми до 18 лет с СД, проходящими операцию», опубликованного Ассоциацией детского диабета [4]. Они включают рекомендации из последних всесторонних обзоров периоперационного ухода за детьми с диабетом, опубликованных в анестезиологической литературе [5]. Поскольку мало научно обоснованных исследований по ведению при хирургических вмешательствах, рекомендации преимущественно базируются на консенсусе экспертов. Для дополнения данных рекомендаций также использовались принципы периоперационного ухода за взрослыми, применимые и в педиатрии.

## ГЛИКЕМИЧЕСКИЕ ЦЕЛИ ПРИ ОПЕРАЦИИ

Адекватные гликемические цели во время периоперационного периода остаются неоднозначными. Стресс от операции приводит к сложному нейроэндокринному ответу, характеризующемуся гипергликемией и катаболическим состоянием. Для достижения оптимального гликемического контроля может потребоваться увеличение дозы инсулина в день большой операции и в течение приблизительно 2 дней после вмешательства [6]. Гипергликемия связана с повышенным риском послеоперационной инфекции [7].

При исследовании 23 000 пациентов в 1973 г. у взрослых с СД риск послеоперационных раневых инфекций был повышен приблизительно в 10 раз [8]. Однако в недавнем систематическом обзоре литературы о взрослых не обнаружено достаточных доказательств, подтверждающих преимущества строгого гликемического контроля по сравнению с обычным лечением для профилактики инфекций послеоперационных ран [9].

Недавний метаанализ показал, что взрослым пациентам хирургического подразделения интенсивной терапии полезны интенсивная инсулиновая терапия и строгий гликемический контроль, тогда как в других условиях интенсивной терапии это может не работать [10]. Именно поэтому консенсус Американской ассоциации клинических эндокринологов и ADA [11] рекомендуют использование инфузий инсулина для контроля гипергликемии у большинства критически больных пациентов в условиях интенсивной терапии с начальным порогом гликемии не выше 10 ммоль/л (180 мг%). После начала внутривенной инсулинотерапии уровень ГК должен поддерживаться приблизительно между 8 и 10 ммоль/л (140–180 мг%). Без проспективных данных контролируемых рандомизированных тестов установлены специфические рекомендации для некритически больных пациентов на инсулинотерапии: целевые значения глюкозы перед едой обычно должны быть менее

8 ммоль/л (140 мг%) и случайные значения глюкозы менее 10 ммоль/л (180 мг%), притом что достижение этих значений безопасно.

Эти значения ограничены условиями критических ситуаций и не имеют под собой обширной базы педиатрических исследований [12, 13]. Например, Власселаерс и соавт. показали более короткое время госпитализации, сниженную воспалительную реакцию и сниженную смертность у пациентов, рандомизированных для достижения соответствующих возрасту значений нормогликемии [14]. Тем не менее уровень тяжелой гипогликемии (<40 мг%, или <2,3 ммоль/л) составил 25%. Недавно Макрае и соавт. провели исследование в 13 медицинских центрах Англии с привлечением детей в тяжелом состоянии в педиатрических отделениях интенсивной терапии [15]. Строгий гликемический контроль не имел значимого воздействия на основные клинические показатели и был вновь ассоциирован с более высоким показателем гипогликемии, чем традиционный гликемический контроль. В систематическом обзоре и метаанализе четырех рандомизированных клинических исследований строгого гликемического контроля при интенсивной инсулинотерапии у детей в критическом состоянии Сринивасан и Агус [13] показали, что, хотя приобретенная инфекция снижалась, в 30-дневных показателях смертности не было, а распространенность гипогликемии возрастала. Сходные результаты были получены в систематическом обзоре и метаанализе 12 рандомизированных исследований взрослых: интенсивный контроль ГК в периоперационный период не вызывал значительного улучшения послеоперационных результатов, а был связан с риском гипогликемии при апостериорном анализе [16].

Менее ясен вопрос с приемлемыми периоперационными целями гликемии для небольших и коротких по времени хирургических процедур. Однако исследования у взрослых по сравнению различных методов достижения целей контроля гликемии при малых и средних хирургических вмешательствах не показали наличия каких-либо побочных эффектов при поддержании периоперационных показателей гликемии в пределах 5–11 ммоль/л (~90–200 мг%) [17–19].

Таким образом, на основании существующих данных резонно поддерживать показатели ГК в пределах 5–10 ммоль/л (90–180 мг%) при хирургических операциях у детей. Преимущества строгого гликемического контроля должны быть взвешены по отношению к рискам периоперационной гипогликемии, которые могли не распознать при анестезии. Однако этот риск можно значительно уменьшить при частом мониторинге ГК в капиллярной крови.

## **КЛАССИФИКАЦИЯ ПРОЦЕДУР И ПРЕДОПЕРАЦИОННАЯ ОЦЕНКА**

При хирургических вмешательствах у детей с СД полезно разделить проводимые процедуры на две категории.

### **МАЛЫЕ ХИРУРГИЧЕСКИЕ ВМЕШАТЕЛЬСТВА**

Малые хирургические вмешательства или процедуры, при которых требуется короткая общая анестезия (или глубокий седативный эффект), обычно длятся менее 2 ч и не должны серьезно влиять на показатели гликемического контроля. Примерами могут быть обычные дневные хирургические процедуры: эндоскопии, биопсии двенадцатиперстной кишки, аденотонзиллэктомии, введение вентиляционной трубки или простые ортопедические процедуры.

Ребенка обычно выписывают из стационара в день проведения процедуры. Повторные короткие процедуры у госпитализированных пациентов в онкологии или в ожоговой палате также являются краткосрочными (например, смена повязок) и считаются малыми.

### **БОЛЬШАЯ ХИРУРГИЧЕСКАЯ ОПЕРАЦИЯ**

Большая хирургическая операция, при которой требуется более длительная общая анестезия, имеет существенно большие риски метаболической декомпенсации, и не планируется выписка ребенка из стационара в день проведения процедуры. Эти операции обычно длятся более 2 ч. По возможности операцию следует проводить, когда диабет находится под оптимальным контролем. Если условия позволяют, проводят предоперационную оценку за несколько дней до операции, чтобы проверить гликемический контроль, электролитный статус и уровень кетонов (в моче и крови). Если известно, что гликемический контроль плохой и операция не срочная, следует отложить ее до улучшения гликемического контроля. Если гликемический контроль неизвестен или плох, но операцию отложить невозможно, рассматривают возможность предварительной госпитализации перед операцией для оценки и стабилизации гликемического контроля.

## **ПРЕДОПЕРАЦИОННЫЙ УХОД ЗА ДЕТЬМИ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 1-го И 2-го ТИПА НА ИНСУЛИНОТЕРАПИИ**

Предоперационный уход за детьми с СД1 и СД2 на инсулинотерапии следующий:

- Должны быть госпитализированы для общей анестезии.

- В случаях, когда зарегистрирован хороший контроль, может быть возможна госпитализация в день операции, как для малых, так и для больших процедур. В противном случае предпочтительно госпитализировать днем перед операцией, для того чтобы за ночь скорректировать метаболический статус.
- Должны быть назначены первыми в расписании.
- Необходим инсулин, даже в состоянии натошак, для того чтобы избежать развития кетоацидоза.
- Может быть назначена начальная инфузия инсулина без декстрозы при легких операциях или процедурах (длящихся менее 2 ч), если они находятся на режиме базального/болюсного инсулина или постоянной подкожной инфузии инсулина (С).
- Должна быть назначена инфузия инсулина с декстрозой для больших операций или процедур (длящихся более 2 ч) или при использовании нейтрального протамина Хагердона (Е).
- Необходимо внимательно мониторировать уровень ГК для оценки наличия гипо- и гипергликемии перед процедурой. Если уровень ГК превышает 14 ммоль/л (250 мг%), следует ввести консервативную дозу инсулина короткого и ультракороткого действия (обычного) для восстановления ГК до целевых значений.
- Следует скоординировать время ограничения предоперационного приема пищи и жидкости с анестезиологом.
  - Обычная рекомендация — воздержание от густой пищи в течение как минимум 6 ч до операции [20]. Прозрачная жидкость (и грудное молоко) может допускаться до 4 ч перед операцией (уточните с анестезиологом).
- Необходима специфическая коррекция расписания приема инсулина в зависимости от типа операции (большой или малой), инсулинового режима пациента и времени проведения хирургического вмешательства (утро или вечер).

Далее представлены рекомендации для каждого сценария.

### **БОЛЬШОЕ ПЛАНОВОЕ ХИРУРГИЧЕСКОЕ ВМЕШАТЕЛЬСТВО** (определение см. выше)

- Вечером перед операцией:
  - проведите обычное вечернее введение или введение инсулина перед сном с вечерним перекусом;
  - проводите мониторинг уровня ГК, уровня ВОНВ в крови и/или уровня кетонов в моче, если уровень ГК более 14–20 ммоль/л (>250–360 мг%).
- Пропустите утреннюю дозу инсулина.

- По крайней мере за 2 ч до хирургического вмешательства начните внутривенную инфузию инсулина [растворите 50 ЕД обычного (растворимого) инсулина в 50 мл изотонического раствора натрия хлорида; 1 ЕД = 1 мл] и предоставьте внутривенную поддерживающую жидкость, состоящую из 5% декстрозы и 1/2 нормального солевого раствора (0,45% NaCl) (табл. 15.1).
- Проводите мониторинг уровня ГК каждый час перед хирургическим вмешательством и пока пациент находится на внутривенной терапии инсулином.
- Целями являются поддержание уровня ГК 5–10 ммоль/л (90–180 мг%) и использование уровней коррекции внутривенного инсулина или показателей инфузии декстрозы при хирургическом вмешательстве.
- Если невозможен прием внутрь, необходимо продолжать внутривенную инфузию декстрозы столько, сколько потребуется.

Таблица 15.1

### Руководство по инфузионной терапии при хирургических вмешательствах

#### 1. Поддерживающая инфузионная терапия

##### Декстроза

Раствор 5% декстрозы; 10%, если есть беспокойство по поводу возможной гипогликемии. Если уровень ГК высокий (>14 ммоль/л, или 250 мг%), используйте 0,45% раствор NaCl или изотонический раствор натрия хлорида без декстрозы и увеличьте обеспечение инсулином, но добавьте 5% декстрозу, когда уровень ГК снизится менее 14 ммоль/л (250 мг%).

##### Натрий

Есть обоснования, что риск острой гипонатриемии может быть повышен при использовании гипотонических поддерживающих растворов (т.е. <0,9% NaCl) у госпитализированных детей [27]. Во многих центрах соответственно используют солевой раствор 0,45–0,9% (77–154 ммоль Na/л). Компромисс заключается в назначении 0,45% солевого раствора с 5% декстрозой, внимательном мониторинге электролитов и переходе на 0,9% солевой раствор, если отмечается снижение концентрации Na в плазме.

##### Калий

Мониторите уровень электролитов. После хирургического лечения добавляйте 20 ммоль раствора калия хлорида на каждый литр жидкости, вводимой внутривенно. В некоторых центрах обычно добавляют калий, если инфузия проводится более 12 ч. Примеры подсчетов поддерживающей терапии

	Масса тела, кг	Потребность в жидкости/24 ч
На каждый 1 кг между	3–9	100 мл/кг
На каждый 1 кг между	10–20	Добавить дополнительно 50 мл/кг
На каждый 1 кг свыше (макс. 2000 мл для женщин, 2500 мл для мужчин)	20	Добавить дополнительно 20 мл/кг

Окончание табл. 15.1

**2. Инфузии инсулина**

Добавьте 50 ЕД растворимого инсулина до 50 мл нормального солевого раствора 0,9%, сделайте концентрацию раствора по 1 ЕД инсулина/мл; присоедините помпу шприца и сделайте четкие пометки.

Начните инфузию с дозы 0,025 мл/кг в час (т.е. 0,025 ЕД/кг в час), если уровень ГК <6–7 ммоль/л (~110–140 мг%); 0,05 мл/кг в час, если 8–12 ммоль/л (~140–220 мг%); 0,075 мл/кг в час, если уровень ГК 12–15 ммоль/л (~220–270 мг%), и 0,1 ЕД/кг в час, если >15 ммоль/л (~270 мг%).

Цель заключается в поддержании уровня ГК 5–10 ммоль/л (90–180 мг%) при ежедневной коррекции дозы инсулина.

Уровень ГК должен измеряться как минимум каждый час, когда пациент находится на внутривенной инсулинотерапии.

Не прекращайте инфузию инсулина, если ГК <5–6 ммоль/л (90 мг%), так как это может привести к повторной гипергликемии (ребаунд-гипергликемии). Уменьшите скорость инфузии инсулина.

Инфузия инсулина может быть временно приостановлена, если уровень ГК <4 ммоль/л (55 мг%), но только на 10–15 мин

**МАЛЫЕ ХИРУРГИЧЕСКИЕ ВМЕШАТЕЛЬСТВА**

(определение см. выше)

Алгоритмы для различных типов инсулиновых режимов предлагаются ниже. Более детальное описание дается в библиографическом источнике [5].

1. Пациенты на терапии с введением базального инсулина (нейтрального протамина Хагердона, инсулина детемир или инсулина гларгин) 2 раза в день и использующие инсулин короткого и ультракороткого действия.

**• Утренние операции**

- Утром в день процедуры вводят 50% обычной утренней дозы инсулина средней продолжительности действия (НПХ) или полную утреннюю дозу инсулина длительного действия (инсулина детемир или инсулина гларгин). При использовании заранее смешанного инсулина дают 50% эквивалентной дозы базального инсулина.
- Пропуск инсулина короткого и ультракороткого действия, за исключением случаев, когда необходимо скорректировать гипергликемию.
- Начинают внутривенное введение жидкостей, содержащих 5–10% декстрозы, если это необходимо, для профилактики гипогликемии.
- Альтернативно внутривенная инфузия инсулина может быть начата, как описано выше.

- Дневные операции (если этого нельзя избежать)
  - Утром в день процедуры вводят 50% обычной утренней дозы инсулина средней продолжительности действия (НПХ) или полную утреннюю дозу инсулина длительного действия (инсулина детемир или инсулина гларгин). При использовании заранее смешанного инсулина дают 50% эквивалентной дозы базального компонента (НПХ).
  - Доза инсулина короткого или ультракороткого действия будет зависеть от того, разрешено ли ребенку позавтракать.
  - Альтернативно можно назначить 30–40% обычной утренней дозы инсулина короткого или ультракороткого действия (но не следует вводить инсулин средней продолжительности или длительного действия) и начинают внутривенную инфузию инсулина за 2 ч до начала хирургического вмешательства (см. табл. 15.1).
  - Если ребенок может съесть легкий завтрак и употреблять прозрачные жидкости вплоть до 4 ч перед анестезией, начинают внутривенное введение жидкостей (и внутривенную инфузию инсулина, если это нужно) за 2 ч до начала хирургического лечения или не позднее чем в полдень (см. табл. 15.1).
- 2. Пациенты на базисных болюсных режимах инсулинотерапии
- Детям на базисном болюсном режиме инсулинотерапии показано не прекращать базальный инсулин перед малыми хирургическими операциями. Это в особенности приемлемо для детей, которым требуется проведение повторных процедур.
  - Утренние операции
    - ✧ Утром в день процедуры вводят обычную дозу инсулина длительного действия (инсулина детемир или инсулина гларгин), которую обычно дают в это время. Если при предоперационном обследовании отмечаются низкие показатели ГК в утреннее время, рассматривают вопрос о снижении на 20–30% дозы инсулина длительного действия.
    - ✧ Пропуск инсулина короткого и ультракороткого действия, за исключением случаев, когда необходимо скорректировать гипергликемию.
    - ✧ Начните внутривенное введение жидкостей. У пациентов с нормальными показателями ГК можно использовать внутривенные жидкости без декстрозы. Если базальная доза соответствующим образом титрована и ведется тщательный мониторинг, этот подход может быть более физиологичным [21, 22].
    - ✧ Альтернативно внутривенная инфузия инсулина может быть начата, как описано выше.

- Дневные операции (если этого нельзя избежать)
  - ✧ Утром в день процедуры вводят обычную дозу инсулина длительного действия (если ее обычно дают в это время).
  - ✧ Если ребенку разрешено позавтракать, дают обычную дозу инсулина короткого действия или 50% обычной дозы инсулина ультракороткого действия.
  - ✧ Если ребенку разрешено съесть легкий завтрак и употребить прозрачные жидкости вплоть до 4 ч перед анестезией, начинают внутривенное введение жидкостей (и внутривенную инфузию инсулина, если это нужно) за 2 ч до начала хирургического лечения или не позднее чем в полдень (см. табл. 15.1).

### 3. Пациенты на помповой инсулинотерапии

- Если это возможно и на это есть согласие анестезиолога, используют ППИИ во время операции. Если анестезиолог не уверен в управлении помпой, безопаснее всего отсоединить ее и заменить внутривенной инфузией инсулина, как описано выше.
- Когда ребенок на ППИИ поступает в операционную, важно обеспечить безопасность в месте подкожной инфузии для профилактики смещения и прекращения поступления инсулина во время процедуры.
- Если общая анестезия короткая (<2 ч), можно продолжать помповую инфузию инсулина на базальном уровне, соответствующем времени суток.
  - Базальный уровень может быть приостановлен при необходимости, но не более чем на 30 мин для коррекции каких-либо эпизодов слабой гипогликемии.
- Не следует вводить болюсную дозу инсулина короткого действия, если не нужно скорректировать гипергликемию.
- Начинают внутривенное введение жидкостей. Пациенты с нормальным уровнем ГК могут изначально получать внутривенные жидкости без декстрозы. Если базальная доза соответствующим образом титрована и ведется тщательный мониторинг, этот подход может быть более физиологичным [21, 22].
- Альтернативно внутривенная инфузия инсулина может быть начата, как описано выше.

## ИНТЕРОПЕРАЦИОННЫЙ УХОД

Стресс от хирургического вмешательства может привести к гипергликемии и увеличению потребности в инсулине. Анестезия может привести к вазодилатации и снижению АД. Именно поэтому следует

тщательно следить за АД. Проводите мониторинг уровня ГК каждый час до хирургической операции и сразу после общей анестезии. При необходимости начните внутривенную инфузию декстрозы или увеличьте концентрацию декстрозы в жидкости от 5 до 10%, чтобы предотвратить гипогликемию. Скорректируйте инфузию декстрозы и дозу инсулина (подкожные инъекции или инсулин ультракороткого действия при малых хирургических вмешательствах), чтобы поддерживать уровень ГК в пределах 5–10 ммоль/л (90–180 мг%). Тем, кто находится на внутривенной инфузии инсулина, для коррекции гипогликемии можно дать один коррекционный болюс внутривенного инсулина (либо используя привычный коррекционный фактор ребенка, либо 5–10% обычной общей дневной дозы инсулина в зависимости от тяжести гипогликемии). Далее коррекция гипогликемии должна быть основана на адаптации уровня внутривенной инфузии инсулина (см. табл. 15.1). Если ГК превышает 14 ммоль/л (250 мг%), следует также измерить кетоны в крови и моче. При неожиданно резком снижении АД следует немедленно ввести нормальный изотонический раствор натрия хлорида (0,9% NaCl) или натрия лактата раствор сложный [калия хлорид + кальция хлорид + натрия хлорид + натрия лактат] (Рингера лактат<sup>▲</sup>). В этом случае не следует быстро вводить жидкости, содержащие калий.

## ПОСЛЕОПЕРАЦИОННЫЙ УХОД

После операции начните пероральный прием или продолжите внутривенную инфузию декстрозы в зависимости от состояния ребенка. Продолжите введение инсулина внутривенно или дополнительное введение инсулина короткого или ультракороткого действия до возобновления нормального приема пищи. Когда у ребенка будет восстановлен оральный прием пищи, перейдите на обычный режим лечения диабета. Дайте инсулин короткого или ультракороткого действия (на основании обычного соотношения инсулина и углеводов у этого ребенка и фактора коррекции), если это необходимо для снижения гипергликемии или соответствия приему пищи.

## ОСОБЫЕ СИТУАЦИИ

### СРОЧНАЯ ОПЕРАЦИЯ

Хотя большинство хирургических операций являются плановыми, как малые, так и большие процедуры случаются в неотложном режи-

ме. Важно помнить, что ДКА может проявляться наличием симптома острого живота и что острое заболевание может приводить к преципитации ДКА. Перед неотложной операцией всегда проверяйте уровни ГК, ВОНВ (по возможности) в крови или кетонов в моче, электролитов в сыворотке и газового состава крови, если уровень кетонов или ГК высокий. Не следует принимать жидкую пищу или лекарственные препараты внутрь; в некоторых неотложных ситуациях желудок должен быть опорожнен с использованием назогастральной трубки. Перед анестезией всегда измеряйте массу тела и удостоверьтесь в наличии внутривенного доступа. Если есть кетоацидоз, следуйте протоколу лечения ДКА и отложите хирургическое вмешательство до коррекции циркулирующего объема и дефицитов электролитов, желательного до разрешения кетоацидоза.

### **ПАЦИЕНТЫ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2-го ТИПА НА ПЕРОРАЛЬНЫХ ПРЕПАРАТАХ**

Для людей с СД2, находящихся на инсулинотерапии, придерживаются рекомендаций по инсулинотерапии, как для планового хирургического вмешательства, в зависимости от типа инсулинового режима. Время приостановки метформина для педиатрических пациентов с диабетом 2-го типа будет зависеть от предполагаемой продолжительности процедуры. Была показана связь использования метформина с лактацидозом, риск которого увеличивается при почечной недостаточности [23]. Лактацидоз является редким и опасным для жизни явлением. Данные по предоперационным процедурам ограничены [24, 25]. В связи с этим при большой операции (продолжительностью более 2 ч), если есть факторы, повышающие риск, такие как почечная недостаточность или гипоперфузия тканей, рекомендуется приостановить метформин за 24 ч до вмешательства. В случае срочной операции и когда после последней дозы прошло менее 24 ч, необходимо поддерживать гидратацию посредством внутривенного введения жидкостей до, во время и после операции. При малых операциях (продолжительностью менее 2 ч) метформин можно приостановить в день проведения процедуры. В любом случае метформин должен быть приостановлен в течение 48 ч после операции и до подтверждения восстановления нормальных функций почек. Прекращают прием препаратов сульфонилмочевины, тиазолидиндионов, ингибиторов дипептидилпептидазы-4 и аналогов ГПП-1 в день хирургического вмешательства. Пациентам, готовящимся к хирургической процедуре продолжительностью более 2 ч, следует начать инфузию инсулина, как описано выше. В случае малых хирургических процедур проводят мони-

торинг ГК каждый час и при превышении 10 ммоль/л (180 дл%) вводят подкожный инсулин ультракороткого действия (0,1 ЕД/кг вплоть до 10 ЕД) не чаще, чем каждые 3 ч.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

По возможности хирургическое лечение детей и подростков с СД следует проводить в центрах с соответствующим персоналом и подразделениями для лечения детей с СД. Для обеспечения самых высоких уровней безопасности необходим тесный контакт между отделениями хирургии, анестезиологии и командой диабетической педиатрической помощи до госпитализации в стационар для планового хирургического вмешательства и как можно скорее после госпитализации для неотложного хирургического вмешательства. Центры, в которых проводятся хирургические операции у детей с СД, должны иметь письменные протоколы послеоперационного ведения СД в палатах, куда переводят детей. Плановая операция должна быть назначена первой в расписании, желательно утром. При общей анестезии необходимы внутривенный доступ, инфузия декстрозы и частый мониторинг ГК. Обычно достаточно 5% декстрозы, но при повышенном риске гипогликемии можно перейти на 10% декстрозу. Повышенная концентрация кетонов в крови и ГК требует дополнительного инсулина и, возможно, внутривенной жидкости для коррекции. В этих ситуациях следует рассмотреть возможность отсрочки или переноса плановой операции. Аппарат для определения уровня ВОНВ должен быть доступен у постели больного и может быть полезен для определения направления лечения данных пациентов [26].

## БЛАГОДАРНОСТИ

Это глава книги «Консенсуса ISPAD по клинической практике» (2014). Система оценки доказательств соответствует используемой Американской диабетологической ассоциацией.

## КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Е.Т.Р. сообщает, что получает финансирование от *Merck*, а ее муж владеет акциями *Bristol Myers Squibb*. R.H. сообщает, что получил гонорар от *Novo Nordisk*, *Lilly*, *Sanofi*, *Medtronic*, *Abbott*, *Menarini*, *Unomedical* and *Roche*. Другие авторы не предоставили заявлений.

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Betts P, Brink S, Silink M, Swift PG, Wolfsdorf J, Hanas R. Management of children and adolescents with diabetes requiring surgery. *Pediatr Diabetes* 2009; 10 (Suppl. 12): 169–174.
2. Craig ME, Twigg SM, Donaghue KC, Cheung NW, Cameron FJ, Conn J, Jenkins AJ, Silink M, for the Australian Type 1 Diabetes Guidelines Expert Advisory Group. National evidence-based clinical care guidelines for type 1 diabetes in children, adolescents and adults, Australian Government Department of Health and Ageing, Canberra 2011 (available from <http://www.nhmrc.gov.au/guidelines/publications/ext4>).
3. Wherrett D, Huot C, Mitchell B, Pacaud D. Canadian Diabetes Association 2013 Clinical Practice Guidelines for the prevention and management of diabetes in Canada: type 1 diabetes in children and adolescents. *Can J Diabetes* 2013; 37: S153–S162.
4. Association of Children’s Diabetes Clinicians. Care of children under 18 years with diabetes mellitus undergoing Surgery 2013 (available from [http://www.ac-d-c.org/wp-content/uploads/2012/08/ACDC\\_surgery\\_guideline2014-pdf.pdf](http://www.ac-d-c.org/wp-content/uploads/2012/08/ACDC_surgery_guideline2014-pdf.pdf)).
5. Rhodes ET, Ferrari LR, Wolfsdorf JI. Perioperative management of pediatric surgical patients with diabetes mellitus. *Anesth Analg* 2005; 101: 986–999.
6. Kaufman FR, Devgan S, Roe TF, Costin G. Perioperative management with prolonged intravenous insulin infusion versus subcutaneous insulin in children with type I diabetes mellitus. *J Diabetes Complications* 1996; 10: 6–11.
7. Dronge AS, Perkal MF, Kancir S, Concato J, Aslan M, Rosenthal RA. Long-term glycemic control and postoperative infectious complications. *Arch Surg* 2006; 141: 375–380.
8. Cruse PJ, Foord R. A five-year prospective study of 23,649 surgical wounds. *Arch Surg* 1973; 107: 206–210.
9. Kao LS, Meeks D, Moyer VA, Lally KP. Perioperative glycaemic control regimens for preventing surgical site infections in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; 3: CD006806.
10. Griesdale DE, de Souza RJ, van Dam RM et al. Intensive insulin therapy and mortality among critically ill patients: a meta-analysis including NICE-SUGAR study data. *CMAJ* 2009; 180: 821–827.
11. Moghissi ES, Korytkowski MT, DiNardo M et al. American Association of Clinical Endocrinologists and American Diabetes Association consensus statement on inpatient glycemic control. *Endocr Pract* 2009; 15: 353–369.
12. Agus MS. Tight glycemic control in children – is the target in sight? *N Engl J Med* 2014; 370: 168–169.
13. Srinivasan V, Agus MS. Tight glucose control in critically ill children – a systematic review and metaanalysis. *Pediatr Diabetes* 2014; 15: 75–83.
14. Vlasselaers D, Milants I, Desmet L et al. Intensive insulin therapy for patients in paediatric intensive care: a prospective, randomised controlled study. *Lancet* 2009; 373: 547–556.

15. Macrae D, Grieve R, Allen E et al. A randomized trial of hyperglycemic control in pediatric intensive care. *N Engl J Med* 2014; 370: 107–118.
16. Buchleitner AM, Martinez-Alonso M, Hernandez M, Sola I, Mauricio D. Perioperative glycaemic control for diabetic patients undergoing surgery. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 9: CD007315.
17. Hemmerling TM, Schmid MC, Schmidt J, Kern S, Jacobi KE. Comparison of a continuous glucoseinsulin-potassium infusion versus intermittent bolus application of insulin on perioperative glucose control and hormone status in insulin-treated type 2 diabetics. *J Clin Anesth* 2001; 13: 293–300.
18. Christiansen CL, Schurizek BA, Malling B, Knudsen L, Alberti KG, Hermansen K. Insulin treatment of the insulin-dependent diabetic patient undergoing minor surgery. Continuous intravenous infusion compared with subcutaneous administration. *Anaesthesia* 1988; 43: 533–537.
19. Raucoules-Aime M, Lugin D, Boussofara M, Gastaud P, Dolisi C, Grimaud D. Intraoperative glycaemic control in non-insulin-dependent and insulin-dependent diabetes. *Br J Anaesth* 1994; 73: 443–449.
20. Brady M, Kinn S, Ness V, O'Rourke K, Randhawa N, Stuart P. Preoperative fasting for preventing perioperative complications in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; 4: CD005285.
21. Mucha GT, Merkel S, Thomas W, Bantle JP. Fasting and insulin glargine in individuals with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2004; 27: 1209–1210.
22. Al-Khawari M, Al-Ruwayeh A, Al-Doub K, Allgrove J. Adolescents on basal-bolus insulin can fast during Ramadan. *Pediatr Diabetes* 2010; 11: 96–100.
23. Eppenga WL, Lalmohamed A, Geerts AF et al. Risk of lactic acidosis or elevated lactate concentrations in metformin users with renal impairment: a populationbased cohort study. *Diabetes Care* 2014; [Epub 19 May 2014].
24. Baradari AG, Habibi MR, Khezri HD et al. Does high-dose metformin cause lactic acidosis in type 2 diabetic patients after CABG surgery? A double blind randomized clinical trial. *Heart Int* 2011; 6: e8.
25. Sirvinskas E, Kinduris S, Kapturauskas J, Samalavicius R. Perioperative use of metformin in cardiac surgery. *Medicina* 2010; 46: 723–729.
26. Rewers A, McFann K, Chase HP. Bedside monitoring of blood beta-hydroxybutyrate levels in the management of diabetic ketoacidosis in children. *Diabetes Technol Ther* 2006; 8: 671–676.
27. Choong K, Kho ME, Menon K, Bohn D. Hypotonic versus isotonic saline in hospitalised children: a systematic review. *Arch Dis Child* 2006; 91: 828–835.

## ПСИХОЛОГИЧЕСКАЯ ПОМОЩЬ ДЕТЯМ И ПОДРОСТКАМ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ

---

Delamater A.M., de Wit M., McDarby V., Malik J., Acerini C.L. Психологическая помощь детям и подросткам с сахарным диабетом. Педиатрический диабет 2014; 15 (Suppl. 20): 232–244.

**Alan M Delamater<sup>a</sup>, Maartje de Wit<sup>b</sup>, Vincent McDarby<sup>c</sup>, Jamil Malik<sup>d</sup>  
and Carlo L Acerini<sup>e</sup>**

<sup>a</sup>Department of Pediatrics, University of Miami Miller School of Medicine, Miami, FL, USA; <sup>b</sup>Department of Medical Psychology, EMGO Institute for Health & Care Research, VU University Medical Center, Amsterdam, Netherlands; <sup>c</sup>Department of Psychology, National Children's Research Centre and Our Lady's Children's Hospital, Dublin, UK; <sup>d</sup>National Institute of Psychology, Center of Excellence, Quaid-i-Azam University, Islamabad, Pakistan; and <sup>e</sup>Department of Paediatrics, University of Cambridge, Cambridge, UK

Ключевые слова: подростки – уход – дети – диабет – психология

Corresponding author: Alan M. Delamater,  
Department of Pediatrics,  
University of Miami,  
Miami, FL 33136,  
USA.  
Tel: 305.243.6857;  
fax: 305.243.4512;  
e-mail: adelamater@med.miami.edu

Редакторы «Консенсуса ISPAD по клинической практике» 2014 г. (ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2014 Compendium): Carlo Acerini, Carine de Beaufort, Maria Craig, David Maahs, Ragnar Hanas.

Эта статья – глава из «Консенсуса ISPAD по клинической практике» 2014 г. Полный текст «Консенсуса...» можно бесплатно скачать на сайте: [www.ispad.org](http://www.ispad.org). Система уровней достоверности доказательств идентична системе, используемой Американской диабетологической ассоциацией. См. стр. 3 в *Pediatric Diabetes* 2014; 15 (Suppl. 20): 1–3.

## ОСНОВНЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ И РЕКОМЕНДАЦИИ

Данные положения и рекомендации основаны на предыдущем издании руководства ISPAD [1] и соответствуют последним заявлениям и руководствам, изданным Американским диабетическим обществом [2], Австралией (APEG — Руководство по клинической практике) ([www.nhmrc.gov.au/publications/pdf/cp102.pdf](http://www.nhmrc.gov.au/publications/pdf/cp102.pdf)), Канадой ([www.diabetes.ca/cpg2003](http://www.diabetes.ca/cpg2003)) и Великобританией ([www.nice.org.uk/pdf/type1diabetes](http://www.nice.org.uk/pdf/type1diabetes)).

- Представляется, что молодые люди с диабетом имеют большую распространенность депрессии, тревожности, психологических нарушений и расстройств пищевого поведения, чем их здоровые сверстники (А).
- Дети и подростки с плохим метаболическим контролем, включая часто повторяющийся ДКА, более предрасположены к психосоциальным проблемам и психиатрическим заболеваниям, чем дети с хорошим метаболическим контролем (А, В).
- Должны быть доступны ресурсы для включения в междисциплинарные группы терапии СД профессионалов с опытом в области психического здоровья и поведения детей и подростков. Специалисты по психическому здоровью — психологи, социальные работники и психиатры (Е).
- Специалисты по психическому здоровью должны быть доступны для общения не только с пациентами и их семьями при визитах в клинику для проведения скрининга и более полных оценок психосоциальной деятельности, но и для поддержки группы терапии СД при распознавании и решении проблем психического здоровья и поведения (А, Е).
- Должен быть простой доступ к консультирующим психиатрам в случаях, связанных с тяжелой психической патологией и при возможной необходимости лечения психотропными препаратами (Е).
- Все специалисты в области психического здоровья и поведения должны пройти обучение основам СД и его ведению (Е).
- Междисциплинарные группы терапии СД должны поддерживать регулярный, устойчивый и непрерывный контакт с пациентами и их семьями. Если визиты в клинику пропускаются или осуществляются редко, следует сделать доступными другие способы контакта (по телефону или посредством электронной почты) (В, Е).
- Молодые люди с СД находятся в группе повышенного риска ослабления функции обработки информации и нарушения процессов обучения, особенно при раннем начале СД, наличии в анамнезе тяжелой гипогликемии или хронической гипергликемии (В).

- Оценка прогресса в развитии всех областей качества жизни (т.е. физическое, интеллектуальное, академическое, эмоциональное и социальное развитие) должна проводиться в плановом порядке (А, В, Е).
  - Качество жизни можно надежно оценить, и это имеет большую клиническую ценность (А).
  - Особенно важно проводить мониторинг школьной успеваемости у детей с началом СД до пятилетнего возраста и/или с наличием в анамнезе в раннем возрасте значимых гипогликемических эпизодов или хронической гипергликемии (В). Эти дети, а также дети с проблемами в области школьной успеваемости должны быть направлены для психолого-педагогической или нейропсихологической оценки в целях определения наличия или отсутствия проблем с обучаемостью (Е).
  - Необходимо сформулировать специфические планы по лечению СД в условиях школы, и должен быть проведен тренинг со школьным персоналом по ведению СД (В, Е).
- В обычном порядке в соответствии с развитием должна проводиться оценка адаптации и понимания управления СД, включая знания, связанные с СД, навыки подбора доз инсулина, постановку целей, способности решения проблем, приверженность режиму терапии, автономность самостоятельного лечения и компетентность. Это особенно важно в позднем детском возрасте и перед пубертатом, когда дети во многих семьях берут на себя обязанности по самостоятельному ведению СД, не будучи достаточно взрослыми для эффективного самостоятельного лечения (В).
- Выявление психосоциальных проблем адаптации, депрессии, расстройств пищевого поведения и других психических нарушений должно проводиться с заранее определенными интервалами соответствующим образом обученными специалистами по психическому здоровью (В, Е). Эти оценки особенно важны в случае молодых людей, не достигающих целей терапии, или лиц с хронически плохим метаболическим контролем (высоким уровнем HbA<sub>1c</sub>, повторяющимся ДКА) (В, Е).
- Некоторые семейные факторы, включающие сплоченность семьи, согласованность обязанностей по ведению СД, поддержку и совместное решение проблем, влияют на соблюдение режима терапии и контроль гликемии (В, С). Семейные конфликты, в свою очередь, приводят к худшему соблюдению режима и контролю гликемии (В, С).

- Целью междисциплинарной группы является общая оценка семейной ситуации (конфликты, сплоченность, адаптация, психопатология у родителей) и функционирования, связанного с СД (взаимодействие, вовлеченность и поддержка со стороны родителей, роли и обязанности для обеспечения самостоятельной терапии), особенно при наличии культурных, языковых или семейных проблем или при сложностях в адаптации к наличию СД (А, В, Е).
- Целью междисциплинарной группы терапии является обеспечение профилактической работы с пациентами и их семьями (включая родителей, прошедших обучение эффективным навыкам ведения СД) в ключевые периоды развития, особенно после постановки диагноза и перед пубертатом (А, Е). Цель этих вмешательств заключается в правильном вовлечении и поддержке со стороны семьи (т.е. командная работа) при ведении СД, в эффективном решении проблем и обучении навыкам самостоятельной терапии наряду с реалистичными ожиданиями относительно гликемического контроля (А, Е).
- Психосоциальные, поведенческие или психиатрические вмешательства, основанные на научных доказательствах, должны быть доступны для пациентов или семей в состоянии конфликта, при нарушенном общении, поведенческих или психиатрических проблемах или при проблемах, связанных с соблюдением режима терапии и влияющих на гликемический контроль (А, В, Е).
- Следует принять во внимание потребности развития ребенка или подростка при планировании вмешательств, включающих социальную, эмоциональную и практическую поддержку (С, Е).
- При психологическом консультировании молодых людей и их родителей по вопросам достижений в области лечения СД и мотивации интенсификации инсулинотерапии может быть полезно мотивационное интервьюирование (А). Оно может помочь в прояснении ролей пациента и его родителей и разрешении сомнений относительно интенсификации режима терапии. Пациентам не нужно запрещать доступ к режимам интенсификации терапии на основании предположений об ограниченной компетентности, так как было показано, что даже у детей с низкой компетенцией самостоятельной терапии при интенсификации инсулинотерапии показатели улучшаются (А).
- Подростки должны брать на себя большую ответственность при лечении СД, но с продолжающейся по обоюдному согласию помощью и поддержкой со стороны родителей (А, Е). Переход в систему лечения СД для взрослых должен обсуждаться, внимательно

обговариваться и планироваться подростками, их родителями и ГТСД для взрослых задолго до фактического перехода в систему взрослой медицинской помощи (Е) (см. раздел руководства по сахарному диабету в подростковом возрасте).

## ВВЕДЕНИЕ

В последние три десятилетия была разработана крупная исследовательская база, которая подтверждает значительную роль психосоциальных факторов при ведении СД1 у детей и подростков [1–5]. В этой главе приводится обзор основных данных из исследований психологической адаптации, психиатрических заболеваний, нейрокогнитивных и образовательных функций, семейной динамики, социальной поддержки, стресса и борьбы с ним, качества жизни и поведенческих интервенций у детей и подростков с СД1. Предлагаемые рекомендации по оптимальной психологической помощи разработаны на основании данных этих научных исследований.

В «Консенсусе ISPAD...» отмечено, что «психосоциальные факторы являются самыми важными среди факторов, влияющих на лечение СД», и далее были разработаны три общие рекомендации [6]:

- 1) социальные работники и психологи должны входить в междисциплинарные группы терапии;
- 2) ГТСД должна оказывать поддержку и экспертную помощь специалистов по психическому здоровью при явных психологических проблемах у молодых людей или у членов их семей;
- 3) группа терапии СД должна быть обучена распознаванию, выявлению и обеспечению информацией и консультированием по проблемам, связанным с СД.

После пересмотра доказательной базы, связанной с психологическими проблемами и интервенциями у детей и подростков с СД1, эти общие рекомендации остаются соответствующими данным. Разработаны также дальнейшие, более конкретные рекомендации касательно психологической поддержки.

## ПСИХОЛОГИЧЕСКАЯ АДАПТАЦИЯ И ПСИХИЧЕСКИЕ РАССТРОЙСТВА

Представляется, что молодые люди с диабетом имеют большую распространенность депрессии, тревожности, психологических нарушений и расстройств пищевого поведения, чем их здоровые сверстники [7, 8]. Данные исследований показывают, что дети с СД1 находятся в

группе риска в период первоначальной адаптации после постановки диагноза [9, 10]. Если существуют проблемы с адаптацией, дети имеют повышенный риск дальнейших постоянных затруднений с адаптацией [10–13]. В 10-летнем проспективном исследовании подростков с СД1, проводимом с момента постановки диагноза, было показано, что они находились в группе повышенного риска различных психиатрических заболеваний; у девочек с большей вероятностью был поставлен диагноз, чем у мальчиков; и половина тех, у кого наблюдался плохой гликемический контроль, имели психиатрический диагноз [14]. В недавнем лонгитюдном исследовании подростков и молодых взрослых не было выявлено групповых различий в психосоциальной адаптации [15, 16]. Самые новые исследования показали, что различий между детьми с СД и без него меньше [7]. Тем не менее примерно 15% молодых людей с диабетом сообщают о повышенном уровне психологического стресса с потенциальными негативными последствиями для самопомощи. Исследования показывают, что проблемы в поведении ассоциированы с плохим гликемическим контролем [17, 18]. Исследования также показывают, что депрессия и тревожность связаны со снижением частоты мониторинга глюкозы и худшим гликемическим контролем [19, 20]. По результатам исследования SEARCH, в США 14% молодых людей с диабетом сообщили о наличии легкой депрессии и 8,6% сообщили о средней или тяжелой депрессии; у девочек наблюдалось больше депрессивных симптомов, чем у мальчиков, и депрессия была связана с худшим гликемическим контролем и более частой госпитализацией в связи с диабетом [21]. Недавнее метаисследование показало, что депрессия связана с меньшим следованием режиму лечения, что наиболее значимо в последних исследованиях; связь между депрессией и гликемическим контролем от маленькой до средней, причем в последних исследованиях она меньше [22]. Проспективные исследования указывают, что наиболее значительные депрессивные симптомы предсказывают более редкий мониторинг глюкозы, худший уровень жизни и гликемический контроль с течением времени [23, 24]. Дети с часто повторяющимся ДКА более предрасположены к психиатрическим заболеваниям, чем дети с хорошим метаболическим контролем [25]. Плохой гликемический контроль ассоциировался с рядом других психосоциальных проблем, включая тревожность [20], плохую самооценку и дистресс, связанный с диабетом [26–28]. Когда проблемы психологической адаптации переходят в период позднего подросткового возраста, есть основания говорить о большем риске плохого контроля СД в раннем взрослом возрасте [29, 30], хотя в этой области требуется провести больше исследований. Молодые люди с депрессией также

имеют повышенный риск нарушений пищевого поведения [31]. Также существуют доказательства, что у лиц с СД, особенно у девочек, отмечается высокая распространенность расстройств пищевого поведения [8]. Также предполагается, что 7% девочек-подростков с СД1 могут соответствовать диагностическим критериям нарушений пищевого поведения, этот показатель в 2 раза выше по сравнению с девочками без СД [8]. Проблемы с пищевым поведением чаще встречаются у девочек подросткового возраста с СД1 (40%) по сравнению с их сверстницами (33%) [31]. Недавний метаанализ показал, что расстройства пищевого поведения связаны с плохим гликемическим контролем [8], хотя лонгитюдное исследование последнего времени опровергает эту связь [31]. Даже на субклиническом уровне было отмечено, что гликемический контроль ухудшается при усилении симптомов расстройств пищевого поведения [32–34]. Без профессионального вмешательства нарушения пищевого поведения и употребления инсулина могут со временем ухудшаться, повышая риск серьезных осложнений [35–37].

## НЕЙРОКОГНИТИВНАЯ И ШКОЛЬНАЯ ДЕЯТЕЛЬНОСТЬ

Исследования нейрокогнитивных функций показывают, что молодые люди с СД находятся в группе повышенного риска ослабления функции обработки информации и проблем в обучении, особенно при раннем начале СД [38–41], наличии в анамнезе тяжелой гипогликемии и хронической гипергликемии, даже у очень маленьких детей [43, 44]. Исследования также показывают, что у детей с диабетом больше вероятность наличия нарушений обучения, причем такие проблемы более вероятны у мальчиков, чем у девочек [45, 46]. Академические достижения и школьная успеваемость ниже у детей с плохим метаболическим контролем [47–49].

Проспективные исследования у детей с недавно выявленным СД показали наличие легкого нейропсихологического дефицита через 2 года после постановки диагноза, выраженного в снижении скорости обработки информации и снижении способности к абстрактному мышлению и приобретению новых знаний [14]. Такие проблемы предопределяются ранним началом СД (до 4 лет) и связаны с худшим зрительно-пространственным функционированием, повторяющимися тяжелыми гипо- и гипергликемиями, приводящими к снижению памяти и способности к обучению [50]. Исследования нейропсихических функций через 12 лет после постановки диагноза показали, что параметры детей с СД были несколько хуже при оценке кратковременной памяти по сравнению с контрольной группой [51]. У детей

с ранним началом СД (до 4 лет) отмечается снижение удержания и распределения внимания, скорости обработки информации; у детей с повторяющимися тяжелыми гипогликемиями отмечается снижение по показателям вербальных способностей, кратковременной памяти и скорости обработки невербальной информации; дети с хронической гипергликемией показали худшие результаты кратковременной памяти [51]. Результаты метаанализа показали, что у детей с СД1 отмечаются различные легкие когнитивные нарушения и небольшое общее снижение интеллектуальных функций [52, 53].

Родители сообщают о значительном уровне тревоги, когда их дети находятся в школе, не зная федеральных законов о предоставлении условий детям с СД, они считают, что их дети не получают оптимального ухода в условиях школы [54]. При описании школьного опыта учащихся с СД отмечаются наилучшие показатели гликемического контроля и качества жизни, когда школьный персонал и друзья проходят обучение в области СД и его лечения [55].

## СЕМЕЙНОЕ ФУНКЦИОНИРОВАНИЕ

Результаты исследований постоянно показывают, что семейные факторы являются существенными при ведении СД у детей [1]. Результаты ряда перекрестных и проспективных исследований показали, что при сплоченности семьи, директивном родительском стиле, согласованности обязанностей по ведению СД, поддержке и совместному решению проблем отмечаются лучшее соблюдение режима терапии и контроль гликемии, в то время как конфликты, отсутствие распределения обязанностей и конфликты в связи с нарушениями режима приводят к худшему соблюдению режима терапии и контролю гликемии [56–68]. Семейные конфликты и негативный аффективный компонент, связанный с мониторингом ГК, были также связаны с депрессией [19]. Отношения сотрудничества между детьми и их родителями с распределением обязанностей по ведению диабета связаны не только с лучшим соблюдением режима, но и с улучшением эмоционального функционирования [62, 69]. Значимые семейные проблемы отмечались в большинстве семей при клинических исследованиях подростков с повторяющимся ДКА [25, 64, 70, 71]. Результаты исследований также показали влияние социально-демографических факторов, таких как неполная семья [72–74], низкий уровень доходов и статус этнических меньшинств [75–81], что ассоциируется с более высоким риском плохого контроля за СД.

Важно отметить, что у многих родителей также возникают психологические проблемы после постановки ребенку диагноза СД1. В недавнем

обзоре указывается, что 33,5% родителей в среднем сообщают о дистрессе, связанном с диагнозом, а 19% отмечают дистресс от 1 до 4 лет после постановки диагноза [82]. У матерей отмечаются проблемы психологической адаптации после постановки диагноза ребенку, примерно у трети матерей отмечается значительная депрессия. Тем не менее большинство этих адаптационных проблем разрешается в первый год после постановки диагноза ребенку [83]. Психологические проблемы у отцов детей с установленным диагнозом СД рассматривались в меньшем количестве исследований. В одном исследовании было показано, что у 24% матерей и у 22% отцов было выявлено соответствие критериям диагноза посттравматического стрессового расстройства через 6 нед после постановки диагноза ребенку [84]. В другом исследовании было показано, что психологическая социальная дезадаптация у отцов предопределяла показатели плохого контроля гликемии у детей через 5 лет после постановки диагноза [85]. У родителей детей с СД1 также часто обнаруживается страх гипогликемии [86], что связано с эмоциональными проблемами и худшим гликемическим контролем у детей [87].

## СОЦИАЛЬНАЯ ПОДДЕРЖКА

Социальная поддержка родителей и других членов семьи имеет большое значение для детей и подростков с СД1. Результаты исследований показали, что при большой поддержке при лечении СД у детей отмечается лучшее соблюдение режима терапии СД [58]. Также отмечалось, что уровни семейной поддержки в связи с лечением СД обратно коррелировали с возрастом детей (дети старшего возраста и подростки сообщали о значительно меньшей поддержке со стороны семьи). Молодые люди могут получать инструментальную поддержку со стороны семьи, а также значимую эмоциональную поддержку со стороны друзей [58, 88–91]. Если дети относят отрицательные реакции со стороны сверстников к самостоятельной терапии, у них могут отмечаться проблемы с соблюдением терапии и будет усиливаться стресс по поводу своего заболевания, а это приводит к ухудшению показателей гликемического контроля [92]. Страх стигматизации и ощущение независимости представляются наиболее серьезными препятствиями, мешающими подросткам просить о помощи у сверстников [88]. Плохие отношения со сверстниками были ассоциированы с ухудшением в соблюдении режима и гликемическом контроле с течением времени, а повышенная поддержка со стороны семьи прогнозировала улучшения в гликемическом контроле [93]. Обеспечение поддержки родителям

после постановки их ребенку диагноза СД является важной потребностью и может способствовать улучшению ведения диабета [94, 95].

## СТРЕСС И БОРЬБА С НИМ

Результаты проведенных исследований показали, что у детей с высоким уровнем жизненных стрессовых ситуаций отмечается тенденция к худшему гликемическому контролю [92, 96, 97]. Младшие дети ежедневно сталкиваются со стрессом, обычно связанным с друзьями и сиблингами, а их механизмы совладания включают выбор других видов деятельности и принятие на себя личной ответственности [98]. Стресс, специфический для СД, также связан с плохим контролем гликемии [28, 27]. Исследования атрибуционных и копинговых стилей показали, что дети с плохим метаболическим контролем чаще используют стиль выученной беспомощности [99], и включаются в избегание, принимают желаемое за действительное в ответ на стресс [100]. У детей с хорошим контролем гликемии отмечаются высокие уровни самоэффективности [101], и они используют активные механизмы совладания [102–106]. Лонгитюдное исследование позволяет предположить взаимосвязь между активным копингом и лучшим гликемическим контролем, а избегание связывалось с ухудшением гликемического контроля и повышением психологического стресса [103]. Плохая адаптация к стрессу также ассоциируется с плохим соблюдением режима терапии [107]. Психологическая устойчивость связана с лучшим управлением диабетом, качеством жизни и гликемическим контролем [104, 108].

Модели представлений о состоянии здоровья изучались у подростков. Результаты исследований показали, что представления о серьезности заболевания, персональной уязвимости в плане осложнений, затратах на соблюдение режима терапии и вера в эффективность лечения ассоциировались с соблюдением режима проводимой терапии и показателями контроля гликемии [109–111]. Результаты исследований также показали, что их персональные модели представлений о заболевании были связаны с психологической адаптацией и приверженностью режиму терапии: большее влияние СД ассоциировалось с повышением уровня тревоги, в то время как представление об эффективности лечения предопределяло лучшую приверженность терапии с точки зрения режима питания [112]. Персональные модели представлений о СД также показали опосредованную взаимосвязь между персональными показателями (эмоциональной стабильностью и добросовестностью) и поведением, направленным на самостоятельное ведение заболевания

[113]. Исследования рисков для здоровья при СД показали, что дети недооценивают свои собственные риски, но допускают большие риски СД у других детей [114].

Идентификация и улучшение копинговых механизмов основных опекунов (матерей) могут потенциально улучшить как результаты матерей, так и подростков [115–119]. Дети, чьи родители демонстрировали копинговые паттерны по типу переговоров, имели лучший гликемический контроль, чем дети, чьи родители были определены как избегающие или исполняющие [120].

## **КАЧЕСТВО ЖИЗНИ**

В целом дети с СД расценивают свое качество жизни, как схожее со здоровыми детьми [121]. Однако родители обычно оценивают качество жизни своих детей несколько ниже [122–124]. Мальчики обычно говорят о более высоком качестве жизни, так же как и дети с большей продолжительностью заболевания и лучшими социально-экономическими условиями [121, 125–129]. Более низкое качество жизни связано с депрессией [130], плохой обстановкой в семье и в случаях конфликтов, особенно связанных с СД [131]. Менее благоприятное качество жизни также связано с восприятием детьми СД как расстраивающего, требующего сложного лечения, приводящего к стрессам, а также со страхом гипогликемии [131, 132]. Есть подтверждения, что лучшее качество жизни ассоциируется с лучшими показателями контроля гликемии, но взаимосвязь между гликемическим контролем и качеством жизни выражена умеренно [124, 133–135]. Проспективное исследование показало, что более низкое качество жизни является предиктором последующего ухудшения гликемического контроля в результате более редкого мониторинга глюкозы [136]. Применение инсулиновой помпы, судя по всему, не оказывает негативного влияния на качество жизни [127, 137, 138] и может быть ассоциировано с повышением качества жизни. Использование непрерывного мониторинга глюкозы также, судя по всему, не оказывает негативного влияния на качество жизни [139].

## **ПСИХОЛОГИЧЕСКИЕ И ПОВЕДЕНЧЕСКИЕ ВМЕШАТЕЛЬСТВА**

Предшествующие систематические обзоры литературы показывают, что в ряде контролируемых исследований продемонстрирована эффективность психосоциальных и поведенческих вмешательств у детей и подростков с СД, хотя эти данные обладают определенными

методологическими ограничениями [3, 4, 140–142]. В большинстве подобных исследований семья включена как составная часть терапии.

Результаты этих исследований показывают, что поведенческие вмешательства на семейной основе, такие как постановка целей, самоконтроль, позитивное подкрепление, поведенческий контракт, поддержка со стороны родителей и правильно распределенные обязанности по ведению СД, улучшают приверженность режимам терапии и гликемический контроль [141, 143]. В дополнение эти вмешательства улучшают взаимоотношения между родителями и подростками [141, 144–146] и приверженность режиму терапии [146]. Недавние исследования по поведенческой системной семейной терапии со специальным вниманием к вопросам СД показали улучшение в плане семейных конфликтов и приверженности терапии [147] наряду с улучшением гликемического контроля в течение 18 мес [148]. Контролируемые исследования показали, что этот подход приводит к улучшению коммуникации между родителями и подростками и решению проблем, что, в свою очередь, связано с лучшим гликемическим контролем [149].

Принимая во внимание, каким кризисом является постановка диагноза для детей и их семей, период времени сразу после постановки диагноза представляется важным для психосоциального вмешательства. Были описаны междисциплинарные программы интервенций, и было показано, что они улучшают дальнейшие результаты [150, 151]. Психологические и образовательные программы для детей и их семей, которые стимулируют навыки решения проблем и усиливают родительскую поддержку в начале заболевания, улучшают показатели долгосрочного гликемического контроля у детей [152]. В других исследованиях, связанных с психосоциальными вмешательствами после постановки диагноза, было отмечено улучшение семейной деятельности без улучшения показателей гликемического контроля [153, 154].

Результаты проведенных исследований показали, что, когда родители позволяют детям старшего возраста и подросткам автономность в вопросах самостоятельной терапии без достаточной когнитивной и социальной зрелости детей, у детей чаще возникают проблемы с лечением СД [155]. Таким образом, основным аспектом поведенческого ведения со стороны семьи являются сохранение вовлеченности и поддержка, но без выраженного вмешательства в повседневную жизнь детей.

Вмешательства, в основе которых лежит групповая работа с акцентом на семьи, повышают вовлеченность семей без развития семейных конфликтов или негативного влияния на качество жизни, а также помогают предотвратить ухудшение гликемического контроля [156].

Психологическое и образовательное вмешательство, которое осуществляется при регулярных поликлинических визитах, улучшает показатели частоты поликлинических визитов и снижает частоту острых негативных конечных исходов, таких как гипогликемии, и уменьшает количество обращений в отделения неотложной терапии [157].

Другой подход заключается в использовании интенсивной домашней мультисистемной терапии подростков из бедных кварталов в состоянии хронического плохого метаболического контроля. Эта популяция пациентов не получила достаточного внимания в литературе. Первоначальные исследования такого подхода показывают, что у него есть потенциал улучшения конечных исходов [158]. Результаты недавнего большого исследования показали, что при таком подходе улучшались показатели частоты самоконтроля ГК, снижалась частота госпитализаций в стационар, улучшался гликемический контроль и снижались медицинские затраты [158, 160]. Более новое исследование показало снижение показателей затрат и госпитализации в этой группе риска у подростков при использовании мультисистемной терапии [161].

Групповые вмешательства со стороны сверстников также были исследованы, и было показано, что групповая поддержка со стороны сверстников и совместное решение проблем могут улучшить кратковременный гликемический контроль [162]. Тренинг групповых навыков прогнотирования улучшал гликемический контроль и качество жизни подростков на режимах интенсивной инсулинотерапии [164–165]. Управление стрессом, решение проблем и копинговые навыки при тренингах в небольших группах детей снижали уровень стресса, обусловленного СД [166, 167], улучшали социальные взаимодействия [168], мониторинг ГК и гликемический контроль [169].

Очень важно постоянно поддерживать контакт с семьями. Данные исследований показывают, что у детей с несчастными и нерегулярными визитами со стороны команды терапии СД отмечается предрасположенность к ухудшению метаболического контроля [170, 171]. Также важно отметить, что ранний подростковый возраст представляет собой время наибольшего риска при ведении СД с ухудшением приверженности терапии с течением времени [172], что может быть связано со снижением роли родителей.

Мотивационное интервьюирование является многообещающим подходом для подростков. Результаты первоначальных исследований показали улучшение гликемического контроля [173, 174]. Данные недавнего многоцентрового рандомизированного исследования показали, что мотивационное интервьюирование подростков способствовало улучшению долговременного контроля гликемии и качества

жизни [175]. В другом исследовании целевого влияния на мотивацию с индивидуальным персональным тренером было показано улучшение конечных исходов гликемии у подростков старшей, но не младшей возрастной группы [176]. В последнее время было продемонстрировано, что этот подход оказывает долгосрочное позитивное воздействие на гликемический контроль у старших подростков [177].

В нескольких недавних исследованиях рассмотрены тренинги копинговых стратегий для младших детей школьного возраста. Результаты показали, что этот подход дает определенные положительные эффекты на удовлетворенность жизнью и семейное функционирование [178]. Хотя тренинги копинговых навыков для младших детей не оказались более эффективными, чем образовательные интервенции, тем не менее результаты контролируемых исследований подтверждают использование групповых интервенций с детьми этой возрастной группы [179]. Более того, тренинг копинговых стратегий для родителей маленьких детей также оказался полезным, хотя результаты незначительно отличались от контрольной группы, которая получала образовательную поддержку [116].

В последнее время было проведено больше исследований по поведенческим интервенциям, включенным в амбулаторные посещения. Например, выяснилось, что мониторинг и обсуждение вопросов качества жизни с подростками с течением времени улучшают психосоциальное функционирование [180]. Программа, ориентированная на семью, включенная в регулярные посещения клиники, привела к улучшениям в гликемическом контроле и семейной включенности, при условии, что семья участвовала в двух сессиях или более на протяжении 12 мес [181]. В обширном рандомизированном исследовании на базе различных центров интервенция в семейное командное взаимодействие, проводимая во время плановых квартальных посещений клиники, привела к улучшению гликемического контроля у младших подростков, но результаты не были столь заметными, как у старших подростков [182, 183].

Недавно было исследовано использование Интернета для обеспечения поведенческих интервенций. Например, было продемонстрировано, что использование интернет-программы для решения проблем привело к значительным улучшениям в ведении диабета и решении проблем со стабильным гликемическим контролем [184]. Этот подход особенно важен в связи с барьерами в управлении диабетом, связанными с социальными проблемами, временными рамками и эмоциями [185]. В другом исследовании рассмотрен эффект тренинга копинговых навыков для подростков, проведенного по Интернету с образова-

тельной онлайн-интервенцией. Результаты этого рандомизированного контролируемого исследования на базе многих центров показали клиническое улучшение у молодежи в обеих группах, что подтверждает идею, что поведенческие интервенции могут эффективно проводиться с молодежью с СД1 с помощью Интернета [186].

Был проведен метаанализ исследований интервенций, способствующих соблюдению режима у молодежи с СД1, в котором было найдено 15 работ, удовлетворяющих критериям анализа [187]. Хотя результаты указывали на слабый эффект в улучшении гликемического контроля, у составных интервенций, работающих с психосоциальным и эмоциональным процессами, был более заметный эффект. В обзоре интервенций, ориентированных на семьи, было рассмотрено девять исследований и обнаружено, что такие вмешательства улучшают гликемический контроль и семейное функционирование, снижая конфликтность в семье [188].

Также результаты контролируемых исследований интервенций показали, что вмешательства, ориентированные на семью, с применением положительного подкрепления и поведенческих контрактов, тренинги навыков общения и решения проблем, обсуждение целей терапии СД и сотрудничества со стороны родителей приводили не только к лучшим показателям поведения и гликемического контроля, но также улучшали взаимоотношения в семье. Групповые тренинги для молодых людей с СД, целью которых является выработка навыков копинга и управления стрессом, также оказали положительное влияние на приверженность режиму терапии, гликемический контроль и качество жизни. Индивидуальные вмешательства с подростками показали, что мотивационное интервьюирование улучшает долговременный контроль гликемии и психосоциальные результаты. Растет количество доказательств, подтверждающих использование Интернета для осуществления поведенческих интервенций.

## КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Delamater AM. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2009 Compendium: psychological care of children and adolescents with diabetes. *Pediatr Diabetes* 2009; 10 (Suppl. 12): 175–184.

2. Silverstein J, Klingensmith G, Copeland K, et al. Care of children and adolescents with type 1 diabetes: a statement of the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2005; 28: 186–212.
3. Hampson SE, Skinner T, Hart J, et al. Behavioral interventions for adolescents with type 1 diabetes: how effective are they? *Diabetes Care* 2000; 23: 1416–1422.
4. Winkley K, Landau S, Eisler I, Ismail K. Psychological interventions to improve glycaemic control in patients with type 1 diabetes: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2006; 333: 65.
5. Laron Z, Galatzer A, Karger S. Psychological aspects of diabetes in children and adolescents. *Pediatr Adolesc Endocrinol* 1982; 10: 1–247.
6. ISPAD. Consensus Guidelines for the Management of Type 1 Diabetes Mellitus in Children and Adolescents, 2000.
7. Reynolds K, Helgeson V. Children with diabetes compared to peers: depressed? distressed? *Ann Behav Med* 2011; 42: 29–41.
8. Young V, Eiser C, Johnson B, et al. Eating problems in adolescents with type 1 diabetes: a systematic review with meta-analysis. *Diabet Med* 2013; 30: 189–198.
9. Kovacs M, Feinberg T, Paulauskas S, Finkelstein R, Pollock M, Crouse-Novak M. Initial coping responses and psychosocial characteristics of children with insulin-dependent diabetes mellitus. *J Pediatr* 1985; 106: 827–834.
10. Grey M, Cameron ME, Lipman TH, Thurber FW, et al. Psychosocial status of children with diabetes in the first 2 years after diagnosis. *Diabetes Care* 1995; 18: 1330–1336.
11. Jacobson AM, Hauser ST, Lavori P, et al. Family environment and glycemic control: a four-year prospective study of children and adolescents with insulin-dependent diabetes mellitus. *Psychosom Med* 1994; 56: 401–409.
12. Kovacs M, Ho V, Pollock MH. Criterion and predictive validity of the diagnosis of adjustment disorder: a prospective study of youths with new-onset insulin-dependent diabetes mellitus. *Am J Psychiatr* 1995; 152: 523–528.
13. Schwartz DD, Cline VD, Axelrod ME, Anderson BJ. Feasibility, acceptability, and predictive validity of a psychosocial screening program for children and youth newly diagnosed with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2011; 34: 326–331.
14. Northam EA, Anderson PJ, Werther GA, Warne GL, Adler RG, Andrewes D. Neuropsychological complications of iddm in children 2 years after disease onset. *Diabetes Care* 1998; 21: 379–384.
15. Helgeson VS, Snyder PR, Escobar O, Siminerio L, Becker D. Comparison of adolescents with and without diabetes on indices of psychosocial functioning for three years. *J Pediatr Psychol* 2007; 32: 794–806.
16. Helgeson VS, Palladino DK, Reynolds KA, Becker DJ, Escobar O, Siminerio L. Relationships and health among emerging adults with and without type 1 diabetes. *Health Psychol* 2014; in press.
17. Naar-King S, Idalski A, Ellis D, et al. Gender differences in adherence and metabolic control in urban youth with poorly controlled type 1 diabetes: the mediating role of mental health symptoms. *J Pediatr Psychol* 2006; 31: 793–802.

18. Holmes CS, Chen R, Streisand R, et al. Predictors of youth diabetes care behaviors and metabolic control: a structural equation modeling approach. *J Pediatr Psychol* 2006; 31: 770–784.
19. Hood KK, Huestis S, Maher A, Butler D, Volkening L, Laffel LMB. Depressive symptoms in children and adolescents with type 1 diabetes: association with diabetes-specific characteristics. *Diabetes Care* 2006; 29: 1389.
20. Herzer M, Hood KK. Anxiety symptoms in adolescents with type 1 diabetes: association with blood glucose monitoring and glycemic control. *J Pediatr Psychol* 2010; 35: 415–425.
21. Lawrence JM, Standiford DA, Loots B, et al. Prevalence and correlates of depressed mood among youth with diabetes: the SEARCHfor diabetes in youth study. *Pediatrics* 2006; 117: 1348–1358.
22. Kongkaew C, Jampachaisri K, Chaturongkul CA, Scholfield CN. Depression and adherence to treatment in diabetic children and adolescents: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Eur J Pediatr* 2014; 173: 203–212.
23. Hilliard ME, Herzer M, Dolan LM, Hood KK. Psychological screening in adolescents with type 1 diabetes predicts outcomes one year later. *Diabetes Res Clin Pract* 2011; 94: 39–44.
24. Hilliard ME, Wu YP, Rausch J, Dolan LM, Hood KK. Predictors of deteriorations in diabetes management and control in adolescents with type 1 diabetes. *J Adolesc Health* 2013; 52: 28–34.
25. Liss DS, Waller DA, Kennard BD, McIntire D, Capra P, Stephens J. Psychiatric illness and family support in children and adolescents with diabetic ketoacidosis: a controlled study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1998; 37: 536–544.
26. Anderson BJ, Miller JP, Auslander WF, Santiago JV. Family characteristics of diabetic adolescents: relationship to metabolic control. *Diabetes Care* 1981; 4: 586–594.
27. Malik JA, Koot HM. Explaining the adjustment of adolescents with type 1 diabetes: role of diabetes-specific and psychosocial factors. *Diabetes Care* 2009; 32: 774–779.
28. Delamater AM, Patiño-Fernandez AM, Smith KE, Bubb J. Measurement of diabetes stress in older children and adolescents with type 1 diabetes mellitus. *Pediatr Diabetes* 2013; 14: 50–56.
29. Bryden KS, Peveler RC, Stein A, Neil A, Mayou RA, Dunger DB. Clinical and psychological course of diabetes from adolescence to young adulthood: a longitudinal cohort study. *Diabetes Care* 2001; 24: 1536–1540.
30. Wysocki T, Hough BS, Ward KM, Green LB. Diabetes mellitus in the transition to adulthood: adjustment, self-care, and health status. *J Dev Behav Pediatr* 1992; 13: 194–201.
31. Colton PA, Olmsted MP, Daneman D, Rodin GM. Depression, disturbed eating behavior, and metabolic control in teenage girls with type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes* 2013; 14: 372–376.
32. Bryden KS, Neil A, Mayou RA, Peveler RC, Fairburn CG, Dunger DB. Eating habits, body weight, and insulin misuse. A longitudinal study of teenagers and young adults with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 1999; 22: 1956–1960.

33. Meltzer LJ, Bennett Johnson S, Prine JM, Banks RA, Desrosiers PM, Silverstein JH. Disordered eating, body mass, and glycemic control in adolescents with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2001; 24: 678–682.
34. Wisting L, Froisland DH, Skrivarhaug T, Dahl-Jorgensen K, Rø O. Disturbed eating behavior and omission of insulin in adolescents receiving intensified insulin treatment: a nationwide population-based study. *Diabetes Care* 2013; 36: 3382–3387.
35. Rydall AC, Rodin GM, Olmsted MP, Devenyi RG, Daneman D. Disordered eating behavior and microvascular complications in young women with insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1997; 336: 1849–1854.
36. Goebel-Fabbri AE, Fikkan J, Franko DL, Pearson K, Anderson BJ, Weinger K. Insulin restriction and associated morbidity and mortality in women with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2008; 31: 415–419.
37. Young-Hyman DL, Davis CL. Disordered eating behavior in individuals with diabetes: importance of context, evaluation, and classification. *Diabetes Care* 2010; 33: 683–689.
38. Holmes CS, Richman LC. Cognitive profiles of children with insulin-dependent diabetes. *J Dev Behav Pediatr* 1985; 6: 323–326.
39. Ryan C, Vega A, Longstreet C, Drash A. Neuropsychological changes in adolescents with insulin-dependent diabetes. *J Consult Clin Psychol* 1984; 52: 335–342.
40. Ryan C, Vega A, Drash A. Cognitive deficits in adolescents who developed diabetes early in life. *Pediatrics* 1985; 75: 921–927.
41. Rovet JF, Ehrlich RM, Hoppe M. Specific intellectual deficits in children with early onset diabetes mellitus. *Child Dev* 1988; 59: 226–234.
42. Asvold BO, Sand T, Hestad K, Bjørgeas MR. Cognitive function in type 1 diabetic adults with early exposure to severe hypoglycemia: a 16-year follow-up study. *Diabetes Care* 2010; 33: 1945–1947.
43. Perantie DC, Lim A, Wu J, et al. Effects of prior hypoglycemia and hyperglycemia on cognition in children with type 1 diabetes mellitus. *Pediatr Diabetes* 2008; 9: 87–95.
44. Patiño-Fernandez AM, Delamater AM, Applegate EB, et al. Neurocognitive functioning in preschool-age children with type 1 diabetes mellitus. *Pediatr Diabetes* 2010; 11: 424–430.
45. Holmes CS, Dunlap WP, Chen RS, Cornwell JM. Gender differences in the learning status of diabetic children. *J Consult Clin Psychol* 1992; 60: 698–704.
46. Schoenle EJ, Schoenle D, Molinari L, Largo RH. Impaired intellectual development in children with type I diabetes: association with HbA1c, age at diagnosis and sex. *Diabetologia* 2002; 45: 108–114.
47. McCarthy AM et al. Factors associated with academic achievement in children with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2003; 26: 112–117.
48. Ryan CM. Searching for the origin of brain dysfunction in diabetic children: going back to the beginning. *Pediatr Diabetes* 2008; 9: 527–530.
49. Parent KB, Wodrich DL, Hasan KS. Type 1 diabetes mellitus and school: a comparison of patients and healthy siblings. *Pediatr Diabetes* 2009; 10: 554–562.
50. Northam EA et al. Predictors of change in the neuropsychological profiles of children with type 1 diabetes 2 years after disease onset. *Diabetes Care* 1999; 22: 1438–1444.

51. Lin A et al. Neuropsychological profiles of young people with type 1 diabetes 12 yr after disease onset. *Pediatr Diabetes* 2010; 11: 235–243.
52. Naguib JM et al. Neuro-cognitive performance in children with type 1 diabetes – a meta-analysis. *J Pediatr Psychol* 2009; 34: 271–282.
53. Gaudieri PA, Chen R, Greer TF, Holmes CS. Cognitive function in children with type 1 diabetes: a meta-analysis. *Diabetes Care* 2008; 31: 1892–1897.
54. Jacquez F, Stout S, Alvarez-Salvat R, et al. Parent perspectives of diabetes management in schools. *Diabetes Educ* 2008; 34: 996–1003.
55. Wagner J, Heapy A, James A, Abbott G. Brief report: glycemic control, quality of life, and school experiences among students with diabetes. *J Pediatr Psychol* 2006; 31: 764–769.
56. Tsiouli E, Alexopoulos EC, Stefanaki C, Darviri C, Chrousos GP. Effects of diabetes-related family stress on glycemic control in young patients with type 1 diabetes: systematic review. *Can Fam Physician* 2013; 59: 143–149.
57. Miller-Johnson S, Emery RE, Marvin RS, Clarke W, Lovinger R, Martin M. Parent-child relationships and the management of insulin-dependent diabetes mellitus. *J Consult Clin Psychol* 1994; 62: 603–610.
58. La Greca AM, Auslander WF, Greco P, Spetter D, Fisher Jr. EB, Santiago JV. I get by with a little help from my family and friends: adolescents' support for diabetes care. *J Pediatr Psychol* 1995; 20: 449–476.
59. Anderson B, Ho J, Brackett J, Finkelstein D, Laffel L. Parental involvement in diabetes management tasks: relationships to blood glucose monitoring adherence and metabolic control in young adolescents with insulin-dependent diabetes mellitus. *J Pediatr* 1997; 130: 257–265.
60. Davis CL, Delamater AM, Shaw KH, et al. Parenting styles, regimen adherence, and glycemic control in 4- to 10-year-old children with diabetes. *J Pediatr Psychol* 2001; 26: 123–129.
61. Wysocki T, Iannotti R, Weissberg-Benchell J, et al. Diabetes problem solving by youths with type 1 diabetes and their caregivers: measurement, validation, and longitudinal associations with glycemic control. *J Pediatr Psychol* 2008; 33: 875–884.
62. Helgeson VS, Reynolds KA, Siminerio L, Escobar O, Becker D. Parent and adolescent distribution of responsibility for diabetes self-care: links to health outcomes. *J Pediatr Psychol* 2008; 33: 497–508.
63. Wysocki T, Nansel TR, Holmbeck GN, et al. Collaborative involvement of primary and secondary caregivers: associations with youths' diabetes outcomes. *J Pediatr Psychol* 2009; 34: 869–81.
64. Cameron FJ, Skinner TC, De Beaufort CE, et al. Are family factors universally related to metabolic outcomes in adolescents with type 1 diabetes? *Diabet Med* 2008; 25: 463–468.
65. Hilliard ME, Holmes CS, Chen R, Maher K, Robinson E, Streisand R. Disentangling the roles of parental monitoring and family conflict in adolescents' management of type 1 diabetes. *Health Psychol* 2013; 32: 388–396.
66. Sood ED, Pendley JS, Delamater AM, Rohan JM, Pulgaron ER, Drotar D. Mother–father informant discrepancies regarding diabetes management: associations

with diabetes-specific family conflict and glycemic control. *Health Psychol* 2012; 31: 571–579.

67. Rohan JM, Rausch JR, Pendley JS, et al. Identification and prediction of group-based glycemic control trajectories during the transition to adolescence. *Health Psychol* 2014; in press.

68. Shorer M, David R, Schoenberg-Taz M, Levavi-Lavi I, Phillip M, Meyerovitch J. Role of parenting style in achieving metabolic control in adolescents with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2011; 34: 1735–1737.

69. Berg CA, Schindler I, Maharajh S. Adolescents' and mothers' perceptions of the cognitive and relational functions of collaboration and adjustment in dealing with type 1 diabetes. *J Fam Psychol* 2008; 22: 865–874.

70. Orr DP, Golden MP, Myers G, Marrero DG. Characteristics of adolescents with poorly controlled diabetes referred to a tertiary care center. *Diabetes Care* 1983; 6: 170–175.

71. White K, Kolman ML, Wexler P, Polin G, Winter RJ. Unstable diabetes and unstable families: a psychosocial evaluation of diabetic children with recurrent ketoacidosis. *Pediatrics* 1984; 73: 749–755.

72. Forsander GA, Sundelin J, Persson B. Influence of the initial management regimen and family social situation on glycemic control and medical care in children with type I diabetes mellitus. *Acta Paediatr* 2000; 89: 1462–1468.

73. Overstreet S, Goins J, Chen RS, et al. Family environment and the interrelation of family structure, child behavior, and metabolic control for children with diabetes. *J Pediatr Psychol* 1995; 20: 435–447.

74. Thompson SJ, Auslander WF, White NH. Comparison of single-mother and two-parent families on metabolic control of children with diabetes. *Diabetes Care* 2001; 24: 234–238.

75. Auslander WF, Thompson S, Dreitzer D, White NH, Santiago JV. Disparity in glycemic control and adherence between african-american and Caucasian youths with diabetes: family and community contexts. *Diabetes Care* 1997; 20: 1569–1575.

76. Delamater AM, Albrecht DR, Postellon DC, Gutai JP. Racial differences in metabolic control of children and adolescents with type i diabetes mellitus. *Diabetes Care* 1991; 14: 20–25.

77. Delamater AM, Shaw KH, Applegate EB, et al. Risk for metabolic control problems in minority youth with diabetes. *Diabetes Care* 1999; 22: 700–705.

78. Gallegos-Macias AR, Macias SR, Kaufman E, Skipper B, Kalishman N. Relationship between glycemic control, ethnicity and socioeconomic status in Hispanic and white non-Hispanic youths with type 1 diabetes mellitus. *Pediatr Diabetes* 2003; 4: 19–23.

79. Petitti DB, Klingensmith GJ, Bell RA, et al. Glycemic control in youth with diabetes: the SEARCH for diabetes in youth study. *J Pediatr* 2009; 155: 668–672 e3.

80. Redondo MJ, Connor CG, Ruedy KJ, et al. Pediatric diabetes consortium type 1 diabetes new onset (NeOn) study: factors associated with HbA1c levels one year after diagnosis. *Pediatr Diabetes* 2014; 15: 294–302.

81. Cengiz E, Xing D, Wong JC, et al. Severe hypoglycemia and diabetic ketoacidosis among youth with type 1 diabetes in the T1D Exchange clinic registry. *Pediatr Diabetes* 2013; 14: 447–454.

82. Whittemore R, Jaser S, Chao A, Jang A, Grey M. Psychological experience of parents of children with type 1 diabetes: a systematic mixed-studies review. *Diabetes Educ* 2012; 38: 562–579.

83. Kovacs M, Finkelstein R, Feinberg TL, Crouse-Novak M, Paulauskas S, Pollock M. Initial psychologic responses of parents to the diagnosis of insulin dependent diabetes mellitus in their children. *Diabetes Care* 1985; 8: 568–575.

84. Landolt MA, Ribí K, Laimbacher J, Vollrath M, Gnehm HE, Sennhauser FH. Brief report: posttraumatic stress disorder in parents of children with newly diagnosed type 1 diabetes. *J Pediatr Psychol* 2002; 27: 647–652.

85. Forsander G, Persson B, Sundelin J, Berglund E, Snellman K, Hellstrom R. Metabolic control in children with insulin-dependent diabetes mellitus 5y after diagnosis. Early detection of patients at risk for poor metabolic control. *Acta Pædiatrica* 1998; 87: 857–864.

86. Barnard K, Thomas S, Royle P, Noyes K, Waugh N. Fear of hypoglycaemia in parents of young children with type 1 diabetes: a systematic review. *BMC Pediatr* 2010; 10: 50.

87. Haugstvedt A, Wentzel-Larsen T, Graue M, Søvik O, Rokne B. Fear of hypoglycaemia in mothers and fathers of children with type 1 diabetes is associated with poor glycaemic control and parental emotional distress: a population-based study. *Diabet Med* 2010; 27: 72–78.

88. Peters LW, Nawijn L, van Kesteren N. How adolescents with diabetes experience social support from friends: two qualitative studies. *Scientifica* 2014: 2014.

89. Malik JA, Koot HM. Assessing diabetes support in adolescents: factor structure of the Modified Diabetes Social Support Questionnaire (M-DSSQFamily). *Pediatr Diabetes* 2011; 12: 258–265.

90. Malik JA, Koot HM. Assessing diabetes support in adolescents: factor structure of the modified Diabetes Social Support Questionnaire (DSSQ—Friends). *Diabet Med* 2012; 29: e232–e240.

91. La Greca AM, Bearman KJ. The diabetes social support questionnaire-family version: evaluating adolescents' diabetes-specific support from family members. *J Pediatr Psychol* 2002; 27: 665–676. 92. Hains AA, Berlin KS, Davies WH, Smothers MK, Sato AF, Alemzadeh R. Attributions of adolescents with type 1 diabetes related to performing diabetes care around friends and peers: the moderating role of friend support. *J Pediatr Psychol* 2007; 32: 561–570.

93. Helgeson VS, Siminerio L, Escobar O, Becker D. Predictors of metabolic control among adolescents with diabetes: a 4-year longitudinal study. *J Pediatr Psychol* 2009; 34: 254–270.

94. Sullivan-Bolyai S, Bova C, Leung K, Trudeau A, Lee M, Gruppuso P. Social support to empower parents (STEP): an intervention for parents of young children newly diagnosed with type 1 diabetes. *Diabetes Educ* 2010; 36: 88–97.

95. Carcone AI, Ellis D, Weisz A, Naar-King S. Social support for diabetes illness management: supporting adolescents and caregivers. *J Dev Behav Pediatr* 2011; 32: 581.

96. Hanson SL, Pichert JW. Perceived stress and diabetes control in adolescents. *Health Psychol* 1986; 5: 439–452.

97. Worrall-Davies A, Holland P, Berg I, Goodyer I. The effect of adverse life events on glycaemic control in children with insulin dependent diabetes mellitus. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 1999; 8: 11–16.
98. Hema DA, Roper SO, Nehring JW, Call A, Mandleco BL, Dyches TT. Daily stressors and coping responses of children and adolescents with type 1 diabetes. *Child Care Health Dev* 2009; 35: 330–339.
99. Kuttner MJ, Delamater AM, Santiago JV. Learned helplessness in diabetic youths. *J Pediatr Psychol* 1990; 15: 581–594.
100. Delamater AM, Kurtz SM, Bubb J, White NH, Santiago JV. Stress and coping in relation to metabolic control of adolescents with type 1 diabetes. *J Dev Behav Pediatr* 1987; 8: 136–140.
101. Grossman HY, Brink S, Hauser ST. Self-efficacy in adolescent girls and boys with insulin-dependent diabetes mellitus. *Diabetes Care* 1987; 10: 324–329.
102. Graue M, Wentzel-Larsen T, Bru E, Hanestad BR, Søvik O. The coping styles of adolescents with type 1 diabetes are associated with degree of metabolic control. *Diabetes Care* 2004; 27: 1313–1317.
103. Luyckx K, Seiffge-Krenke I, Hampson SE. Glycemic control, coping, and internalizing and externalizing symptoms in adolescents with type 1 diabetes a cross-lagged longitudinal approach. *Diabetes Care* 2010; 33: 1424–1429.
104. Yi-Frazier JP, Yaptangco M, Semana S, et al. The association of personal resilience with stress, coping, and diabetes outcomes in adolescents with type 1 diabetes: Variable- and person-focused approaches. *J Health Psychol* 2014: in press.
105. Van Bussel A, Nieuwesteeg A, Janssen E. Goal disturbance and coping in children with type I diabetes mellitus: relationships with health-related quality of life and A1C. *Can J Diabetes* 2013; 37: 169–174.
106. Skočić M, Rudan V, Brajković L, Marčinko D. Relationship among psychopathological dimensions, coping mechanisms, and glycemic control in a Croatian sample of adolescents with diabetes mellitus type 1. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2010; 19: 525–533.
107. Hanson CL, Cigrang JA, Harris MA, Carle DL, Relyea G, Burghen GA. Coping styles in youths with insulin-dependent diabetes mellitus. *J Consult Clin Psychol* 1989; 57: 644–651.
108. Jaser S, White L. Coping and resilience in adolescents with type 1 diabetes. *Child Care Health Dev* 2011; 37: 335–342.
109. Bond GG, Aiken LS, Somerville SC. The health belief model and adolescents with insulin-dependent diabetes mellitus. *Health Psychol* 1992; 11: 190–198.
110. Brownlee-Duffeck M, Peterson L, Simonds JF, Goldstein D, Kilo C, Hoette S. The role of health beliefs in the regimen adherence and metabolic control of adolescents and adults with diabetes mellitus. *J Consult Clin Psychol* 1987; 55: 139–144.
111. Palardy N, Greening L, Ott J, Holderby A, Atchison J. Adolescents' health attitudes and adherence to treatment for insulin-dependent diabetes mellitus. *J Dev Behav Pediatr* 1998; 19: 31–37.
112. Skinner TC, Hampson SE. Personal models of diabetes in relation to self-care, well-being, and glycemic control: a prospective study in adolescence. *Diabetes Care* 2001; 24: 828–833.

113. Skinner TC, Hampson SE, Fife-Schaw C. Personality, personal model beliefs, and self-care in adolescents and young adults with type 1 diabetes. *Health Psychol* 2002; 21: 61–70.

114. Patino AM, Sanchez J, Eidson M, Delamater AM. Health beliefs and regimen adherence in minority adolescents with type 1 diabetes. *J Pediatr Psychol* 2005; 30: 503–512.

115. Grey M. Coping and psychosocial adjustment in mothers of young children with type 1 diabetes. *J Assoc Care Child Health* 2009; 38: 91–106.

116. Grey M, Jaser S, Whittemore R, Jeon S, Lindemann E. Coping skills training for parents of children with type 1 diabetes: 12-month outcomes. *Nurs Res* 2011; 60: 173.

117. Jaser SS, Linsky R, Grey M. Coping and psychological distress in mothers of adolescents with type 1 diabetes. *Matern Child Health J* 2014; 18: 101–108.

118. Pisula E, Czaplinska C. Coping with stress in adolescents with type 1 diabetes and their mothers. *Eur J Med Res* 2010; 15: 115–119.

119. Streisand R, Mackey ER, Herge W. Associations of parent coping, stress, and well-being in mothers of children with diabetes: examination of data from a national sample. *Matern Child Health J* 2010; 14: 612–617.

120. Korner A, Wurz J, Brosseau DC, Braehler E, Kapellen T, Kiess W. Parental dyadic coping in families of children and adolescents with type 1 diabetes. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2013; 26: 867–875.

121. Nieuwesteeg A, Pouwer F, van der Kamp R, van Bakel H, Aanstoot HJ, Hartman E. Quality of life of children with type 1 diabetes: a systematic review. *Curr Diabetes Rev* 2012; 8: 434–443.

122. Varni JW, Burwinkle TM, Jacobs JR, Gottschalk M, Kaufman F, Jones KL. The PedsQL™ in type 1 and type 2 diabetes: reliability and validity of the Pediatric Quality of Life Inventory™ generic core scales and type 1 diabetes module. *Diabetes Care* 2003; 26: 631–637.

123. Upton P, Eiser C, Cheung I, et al. Measurement properties of the UK-English version of the Pediatric Quality of Life Inventory™ 4.0 (PedsQL™) generic core scales. *Health Qual Life Outcomes* 2005; 3: 22.

124. Hesketh KD, Wake MA, Cameron FJ. Health-related quality of life and metabolic control in children with type 1 diabetes: a prospective cohort study. *Diabetes Care* 2004; 27: 415–420.

125. Wake M, Hesketh K, Cameron F. The Child Health Questionnaire in children with diabetes: cross-sectional survey of parent and adolescent-reported functional health status. *Diabet Med* 2000; 17: 700–707.

126. Hassan K, Loar R, Anderson BJ, Heptulla RA. The role of socioeconomic status, depression, quality of life, and glycemic control in type 1 diabetes mellitus. *J Pediatr* 2006; 149: 526–531.

127. Frøisland DH, Graue M, Markestad T, Skriverhaug T, Wentzel-Larsen T, Dahl-Jørgensen K. Health-related quality of life among Norwegian children and adolescents with type 1 diabetes on intensive insulin treatment: a population-based study. *Acta Paediatr* 2013; 102: 889–895.

128. Hilliard ME, Lawrence JM, Modi AC, et al. Identification of minimal clinically important difference scores of the PedsQL in children, adolescents, and young adults with type 1 and type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2013; 36: 1891–1897.

129. Sand P, Kljajić M, Schaller J, Forsander G. The reliability of the health related quality of life questionnaire PedsQL 3.0 Diabetes Module™ for Swedish children with type 1 diabetes. *Acta Paediatr* 2012; 101: e344–e349.

130. Lawrence JM, Yi-Frazier JP, Black MH, et al. Demographic and clinical correlates of diabetes-related quality of life among youth with type 1 diabetes. *J Pediatr* 2012; 161: 201–207 e2.

131. Laffel LMB, Connell A, Vangsness L, Goebel-Fabbri A, Mansfield A, Anderson BJ. General quality of life in youth with type 1 diabetes relationship to patient management and diabetes-specific family conflict. *Diabetes Care* 2003; 26: 3067–3073.

132. Johnson SR, Cooper MN, Davis EA, Jones TW. Hypoglycaemia, fear of hypoglycaemia and quality of life in children with type 1 diabetes and their parents. *Diabet Med* 2013; 30: 1126–1131.

133. Grey M, Boland EA, Yu C, Sullivan-Bolyai S, Tamborlane WV. Personal and family factors associated with quality of life in adolescents with diabetes. *Diabetes Care* 1998; 21: 909–914.

134. Guttman-Bauman I, Flaherty BP, Strugger M, McEvoy RC. Metabolic control and quality-of-life self-assessment in adolescents with IDDM. *Diabetes Care* 1998; 21: 915–918.

135. Hoey H, Aanstoot HJ, Chiarelli F, et al. Good metabolic control is associated with better quality of life in 2,101 adolescents with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2001; 24: 1923–1928.

136. Hilliard ME, Mann KA, Peugh JL, Hood KK. How poorer quality of life in adolescence predicts subsequent type 1 diabetes management and control. *Patient Educ Couns* 2013; 91: 120–125.

137. Wagner VM, Müller-Godeffroy E, Sengbusch S, Häger S, Thyen U. Age, metabolic control and type of insulin regimen influences health-related quality of life in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus. *Eur J Pediatr* 2005; 164: 491–496.

138. Valenzuela JM, Patino AM, McCullough J, et al. Insulin pump therapy and health-related quality of life in children and adolescents with type 1 diabetes. *J Pediatr Psychol* 2006; 31: 650–660.

139. Juvenile Diabetes Research Foundation Continuous Glucose Monitoring Study Group, Beck RW, Lawrence JM, et al. Quality-of-life measures in children and adults with type 1 diabetes: juvenile diabetes research foundation continuous glucose monitoring randomized trial. *Diabetes Care* 2010; 33: 2175–2177.

140. Hampson SE, Skinner TC, Hart J, et al. Effects of educational and psychosocial interventions for adolescents with diabetes mellitus: a systematic review. *Health Technol Assess* 2001; 5: 1–79.

141. Murphy HR, Rayman G, Skinner TC. Psychoeducational interventions for children and young people with type 1 diabetes. *Diabet Med* 2006; 23: 935–43.

142. Delamater AM, Jacobson AM, Anderson B, et al. Psychosocial therapies in diabetes: report of the psychosocial therapies working group. *Diabetes Care* 2001; 24: 1286–1292.

143. Anderson BJ, Brackett J, Ho J, Laffel LM. An office-based intervention to maintain parent-adolescent teamwork in diabetes management. Impact on parent

involvement, family conflict, and subsequent glycemic control. *Diabetes Care* 1999; 22: 713–721.

144. Wysocki T, Miller KM, Greco P, et al. Behavior therapy for families of adolescents with diabetes: Effects on directly observed family interactions. *Behav Ther* 1999; 30: 507–525.

145. Wysocki T, Harris MA, Greco P, et al. Randomized, controlled trial of behavior therapy for families of adolescents with insulin-dependent diabetes mellitus. *J Pediatr Psychol* 2000; 25: 23–33.

146. Wysocki T, Greco P, Harris MA, Bubb J, White NH. Behavior therapy for families of adolescents with diabetes: maintenance of treatment effects. *Diabetes Care* 2001; 24: 441–446.

147. Wysocki T, Harris MA, Buckloh LM, et al. Effects of behavioral family systems therapy for diabetes on adolescents' family relationships, treatment adherence, and metabolic control. *J Pediatr Psychol* 2006; 31: 928–938.

148. Wysocki T, Harris MA, Buckloh LM, et al. Randomized trial of behavioral family systems therapy for diabetes: maintenance of effects on diabetes outcomes in adolescents. *Diabetes Care* 2007; 30: 555–560.

149. Wysocki T, Harris MA, Buckloh LM, et al. Randomized, controlled trial of behavioral family systems therapy for diabetes: maintenance and generalization of effects on parent-adolescent communication. *Behav Ther* 2008; 39: 33–46.

150. Laron Z, Galatzer A, Amir S, Gil R, Karp M, Mimouni M. A multidisciplinary, comprehensive, ambulatory treatment scheme for diabetes mellitus in children. *Diabetes Care* 1979; 2: 342–348.

151. Galatzer A, Amir S, Gil R, Karp M, Laron Z. Crisis intervention program in newly diagnosed diabetic children. *Diabetes Care* 1982; 5: 414–419.

152. Delamater AM, Bubb J, Davis SG, et al. Randomized prospective study of self-management training with newly diagnosed diabetic children. *Diabetes Care* 1990; 13: 492–498.

153. Sundelin J, Forsander G, Mattson SE. Family-oriented support at the onset of diabetes mellitus: a comparison of two group conditions during 2 years following diagnosis. *Acta Paediatr* 1996; 85: 49–55.

154. Sullivan Bolyai S, Grey M, Deatrick J, Gruppuso P, Giraitis P, Tamboriane W. Helping other mothers effectively work at raising young children with type 1 diabetes. *Diabetes Educ* 2004; 30: 476–84.

155. Wysocki T, Taylor A, Hough BS, Linscheid TR, Yeates KO, Nagueri JA. Deviation from developmentally appropriate self-care autonomy: association with diabetes outcomes. *Diabetes Care* 1996; 19: 119–125.

156. Laffel LMB, Vangsness L, Connell A, Goebel-Fabbri A, Butler D, Anderson B. Impact of ambulatory, family-focused teamwork intervention on glycemic control in youth with type 1 diabetes. *J Pediatr* 2003; 142: 409–416.

157. Svoren BM, Bulter B, Levine B-S, Anderson BJ, Laffel LMB. Reducing acute adverse outcomes in youths with type 1 diabetes: a randomized. *Control Trial Pediatr* 2003; 112: 914–922.

158. Harris MA, Mertlich D. Piloting home-based behavioral family systems therapy for adolescents with poorly controlled diabetes. *Child Health Care* 2003; 32: 65–79.

159. Ellis DA, Frey MA, Naar-King S, Templin T, Cunningham PB, Cakan N. Use of Multisystemic therapy to improve regimen adherence among adolescents with type 1 diabetes in chronic poor metabolic control: a randomized controlled trial. *Diabetes Care* 2005; 28: 1604–1610.
160. Ellis DA, Naar-King S, Frey M, Templin T, Rowland M, Cakan N. Multisystemic treatment of poorly controlled type 1 diabetes: effects on medical resource utilization. *J Pediatr Psychol* 2005; 30: 656–666.
161. Ellis DA, Naar-King S, Templin T, et al. Multisystemic therapy for adolescents with poorly controlled type 1 diabetes: reduced diabetic ketoacidosis admissions and related costs over 24 months. *Diabetes Care* 2008; 31: 1746–1747.
162. Anderson BJ, Wolf FM, Burkhart MT, Cornell RG, Bacon GE. Effects of peer-group intervention on metabolic control of adolescents with iddm: randomized outpatient study. *Diabetes Care* 1989; 12: 179–183.
163. Boland EA, Grey M, Oesterle A, Fredrickson L, Tamborlane WV. Continuous subcutaneous insulin infusion. A new way to lower risk of severe hypoglycemia, improvemetabolic control, and enhance coping in adolescents with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 1999; 22: 1779–1784.
164. Grey M, Boland EA, Davidson M, Yu C, Sullivan-Bolyai S, Tamborlane WV. Short-term effects of coping skills training as adjunct to intensive therapy in adolescents. *Diabetes Care* 1998; 21: 902–908.
165. Grey M, Boland EA, Davidson M, Li J, Tamborlane WV. Coping skills training for youth with diabetes mellitus has long-lasting effects on metabolic control and quality of life. *J Pediatr* 2000; 137: 107–113.
166. Boardway RH, Delamater AM, Tomakowsky J, Gutai J. Stress management training for adolescents with diabetes. *J Pediatr Psychol* 1993; 18: 29–45.
167. Hains AA, Davies W, Parton E, Totka J, Amoroso-Camarata J. A stress management intervention for adolescents with type i diabetes. *Diabetes Educ* 2000; 26: 417–424.
168. Méndez FJ, Beléndez M. Effects of a behavioral intervention on treatment adherence and stress management in adolescents with IDDM. *Diabetes Care* 1997; 20: 1370–1375.
169. Cook S, Herold K, Edidin DV, Briars R. Increasing problem solving in adolescents with type 1 diabetes: the choices diabetes program. *Diabetes Educ* 2002; 28: 115–124.
170. Jacobson AM, Hauser ST, Willet J, Wolfsdorf JI, Herman L. Consequences of irregular versus continuous medical follow-up in children and adolescents with insulin-dependent diabetes mellitus. *J Pediatr* 1997; 131: 727–733.
171. Kaufman FR, Halvorson M, Carpenter S. Association between diabetes control and visits to a multidisciplinary pediatric diabetes clinic. *Pediatrics* 1999; 103: 948–951.
172. Johnson SB, Kelly M, Henretta JC, Cunningham WR, Tomer A, Silverstein JA. A longitudinal analysis of adherence and health status in childhood diabetes. *JPediatr Psychol* 1992; 17: 537–553.
173. Viner RM, Christie D, Taylor V, Hey S. Motivational/solution-focused intervention improves HbA1c in adolescents with type 1 diabetes: a pilot study. *Diabet Med* 2003; 20: 739–742.

174. Channon S, Smith VJ, Gregory JW. A pilot study of motivational interviewing in adolescents with diabetes. *Arch Dis Child* 2003; 88: 680–683.
175. Channon SJ, Huws-Thomas M, Rollnick S, et al. A multicenter randomized controlled trial of motivational interviewing in teenagers with diabetes. *Diabetes Care* 2007; 30: 1390–1395.
176. Nansel TR, Iannotti RJ, Simons-Morton BG, et al. Diabetes personal trainer outcomes: short-term and 1-year outcomes of a diabetes personal trainer intervention among youth with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2007; 30: 2471–7.
177. Nansel TR, Iannotti RJ, Simons-Morton BG, Plotnich LP, Clark LM, Zeitzoff L. Long-term maintenance of treatment outcomes: diabetes personal trainer intervention for youth with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2009; 32: 807–809.
178. Ambrosino JM, Fennie K, Whittemore R, Jaser S, Dowd MF, Grey M. Short-term effects of coping skills training in school-age children with type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes* 2008; 9: 74–82.
179. Grey M, Whittemore R, Jaser S, et al. Effects of coping skills training in school-age children with type 1 diabetes. *Res Nurs Health* 2009; 32: 405–418.
180. De Wit M, Delemarre-Van de Waal HA, Pouwer F, Gemke RJJ, Snoek FJ. Monitoring and discussing health-related quality of life in adolescents with type 1 diabetes improve psychosocial well-being: a randomized controlled trial. *Diabetes Care* 2008; 31: 1521–1526.
181. Murphy HR, Wadham C, Rayman G, Skinner TC. Approaches to integrating paediatric diabetes care and structured education: experiences from the Families, Adolescents, and Children's Teamwork Study (FACTS). *Diabet Med* 2007; 24: 1261–1268.
182. Nansel TR, Anderson BJ, Laffel LMB, et al. A multisite trial of a clinic-integrated intervention for promoting family management of pediatric type 1 diabetes: feasibility and design. *Pediatr Diabetes* 2009; 10: 105–115.
183. Nansel TR, Iannotti RJ, Liu A. Clinic-integrated behavioral intervention for families of youth with type 1 diabetes: randomized clinical trial. *Pediatrics* 2012; 129: e866–e873.
184. Mulvaney SA, Rothman RL, Wallston KA, Lybarger C, Dietrich MS. An internet-based program to improve self-management in adolescents with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2010; 33: 602–604.
185. Mulvaney SA, Rothman RL, Osborn CY, Lybarger C, Dietrich S, Wallston KA. Self-management problem solving for adolescents with type 1 diabetes: Intervention processes associated with an Internet program. *Patient Educ Couns* 2011; 85: 140–142.
186. Grey M, Whittemore R, Jeon S, Murphy K, Faulkner MS, Delamater A. Internet psychoeducation programs improve outcomes in for youth with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2013; 36: 2475–2482.
187. Hood KK, Rohan JM, Peterson CM, Drotar D. Interventions with adherence-promoting components in pediatric type 1 diabetes: meta-analysis of their impact on glycemic control. *Diabetes Care* 2010; 33: 1658–1664.
188. McBroom LA, Enriquez M. Review of familycentered interventions to enhance the health outcomes of children with type 1 diabetes. *Diabetes Educ* 2009; 35: 428–438.

## **САХАРНЫЙ ДИАБЕТ В ПОДРОСТКОВОМ ВОЗРАСТЕ**

---

Cameron F.J., Amin R., de Beaufort C., Codner E., Acerini C.L. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines – 2014: Сахарный диабет в подростковом возрасте. Педиатрический диабет 2014: 15 (Suppl. 20): 245–256.

**Fergus J Cameron<sup>a</sup>, Rakesh Amin<sup>b</sup>, Carine de Beaufort<sup>c</sup>, Ethel Codner<sup>d</sup> and Carlo L Acerini<sup>e</sup>**

<sup>a</sup>Royal Children's Hospital, Murdoch Children's Research Institute, University of Melbourne, Melbourne, Australia; <sup>b</sup>University College London, Institute of Child Health, London, UK; <sup>c</sup>Clinique Pédiatrique, Centre Hospitalier de Luxembourg, Luxembourg, Luxembourg; <sup>d</sup>Institute of Maternal and Child Research, School of Medicine, University of Chile, Santiago, Chile and <sup>e</sup>Department of Paediatrics, University of Cambridge, Cambridge, UK

Ключевые слова: подростковый возраст – клинический – консенсус – руководство

Corresponding author: Fergus Cameron,  
Royal Children's Hospital, Murdoch Children's Research  
Institute,  
University of Melbourne,  
Melbourne,  
Australia.  
Tel: +61 3 9345 5951;  
fax: +61 3 9345 4751;  
e-mail: fergus.cameron@rch.org.au

Редакторы «Консенсуса ISPAD по клинической практике» 2014 г. (ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2014 Compendium): Carlo Acerini, Carine de Beaufort, Maria Craig, David Maahs, Ragnar Hanas.

Эта статья – глава из «Консенсуса ISPAD по клинической практике» 2014 г. Полный текст «Консенсуса...» можно бесплатно скачать на сайте: [www.ispad.org](http://www.ispad.org). Система уровней достоверности доказательств идентична системе, используемой Американской диабетологической ассоциацией. См. стр. 3 в *Pediatric Diabetes* 2014; 15 (Suppl. 20): 1–3.

## ОСНОВНЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ И РЕКОМЕНДАЦИИ

- Подростковый период — переходная фаза развития между детством и взрослой жизнью.
- Лечение и эмоциональные потребности отличаются от потребностей маленьких детей или взрослых.
- Важно понимать психосоциальные и физиологические аспекты развития в подростковом возрасте, и то, что хронические состояния могут препятствовать процессу получения жизненного опыта (E).
- У многих подростков отмечается ухудшение метаболического контроля, часто связанное со следующими факторами:
  - эндокринными изменениями, связанными с пубертатным периодом и приводящими к увеличению инсулинорезистентности (B);
  - плохой приверженностью соблюдению терапии (C);
  - нарушениями пищевого поведения (C);
  - рискованным поведением (C, E).
- Наблюдается повышение массы тела, особенно у девушек (C, E), что приводит к нерегулярному введению инсулина для снижения массы тела (C).
- Необходимо развивать навыки общения, чтобы облегчать преподавание и обучение, и понимать потребность в секретности и конфиденциальности, существующих у этой возрастной группы (E).
- На данный момент показано, что психолого-педагогические интервенции оказывают некоторое влияние на психологические результаты, но не воздействуют на гликемический контроль (B, C).
- Недавнее рандомизированное контролируемое исследование мотивационного интервью показало, что оно не оказывает положительного воздействия ни на психологические показатели, ни на гликемический контроль (A).
- Развитие доверительных и мотивирующих отношений между медицинскими работниками и пациентами-подростками и их поддержание может приводить к улучшению самостоятельного лечения (C, D).
- Сохранение родительской поддержки и включенности на протяжении всего подросткового возраста связано с улучшением результатов (C, E).
- Определение потребности в специальной психологической помощи может быть полезным, ее можно выявить специальными инструментами скрининга (E).

- Рекомендуется предложение разнообразных образовательных возможностей, используя стратегии оптимизации самостоятельно-го лечения, включая открытую дискуссию, разрешение проблем, постановку целей и использование современных технологий (В, Е).
- Следует предоставлять обучение и рекомендации по ряду вопросов заботы о здоровье, включающих работу, вождение, алкоголь, наркотики, сексуальное здоровье, контрацепцию, учитывая культурное и религиозное происхождение пациента (Е).
- На рабочем месте не должно быть дискриминации и стигматизации по отношению к людям с СД (Е).
- Проводят регулярный скрининг на осложнения СД (Е).
- Поддерживают понимание необходимости и преимуществ улучшения метаболического контроля (Е).
- Следует научиться распознавать признаки психических проблем со здоровьем (депрессии, нарушения пищевого поведения, использование запрещенных препаратов и т.д.) и возникающую иногда необходимость в лечении у психиатра (Е).
- Необходимо осознать, что у подростков бывают различные представления о том, в каком возрасте они должны переходить на лечение в службе для молодых взрослых с СД (С, Е).
- Следует обеспечить запланированный, скоординированный переход к взрослому лечению в наиболее подходящее время (Е).

Подростковый период — переходная фаза развития между детством и взрослой жизнью, которая включает биологические и психосоциальные изменения, свойственные пубертату. Он привносит уникальные сложности в жизнь людей с СД, их семей и специалистов по лечению СД [1, 2]. Несмотря на то что большинство подростков хорошо адаптируются к различным изменениям пубертатного периода, необходимо отметить, что их лечение и эмоциональные потребности отличаются от потребностей маленьких детей или взрослых. В подростковом возрасте начинается период формирования независимого взрослого, и это может приводить как к успеху, так и к неудачам и ошибкам.

В контексте СД1 у многих подростков отмечается ухудшение метаболического контроля [3–6], часто связанное с нерегулярным питанием и уровнем физической активности [7, 8], плохой приверженностью терапии [9–12], рискованным поведением [1, 2, 13, 14], нарушениями пищевого поведения [15–20] и эндокринными изменениями, ассоциированными с пубертатным периодом и приводящими к увеличению инсулинорезистентности [21].

Изменения телосложения, в частности увеличение массы тела у лиц женского пола [3, 5, 22–25], могут быть нежелательным побочным

эффектом СД, иногда связанным с изменением скорости полового созревания [25, 26], и это может привести к нерегулярному введению инсулина для снижения массы тела [12, 16, 18]. Именно поэтому рекомендуется [1, 2, 27–32], чтобы специалисты по медицинской помощи подросткам с СД обладали информацией по следующим вопросам.

- Понимание психосоциальных и психологических аспектов развития в подростковом периоде [1, 2]. Это включает понимание необходимости перехода подростков (в возрасте около 10 лет и старше) от конкретного мышления с ограниченной абстрактной способностью понимания временных перспектив или последствий своих поступков к взрослому когнитивному мышлению с более реалистическим пониманием будущего, которое должно завершиться в тот или иной момент в позднем подростковом периоде [33].
- Осознание того, что хронические заболевания могут препятствовать процессу получения жизненного опыта у некоторых подростков, в то время как другие преднамеренно ведут себя рискованно, в частности, в связи с ведением СД.
- Развитие навыков общения [например, доверие, авторитет (не авторитарность), правильное планирование времени, открытая постановка вопросов, ориентирование на интересы пациента, отслеживание невербальных запросов и конфиденциальность].
- Понимание того, что удовлетворение потребностей, связанных с развитием подростков, может иметь такое же большое значение для качества жизни молодых людей, как и специфическое лечение СД [34, 35].
- Понимание влияния интенсивности изменяющейся социальной среды на поведение. У подростков есть большая потребность соответствовать и быть принятым вне семейного круга и, что наиболее важно, в среде сверстников.
- Понимание растущих различий в образе жизни и изменяющиеся потребности подростков. Исследование различных стилей жизни является частью развития личности и включает экспериментирование во многих областях, особенно в компании сверстников.
- Определение составляющих компонентов медицинской помощи, уникальных для подростков.
- Обеспечение плавного перехода от педиатрической медицинской помощи к медицинской помощи взрослым в наиболее подходящее время [35].

Недавно был проведен обзор взвешенной доказательной основы в поддержку этих рекомендаций в руководствах Австралийской педиатрической эндокринной группы (*the Australian Paediatric Endocrine*

Group) [30] и Британского национального института качества медицинской помощи (*UK National Institute of Clinical Excellence, NICE*) [32].

## **ВЫЯВЛЕНИЕ КОМПОНЕНТОВ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ, УНИКАЛЬНЫХ ДЛЯ ПОДРОСТКОВ**

Оптимальная медицинская помощь для подростков с СД не была предметом пристальных научных исследований, поэтому их результаты противоречивы. При обширном обзоре психолого-педагогических вмешательств был сделан вывод, что они могут привести к лучшим психологическим результатам, но не к улучшению показателей гликемического контроля, хотя методологическое качество большинства исследований было не выше среднего [36, 37]. Недавнее тщательно составленное рандомизированное контролируемое исследование мотивационного интервьюирования посредством тренингов для команд работы с диабетом в педиатрической популяции показало отсутствие заметных улучшений как при психосоциальных измерениях, так и в уровнях HbA1c [38].

Предлагаемые стратегии оказания помощи могут включать следующее.

- Развитие доверительных отношений между подростком и ГТСД, включая знакомство с персоналом и непрерывность ухода [1, 30, 39]. Подростки сообщают о лучших показателях самостоятельной терапии при мотивации со стороны группы специалистов по ведению СД [1, 40].
- Помощь подростку в определении приоритетов и постановке небольших достигаемых целей, особенно если есть конфликт между потребностями в ведении СД и социальным развитием подростка и его взаимодействием со сверстниками.
- Обеспечение хорошо спланированного обучения, для того чтобы помочь в понимании физиологических изменений пубертатного периода, их влияния на дозы инсулина, сложностей при контроле массы тела и регулировании диеты.
- Организация регулярного скрининга на ранние симптомы осложнений, для того чтобы содействовать практическому пониманию доступных возможностей и быстрых, долгосрочных и индивидуальных преимуществ улучшенного метаболического контроля [35, 41].
- Понимание развития зрелости подростка, укрепление в нем чувства уверенности в своих силах и своей самоэффективности, таким образом, не позволяя консультированию быть сфокуси-

- рованным преимущественно на подростке, а сохраняя доверие и поддержку со стороны родителей [42].
- Помощь подростку и родителям в формировании отношений с новым уровнем вовлечения родителей в задачи лечения СД [35]. Развитие независимости лучше осуществлять постепенно.
  - Помощь родителям с учетом изменений их роли от полной ответственности за ребенка до постепенного перехода к совместному с подростком ведению заболевания. Такие изменения должны быть медленными и постепенными, поскольку постоянство ежедневной родительской заботы является важным фактором, обуславливающим улучшение клинических результатов. Эти рекомендации основываются на том, что помощь родителей и их участие в течение подросткового периода ассоциируются с лучшими конечными исходами (С, Е) [1, 42–48].
  - Выявление и советы по наиболее предпочтительным и успешным воспитательным подходам по сравнению с другими (табл. 17.1) [49].

Таблица 17.1

**Стили воспитания по L. Steinberg [40] и свободная интерпретация  
K. Berg-Kelly (2007) [41]**

	<b>Требовательный, стимулирующий</b>	<b>Нетребовательный, не стимулирующий</b>
Эмпатический	Авторитетный	Латентно разрешающий
Неэмпатический	Авторитарный	Незаинтересованный
Холодное отношение	Жесткий (ригидный)	Игнорирующий, равнодушный

Авторитетные родители предъявляют требования, соответствующие возрасту, с учетом взросления и потребностей роста, давая подробные объяснения причин запретов на определенные виды поведения и достигая согласия со стратегией поведения вместе с подростком в процессе уважительного диалога. Авторитетные родители, тем не менее, не будут вести торг по поводу серьезных аспектов, и у них есть четкие цели на длительный период времени. Авторитетным родителям часто не требуется оказывать большую поддержку, но требуется предоставление медицинской информации.

Авторитарные, жесткие родители отдают приказы, ставят свои амбиции на первое место и не рассматривают потребности и чувства ребенка. Жестким и строгим семьям может потребоваться поддержка для развития более адекватного стиля воспитания индивидуально или в группе.

Либеральные, разрешающие родители глубоко понимают детей и слишком беспокоятся о них, чрезмерно идентифицируют себя с интересами своих детей и не хотят обидеть их, вступая в конфликт по поводу ежедневных бытовых вопросов.

У игнорирующих, равнодушных родителей могут быть серьезные психические нарушения, которые приводят к тому, что они не понимают и не помогают своим детям. Невнимательные родители требуют внимательного социального наблюдения для поиска корней таких нарушений.

- Включение в рассмотрение индекса вероятности психических проблем, таких как депрессия, нарушения пищевого поведения, «диабетическое выгорание», применение запрещенных препаратов, замедленность психических процессов, синдром дефицита внимания и гиперактивности и неблагоприятная или жестокая семейная ситуация. Идентификация необходимости и эффективности применения специализированного психологического консультирования в некоторых ситуациях [50]. Техника HEADS (акроним: *Home, Education, Activities during spare time, Drugs and Sexual activities* — «дом, образование, активность в свободное время, препараты и сексуальная активность») полезна при скрининге на наличие психосоциальных проблем, которые могут быть тесно связаны с самостоятельным управлением диабетом [51].
- Обеспечение обучения с использованием стратегий, которые позволяют добиться оптимального отношения к здоровью (см. главы руководства по психологическим аспектам и обучению). Хотя имеются последовательные подтверждения, что знание *per se* предопределяет лучший уровень самолечения и контроля, эта взаимосвязь в подростковом периоде достаточно слабая [1]. Таким образом, необходимо, чтобы подросткам предоставлялась информация о СД и его лечении, но предоставление информации в виде традиционного обучения может быть недостаточно для обеспечения оптимальной охраны здоровья.
- Стимулирование подростка к совместному с родителями и группой специалистов по лечению СД участию в принятии решений о ведении болезни.
- Предоставление подростку возможности учиться на ошибках без морального ущерба для самого пациента.
- Предложение разнообразных образовательных возможностей, включая открытую, ориентированную на интересы подростка дискуссию и сотрудничество [52], обсуждение вопросов о качестве жизни, связанных со здоровьем [53], разрешение проблем, поста-

новку целей [50, 54], предоставление аудио-, видео- и текстовых материалов, разработанных с учетом возраста [55], использование Интернета, вовлечение сверстников и групповое обучение.

- Фасилитация встреч со сверстниками с диабетом, чтобы получить совет, обдумать, поделиться опытом и снизить чувство изоляции [56].

## **СУБОПТИМАЛЬНЫЙ МЕТАБОЛИЧЕСКИЙ КОНТРОЛЬ**

Исследование DCCN по контролю и осложнениям диабета безоговорочно показало, что интенсивная инсулинотерапия снижает риск продолжительных сосудистых осложнений в значительной степени в результате улучшения уровней HbA<sub>1c</sub>, а также что лучший метаболический контроль в первые годы диабета также важен для снижения этого риска [57, 58]. Обычно метаболический контроль ухудшается в пубертатном периоде, отчасти в результате физиологических факторов. Тем не менее группа по оказанию медицинской помощи должна также учитывать следующее.

- Общение со сверстниками имеет для большинства подростков первостепенное значение, и это часто мешает оптимальному ведению СД.
- У подростков с СД такие же потребности в исследовании жизни, как и у других молодых людей, но результаты исследований показали, что многие из них более подвержены стремлению любой ценой соответствовать нормам своих сверстников [34, 35].
- Результаты исследования показывают, что подростки с хроническими заболеваниями более склонны к поведению, связанному с риском для здоровья [14, 59].
- Подростки с СД могут выбрать не требующий усилий, не рискованный метаболический контроль, поддерживая концентрацию глюкозы на уровне, не допускающем риска гипо- или гипергликемии/кетонемии и, таким образом, не позволяя сахарному диабету влиять на их повседневную жизнь.
- Некоторые подростки, особенно девушки, могут изменять дозы инсулина или способ питания таким образом, чтобы снизить скорость набора массы тела, что непременно приводит к ухудшению метаболического контроля и повышению риска сосудистых осложнений [13].
- Может быть полезно обсудить с подростком вопрос затрат и выгоды, чтобы помочь ему в понимании кратковременной и долговременной цены определенного поведения наряду с потенциальными преимуществами.

## ТЯЖЕЛАЯ ГИПОГЛИКЕМИЯ

Тяжелые гипогликемии могут отмечаться в подростковый период из-за плохого метаболического контроля, который ухудшается вследствие неустойчивого образа жизни и рискованного поведения. В дополнение к непосредственному влиянию на нейрокогнитивные функции существуют доказательства, указывающие на значительную связь между тяжелой гипогликемией и преклиническим атеросклерозом, а также острыми и хроническими сердечно-сосудистыми проблемами в более позднем возрасте [60, 61]. Это имеет значение в контексте интенсивной инсулинотерапии, которая может повышать риск тяжелой гипогликемии [62], хотя существуют новые, обнадеживающие доказательства, что частота гипогликемии может быть снижена при использовании современных видов терапии [63] и пристальном внимании к подробному обучению [64–66].

Специфические проблемы подросткового возраста следующие:

- Возрастная нечувствительность к гипогликемии или нарушение продромальных симптомов. Эпизод тяжелой гипогликемии может привести к периоду нарушенной чувствительности.
- Страхи, связанные с гипогликемиями, могут приводить к худшему метаболическому контролю [67].
- Спутанность сознания в связи с алкогольной интоксикацией.
- Спутанность сознания в связи с использованием запрещенных наркотических препаратов.
- Ночные или ранние утренние эпизоды гипогликемии вследствие нарушений сна.
- Влияние гипогликемий на вождение.
- Влияние гипогликемий на академическую, спортивную или рабочую активность.

Молодым людям необходимо объяснить преимущества, которые дает им лучший метаболический контроль. Необходимо давать советы относительно гипогликемии, чтобы подростки могли принимать правильные меры по ее распознаванию, ведению и предотвращению [66, 68]. Подростков необходимо побуждать к тому, чтобы они рассказали своим друзьям о рисках, симптомах и лечении гипогликемии при изменении обычного образа жизни при каких-либо социальных событиях [1].

## АЛКОГОЛЬ, КУРЕНИЕ И ЗАПРЕЩЕННЫЕ ПРЕПАРАТЫ

Алкоголь, табак и запрещенные наркотические препараты являются серьезной проблемой в некоторых сообществах в старших классах

школы [69]. Несмотря на недостаточность доказательств из различных контекстов и типов потребления алкоголя у подростков с диабетом [70], советы по употреблению алкоголя, табака и наркотиков включают следующее.

- Мотивацию отказа от курения и чрезмерного употребления алкоголя и советы о том, как избежать опасностей, связанных с употреблением запрещенных наркотических препаратов, и о том, как они нарушают функции головного мозга или приводят к формированию зависимости или пристрастия.
- Выбор реалистичного подхода в советах по употреблению алкоголя вместо абсолютного запрета на медицинской почве.
- Информирование (особенно младших подростков) о влиянии алкоголя на функцию печени посредством блокады глюконеогенеза с возможностью отсроченного развития тяжелой гипогликемии. В зависимости от сочетания с углеводным содержанием напитка это может привести к непредсказуемому гликемическому ответу [71].
- Для того чтобы избежать ночных гипогликемий после употребления алкоголя вечером, рекомендуют углеводы при приеме алкоголя, поддержание хорошей гидратации, определение уровня ГК и углеводы перед сном для сведения к минимуму риска гипогликемии.
- Обеспечение уверенности в том, что подростки и их друзья на вечеринках и других социальных событиях с потреблением алкоголя предупреждены о том, что при приеме алкоголя без приема пищи может развиваться гипогликемия, о том, что рвота, в особенности при пропуске обычной инъекции инсулина, опасна и ее можно вдохнуть или такое состояние может привести к кетоацидозу; гипогликемию можно перепутать с интоксикацией, и очень важно проверить уровень ГК перед сном.

Обеспечение информацией и обучение коллег или друзей приобретают все большее значение по мере того, как растет независимость подростка от семьи, особенно когда ему приходится жить далеко от дома в связи с работой, обучением в колледже или университете.

- Достаточно авторитетные, но эмпатичные советы по поводу курения как фактора дополнительного риска сосудистых осложнений СД [72, 73] (С).
- Помочь курящему подростку бросить пагубную привычку через специальные интервенции, способствующие прекращению курения (такие как никотиновые пластыри, когнитивно-поведенческая терапия, предписание лекарственных препаратов и т.д.).

- Объяснение того, что конопля (марихуана) может повлиять на пищевые привычки (избыточные перекусы во время и потеря аппетита после курения конопли), а также снизить мотивацию поддержания хорошего контроля СД.
- Запрещенные препараты могут нарушить функцию головного мозга, увеличить риски ошибок и неприятных происшествий при лечении СД.
- Признание того, что политика снижения рисков может быть более реалистичной, чем абсолютный запрет на пробы использования запрещенных препаратов.
- Введение стратегий для контроля стресса в подростковом возрасте немедицинскими способами, например, техники расслабления, физические упражнения, психологические оценки причин тревоги или депрессии, гипноз и т.д.

Профессионалы в области здравоохранения должны понимать, что педагогические послания, наполненные мотивацией, предложениями по разрешению проблем, постановкой целей и рекомендациями по разработке собственных стратегий избегания проблем, более эффективны, чем угрозы и порождение страхов (E) [1, 35].

## ВОЖДЕНИЕ

Гипогликемия является основным фактором, повышающим у людей с СД риск при вождении [74]. Тем не менее этот риск снижается у людей с гликемической чувствительностью, стабильным метаболическим контролем и без нарушений зрения до такой степени, что они могут водить личный автомобиль (E) [75]. Правила зависят от конкретной страны. Исследования показали повышенную вероятность дорожных происшествий у водителей с СД1 [75–77]. Исследования также показали снижение числа автомобильных аварий после прохождения специальной тренинговой программы, повышающей чувствительность к гипогликемии (C) [66–68].

Молодых людей, планирующих получить водительские права, необходимо проинструктировать относительно соответствующих регуляторных актов и, в частности, о следующем.

- Профилактика гипогликемий во время вождения (в частности, если нарушение чувствительности к надвигающейся гипогликемии является проблемой) проводится посредством мониторинга ГК до начала вождения и соответствующего приема пищи [75].
- Содействие установлению стабильного метаболического контроля (в частности, с исключением гипогликемий), что позволит выяс-

нить, может ли человек с СД иметь водительские права. Тяжелые гипогликемии в предшествовавшие месяцы приводят к тому, что многие административные органы откладывают выдачу водительских прав.

- Регулярная проверка остроты зрения.

## ТРУДОУСТРОЙСТВО

На рабочем месте не должно быть дискриминации и стигматизации по отношению к людям с СД [77, 78]. Большинство молодых людей с СД обычно становятся хорошими работниками из-за своей способности организовать свою жизнь и здоровье.

Советы по трудоустройству следующие:

- Не скрывать, что у вас СД, если спрашивают о здоровье. Сообщать потенциальным работодателям о наличии СД и о том, как он лечится.
- Благоприятное медицинское заключение от курирующей группы терапии СД может убедить работодателей в том, что наличие болезни не должно быть проблемой при устройстве на работу.
- Советы по трудовой карьере в областях, которые могут не подходить для людей с СД (например, полиция, пожарные, воензированные и некоторые другие государственные службы, вождение больших грузовых машин или пилотирование самолетов). Новые технологические разработки могут в будущем снять эти ограничения.
- Регуляторные акты зависят от конкретной страны.

Заверение работодателей в том, что молодые люди с СД становятся хорошими работниками, если они достаточно взрослые и могут заниматься ведением заболевания самостоятельно, обладают хорошей самодисциплиной и ответственностью.

- В рекомендациях делают выводы о том, что молодые люди с СД должны быть готовы к разрешению ряда вопросов на рабочем месте:
  - Быть внимательными к оказанию помощи себе, включая мониторинг уровня ГК.
  - Избегать возможности развития тяжелой гипогликемии.
  - Быть правдивыми со своим работодателем относительно СД.
  - Иметь специальное медицинское заключение для потенциального работодателя в поддержку ответственного молодого человека с СД.

## СЕКСУАЛЬНОЕ ЗДОРОВЬЕ

Советы молодым людям по вопросам сексуального здоровья различаются в зависимости от стран и культур, но обычно включают следующие пункты [79].

- Избегать моральных оценок при подходе к вопросу сексуальной активности.
- Советы, где это приемлемо, по методам контрацепции и заболеваниям, передаваемым половым путем, для подростков как мужского, так и женского пола.
- Профилактика гипогликемий во время или после сексуального контакта.
- Советы по гигиене половых органов, грибковым заболеваниям, менструальным нарушениям и заболеваниям, передаваемым половым путем.
- Консультации перед беременностью.

Девочки-подростки с СД должны быть предупреждены о важности планирования беременности. Плохой гликемический контроль в период планируемого зачатия увеличивает риски врожденных нарушений, выкидыша или смерти плода (С) [79–84]. Рекомендовано консультирование и обучение задолго до беременности с учетом возможности зачатия со специальным вниманием к следующим вопросам.

- Овуляция сохраняется даже при плохом метаболическом контроле и наличии менструальных нарушений [85–87].
- Важность хорошего гликемического контроля до наступления беременности, в частности, с учетом рисков для эмбриона и плода.
- Понимание значимости хорошего контроля гликемии в течение беременности, для того чтобы избежать макросомии плода и неонатальной гипогликемии, также необходимо исключить развитие гипогликемии и кетоацидоза у матери.
- Обсуждение генетических аспектов СД с молодыми людьми и их партнерами.

Доступ к экспертному ведению беременности должен включать следующее:

- Совместное ведение акушером и лечащим врачом со специализацией в области СД и беременности.
- Роды в условиях стационара, что позволит обеспечить экспертную перинатальную и неонатальную помощь матери и ребенку.
- Импотенцию.

У мужчин с длительно существующим СД может развиваться импотенция вследствие вегетативной нейропатии (С) [88]. Молодые муж-

чины могут бояться этого осложнения, тогда им требуется консультация эксперта. Импотенция в подростковом возрасте редка и может быть обусловлена в большей степени психологическими причинами, а не СД.

## КОНТРАЦЕПЦИЯ

ГТСД должна быть очень чувствительной к религиозным и культурным вопросам, которые могут повлиять на выбор метода контрацепции [79].

- Когда девушка с СД становится сексуально активной, она должна знать, как избежать незапланированной беременности и заболеваний, передаваемых половым путем (ЗППП) [11, 12].

Планируемая беременность у лица с СД с хорошим метаболическим контролем и при хорошем состоянии здоровья несет ряд рисков, частота которых несколько выше по сравнению с общей популяцией, но не настолько, как сообщалось ранее (С) [89–91].

### Барьерные методы

- Кампании по безопасному сексу, борьбе с заболеваниями, передаваемыми половым путем, и вирусом иммунодефицита человека во всем мире привели к тому, что эти проблемы стали больше беспокоить подростков, и они стали более внимательны к барьерным методам, в частности, к использованию презервативов.
- Презервативы обеспечивают наибольшую защиту половых путей от заболеваний, передаваемых половым путем (в меньшей степени от герпеса), и обеспечивают значительную защиту от наступления беременности.
- Диафрагмы не рекомендуются подросткам. Они менее надежны по сравнению с презервативами и не защищают от вагинальных инфекций.
- Спермицидные гели, возможно, увеличивают эффективность барьерных методов.
- Прерванный половой акт (распространенная практика среди подростков) не рекомендуется из-за высокой частоты беременности.

### Гормональные и оральные контрацептивы

- В прошлом считалось, что прием оральных контрацептивов, содержащих 50 мкг этинилэстрадиола, негативно влияет на метаболический контроль и липидные профили и увеличивает риск артериальной гипертензии, сердечно-сосудистых и тромбоэмбо-

- лических заболеваний (С) [79, 92, 93]. В настоящее время оральные контрацептивы, содержащие 50 мкг этинилэстрадиола, используются редко.
- Новые контрацептивы с низкими дозами эстрогенов (<35 мкг или меньшей дозой этинилэстрадиола) и новыми прогестагенами не были ассоциированы с воздействием на метаболический контроль, массу тела или липидный профиль (С) [79, 93–97].
  - Молодые люди с СД, принимающие оральные контрацептивы, должны регулярно обследоваться, в частности, должно проводиться определение показателей АД, наличия побочных эффектов, таких как головные боли, изменения настроения, изменения молочных желез, генитальные инфекции.
  - Пациенты без микро- и макрососудистых осложнений и с продолжительностью диабета менее 20 лет могут использовать любые гормональные методы (Е) [98, 99].
  - Пациенты с продолжительностью диабета более 20 лет или при наличии микро- и макрососудистых осложнений должны избегать применения оральных контрацептивов, но могут пользоваться средствами с содержанием только прогестина, внутриматочными противозачаточными средствами или барьерными методами (Е) [98, 99].
  - Сам диабет не является фактором риска развития венозной тромбозной болезни (С) [100].
  - Все женщины, применяющие оральные контрацептивы, включая пациенток с СД, должны быть проинформированы о сигналах тревоги (в англоязычной среде используется акроним АСНЕС, обозначающий боль в животе, боль в груди, головную боль, глаза и сильную боль в ногах).
  - Женщины с историей тромбозной болезни не должны пользоваться комбинированными средствами контрацепции (В) [98–101].
  - Если есть проблемы с акне и гирсутизмом, может быть полезен прием контрацептивов, содержащих антиандрогенные прогестины (С) [102–104].
  - Контрацептивы, содержащие только прогестерон, дают недостаточную контрацепцию у подростков.
  - В некоторых случаях, если есть опасность нежелательной беременности, полезно проинформировать сексуально активных молодых людей (как с диабетом, так и без него) о наличии гормональной таблетки неотложной контрацепции, которую принимают на следующее утро. В этих условиях нет никаких особых рекомендаций для подростков с диабетом (Е) [105].

- Пациенты с сильным ожирением должны быть осведомлены о снижении эффективности гормональных контрацептивов и повышенном риске венозной тромбоземболии (С) [106].

### **Гормональные инъекции пролонгированного действия**

- Инъекции медроксипрогестерона были ассоциированы со снижением набора костной массы, что может быть особенно вредно для подростков с СД1 (Е).
- Отсутствуют исследования, оценивающие ежемесячные комбинированные инъекции у пациентов с СД1, однако этот метод может быть полезен лицам с беспорядочным образом жизни и высоким риском беременности (Е).

### **Долгосрочная обратимая контрацепция**

- Недавно долгосрочная обратимая контрацепция, включающая внутриматочные устройства и имплантируемый стержень, была признана как средство первой линии для нерожавших девушек (Е) [107, 108].
- Внутриматочные устройства не защищают от заболеваний, передаваемых половым путем, но и не ассоциированы с повышением числа эпизодов заболевания.

## **УЧЕБА И ЭКЗАМЕНЫ**

Большинство подростков будут получать среднее и высшее профессиональное образование, которое требует определенной формы формальной оценки, такой как экзамены. Они могут стать важными событиями в жизни, поскольку в той или иной мере будут определяющими в отношении возможностей дальнейшего обучения и карьеры. Часто возникает запрос на рекомендации по тому, как студенты могли бы управлять диабетом, чтобы добиваться максимальных академических результатов. Многие студенты хорошо знают о влиянии гипогликемии на когнитивные функции [109, 110] и могут намеренно повышать уровень глюкозы во время экзаменов. Однако их следует предупредить и о равносильных негативных воздействиях гипергликемии на когнитивные функции [111, 112]. Гликемический ответ на экзамены может быть различным у каждого пациента в зависимости от реакции на стресс, тип и продолжительность экзамена и времени суток. Студентам следует попробовать сдать пробный экзамен в максимально приближенных к реальным условиям (например, та же продолжительность экзамена,

время суток и т.п.). Уровень ГК следует измерить непосредственно перед и в середине продолжительного экзамена (например, 3 ч). Можно внести соответствующие изменения в инсулиновый режим и питание, чтобы поддержать эугликемическое состояние во время экзамена. Общей рекомендацией является использование упражнений на протяжении всего учебного года, чтобы снизить стресс, улучшить физическое состояние, режим сна и когнитивные результаты [113].

## **ПЕРЕХОД ОТ ПЕДИАТРИЧЕСКОЙ СЛУЖБЫ К ВЗРОСЛОЙ МЕДИЦИНСКОЙ СЛУЖБЕ**

Концепция перехода предполагает запланированный, целенаправленный переход подростка или молодого человека с хроническим заболеванием из медицинской системы, ориентированной на лечение детей (и семей), в медицинскую систему здравоохранения, ориентированную на помощь взрослым [2]. Переход из подростковых медицинских служб в систему здравоохранения, ориентированную на лечение взрослых, предполагает не неожиданный, внезапный перевод, а организованный процесс подготовки и адаптации. Этот процесс должен быть компонентом диабетологической службы высокого уровня (включая использование связи с базами данных) и должен включать две группы медицинской помощи с пониманием того, что есть две различные системы медицинской помощи, и у предоставляющих, и получающих медицинскую помощь людей существуют различные ожидания.

Примерный возраст перехода из педиатрических и подростковых медицинских служб варьирует в зависимости от зрелости подростка, доступности соответствующих служб для молодых людей во взрослой клинике, а также может зависеть от определенных клинических подразделений и правил больницы и амбулатории. У молодых людей могут быть различные взгляды по подходящему возрасту для такого перехода [32–35, 114, 115]. Недавние психологические теории развития предполагают, что переход должен быть в период ранней взрослости, а не при получении статуса молодого взрослого [116]. Есть потенциальная опасность, что молодые люди могут быть потеряны для наблюдения в процессе перехода и прекратят регулярно посещать специализированные службы (С) [117]. Это с большой вероятностью приводит к плохой приверженности терапии и повышению риска острых [12] и долгосрочных осложнений СД, включая увеличение смертности (С) [118]. Поскольку не проводилось каких-либо контролируемых исследований, практически все следующие рекомендации основываются на консенсу-

се экспертов (Е) [119]. Для успешного перехода в систему здравоохранения взрослых необходимо рассмотреть следующие шаги.

- Выявление взрослой службы, которая сможет обеспечить потребности молодого взрослого с СД.
- Предоставление объединенной клиники для подростков или молодых взрослых с членами двух профессиональных групп специалистов, работающих совместно для содействия процессу перехода как для подростков, так и их родителей.
- Контакт между педиатрической и взрослой медицинскими службами. В идеале это должно привести к выявлению специфического лица в службе, которое тесно связано с двумя службами и может помочь переходу молодого человека во взрослую службу. Есть доказательная база в пользу того, что в этой роли может успешно выступать медицинская сестра — специалист по подростковому периоду (С) [120]. Если такого человека нет, кто-то из педиатрической службы должен взять на себя обязанность контактировать с взрослой службой, и в обеих группах должно быть понимание того, какие службы вовлечены в работу.
- Следует заранее обсудить с подростком и родителями вопрос о лучшем времени для такого перехода с учетом собственных предпочтений и готовности, а также с учетом доступности соответствующих служб и в некоторых странах требований по медицинскому страхованию. Предпочтительнее иметь гибкие варианты относительно времени перехода, так как семейные обстоятельства и психосоциальная зрелость подростка широко варьируют.
- Разработка четких, документированных планов для служб перехода и подготовка медицинского эпикриза подростка, включая показатели контроля, результаты скрининга на осложнения и информации по каким-либо сопутствующим заболеваниям, которые могут повлиять на медицинское ведение пациента.
- Хорошее взаимодействие, включая письменный клинический путь и протокол [30–32, 35], для улучшения взаимопонимания между всеми медицинскими службами, обеспечивающими медицинскую помощь молодого человека, в особенности всех членов групп по ведению СД, и там, где это возможно, включая врача-терапевта и медицинских сестер сообщества.
- Необходима уверенность в том, что не будет существенного промежутка в предоставлении медицинской помощи, когда пациент оставляет педиатрическую медицинскую службу и попадает во взрослую систему медицинской помощи, таким образом, чтобы подросток не был потерян для дальнейшего динамического

наблюдения [35]. Это может случиться, если молодой человек не записывается или не приходит на назначенный прием или чувствует себя некомфортно в новых условиях и теряет контакт со специально назначенным членом группы по ведению СД.

- В службе по ведению СД должны быть отработаны механизмы, включая базы данных и конкретных профессионалов, для выявления и установления всех молодых людей, которые не приходят на консультации для наблюдения.

Взрослая медицинская служба должна быть построена таким образом, чтобы обеспечивать длительное динамическое наблюдение и оценку показателей конечных исходов у лиц с развитием СД в детском и подростковом возрасте, так как, по данным многих исследований, у них чаще хуже гликемический контроль и показатели долговременной заболеваемости (С) [121, 122].

На данный момент мало надежных исследований, рассматривающих наилучшие модели перехода к взрослым медицинским службам [123]. Сейчас проводятся несколько исследований для обогащения доказательной базы в этой области [124].

## КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Skinner TC, Channon S, Howells L, Mceville A. Diabetes during adolescence. In: SNoek FJ, Skinner TC, eds. *Psychology in Diabetes Care*. Chichester, England: John Wiley & Sons, 2000: XX–XX.
2. Werther GA, Court JM (Eds). *Diabetes and the Adolescent*. Melbourne: Miranova Publishers, 1998.
3. Mortensen HB, Robertson KJ, Aanstoot HJ et al. Insulin management and metabolic control of type 1 diabetes mellitus in childhood and adolescence in 18 countries. Hvidore Study Group on Childhood Diabetes. *Diabet Med* 1998; 15: 752–759.
4. Vanelli M, Chiarelli F, Chiari G et al. Metabolic control in children and adolescents with diabetes: experience of two Italian Regional Centers. *J Pediatr Endocrinol Metab* 1999; 12: 403–409.
5. Dabadghao P, Vidmar S, Cameron FJ. Deteriorating diabetic control through adolescence – do the origins lie in childhood? *Diabet Med* 2001; 18: 889–894.
6. King PS, Berg CA, Butner J et al. Longitudinal trajectories of metabolic control across adolescence: associations with parental involvement, adolescents' psychosocial maturity, and health care utilization. *J Adolesc Health* 2012; 50: 491–496.

7. Webb KL, Dobson AJ, O'Connell DL et al. Dietary compliance among insulin-dependent diabetics. *J Chronic Dis* 1984; 37: 633–643.
8. Loman DG, Galgani CA. Physical activity in adolescents with diabetes. *Diabetes Educ* 1996; 22: 121–125.
9. Cerkoney KA, Hart LK. The relationship between the health beliefmodel and compliance of persons with diabetes mellitus. *Diabetes Care* 1980; 3: 594–598.
10. Lagreca A, Auslander W, Greco P, Spetter D, Fisher E, Santiago J. I get by with a little help from my family and friends: adolescents' support for diabetes care. *J Pediatr Psychol* 1995; 20: 449–476.
11. Du Pasquier-Fediaevsky L, Tubiana-Rufi N. Discordance between physician and adolescent assessments of adherence to treatment: influence of HbA1c level. The PEDIAB Collaborative Group. *Diabetes Care* 1999; 22: 1445–1449.
12. Morris AD, Boyle DI, McMahon AD, Greene SA, Macdonald TM, Newton RW. Adherence to insulin treatment, glycaemic control and ketacidosis in insulindependent diabetes mellitus. The DARTS/MEMO Collaboration. *Diabetes Audit and Research in Tayside, Scotland. MedicinesMonitoring Unit. Lancet* 1997; 350: 1505–1510.
13. Bryden KS, Neil A, Mayou RA, Peveler RC, Fairburn CG, Dunger DB. Eating habits, body weight, and insulin misuse. A longitudinal study of teenagers and young adults with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 1999; 22: 1956–1960.
14. Sawyer SM, Drew S, Yeo MS, Britto MT. Adolescents with a chronic condition: challenges living, challenges treating. *Lancet* 2007; 369: 1481–1489.
15. Rodin G, Johnson L, Garfinkel P, Daneman D, Kenshole A. Eating disorders in female adolescents with insulin dependent diabetes mellitus. *Int J Psychiatry Med* 1986; 16: 49–57.
16. Daneman D, Olmsted M, Rydall A, Maharaj S, Rodin G. Eating disorders in young womenwith type 1 diabetes. Prevalence, problems and prevention. *Horm Res* 1998; 50 (Suppl. 1): 79–86.
17. Jones JM, Lawson ML, Daneman D, Olmsted MP, Rodin G. Eating disorders in adolescent females with andwithout type 1 diabetes: cross sectional study. *BMJ* 2000; 320: 1563–1566.
18. Peveler RC, Fairburn C, Boller I, Dunger DB. Eating disorders in adolescents with IDDM. *Diabetes Care* 1992; 15: 1356–1360.
19. Peveler RC, Bryden KS, Neil HA et al. The relationship of disordered eating habits and attitudes to clinical outcomes in young adult females with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2005; 28: 84–88.
20. Colton PA, Olmsted MP, Daneman D, Rodin GM. Depression, disturbed eating behavior, and metabolic control in teenage girls with type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes* 2013; 14: 372–376.
21. Amiel SA, Sherwin RS, Simonson DC, Luritano AA, Tamborlane W. Impaired insulin action in puberty: a contributing factor to poor glycemic control in adolescents with diabetes. *N Engl J Med* 1986; 315: 1273–1280.
22. Bognetti E, Macellaro P, Novelli D, Meschi F, Ciralli F, Chiumello G. Prevalence and correlates of obesity in insulin dependent diabetic patients. *Arch Dis Child* 1995; 73: 239–242.

23. Domargard A, Sarnblad S, Kroon M, Karlsson I, Skeppner G, Aman J. Increased prevalence of overweight in adolescent girls with type 1 diabetes mellitus. *Acta Paediatr* 1999; 88: 1223–1228.
24. Ingberg CM, Sarnblad S, Kroon M, Karlsson I, Skeppner G, Aman J. Body composition in adolescent girls with type 1 diabetes. *Diabet Med* 2003; 20: 1005–1011.
25. Codner E, Barrera A, Mook-Kanamori D et al. Ponderal gain, waist-to-hip ratio and pubertal development in girls with type-1 diabetes mellitus. *Pediatr Diabetes* 2004; 5: 182–189.
26. Danielson KK, Palta M, Allen C, D'Alessio DJ. The association of increased glycosylated hemoglobin levels with delayed age at menarche in young women with type 1 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 6466–6471.
27. Werther GA, Cameron FJ, Court JM. In: Sperling MA, ed. *Adolescent Diabetes in Type 1 Diabetes: Etiology and Treatment*. Ottawa: Humana Press, 2003.
28. Canadian Diabetes Association 2013. Clinical practice guidelines for the prevention and management of diabetes in Canada. *Canadian Journal of Diabetes* 2013; 37: S153–S167.
29. Silverstein J, Klingensmith G, Copeland K et al. Care of children and adolescents with type 1 diabetes: a statement of the American Diabetes Association (ADA Statement). *Diabetes Care* 2005; 28: 186–212.
30. National Evidence Based Clinical Guidelines for Type 1 Diabetes in Children, Adolescents and Adults 2011 (available from <http://www.nhmrc.gov.au/guidelines/publications/ext4>).
31. Resources to Support the Delivery of Care for Children and Young People With Diabetes. DiabetesUK. 2005 (available from [http://www.diabetes.org.uk/good\\_practice/children/downloads/resource.pdf](http://www.diabetes.org.uk/good_practice/children/downloads/resource.pdf)).
32. Type 1 Diabetes: Diagnosis and Management of Type 1 Diabetes in Children, Young People and Adults. National Institute for Clinical Excellence: 2004 (available from <http://www.nice.org.uk/pdf/CG015NICEguideline.pdf>).
33. Cromer BA, Tarnowski KJ. Noncompliance in adolescents: a review. *J Dev Behav Pediatr* 1989; 10: 207–215.
34. Suris J-C, Michaud P-A, Viner R. The adolescent with a chronic condition. Part I: developmental issues. *Arch Dis Child* 2004; 89: 938–942.
35. Michaud P-A, Suris J-C, Viner R. The adolescent with a chronic condition. Part II: healthcare provision. *Arch Dis Child* 2004; 89: 943–949.
36. Hampson SE, Skinner TC, Hart J et al. Effects of educational and psychosocial interventions for adolescents with diabetes mellitus: a systematic review. *Health Technol Assess* 2001; 5: 1–79.
37. Winkley K, Landau S, Eisler I, Ismail K. Psychological interventions to improve glycaemic control in patients with type 1 diabetes: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2006; 333: 65–68.
38. Robling M, McNamara R, Bennert K et al. The effect of the Talking Diabetes consulting skills intervention on glycaemic control and quality of life in children with type 1 diabetes: cluster randomized controlled trial (DEPICTED study). *BMJ* 2012; 344: e2359.

39. Channon S, Smith V, Alcolado J, Gregory JW. Current methods of transfer of young people with type 1 diabetes to adult services. *DiabetMed* 2003; 20: 1034.
40. Kyngas H, Hentinen M, Barlow JH. Adolescents' perceptions of physicians, nurses, parents and friends: help or hindrance in compliance with diabetes self-care. *J Adv Nurs* 1998; 27: 760–769.
41. Patino AM, Sanchez J, Eidson M, Delamater AM. Health beliefs and regimen adherence in minority adolescents with type 1 diabetes. *J Pediatr Psychol* 2005; 30: 503–512.
42. Anderson B, Ho J, Brackett J, Finkelstein D, Laffel L. Parental involvement in diabetes management tasks: relationships to blood glucose monitoring adherence and metabolic control in young adolescents with insulin-dependent diabetes mellitus. *J Pediatr* 1997; 130: 257–265.
43. White K, Kolman ML, Wexler P, Polin G, Winter RJ. Unstable diabetes and unstable families: a psychosocial evaluation of diabetic children with recurrent ketoacidosis. *Pediatrics* 1984; 73: 749–755.
44. Duke DC, Geffken GR, Lewin AB, Williams LB, Storch EA, Silverstein JH. Glycemic control in youth with type 1 diabetes: family predictors and mediators. *J Pediatr Psychol* 2008; 33: 719–727.
45. Grabill KM, Geffken GR, Duke A et al. Family functioning and adherence in youth with type 1 diabetes: a latent growth model of glycemic control. *Child Health Care* 2010; 39: 279–295.
46. Helgeson VS, Siminerio L, Escobar O, Becker D. Predictors of metabolic control among adolescents with diabetes: a 4-year longitudinal study. *J Pediatr Psychol* 2008; 34: 254–270.
47. Seiffge-Krenke I, Laursen B, Dickson DJ, Hartl AC. Declining metabolic control and decreasing parental support among families with adolescents with diabetes: the risk of restrictiveness. *J Pediatr Psychol* 2013; 38: 518–530.
48. Cameron FJ, Skinner TC, de Beaufort CE et al. Are family factors universally related to metabolic outcomes in adolescents with type 1 diabetes? *Diabet Med* 2008; 25: 463–468.
49. Steinberg L. The family at adolescence: transition and transformation. *J Adolesc Health* 2000; 27: 170–178.
50. Northam EA, Todd S, Cameron FJ. Interventions to promote optimal health outcomes in children with type 1 diabetes. *Diabet Med* 2006; 23: 113–121.
51. Goldenring JM, Rosen DS. Getting into adolescents heads: an essential update. *Contemp Pediatr* 2004; 21: 64.
52. Howells L, Wilson A, Skinner TC, Newton R, Morris AD, Green SA. A randomised control trial of the effect of negotiated telephone support on glycaemic control in young people with type 1 diabetes. *Diabet Med* 2002; 19: 643–648.
53. De Wit M, Delamarre-Van DE, Waal H, Bokma JA et al. Monitoring and discussing health-related quality of life in adolescents with type 1 diabetes improve psychosocial well-being. *Diabetes Care* 2008; 31: 1521–1526.
54. Swift PG, Skinner TC, de Beaufort CE et al. Target setting in intensive insulin management is associated with metabolic control: the Hvidoere childhood diabetes study group centre differences study 2005. *Pediatr Diabetes* 2010; 11: 271–278.

55. Franklin VL, Waller A, Pagliari C, Greene SA. A randomised controlled trial of Sweet Talk, a text messaging system to support young people with diabetes. *Diabet Med* 2006; 23: 1332–1338.

56. Christie D, Romano GM, Thompson R, Viner RM, Hindmarsh PC. Attitudes to psychological groups in a paediatric and adolescent diabetes service – implications for service delivery. *Pediatr Diabetes* 2008; 9 (4 Pt 2): 388–392.

57. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993; 329: 977–986.

58. White NH, Sun W, Cleary PA et al. Effect of prior intensive therapy in type 1 diabetes on 10-year progression of retinopathy in the DCCT/EDIC: comparison of adults and adolescents. *Diabetes* 2010; 59: 1244–1253.

59. Suris J-C. Chronic conditions and adolescence. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2003; 6: 247–251.

60. Tsujimoto T, Yamamoto-Honda R, Kajio H et al. Vital signs, QT prolongation, and newly diagnosed cardiovascular disease during severe hypoglycemia in type 1 and type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 2014; 37: 217–225.

61. Gimenez M, Gilbert R, Monteagudo J et al. Repeated episodes of hypoglycemia as a potential aggravating factor for preclinical atherosclerosis in subjects with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2011; 34: 198–203.

62. Diabetes Control and Complications Research Group. Effect of intensive diabetes treatment on the development and progression of long-term complications in adolescents with insulin-dependent diabetes mellitus. *J Pediatr* 1994; 125: 177–188.

63. Cooper MN et al. A population-based study of risk factors for severe hypoglycaemia in a contemporary cohort of childhood-onset type 1 diabetes. *Diabetologia* 2013; 56: 2164–2170.

64. Nordfeldt S, Ludvigsson J. Severe hypoglycemia in children with IDDM. *Diabetes Care* 1997; 20: 497–503.

65. Dorchy H. Insulin regimens and insulin adjustments in young diabetic children, adolescents and young adults: personal experience. *Diabetes Metab* 2000; 26: 500–507.

66. Cox DJ, Gonder-Frederick L, Julian DM, Clarke W. Long-term follow-up evaluation of blood glucose awareness training. *Diabetes Care* 1994; 17: 1–5.

67. Green LB, Wysocki T, Reineck BM. Fear of hypoglycemia in children and adolescents with diabetes. *J Pediatr Psychol* 1990; 15: 633–641.

68. Gonder-Frederick L, Cox D, Kovatchev B et al. A biopsychobehavioral model of risk of severe hypoglycemia. *Diabetes Care* 1997; 20: 661–668.

69. Martinez-Aguayo A, Araneda JC, Fernandez D, Gleisner A, Perez V, Codner E. Tobacco, alcohol and illicit drug use in adolescents with diabetes mellitus. *Pediatr Diabetes* 2007; 8: 265–271.

70. Barnard K, Sinclair JM, Lawton J, Young AJ, Holt RI. Alcohol-associated risks for young adults with type 1 diabetes: a narrative review. *Diabet Med* 2012; 29: 434–440.

71. Ismail D, Gebert R, Vuillermin PJ et al. Social consumption of alcohol in adolescents with type 1 diabetes is associated with increased glucose lability, but not hypoglycaemia. *Diabet Med* 2006; 23: 830–833.

72. International Diabetes Federation (IDF). Diabetes and Tobacco Use: A Harmful Combination. Position Statement 2003 (available from <http://www.idf.org>).

73. Sinha RN, Patrick AW, Richardson L, Wal-Lymahmed M, Macfarlane IA. A six-year followup study of smoking habits and microvascular complications in young adults with type 1 diabetes. *Postgrad Med J* 1997; 73: 293–294.

74. Inkster B, Frier BM. Diabetes and driving. *Diabetes Obes Metab* 2013; 15: 775–783.

75. Diabetes and Driving: Information Sheet. 2005 (available from [www.diabetes.org.uk](http://www.diabetes.org.uk)) 76. Cox DJ, Penberthy JF, Zrebiec J et al. Diabetes and driving mishaps; frequency and correlations from a multinational survey. *Diabetes Care* 2003; 26: 2329–2334.

77. Hypoglycemia and Employment/Licensure. American Diabetes Association: position statement. *Diabetes Care* 2006; 29 (Suppl. 1): S67.

78. American Diabetes Association, Anderson JE, Greene MA et al. Diabetes and employment. *Diabetes Care* 2014; 37 (Suppl. 1): S112–S117.

79. Codner E, Soto N, Merino PM. Contraception, and pregnancy in adolescents with type 1 diabetes: a review. *Pediatr Diabetes* 2012; 13: 108–123.

80. Ray JG, O'Brien TE, Chan WS. Preconception care and the risk of congenital anomalies in the offspring of women with diabetes mellitus: a meta-analysis. *QJM* 2001; 94: 435–444.

81. Wendland EM, Torloni MR, Falavigna M et al. Gestational diabetes and pregnancy outcomes—a systematic review of the World Health Organization (WHO) and the International Association of Diabetes in Pregnancy Study Groups (IADPSG) diagnostic criteria. *BMC Pregnancy Childbirth* 2012; 12: 23.

82. Owens LA, Avalos G, Kirwan B, Carmody L, Dunne F, ATLANTIC DIP. Closing the loop. *Diabetes Care* 2012; 35: 1669–1671.

83. Negrato CA, Mattar R, Gomes MB. Adverse pregnancy outcomes in women with diabetes. *Diabetol Metab Syndr* 2012; 4: 41.

84. Bismuth E, Bouche C, Caliman C et al. Management of pregnancy in women with type 1 diabetes mellitus: guidelines of the French-Speaking Diabetes Society (Societe francophone du diabete [SFD]). *Diabetes Metab* 2012; 38: 205–216.

85. Codner E, Eyzaguirre FC, Iniguez G et al. Ovulation rate in adolescents with type 1 diabetes mellitus. *Fertil Steril* 2011; 95: 197–202.e1.

86. Merino PM, Riquelme JE, Codner E. Addressing fertility and reproductive issues in female adolescents with diabetes. *Diabetes Manage* 2012; 2: 479–482.

87. Codner E, Merino PM, Tena-Sempere M. Female reproduction and type 1 diabetes: from mechanisms to clinical findings. *Hum Reprod Update* 2012; 18: 568–585.

88. Fedele D, Coscelli C, Cucinotta D et al. Incidence of erectile dysfunction in Italian men with diabetes. *J Urol* 2001; 166: 1368–1371.

89. Fischl AF, Herman WH, Sereika SM et al. Impact of a preconception counseling program for teens with type 1 diabetes (READY-Girls) on patient-provider interaction, resource utilization, and cost. *Diabetes Care* 2010; 33: 701–705.

90. Charron-Prochownik D, Hannan MF, Fischl AR, Slocum JM. Preconception planning: are we making progress? *Curr Diab Rep* 2008; 8: 294–298.

91. Catalano PM, McIntyre HD, Cruickshank JK et al. The hyperglycemia and adverse pregnancy outcome study: associations of GDM and obesity with pregnancy outcomes. *Diabetes Care* 2012; 35: 780–786.
92. Steel JM, Duncan LJ. Serious complications of oral contraception in insulin-dependent diabetics. *Contraception* 1978; 17: 291–295.
93. Visser J, Snel M, Van Vliet HA. Hormonal versus non-hormonal contraceptives in women with diabetes mellitus type 1 and 2. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; 4: CD003990.
94. Garg SK, Chase HP, Marshall G, Hoops SL, Holmes DL, Jackson WE. Oral contraceptives and renal and retinal complications in young women with insulin-dependent diabetes mellitus. *JAMA* 1994; 271: 1099–1102.
95. Snell-Bergeon JK, Dabelea D, Ogden LG et al. Reproductive history and hormonal birth control use are associated with coronary calcium progression in women with type 1 diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: 2142–2148.
96. Klein BE, Klein R, Moss SE. Mortality and hormone-related exposures in women with diabetes. *Diabetes Care* 1999; 22: 248–252.
97. Klein BE, Klein R, Moss SE. Exogenous estrogen exposures and changes in diabetic retinopathy. The Wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy. *Diabetes Care* 1999; 22: 1984–1987.
98. Division of Reproductive Health NCFCDP, Health Promotion CfDC, Prevention. U.S. selected practice recommendations for contraceptive use, 2013 Adapted from the World Health Organization selected practice recommendations for contraceptive use, 2nd edn. *MMWR Recomm Rep* 2013; 62: 1–60.
99. WHO. *Medical Eligibility Criteria for Contraceptive Use*. 4th edn. Geneva: WHO, 2009.
100. Eshre Capri Workshop Group. Venous thromboembolism in women: a specific reproductive health risk. *Hum Reprod Update* 2013; 19: 471–482.
101. Lidegaard O, Lokkegaard E, Svendsen AL, Agger C. Hormonal contraception and risk of venous thromboembolism: national follow-up study. *BMJ* 2009; 339: b2890.
102. Legro RS, Arslanian SA, Ehrmann DA et al. Diagnosis and treatment of polycystic ovary syndrome: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98: 4565–4592.
103. Martin KA, Chang RJ, Ehrmann DA et al. Evaluation and treatment of hirsutism in premenopausal women: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: 1105–1120.
104. Mastorakos G, Koliopoulos C, Creatsas G. Androgen and lipid profiles in adolescents with polycystic ovary syndrome who were treated with two forms of combined oral contraceptives. *Fertil Steril* 2002; 77: 919–927.
105. Verhaeghe J. Clinical practice: contraception in adolescents. *Eur J Pediatr* 2012; 171: 895–899.
106. Gourdy P. Diabetes and oral contraception. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2013; 27: 67–76.
107. Committee on Adolescent Health Care Long-Acting Reversible Contraception Working Group TACO, Gynecologists. Committee opinion no. 539: adolescents and

long-acting reversible contraception: implants and intrauterine devices. *Obstet Gynecol* 2012; 120: 983–988.

108. Upadhyia KK. Contraception for adolescents. *Pediatr Rev* 2013; 34: 384–394.

109. Ryan CM, Atchison J, Puczynski S, Puczynski M, Arslanian S, Becker D. Mild hypoglycemia associated with deterioration of mental efficiency in children with insulin-dependent diabetes mellitus. *J Pediatr* 1990; 117: 32–38.

110. McCrimmon RJ, Ryan CM, Frier BM. Diabetes and cognitive dysfunction. *Lancet* 2012; 379: 2291–2299.

111. Davis EA, Soong SA, Byrne GC, Jones TW. Acute hyperglycaemia impairs cognitive function in children with IDDM. *J Pediatr Endocrinol Metab* 1996; 9: 455–461.

112. Gonder-Frederick LA, Zrebiec JF, Bauchowitz AU et al. Cognitive function is disrupted by both hypo- and hyperglycemia in school-aged children with type 1 diabetes: a field study. *Diabetes Care* 2009; 32: 1001–1006.

113. Hillman CH, Kamijo K, Scudder M. A review of chronic and acute physical activity participation on neuroelectric measures of brain health and cognition during childhood. *Prev Med* 2011; 52 (Suppl. 1): S21–S28.

114. Court JM. Issues of transition to adult care. *J Pediatr* 1993; 29 (Suppl. 1): S53–S55.

115. Pacaud D, Mcconnell B, Huot C, Aebi C, Yale J.

Transition from pediatric care to adult care for insulindependent diabetes patients. *Can J Diabetes* 1996; 20: 14–20.

116. Weissberg-Benchell J, Wolpert H, Anderson BJ. Transitioning from pediatric to adult care. *Diabetes Care* 2007; 30: 2441–2446.

117. Kipps S, Bahu T, Ong K et al. Current methods of transfer of young people with type 1 diabetes to adult services. *Diabet Med* 2002; 19: 649–654.

118. Roberts SE, Goldacre MJ, Neil HAW. Mortality of young people admitted to hospital for diabetes: database study. *BMJ* 2004; 328: 741–742.

119. Peters A, Laffel L, American Diabetes Association Transitions Working Group. Diabetes care for emerging adults: recommendations for transition from pediatric to adult diabetes care systems: a position statement of the American Diabetes Association, with representation by the American College of Osteopathic Family Physicians, the American Academy of Pediatrics, the American Association of Clinical Endocrinologists, the American Osteopathic Association, the Centers for Disease Control and Prevention, Children with Diabetes, The Endocrine Society, the International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes, Juvenile Diabetes Research Foundation International, the National Diabetes Education Program, and the Pediatric Endocrine Society (formerly Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society). *Diabetes Care* 2011; 34: 2477–2485.

120. Carson C. Adolescence to adulthood: how to keep adolescents in the system. *J Diabetes Nurs* 2003; 7: 24–27.

121. Wills CJ, Scott A, Swift PGF, Davies MJ, Mackie ADR, Mansell P. Retrospective review of care and outcomes in young adults with type 1 diabetes. *BMJ* 2003; 327: 260–261.

122. Laing SP, Swerdlow AJ, Slater SD et al. The British Diabetic Association Cohort Study. I: allcausemortality in patientswith insulin-treated diabetes mellitus. *Diabet Med* 1999; 16: 459–465.

---

123. Lyons SK, Becker DJ, Helgeson VS. Transfer from pediatric to adult health care: effects on diabetes outcomes. *Pediatr Diabetes* 2014; 15: 10–17.

124. Spaic T, Mahon JL, Hramiak I et al. Multicentre randomized controlled trial of structured transition on diabetes care management compared to standard diabetes care in adolescents and young adults with type 1 diabetes (Transition Trial). *BMC Pediatr* 2013; 13: 163.

## МИКРОАНГИОПАТИЧЕСКИЕ И МАКРОАНГИОПАТИЧЕСКИЕ ОСЛОЖНЕНИЯ ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ

---

Donaghue K.C., Wadwa R.P., Dimeglio L.A., Wong T.Y., Chiarelli F., Marcovecchio M.L., Salem M., Raza J., Hofman P.L., Craig M.E. Микроангиопатические и макроангиопатические осложнения при сахарном диабете у детей и подростков.

Педиатрический диабет 2014; 15 (Suppl. 20): 257–269.

**Kim C Donaghue<sup>a,b</sup>, R Paul Wadwa<sup>c</sup>, Linda A Dimeglio<sup>d</sup>, Tien Y Wong<sup>e</sup>, Francesco Chiarelli<sup>f</sup>, M Loredana Marcovecchio<sup>g</sup>, Mona Salem<sup>h</sup>, Jamal Raza<sup>h</sup>, Paul L Hofman<sup>i</sup> and Maria E Craig<sup>a,b,j</sup>**

<sup>a</sup>Institute of Endocrinology and Diabetes, The Children's Hospital at Westmead, Sydney, Australia; <sup>b</sup>Discipline of Paediatrics and Child Health, University of Sydney, Sydney, Australia; <sup>c</sup>Barbara Davis Center for Childhood Diabetes, University of Colorado School of Medicine, Denver, CO, USA; <sup>d</sup>Pediatric Endocrinology and Diabetology, Riley Hospital for Children, Indiana University School of Medicine, Indianapolis, IN, USA; <sup>e</sup>Singapore National Eye Centre, Singapore Eye Research Institute, Singapore, Singapore; <sup>f</sup>Department of Paediatrics, University of Chieti, Chieti, Italy; <sup>g</sup>Department of Pediatrics, Faculty of Medicine, Ain Shams University, Cairo, Egypt; <sup>h</sup>National Institute of Child Health, Karachi, Pakistan; <sup>i</sup>Liggins Institute, University of Auckland, Auckland, New Zealand and <sup>j</sup>School of Women's and Children's Health, University of New South Wales, Sydney, Australia

Ключевые слова: ребенок – осложнения – доказательства – руководство – сахарный диабет 1-го типа

Corresponding author: Prof. Kim Donaghue,  
The Children's Hospital at Westmead,  
Locked Bag 4001, Westmead, NSW 2145, Australia.  
Tel: +(61) 2 9845 3172;  
fax: +(61) 2 9845 3170;  
e-mail: kim.donaghue@health.nsw.gov.au

Редакторы «Консенсуса ISPAD по клинической практике» 2014 г. (ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2014 Compendium): Carlo Acerini, Carine de Beaufort, Maria Craig, David Maahs, Ragnar Hanas.

Эта статья – глава из «Консенсуса ISPAD по клинической практике» 2014 г. Полный текст «Консенсуса...» можно бесплатно скачать на сайте: [www.ispad.org](http://www.ispad.org). Система уровней достоверности доказательств идентична системе, используемой Американской диабетологической ассоциацией. См. стр. 3 в *Pediatric Diabetes* 2014; 15 (Suppl. 20): 1–3.

## ОСНОВНЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ И РЕКОМЕНДАЦИИ

### ПРОФИЛАКТИКА

- Интенсивное лечение и обучение детей и подростков должно использоваться для профилактики и отсрочки начала и прогресса осложнений (А).
- Улучшение гликемического контроля снижает риск начала и прогресса сосудистых осложнений при СД (А).

### СКРИНИНГ

Скрининг на ретинопатию и микроальбуминурию должен начинаться с 10 лет или с началом пубертата, если это происходит раньше, при длительности СД 2–5 лет (С) (табл. 18.1).

### РЕТИНОПАТИЯ

- Оценка ретинопатии должна выполняться опытным офтальмологом или специально обученным специалистом по оценке при расширенных зрачках (В).
- Следует рассмотреть первичное офтальмологическое обследование для выявления катаракт или основных нарушений рефракции (Е).
- Скрининг на ретинопатию должен проводиться ежегодно, но должен быть более частым, если есть риск потери зрения. При длительности СД менее 10 лет, минимальных признаках ретинопатии при фундус-фотографировании и адекватном гликемическом контроле может проводиться фундус-фотографирование 1 раз в 2 года (Е) (табл. 18.1).
- В связи с потенциальным ухудшением ретинопатии у пациентов с длительным плохим гликемическим контролем при улучшении контроля рекомендуется проводить офтальмологический мониторинг до начала интенсивного лечения и с интервалами 3 мес в течение 6–12 мес после начала, особенно если ретинопатия перед началом интенсификации терапии находится на умеренной непролиферативной или более тяжелой стадии (Е).
- Лазеротерапия снижает уровень потери зрения при ретинопатии, угрожающей зрению (тяжелой пролиферативной ретинопатии или пролиферативной ретинопатии) (А).

Таблица 18.1

## Скрининг, факторы риска и вмешательства при сосудистых осложнениях

	Когда начать скрининг	Методы скрининга	Факторы риска	Возможное вмешательство
Ретинопатия	Ежегодно, начиная с 10 лет, или при наступлении пубертата, если это происходит раньше, после 2–5 лет длительности заболевания	Фотографирование с использованием фундус-камеры и офтальмоскопия при расширенных зрачках (менее чувствительный метод)	Гипергликемия. Высокий уровень АД. Липидные аномалии. Высокий ИМТ	Улучшенный контроль гликемии. Лазерная терапия
Нефропатия	Ежегодно, начиная с 10 лет, или при наступлении пубертата, если это происходит раньше, после 2–5 лет длительности заболевания	Соотношение уровня альбумина и креатинина в моче или альбуминурия в первой утренней порции мочи	Высокий уровень АД. Липидные нарушения. Курение	Улучшенный контроль гликемии. Ингибитор АПФ и БРА. Снижение АД
Нейропатия	Не определено	Анамнез и объективное обследование	Гипергликемия. Высокий ИМТ	Улучшенный контроль гликемии
Макроангиопатии	После возраста 10 лет	Липидный профиль каждые 5 лет, один раз в год определение показателей АД	Гипергликемия. Высокий уровень АД. Липидные нарушения. Высокий ИМТ. Курение	Улучшенный контроль гликемии. Контроль АД. Статины

**Примечания:** АД — артериальное давление; ИМТ — индекс массы тела; АПФ — ангиотензинпревращающий фермент; БРА — блокаторы рецепторов ангиотензина II.

## МИКРОАЛЬБУМИУРИЯ

- Ежегодный скрининг на микроальбуминурию должен проводиться с использованием одного из следующих методов, таких как первые утренние пробы мочи на соотношение альбумина и креатинина, сбор проб мочи в определенные временные промежутки для получения показателей скорости экскреции альбумина (Е) (табл. 18.1).
- Вследствие биологической вариабельности необходимо провести 2–3 последовательных забора мочи для подтверждения микроальбуминурии. Вмешивающимися факторами являются физические упражнения, менструальные кровотечения, инфекции, повышенная температура тела, заболевания почек и заметная гипергликемия. Аномальные результаты тестирования следует проводить повторно, поскольку микроальбуминурия может быть неустойчивой и исчезать (Е).
- Ингибиторы АПФ или блокаторы рецепторов ангиотензина II должны использоваться у пациентов с персистирующей микроальбуминурией для предотвращения прогрессирования до протеинурии (у подростков) (Е).

## АРТЕРИАЛЬНОЕ ДАВЛЕНИЕ

- Показатели АД должны проверяться по крайней мере раз в год (Е). Гипертензия определяется как среднее систолическое давление и/или диастолическое давление выше 95-го перцентиля по возрасту, полу и росту более чем в трех случаях (В).
- Целевое значение АД у подростков составляет 130/80 мм рт.ст.
- Для подтверждения наличия артериальной гипертензии может быть полезно 24-часовое амбулаторное мониторирование показателей АД (Е).
- Ингибиторы АПФ рекомендованы для терапии детей с диабетом и артериальной гипертензией (Е). Их применение к детям было эффективным и безопасным при кратковременных исследованиях (А, В), но небезопасно при беременности.

## ЛИПИДЫ

- Скрининг на дислипидемию должен проводиться вскоре после установления диагноза (когда СД стабилизируется) у всех детей с СД1 в возрасте старше 10 лет (Е). Если получены нормальные результаты, такое исследование повторяют каждые 5 лет. Если наследственность отягощена гиперхолестеринемией, ранними

сердечно-сосудистыми заболеваниями или если семейная история неизвестна, скрининг проводят начиная с 2 лет (Е).

- Целевые уровни фракции холестерина ЛПНП должны быть ниже 2,6 ммоль/л (100 мг%) (Е). Если они выше, следует предпринять действия по улучшению метаболического контроля, изменению диеты и повышению физической активности (табл. 18.3).
- Если эти действия не приводят к снижению холестерина ЛПНП менее 4,1 ммоль/л [или <3,4 ммоль/л (130 мг%) плюс один или более факторов риска сердечно-сосудистого заболевания], необходимо рассмотреть вопрос о назначении статинов детям старше 10 лет, хотя долговременные параметры безопасности не установлены (Е) (табл. 18.3).

### **ОБРАЗ ЖИЗНИ**

Отказ от курения и рекомендации по необходимости никогда не начинать курить снизят прогрессирование микроальбуминурии и сердечно-сосудистую заболеваемость (В).

### **МАКРОАНГИПАТИИ**

Рекомендуется скрининг АД и липидов, как описано выше. Польза регулярного скрининга на другие маркеры макроангиопатических осложнений вне рамок исследования неясна (Е).

### **САХАРНЫЙ ДИАБЕТ 2-ГО ТИПА**

Скрининг на наличие осложнений должен начинаться при постановке диагноза. Внимание к факторам риска должно быть увеличено в связи с повышенным риском осложнений и смертности (В).

### **ВВЕДЕНИЕ**

Долговременные сосудистые осложнения СД включают ретинопатию, нефропатию, нейропатию и макроангиопатические осложнения. Конечные исходы включают:

- нарушения зрения и слепоту вследствие ретинопатии;
- почечную недостаточность и гипертензию вследствие диабетической нефропатии;
- боли, парестезии, мышечную слабость и вегетативную дисфункцию вследствие диабетической нейропатии;

- кардиальную патологию, заболевания периферических сосудов и апоплексический инсульт вследствие макроангиопатии.

Клинически достоверные сосудистые осложнения, обусловленные наличием СД, редко встречаются в детском и подростковом возрасте. Однако ранние функциональные и структурные аномалии могут присутствовать через несколько лет после начала заболевания.

Интенсивное обучение и лечение в детстве и отрочестве могут предотвратить или отсрочить начало и прогрессирование осложнений в дальнейшей жизни [1].

Во многих регионах, где есть специализированные клиники, отмечается снижение распространенности осложнений у молодых людей, включая ретинопатию и нефропатию [2–6]. У взрослых со временем наблюдается снижение появления и распространения ретинопатии [7–8]. Эти изменения были отмечены в то время, когда произошли основные изменения в ведении СД, выявлены предполагаемые факторы риска и понята значимость регулярного скрининга на наличие осложнений [9, 10]. Тем не менее нет подтверждений, что это снижение происходит во всем мире: в областях, где медицинская помощь неоптимальна, остается большой риск осложнений [11, 12].

## **ИНТЕРВЕНЦИОННЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ИНТЕНСИФИЦИРОВАННОГО КОНТРОЛЯ ГЛИКЕМИИ**

Исследование DCCT было многоцентровым, рандомизированным контролируемым клиническим исследованием 1441 пациента с СД1, проведенным в Северной Америке в 1983–1993 гг. [13]. Пациенты были в случайном порядке распределены на две группы: интенсивного и традиционного лечения, из которых первые получили заметно более низкие результаты HbA1c. Было обследовано 195 подростков в пубертатном периоде (в возрасте 13–17 лет); исследование не проводилось у детей младшего возраста [1]. После завершения DCCT (медиана длительности наблюдения в подростковой группе составила 7,4 года) была проведена рандомизация в две группы, и исследование было продолжено под названием EDIC. Через 4 года не было выявлено значительных различий в уровнях HbA1c между ранее интенсивной и традиционной группами терапии.

Результаты исследования DCCT достоверно показали, что интенсивная терапия СД и улучшение контроля гликемии приводят к значительному снижению риска микроангиопатических осложнений по сравнению с традиционной терапией [13].

В исследовании EDIC было показано, что позитивный эффект продолжался после рандомизации, т.е. был эффект памяти лучшего гликемического контроля. В дополнение к этому был показан позитивный эффект интенсивной терапии на снижение параметров макроангиопатий [14].

В когорте подростков интенсивная терапия по сравнению с традиционной снижала риск и прогрессирование непролиферативной ретинопатии на 53%, клинической нейропатии — на 60% и микроальбуминурии — на 54%. Различия в уровне HbA1c составили 8,1% по сравнению с 9,8%. Преимущества интенсивной терапии сохранялись в бывшей подростковой когорте при исследовании EDIC в первые 4 года: в группе интенсивной терапии было на 74% меньше ретинопатии, на 48% меньше микроальбуминурии и на 85% меньше альбуминурии [15].

По сравнению с традиционной интенсивная терапия в общей возрастной группе снизила риск клинической нейропатии на 60%. Сердечно-сосудистые осложнения снизились на 50% в группе интенсивной терапии по сравнению с контрольной группой в течение 17 лет среднего периода динамического наблюдения [14].

Данные исследования DCCT подтвердили, что улучшение гликемического контроля может первоначально ухудшить показатели диабетической ретинопатии. Однако в пределах от 1,5 до 3 лет преимущества интенсивной терапии становятся очевидными [16]. В DCCT долгосрочные преимущества интенсивной инсулинотерапии значительно перевесили риски раннего ухудшения ретинопатии, а в исследовании EDIC преимущества интенсивной инсулинотерапии в отношении прогресса ретинопатии сохранялись у взрослых в течение 10 лет, но не наблюдались у подростков. Это подтверждает необходимость поддержания гликемических целевых значений в долгосрочной перспективе.

## **ДРУГИЕ ФАКТОРЫ РИСКА РАЗВИТИЯ ОСЛОЖНЕНИЙ**

Большая длительность СД, старший возраст и пубертат являются факторами риска развития осложнений [18]. Препубертатные годы СД имеют значительно меньший эффект, особенно при большем периоде до начала гонадархе [19], тем не менее риск сосудистых осложнений выше у людей, переживших диабет в подростковом возрасте, по сравнению с молодыми людьми, чье заболевание началось после пубертата [20]. При равной длительности СД возраст и пубертат увеличивают риск ретинопатии и повышают риск экскреции альбуминов [6, 19–21]. Лонгитюдные исследования также показали, что более раннее начало

СД1, особенно до наступления пубертата, ассоциировано с более продолжительным временем без таких осложнений, как нефропатия и ретинопатия [19]. Тем не менее в долгосрочной перспективе это преимущество исчезает [22, 23].

Высокий уровень сердечно-сосудистых факторов риска был обнаружен у детей и подростков с СД1 из Норвегии и в исследовании SEARCH, выполняемом на популяции из США [24, 25].

Курение ассоциируется с повышенным риском развития постоянной микро- или макроальбуминурии [4, 26]. Эффекты курения на ретинопатию менее ясны [27], хотя изменения ретинального микроциркуляторного русла, являющиеся ранними признаками ретинопатии (например, диаметр сосуда), были ассоциированы с курением [28]. Взаимодействие СД1 и курения приводят к избыточной сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности [29].

Повышенное АД и изменения циркадного ритма АД связано с риском развития нефропатии и ретинопатии у молодых людей с СД1 [30–32]. Артериальная гипертензия оказывает большое влияние на сердечно-сосудистую заболеваемость у пациентов с СД по сравнению с лицами без него [33]. Контроль за АД (<130/80 мм рт.ст. у взрослых) эффективен для снижения сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности при СД [34].

Дислипотеинемия в исследованиях DCCT/EDIC ассоциируется с развитием микроальбуминурии и ретинопатии [35, 36]. Это включает повышение уровней общего и фракции холестерина ЛПНП, уровней триглицеридов для микроальбуминурии наряду с большим размером частиц ЛПНП и апопротеина В у мужчин.

Наследственность, отягощенная наличием осложнений, увеличивает риск нефропатии [37] и ретинопатии [38]. Повышенный ИМТ является фактором риска ретинопатии [39], нейропатии [40], микроальбуминурии [41] и сердечно-сосудистых заболеваний [42, 43].

Образ жизни также вносит свой вклад в повышение риска осложнений: у мужчин с СД, ведущих малоподвижный образ жизни, более высокие уровни смертности, чем у людей с активным образом жизни [44].

## **ДИАБЕТИЧЕСКАЯ РЕТИНОПАТИЯ**

У подростков более высокий риск прогрессирования ретинопатии с угрозой для зрения (тяжелой непролиферативной или пролиферативной ретинопатии) по сравнению со взрослыми с СД [23, 45, 46].

Прогрессирование может быть быстрым, особенно у лиц с плохим гликемическим контролем [47]. Именно поэтому подростковый период — это время, когда усилия должны быть направлены на скрининг на ранние признаки диабетической ретинопатии и на модифицируемые факторы риска. Также может отмечаться регрессия ретинопатии [45, 46, 48, 49]. После 20 лет диабета группа с более поздним началом СД1, в возрасте менее 30 лет, во время постановки диагноза имела меньше пролиферативной ретинопатии, чем группа с более ранним началом (18 и 43% соответственно) (исследование 2007–2011 гг., более ранняя группа исследована в 1980–1996 гг.).

### ПРОГРЕССИРОВАНИЕ РЕТИНОПАТИИ

*Непролиферативная (фоновая) ретинопатия* характеризуется микроаневризмами, ретинальными геморрагиями (в форме пятен, точек и язычков пламени), «ватными» пятнами на сетчатке (микроинфаркатами), микрососудистыми нарушениями сетчатки, сокращением и извилистостью сосудов. Непролиферативная ретинопатия подразделяется на легкую (только микроаневризмы), умеренную (более чем микроаневризмы) и тяжелую ( $\geq 20$  ретинальных геморрагий на каждые четыре квадранта, отчетливое сегментарное расширение вен сетчатки в двух квадрантах и интратретинальные микрососудистые аномалии в одном квадранте).

*Тяжелая непролиферативная ретинопатия* характеризуется растущей обструкцией сосудов, прогрессирующими интратретинальными микроваскулярными аномалиями и ишемией с инфарктами в нервных волокнах сетчатки с образованием «ватных» пятен.

Легкая и умеренная непролиферативная ретинопатия не несет угрозы зрению и не всегда прогрессирует в пролиферативную ретинопатию.

*Пролиферативная ретинопатия* характеризуется неоваскуляризацией области диска зрительного нерва и периферии сетчатки. Сосуды могут повреждаться или кровоточить в стекловидное тело, что несет угрозу для зрения. Пролиферативная ретинопатия на поздних этапах может вызывать фиброз и адгезии, что приводит к кровотечениям и отслойке сетчатки. Характеристики высокого риска для потери зрения определяются локализацией и распространенностью неоваскуляризации и признаками преретинального кровоизлияния [50].

*Диабетический отек желтого пятна (макулопатия)* классифицируется отдельно от стадий ретинопатии и характеризуется снижением проницаемости сосудов и формированием микроаневризм, приводящих к повышенной экссудации и отечности в центральной области сетчат-

ки. Макулопатия опасна для зрения, но крайне редка у детей и подростков с СД1.

## ОЦЕНКА РЕТИНОПАТИИ

К наиболее чувствительным методам диагностики ретинопатии относятся бимикроскопическое щелевое фундус-исследование через расширенные зрачки, проводимое офтальмологом или оптиком, и мидриатическая семипольная стереоскопическая фотография сетчатки [51–54]. Последняя является оптимальной для исследований, но не всегда доступна в условиях клиники. Другими методами являются мидриатическое и немидриатическое двупольное фотографирование дна, прямая и непрямая офтальмоскопия, флуоресцентная ангиография дна и когерентная оптическая томография. Фотографии глазного дна обеспечивают точный результат, который можно использовать в клинической работе и исследованиях, но фотографии могут не быть градуируемыми. В этом случае следует применить офтальмоскопию; расширение зрачка может снизить показатели технических ошибок [55]. Флуоресцентная ангиография показывает функциональные аномалии (сосудистую проницаемость) наряду со структурными аномалиями сосудов, в то время как когерентная оптическая томография отражает только структурные аномалии, в особенности макулопатию.

Эпохальное исследование ретинопатии было проведено в Висконсине. Оно началось в 1980–1982 гг. Была исследована распространенность ретинопатии с использованием семипольной стереоскопической фотографии сетчатки у людей с диагнозом СД в возрасте старше 30 лет на инсулинотерапии в первый год после постановки диагноза [48]. При более продолжительном заболевании было отмечено повышение встречаемости ретинопатии: через 15 лет 98% имели фоновую ретинопатию, а после 35 лет 62% — пролиферативную ретинопатию. Это исследование помогло упрочить существование скрининга на диабетическую ретинопатию, а также поиск и лечение факторов риска. Дальнейшие изменения в ведении диабета были связаны с продемонстрированным снижением пролиферативной ретинопатии в группе с более поздней постановкой диагноза. После 20 лет СД1 в группе позднего начала, исследованной в 2007–2011 гг., было меньше пролиферативной ретинопатии, чем в группе с ранним началом, исследованной в 1980–1996 гг. (18 и 43% соответственно) [49].

В случайной когорте детей при длительности заболевания 6 лет было исследовано наличие ретинопатии и стало возможным выявление относительного влияния возраста и пубертата. Семипольное

фундус-фотографирование выявило начальные признаки ретинопатии (одну микроаневризму или кровоизлияние) у 8% детей в возрасте менее 11 лет и у 12% детей в препубертате. Эти показатели можно сравнить с выявлением ретинопатии у 25% подростков старше 11 лет и у 29% подростков в пубертатном периоде. Случайная когорта была диагностирована в 1990–1992 гг. и обследована в 1996–1998 гг., когда их средний HbA1c составлял 8,7% [21].

Более новые данные с применением тех же методов в среднем подростковом возрасте (средний возраст 16,4 года) со средней продолжительностью диабета 8,6 года показали, что ретинопатия снижается от 53% (1990–1994) до 23% (2000–2004) и далее до 12% (2005–2009) [5]. В младшей группе (11–17 лет; средний возраст 14,5 лет, продолжительность 2–5 лет) распространенность легкой фоновой ретинопатии снизилась от 16% в 1990–1994 гг. до 7% в 2003–2006 гг. [6]. Более того, люди со значительно меньшей продолжительностью реже имели ретинопатию, она была отмечена только у 6% младшей группы (11–13 лет) на протяжении всего времени наблюдения.

### ЛАЗЕРНОЕ ЛЕЧЕНИЕ РЕТИНОПАТИИ

При выявлении ретинопатии с угрозой для зрения (тяжелой непролиферативной ретинопатии или пролиферативной ретинопатии) возможности терапии ограничены. Панретинальная лазерная коагуляция сетчатки (ЛКС), обычно называемая лазерной терапией, состоит из множественных дискретных точечных ожогов сетчатки в срединных и периферических отделах, но без затрагивания зоны центральной макулы. Это приводит к снижению прогрессирования утраты зрения более чем у 50% пациентов с пролиферативной ретинопатией [50, 56]. Есть положительный эффект ЛКС при тяжелой непролиферативной ретинопатии, и другие факторы, такие как плохое следование последующему наблюдению, грядущее удаление катаракт или беременность, а также статус второго глаза помогут определить время для ЛКС. Однако ЛКС не показана для глаз с легкой или умеренно выраженной непролиферативной ретинопатией [57]. Побочные эффекты терапии заключаются в ухудшении ночного и периферического зрения и небольших изменениях в цветоощущении. Осложнения лазерной терапии включают кровоизлияния на сетчатке из-за травмы сосудистой оболочки глаза или визуальные последствия неправильно выполненной ЛКС в зоне макулы.

При пролиферативной ретинопатии без центрального фoveального вовлечения, если не произошло утраты зрения, показана ЛКС про-

текающих микроаневризм. При пролиферативной ретинопатии с центральным вовлечением и утратой зрения следует рассмотреть интраокулярную терапию анти-VEGF (фактор роста эндотелия сосудов) [13, 62].

## ДИАБЕТИЧЕСКАЯ НЕФРОПАТИЯ

Диабетическая нефропатия определяется как персистирующая протеинурия более 500 мг/24 ч или альбуминурия более 300 мг/24 ч и обычно сочетается с гипертензией и снижением уровня клубочковой фильтрации [58]. Терминальная стадия почечной недостаточности может развиваться много лет спустя, тогда требуется проведение диализа или трансплантации почек. Диабетическая нефропатия является основной причиной осложнений и смертности среди молодых взрослых с СД1 [38]. Недавние данные указывают на то, что при отсутствии смертности от диабетической нефропатии смертность пациентов с СД1 сходна с общей популяцией, при этом она значительно выше у лиц с аномальной скоростью экскреции альбумина в моче [60, 61].

Раннее выявление диабетической нефропатии и своевременное лечение повышенного АД играет определяющую роль в предотвращении терминальной почечной недостаточности у молодых людей и взрослых с СД (Е) [62].

## ОЦЕНКА НАЧИНАЮЩЕЙСЯ НЕФРОПАТИИ

Первым клиническим признаком является повышение экскреции альбумина. Это соответствует следующим параметрам [63]:

- Уровню экскреции альбумина между 20 и 200  $\mu\text{г}/\text{мин}$ .
- Уровню экскреции альбумина 30–300 мг/24 ч при 24-часовом сборе мочи или запланированные по времени заборы мочи.
- Уровню альбумина 30–300 мг/л (в ранней утренней пробе мочи).
- Соотношению альбумина и креатинина мочи 2,5–25 мг/ммоль, или 30–300 мг/г (мг/гм), у мужчин и 3,5–25 мг/ммоль у женщин (вследствие низкой экскреции креатинина).

Запланированные ночные или 24-часовые заборы более трудоемки и не прибавляют значительной точности или предсказательной способности [64].

В недавних практических клинических рекомендациях ADA термины «микроальбуминурия» и «макроальбуминурия» были заменены двумя уровнями устойчивой альбуминурии (30–299 мг/24 ч и >300 мг/24 ч), чтобы акцентировать непрерывный характер экскреции альбумина как фактор риска для нефропатии и макроваскулярных заболеваний.

Также при долговременных исследованиях использовались другие определения. Взаимосвязь между показателями в ночной моче с определением отношения альбумина к креатинину в раннее утреннее время была определена у детей и подростков. С использованием метода линейной регрессии установлено, что уровень экскреции альбумина 20–200 мг/мин соответствует соотношению альбумина и креатинина, равному 3,5–35 мг/ммоль у мальчиков и 4,0–35 мг/ммоль у девочек [33, 59]. Эти показатели также соответствуют 2,4 и 2,2 стандартным отклонениям выше средних показателей в общей популяции.

Диагноз микроальбуминурии подтверждается при выявлении аномалии в двух или во всех трех пробах в течение 3–6 мес. Персистирующая микроальбуминурия также предопределяет прогрессирование до терминальной стадии почечной недостаточности [2, 48, 50, 65–67] и ассоциируется с повышенным риском макроангиопатических заболеваний [68, 69].

Увеличение уровня экскреции альбумина в диапазоне микроальбуминурии выявляет пациентов в группе риска прогрессирования до развития повреждения почек [41, 70, 71]. Утрата ночного снижения показателей АД при 24-часовом мониторинговании является ранним признаком диабетической патологии почек, предшествующей микроальбуминурии [72]. Микроальбуминурия также может регрессировать [73], особенно у подростков [41, 74]. Гипертрофия почек предшествует прогрессированию до микроальбуминурии [75].

*Смещение эффектов.* Физические упражнения увеличивают уровень экскреции альбумина у людей без СД, и это более выражено при СД. Физические упражнения даже умеренной степени могут повлиять на интерпретацию данных [58]. Для интерпретации постоянно повышенных уровней экскреции альбумина, особенно у детей с недолгим СД, необходимо исключить другие причины альбуминурии, такие как IgA или другие типы нефрита, часто встречающиеся в детском возрасте.

В случайной когорте, после 6 лет заболевания, раннее повышение уровней экскреции альбумина ( $>7,5$   $\mu\text{г}/\text{мин}$ ) было рассмотрено как ранний маркер почечной дисфункции. При сравнении детей до и после 11 лет это было выявлено у 5% детей моложе 11 лет и у 26% подростков в стадии пубертата [21]. Не было обнаружено ни долговременного снижения уровня экскреции альбумина, ни микроальбуминурии в той же когорте, где было показано снижение ретинопатии: 24–22% в когорте с небольшой продолжительностью (от 2 до  $<5$  лет заболевания) [6], 45–30% в когорте со средней продолжительностью 8,6 года [5].

## АНТИГИПЕРТЕНЗИВНАЯ ТЕРАПИЯ ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ РАЗВИТИЯ НЕФРОПАТИИ

Эффективная антигипертензивная терапия у пациентов с СД пролонгирует время до развития терминальной стадии почечной недостаточности [76]. Данные недавнего проспективного исследования показали улучшение показателей прогноза функции почек от 5 до 7 лет от начала нефропатии до 21,7 года в среднем [77], преимущественно обусловленное активной антигипертензивной (гипотензивной) терапией с меньшим вкладом в улучшение прогноза в результате усиления гликемического контроля и при отказе от курения [78].

Показатели АД в пределах от 90-го до 95-го перцентилля определяют как прегипертензия [79–81]. Были также опубликованы протоколы и референсные значения для 24-часового амбулаторного мониторинга показателей АД у детей [38, 72]. Ингибиторы АПФ рекомендованы для лечения детей и подростков с гипертензией [79]. Эти препараты были эффективны и безопасны для детей при кратковременных исследованиях [46, 82]. Клинические положительные эффекты антагонистов рецепторов ангиотензина II при артериальной гипертензии аналогичны таковым при терапии ингибиторами АПФ, но они активно не использовались при лечении детей.

Ингибиторы АПФ и блокаторы рецепторов ангиотензина II снижают уровень прогрессирования от микроальбуминурии до макроальбуминурии и увеличивают уровень регрессии до нормоальбуминурии [83, 84]. Недавний систематический обзор и метаанализ показали, что у людей с диабетом только блокаторы рецепторов ангиотензина II снижают в 2 раза уровень креатинина в сыворотке крови по сравнению с плацебо [85]. Кроме того, только использование блокаторов рецепторов ангиотензина II (в максимальной переносимой дозе) ассоциируется с значительным снижением показателей смертности от всех причин по сравнению с плацебо [86].

Несмотря на приведенные выше доказательства при исследованиях у взрослых, все еще существуют некоторые сомнения относительно применения ингибиторов АПФ для долговременной защиты функций почек у детей и подростков без артериальной гипертензии. При метаанализе индивидуальных данных пациентов положительные эффекты были умеренными при наиболее низких уровнях микроальбуминурии [87]. Молодым людям с микроальбуминурией будет потенциально показан прием ингибиторов АПФ в течение десятилетий. Побочные эффекты включают кашель, гиперкалиемию, головные боли и импотенцию [83, 88]. Основной проблемой использования ингибиторов АПФ и блокаторов рецепторов ангиотензина является риск врожден-

ных пороков развития плода на фоне приема ингибиторов АПФ во время беременности. Недавний систематический обзор подчеркнул, что подверженность плода воздействию ингибиторов АПФ и блокаторов рецепторов ангиотензина имеет серьезные осложнения при рождении и в долгосрочной перспективе. Рекомендуется повысить осведомленность об этих потенциальных негативных последствиях [89]. В связи с этим при назначении лечения этими препаратами у девочек подросткового возраста следует иметь в виду этот риск и рекомендовать подходящие методы контрацепции.

## ДИАБЕТИЧЕСКАЯ НЕЙРОПАТИЯ

Диабетическая нейропатия может поражать соматическую и вегетативную нервную систему. Соматические нейропатии, связанные с СД, подразделяются на две основные категории: фокальные/мультифокальные и генерализованные [90].

Фокальные нейропатии включают мононейропатии, такие как туннельный синдром запястья, парез малоберцового нерва, парез глазодвигательного нерва и нарушения проксимальных нервов (например, при диабетической амиотрофии).

Диабетическая сенсомоторная форма полинейропатии является наиболее распространенной генерализованной нейропатией, и по этой причине обычно используется упрощенный термин «диабетическая нейропатия». Это полинейропатия, поскольку присутствует диффузное повреждение всех периферических нервных волокон, моторных, сенсорных и вегетативных. Такое повреждение появляется бессимптомно и прогрессирует, характеризуется вначале снижением сенсорных функций и позднее утратой моторной функции с распределением по типу чулок и перчаток. Дисфункция мелких волокон предшествует разрушению крупных волокон при диабетической сенсомоторной полинейропатии [91].

Вегетативная нейропатия может привести к развитию ортостатической гипотензии, рвоте, диарее, парезу мочевого пузыря, нарушениям потоотделения, зрачковых рефлексов на свет, импотенции и ретроградной эякуляции. Нарушения адекватной реакции показателей частоты сердечных сокращений и удлинение интервала  $Q-T$  ассоциируются с повышением риска внезапной смерти [92].

Хотя явная вегетативная нейропатия редко встречается в детском и подростковом возрасте, субклинические признаки вегетативной дисфункции — распространенное явление. Они могут быть обнаружены вскоре после постановки диагноза СД. Факторы риска вегетативной нейропатии у молодых людей включают большую продолжительность

заболевания, плохой гликемический контроль и наличие полиморфизмов гена альдозоредуктазы (AKR1B1), в особенности генотипа Z-2/Z-2. Вегетативная дисфункция ускоряется пубертатом [93].

## ОЦЕНКА НЕЙРОПАТИИ

Клиническая оценка включает сбор анамнеза, особенно истории нарушений чувствительности, продолжительной боли или парестезий; объективное обследование ахиллова рефлекса, оценку тактильной и вибрационной чувствительности (при обычном неврологическом обследовании или с использованием градуированных монофиламентов).

Оценка автономной нейропатии включает изучение параметров частоты сердечных сокращений при глубоком дыхании, при перемене положения лежа на положение стоя, при пробе Вальсальвы, оценку отсутствия колебаний частоты сердечных сокращений в состоянии покоя и интервала  $Q-T$ , ортостатических изменений АД и ответных зрачковых рефлексов на свет и темноту [93]. Обследование периферических нервов включает оценку с использованием количественной вибрации, распознавание температурной чувствительности и нервной проводимости. Эти методы оценки преимущественно используются при научных исследованиях. Необходимо внедрение нормативных показателей в зависимости от возраста и пола там, где это необходимо, при интерпретации результатов исследования. У молодых людей распространенность периферической нейропатии составляет от менее 10 вплоть до 27% [5, 94, 95], хотя часть этих различий может быть связана с различными методами скрининга, а также с известными факторами риска.

Клинические симптомы вегетативной нейропатии редко встречаются в педиатрической популяции. Однако были отмечены субклинические проявления, включая значительную сердечную вегетативную нейропатию, обнаруженную при исследовании вариабельности сердечного ритма у молодых людей с СД1 [96].

## МАКРОАНГИОПАТИЧЕСКИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Смертность и заболеваемость от сердечно-сосудистых заболеваний значительно увеличиваются у людей с СД по сравнению с популяцией без СД [97].

Артериальная гипертензия оказывает значительное действие на сердечно-сосудистые заболевания у больных с СД по сравнению с людьми без СД [33]. Контроль за показателями АД ( $<140/80$  мм рт.ст. у взрослых) снижает сердечно-сосудистую заболеваемость и смертность при СД [34, 64].

Наследственность, отягощенная ранними сердечно-сосудистыми заболеваниями (до достижения 55 лет), липидные нарушения, СД2, артериальная гипертензия [98] и курение приводят к увеличению факторов риска у человека с СД.

Атеросклероз начинает развиваться в детском и подростковом возрасте, что было показано при исследованиях толщины комплекса «интима—медиа» в сонных артериях и аорте [92, 99], это также можно отнести к бессимптомному атеросклерозу коронарных артерий, который диагностируется при интраваскулярном ультразвуковом исследовании у молодых взрослых с СД, начавшимся в детском возрасте [100]. Бессимптомный атеросклероз коронарных артерий [100] и сердечно-сосудистые осложнения [15] в значительной степени ассоциируются с плохим контролем гликемии.

Уровень холестерина играет важную роль при начале и прогрессировании атеросклероза [80]. Хорошо контролируемый СД1 не ассоциируется с выраженными нарушениями уровня липидов в крови, но более сложные оценки подклассов липопротеинов показывают определенные атерогенные профили [35]. Плохой гликемический контроль ассоциируется с потенциально более атерогенным липопротеидным профилем [101].

Изменения уровней липидов, ассоциируемые с повышенным сердечно-сосудистым риском, также ассоциируются с центральным ожирением при СД1 (так же, как и при СД2) [102]. Люди с СД1 находятся в группе риска гиперхолестеринемии. Распространенность в одном исследовании достигла 50% у молодых взрослых [103]. Распространенность повышенного уровня фракций не ЛПВП-холестерина составила 25% при исследовании лиц в возрасте менее 21 года с СД1 [104].

Подростки с СД1 имели более высокие уровни аполипопротеина В по сравнению с людьми без диабета в том же возрасте [105]. Исследования взрослых и подростков с СД1 указывают на возможную комплементарную роль измерений аполипопротеина В в дополнение к скринингу на холестерин ЛПВП [106]. Однако на данный момент данных недостаточно, для того чтобы подтвердить добавление скрининга на аполипопротеин В в руководства скрининга детей и подростков.

## **ВЕДЕНИЕ ДИСЛИПИДЕМИИ**

У взрослых эффективна терапия статинами в качестве первичной и вторичной профилактики основных сердечно-сосудистых осложнений, включая смертность от сосудистых заболеваний, острое нарушение

мозгового кровообращения и реваскуляризации нижних конечностей и венечных артерий [107, 108]. Исследование по защите сердца *The Heart Protection Study* представляло собой пятилетнее интервенционное обследование 5963 пациентов с СД, у 10% из которых был СД1. Этот эффект не зависел от гликемического контроля и уровней холестерина.

Результаты кратковременных исследований показали, что симва-статин, ловастатин и правастатин эффективны и безопасны для детей и подростков [109–111]. Не было отмечено значимого негативного влияния на рост, показатели градации полового созревания по Таннеру, тестикулярный объем, менархе, параметры функций эндокринных органов и на печеночные и мышечные ферменты [112]. Эффективность и безопасность статинов у детей с СД1 требует дополнительной оценки при рандомизированных исследованиях наряду с определением возраста начала проведения таких видов терапии. Специальное внимание необходимо уделить симптоматике, связанной с мышечной и соединительной тканями, а также повышенному риску развития рабдомиолиза [113].

Высокий уровень холестерина определяется как более 2,6 ммоль/л (100 мг%) (Е). Если это так, следует предпринять действия по улучшению метаболического контроля, изменению диеты и повышению физической активности. Если эти действия не приводят к снижению холестерина ЛПНП до менее 4,1 ммоль/л [или <3,4 ммоль/л (130 мг%) плюс один или более факторов риска сердечно-сосудистого заболевания], необходимо рассмотреть вопрос о назначении статинов детям старше 10 лет, хотя долговременные параметры безопасности не установлены. Целевые уровни липидов показаны в табл. 18.2, а ведение — в табл. 18.3.

Таблица 18.2

**Целевые уровни для различных параметров в целях снижения риска микроангиопатии и сердечно-сосудистых заболеваний у детей и подростков с сахарным диабетом 1-го типа**

Параметр	Целевые уровни
HbA1c (стандарты DCCT)	<7,5% (<58 ммоль/моль) без тяжелой гипогликемии
Холестерин ЛПНП	<2,6 ммоль/л (100 мг%)
Холестерин ЛПВП	>1,1 ммоль/л (40 мг%)
Триглицериды	<1,7 ммоль/л (150 мг%)
АД	<90-го перцентиля в зависимости от возраста, пола и роста; <130/80 мм рт.ст. у подростков
Соотношение альбумина и креатинина	<2,5–25 ммоль/моль у мужчин <3,5–25 ммоль/моль у женщин
ИМТ	<95-го перцентиля (без ожирения)

Окончание табл. 18.2

Параметр	Целевые уровни
Курение	Нет
Физическая активность	>1 ч умеренной физической активности ежедневно
Малоподвижный образ жизни	<2 ч ежедневно
Здоровая диета	Потребление калорий в соответствии с возрастом и нормальным ростом. Жир <30% потребляемого калоража, насыщенные жиры <10% потребляемого калоража. Потребление клетчатки 25–35 г в сутки. Повышенное потребление свежих фруктов и овощей

**Примечания:** HbA1c — гемоглобин A1c; DCCT — исследование контроля и осложнений при диабете; ЛПНП — липопротеины низкой плотности; ЛПВП — липопротеины высокой плотности.

Таблица 18.3

### Рекомендуемые пороговые уровни для различных параметров вмешательства и первичного вмешательства

Пороговые уровни	Тип вмешательства
АД <90-го перцентиля для возраста, пола и роста	Изменение образа жизни
АД >90-го перцентиля, несмотря на изменение образа жизни	Ингибиторы АПФ
АД >95-го перцентиля	Изменение образа жизни и ингибиторы АПФ
Фракция холестерина ЛПНП $\geq 2,6$ ммоль/л (100 мг%)	Диетотерапия
Фракция холестерина ЛПНП $\geq 3,4$ ммоль/л (130 мг%) в сочетании с одним или более одного фактора риска сердечно-сосудистых заболеваний	Статины

**Примечания:** АПФ — ангиотензинпревращающий фермент; ЛПНП — липопротеины низкой плотности.

## ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ В СЕРДЕЧНОЙ И ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ СОСУДИСТОЙ ФУНКЦИИ

Диабет также связан с изменениями в сердечной и периферической сосудистой функции. У взрослых диабет связан с повышенным риском сердечно-сосудистых заболеваний и изменением сердечно-сосудистой функции вне зависимости от гипертензии или других заболеваний венечной артерии [114]. Диастолическая дисфункция характеризуется сниженным ранним диастолическим расслаблением, изменениями в паттернах наполнения желудочка [115, 116], повышением давления

наполнения левого желудочка во время физической нагрузки [117] и снижением конечно-диастолического объема при отдыхе и нагрузке [118].

На более поздней стадии эти изменения в целом определяются как диабетическая кардиомиопатия, которая может быть предвестником диастолической сердечной недостаточности [1]. Аномалии диастолического наполнения влияют на ударный объем и, таким образом, на объем сердца. Предшествующие исследования взрослых с диабетом показали, что аэробная способность и ударный объем левого желудочка во время нагрузок ассоциированы с диастолической дисфункцией [118, 119]. У взрослых с асимптоматическим СД1 снизилась способность при нагрузках и ударный объем на пике упражнений по сравнению со сверстниками без диабета; эти ограничения связаны с диастолической дисфункцией [119, 120] и снижением конечно-диастолического объема во время упражнений [118, 119]. Существующие на данный момент доказательства также свидетельствуют о сниженной аэробной способности у здоровых подростков с диабетом [121, 122] и о сниженном конечно-диастолическом объеме при нагрузках [121]. В недавнем исследовании 52 подростка с СД1 (средней продолжительностью 6 лет) были обследованы в покое и при субмаксимальной нагрузке (с фиксированным сердечным ритмом) посредством сердечной магнитно-резонансной томографии [123]. Эти данные подтвердили, что существует не только сниженное диастолическое наполнение в покое, но что это обострялось нагрузкой, еще более снижая ударный объем. Более того, у подростков с диабетом пиковый сердечный ритм (единственный другой механизм повышения объема сердца) был ниже, что указывает на то, что у них будет нарушенный объем сердца, что может ограничить их аэробную способность. Диастолическое наполнение было ассоциировано с HbA1c, но не с продолжительностью диабета, что позволяет предположить, что это может быть обратимо при улучшенном контроле. Действительно, есть данные элитных спортсменов с диабетом: при лучшем контроле наблюдаются лучшие сердечно-сосудистые результаты по сравнению с плохим контролем.

Как и у взрослых, периферическая сосудистая функция также нарушается у детей и подростков с СД1. Эндотелиальная дисфункция — раннее явление при развитии атеросклероза и происходит на ранних этапах СД1 [124–127]. Представляется, что это непосредственно связано с патогенезом микро- и макроангиопатических осложнений при диабете [125, 128, 129]. Исследования, рассматривающие поток-опосредованное расширение и глицерилтринитрат, изящно продемонстрировало нарушенную вазодилатацию у детей и подростков [130–133]. Были проведены связи с гипо- и гипергликемией и сниженной эндотелиальной функцией, а также улучшение эндотелиальной функции

с солью фолиевой кислоты [131, 134, 135]. Однако добавление фолата успешно только тогда, когда его не хватает. У детей с насыщенностью фолатом это не дало эффекта [136]. Повышенная физическая активность может также быть полезной, хотя эти данные остаются противоречивыми. Нарушенная вазодилатация капиллярного ложа мускулов также приводит к повышению систолического и диастолического АД при нагрузках. Это было продемонстрировано при максимальных и субмаксимальных парадигмах нагрузки [123].

Профилактике более поздних сосудистых осложнений диабета будет способствовать определение ранних аномалий, наблюдаемых в сердце и периферической сосудистой сети. Хотя улучшение гликемического контроля было ассоциировано с улучшением сердечной и периферической сосудистой функции, другие стратегии, улучшающие эти ранние изменения, потенциально снизят риск последующих микро- и макроангиопатических осложнений.

## **ДИАБЕТ 2-го ТИПА И ОСЛОЖНЕНИЯ**

СД2 у молодых людей связан с более высоким риском микроальбуминурии и гипертензии [95, 137], чем СД1. Нейропатия может также быть повышена [95, 138]. Данные смертности у диагностированных 15–30-летних указывают на более высокую смертность при СД2 при тех же уровнях гликемического контроля [138].

Именно поэтому скрининг на осложнения и внимание к факторам риска должны быть более агрессивными в случае молодых людей с СД2. По сравнению со старшими людьми с СД2, молодые люди имеют более высокий риск пролиферативной ретинопатии при том же уровне гликемического контроля [139].

## **ВЫВОДЫ**

Осложнения стали менее распространенными с оптимизацией ведения диабета. Другими модифицирующими факторами являются АД, масса тела, курение и липиды, которые имеют большее значение при диабете 2-го типа и при инсулинорезистентности. Скрининг на осложнения является важным в подростковый период и также готовит к дальнейшему скринингу в течение жизни.

## **КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ**

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. DCCT Research Group (Diabetes Control and Complications Trial Research Group). Effect of intensive diabetes treatment on the development and progression of long-term complications in adolescents with insulin-dependent diabetes mellitus: Diabetes Control and Complications Trial. *J Pediatr* 1994; 125: 177–188.
2. Bojestig M, Arnqvist HJ, Hermansson G, Karlberg BE, Ludvigsson J. Declining incidence of nephropathy in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1994; 330: 15–18.
3. Mohsin F et al. Discordant trends in microvascular complications in adolescents with type 1 diabetes from 1990 to 2002. *Diabetes Care* 2005; 28: 1974–1980.
4. Rossing P, Hougaard P, Parving HH. Risk factors for development of incipient and overt diabetic nephropathy in type 1 diabetic patients: a 10-year prospective observational study. *Diabetes Care* 2002; 25: 859–864.
5. Downie E et al. Continued reduction in the prevalence of retinopathy in adolescents with type 1 diabetes: role of insulin therapy and glycemic control. *Diabetes Care* 2011; 34: 2368–2373.
6. Cho YH, Craig ME, Hing S, Gallego PH, Poon M, Chan A, Donaghue KC. Microvascular complications assessment in adolescents with 2- to 5-yr duration of type 1 diabetes from 1990 to 2006. *Pediatric Diabetes* 2011; 12(8): 682–689.
7. Yau JW et al. Global prevalence and major risk factors of diabetic retinopathy. *Diabetes Care* 2012; 35(3): 556–564.
8. Wong TY et al. Rates of progression in diabetic retinopathy during different time periods: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Care* 2009; 32(12): 2307–2313.
9. Cheung N, Mitchell P, Wong TY. Diabetic retinopathy. *Lancet* 2010; 376(9735): 124–136.
10. Mohamed Q, Gillies MC, Wong TY. Management of diabetic retinopathy: a systematic review. *Journal of the American Medical Association* 2007; 298(8): 902–916.
11. Craig ME et al. Diabetes care, glycemic control, and complications in children with type 1 diabetes from Asia and the Western Pacific Region. *J Diabetes Complications* 2007; 21: 280–287.
12. Majaliwa ES et al. Survey on acute and chronic complications in children and adolescents with type 1 diabetes at Muhimbili National Hospital in Dar es Salaam, Tanzania. *Diabetes Care* 2007; 30: 2187–2192.
13. DCCT Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993; 329: 977–986.
14. Nathan DM et al. Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2005; 353: 2643–2653.
15. White NH, Cleary PA, Dahms W, Goldstein D, Malone J, Tamborlane WV; Diabetes Control and Complications Trial (DCCT)/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC) Research Group. Beneficial effects of intensive therapy of diabetes during adolescence: outcomes after the conclusion of the Diabetes Control and Complications Trial (DCCT). *The Journal of Pediatrics* 2001; 139: 804–812.

16. DCCT Research Group. Early worsening of diabetic retinopathy in the Diabetes Control and Complications Trial. *Arch Ophthalmol* 1998; 116: 874–886.
17. White NH et al. Effect of prior intensive therapy in type 1 diabetes on 10-year progression of retinopathy in the DCCT/EDIC: comparison of adults and adolescents. *Diabetes* 2010; 59: 1244–1253.
18. Krolewski AS et al. The changing natural history of nephropathy in type I diabetes. *Am J Med* 1985; 78: 785–794.
19. Donaghue KC et al. Do all prepubertal years of diabetes duration contribute equally to diabetes complications? *Diabetes Care* 2003; 26: 1224–1229.
20. Cho YH, Craig ME, Donaghue KC. Puberty as an accelerator for diabetes complications. *Pediatr Diabetes* 2014; 15: 18–26.
21. Donaghue KC et al. Prevalence of diabetes complications 6 years after diagnosis in an incident cohort of childhood diabetes. *Diabet Med* 2005; 22: 711–718.
22. Amin R et al. Risk of microalbuminuria and progression to macroalbuminuria in a cohort with childhood onset type 1 diabetes: prospective observational study. *BMJ* 2008; 336: 697–701.
23. Hietala K et al. Age at onset and the risk of proliferative retinopathy in type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2010; 33: 1315–1319.
24. Margeisdottir HD et al. High prevalence of cardiovascular risk factors in children and adolescents with type 1 diabetes: a population-based study. *Diabetologia* 2008; 51: 554–561.
25. Wood JR et al. Most youth with type 1 diabetes in the T1D Exchange Clinic Registry do not meet American Diabetes Association or International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes clinical guidelines. *Diabetes Care* 2013; 36: 2035–2037.
26. Couper JJ et al. Relationship of smoking and albuminuria in children with insulin-dependent diabetes. *Diabet Med* 1994; 11: 666–669.
27. Gaedt Thorlund M et al. Is smoking a risk factor for proliferative diabetic retinopathy in type 1 diabetes? *Ophthalmologica* 2013; 230: 50–54.
28. Wong CW et al. Kidney and eye diseases: common risk factors, etiological mechanisms, and pathways. *Kidney Int* 2014; 85: 1290–1302.
29. Gay EC et al. Smokers with IDDM experience excess morbidity. The Colorado IDDM Registry. *Diabetes Care* 1992; 15: 947–952.
30. Lurbe E et al. Increase in nocturnal blood pressure and progression to microalbuminuria in type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2002; 347: 797–805.
31. Marcovecchio ML et al. Ambulatory blood pressure measurements are related to albumin excretion and are predictive for risk of microalbuminuria in young people with type 1 diabetes. *Diabetologia* 2009; 52: 1173–1181.
32. Gallego PH et al. Role of blood pressure in development of early retinopathy in adolescents with type 1 diabetes: prospective cohort study. *BMJ* 2008; 337: a918.
33. Stamler J et al. Diabetes, other risk factors, and 12-yr cardiovascular mortality for men screened in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Diabetes Care* 1993; 16: 434–444.
34. Hansson L et al. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. HOT Study Group. *Lancet* 1998; 351: 1755–1762.

35. Jenkins AJ et al. Lipoproteins in the DCCT/EDIC cohort: associations with diabetic nephropathy. *Kidney Int* 2003; 64: 817–828.
36. Lyons TJ et al. Diabetic retinopathy and serum lipoprotein subclasses in the DCCT/EDIC cohort. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2004; 45: 910–918.
37. Seaquist ER et al. Familial clustering of diabetic kidney disease. Evidence for genetic susceptibility to diabetic nephropathy. *N Engl J Med* 1989; 320: 1161–1165.
38. Soergel M et al. Oscillometric twenty-four-hour ambulatory blood pressure values in healthy children and adolescents: a multicenter trial including 1141 subjects. *J Pediatr* 1997; 130: 178–184.
39. Dorchy H, Claes C, Verougstraete C. Risk factors of developing proliferative retinopathy in type 1 diabetic patients: role of BMI. *Diabetes Care* 2002; 25: 798–799.
40. De Block CE, De Leeuw IH, Van Gaal LF. Impact of overweight on chronic microvascular complications in type 1 diabetic patients. *Diabetes Care* 2005; 28: 1649–1655.
41. Stone ML et al. Natural history and risk factors for microalbuminuria in adolescents with type 1 diabetes: a longitudinal study. *Diabetes Care* 2006; 29: 2072–2077.
42. Koivisto VA et al. Cardiovascular disease and its risk factors in IDDM in Europe. EURODIAB IDDM Complications Study Group. *Diabetes Care* 1996; 19: 689–697.
43. Rodrigues TC et al. Obesity and coronary artery calcium in diabetes: the Coronary Artery Calcification in Type 1 Diabetes (CACTI) study. *Diabetes Technol Ther* 2011; 13: 991–996.
44. Moy CS et al. Insulin-dependent diabetes mellitus, physical activity, and death. *Am J Epidemiol* 1993; 137: 74–81.
45. Maguire A et al. The case for biennial retinopathy screening in children and adolescents. *Diabetes Care* 2005; 28: 509–513.
46. Soffer B et al. A double-blind, placebo-controlled, dose-response study of the effectiveness and safety of lisinopril for children with hypertension. *Am J Hypertens* 2003; 16: 795–800.
47. Maguire A et al. The case for biennial retinopathy screening in children and adolescents: response to Stefansson. *Diabetes Care* 2006; 29: 178–179.
48. Klein R et al. The Wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy. II. Prevalence and risk of diabetic retinopathy when age at diagnosis is less than 30 years. *Arch Ophthalmol* 1984; 102: 520–526.
49. LeCaire TJ et al. Assessing progress in retinopathy outcomes in type 1 diabetes: comparing findings from the Wisconsin Diabetes Registry Study and the Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy. *Diabetes Care* 2013; 36: 631–637.
50. Anonymous. Photocoagulation treatment of proliferative diabetic retinopathy: the second report of diabetic retinopathy study findings. *Ophthalmology* 1978; 85: 82–106.
51. Mitchell P, Foran S, Wong TY, Chua B, Patel I, Ojaimi E. Guidelines for the Management of Diabetic Retinopathy. National Health and Medical Research Council (Australia): BartonACT2008 (available from: [https://www.nhmrc.gov.au/\\_files\\_nhmrc/publications/ attachments/di15.pdf](https://www.nhmrc.gov.au/_files_nhmrc/publications/attachments/di15.pdf)).
52. Scanlon PH et al. Comparison of two reference standards in validating two field mydriatic digital photography as a method of screening for diabetic retinopathy. *Br J Ophthalmol* 2003; 87: 1258–1263.

53. Olson JA et al. A comparative evaluation of digital imaging, retinal photography and optometrist examination in screening for diabetic retinopathy. *Diabet Med* 2003; 20: 528–534.

54. Lin DY et al. The sensitivity and specificity of singlefield nonmydriatic monochromatic digital fundus photography with remote image interpretation for diabetic retinopathy screening: a comparison with ophthalmoscopy and standardized mydriatic color photography. *Am J Ophthalmol* 2002; 134: 204–213.

55. Murgatroyd H et al. Effect of mydriasis and different field strategies on digital image screening of diabetic eye disease. *Br J Ophthalmol* 2004; 88: 920–924.

56. Bailey CC et al. The national diabetic retinopathy laser treatment audit. III. Clinical outcomes. *Eye (Lond)* 1999; 13 (Pt 2): 151–159.

57. Ferris F. Early photocoagulation in patients with either type I or type II diabetes. *Trans Am Ophthalmol Soc* 1996; 94: 505–537.

58. Mogensen CE et al. Prevention of diabetic renal disease with special reference to microalbuminuria. *Lancet* 1995; 346: 1080–1084.

59. Schultz CJ et al. Microalbuminuria prevalence varies with age, sex, and puberty in children with type 1 diabetes followed from diagnosis in a longitudinal study. Oxford Regional Prospective Study Group. *Diabetes Care* 1999; 22: 495–502.

60. Groop PH et al. The presence and severity of chronic kidney disease predicts all-cause mortality in type 1 diabetes. *Diabetes* 2009; 58: 1651–1658.

61. Orchard TJ et al. In the absence of renal disease, 20 year mortality risk in type 1 diabetes is comparable to that of the general population: a report from the Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications Study. *Diabetologia* 2010; 53: 2312–2319.

62. Twyman S et al. Longitudinal study of urinary albumin excretion in young diabetic patients-Wessex Diabetic Nephropathy Project. *Diabet Med* 2001; 18: 402–408.

63. Mogensen CE et al. Prevention of diabetic renal disease with special reference to microalbuminuria. *Lancet* 1995; 346(8982): 1080–1084.

64. Association AD. Standards of medical care in diabetes – 2014. *Diabetes Care* 2014; 37 (Suppl. 1): S14–S80.

65. Rossing P. The changing epidemiology of diabetic microangiopathy in type 1 diabetes. *Diabetologia* 2005; 48: 1439–1444.

66. Ruggenenti P, Remuzzi G. Kidney failure stabilizes after a two-decade increase: impact on global (renal and cardiovascular) health. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007; 2: 146–150.

67. Mathiesen ER et al. Incipient nephropathy in type 1 (insulin-dependent) diabetes. *Diabetologia* 1984; 26: 406–410.

68. Mogensen CE, Christensen CK. Predicting diabetic nephropathy in insulin-dependent patients. *N Engl J Med* 1984; 311: 89–93.

69. Viberti GC et al. Microalbuminuria as a predictor of clinical nephropathy in insulin-dependent diabetes mellitus. *Lancet* 1982; 1: 1430–1432.

70. Borch-Johnsen K, Andersen PK, Deckert T. The effect of proteinuria on relative mortality in type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia* 1985; 28: 590–596.

71. Valdorf-Hansen F et al. Cardiovascular risk factors in type I (insulin-dependent) diabetic patients with and without proteinuria. *Acta Med Scand* 1987; 222: 439–4.

72. Amin R et al. The relationship between microalbuminuria and glomerular filtration rate in young type 1 diabetic subjects: the Oxford Regional Prospective Study. *Kidney Int* 2005; 68: 1740–1749.
73. Couper JJ et al. Progression of borderline increases in albuminuria in adolescents with insulin-dependent diabetes mellitus. *Diabet Med* 1997; 14: 766–771.
74. Lurbe E, Sorof JM, Daniels SR. Clinical and research aspects of ambulatory blood pressure monitoring in children. *J Pediatr* 2004; 144: 7–16.
75. Perkins BA et al. Regression of microalbuminuria in type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2003; 348: 2285–2293.
76. Rudberg S, Dahlquist G. Determinants of progression of microalbuminuria in adolescents with IDDM. *Diabetes Care* 1996; 19: 369–371.
77. Zerbini G et al. Persistent renal hypertrophy and faster decline of glomerular filtration rate precede the development of microalbuminuria in type 1 diabetes. *Diabetes* 2006; 55: 2620–2625.
78. Finne P et al. Incidence of end-stage renal disease in patients with type 1 diabetes. *JAMA* 2005; 294: 1782–1787.
79. National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Children and Adolescents. The fourth report on the diagnosis, evaluation, and treatment of high blood pressure in children and adolescents. *Pediatrics* 2004; 114 (2 Suppl. 4th Report): 555–576.
80. Parving HH. Impact of blood pressure and antihypertensive treatment on incipient and overt nephropathy, retinopathy, and endothelial permeability in diabetes mellitus. *Diabetes Care* 1991; 14: 260–269.
81. Astrup AS et al. Improved prognosis in type 1 diabetic patients with nephropathy: a prospective follow-up study. *Kidney Int* 2005; 68: 1250–1257.
82. Wells T et al. A double-blind, placebo-controlled, dose-response study of the effectiveness and safety of enalapril for children with hypertension. *J Clin Pharmacol* 2002; 42: 870–880.
83. Strippoli GF et al. Effects of angiotensin converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor antagonists on mortality and renal outcomes in diabetic nephropathy: systematic review. *Br Med J* 2004; 329: 828.
84. Lv J et al. Antihypertensive agents for preventing diabetic kidney disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 12: CD004136.
85. Wu HY et al. Comparative effectiveness of renin-angiotensin system blockers and other antihypertensive drugs in patients with diabetes: systematic review and bayesian network meta-analysis. *BMJ* 2013; 347: f6008.
86. Strippoli GF et al. Angiotensin converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor antagonists for preventing the progression of diabetic kidney disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; 4: CD006257.
87. ACEI Trialist Group (ACE Inhibitors in Diabetic Nephropathy Trialist Group). Should all patients with type 1 diabetes mellitus and microalbuminuria receive angiotensin-converting enzyme inhibitors? A metaanalysis of individual patient data. *Ann Intern Med* 2001; 134: 370–379.
88. Izzo JL, Weir MR. Angiotensin-converting enzyme inhibitors. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2011; 13: 667–675.

89. Bullo M et al. Pregnancy outcome following exposure to angiotensin-converting enzyme inhibitors or angiotensin receptor antagonists: a systematic review. *Hypertension* 2012; 60: 444–450.
90. Tesfaye S et al. Diabetic neuropathies: update on definitions, diagnostic criteria, estimation of severity, and treatments. *Diabetes Care* 2010; 33: 2285–2293.
91. Breiner A et al. Does the prevailing hypothesis that small-fiber dysfunction precedes large-fiber dysfunction apply to type 1 diabetic patients? *Diabetes Care* 2014; 37: 1418–1424.
92. Maser RE et al. The association between cardiovascular autonomic neuropathy and mortality in individuals with diabetes: a meta-analysis. *Diabetes Care* 2003; 26: 1895–1901.
93. Tang M et al. Autonomic neuropathy in young people with type 1 diabetes: a systematic review. *Pediatr Diabetes* 2013; 14: 239–248.
94. Jaiswal M et al. Peripheral neuropathy in adolescents and young adults with type 1 and type 2 diabetes from the SEARCH for Diabetes in Youth follow-up cohort: a pilot study. *Diabetes Care* 2013; 36: 3903–3908.
95. Eppens MC et al. Prevalence of diabetes complications in adolescents with type 2 compared with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2006; 29: 1300–1306.
96. Jaiswal M et al. Reduced heart rate variability among youth with type 1 diabetes: the SEARCH CVD study. *Diabetes Care* 2013; 36: 157–162.
97. Laing SP et al. Mortality from heart disease in a cohort of 23,000 patients with insulin-treated diabetes. *Diabetologia* 2003; 46: 760–765.
98. Mäkimattila S et al. Family histories of type II diabetes and hypertension predict intima-media thickness in patients with type I diabetes. *Diabetologia* 2002; 45: 711–718.
99. Harrington J et al. Aortic intima media thickness is an early marker of atherosclerosis in children with type 1 diabetes mellitus. *J Pediatr* 2010; 156: 237–241.
100. Larsen J et al. Silent coronary atheromatosis in type 1 diabetic patients and its relation to long-term glycemic control. *Diabetes* 2002; 51: 2637–2641.
101. Jenkins AJ et al. Serum lipoproteins in the diabetes control and complications trial/epidemiology of diabetes intervention and complications cohort: associations with gender and glycemia. *Diabetes Care* 2003; 26: 810–818.
102. Idzior-Walus B et al. Factors associated with plasma lipids and lipoproteins in type 1 diabetes mellitus: the EURODIAB IDDM Complications Study. *Diabet Med* 2001; 18: 786–796.
103. Wadwa RP et al. Awareness and treatment of dyslipidemia in young adults with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2005; 28: 1051–1056.
104. Maahs DM et al. Total cholesterol and high-density lipoprotein levels in pediatric subjects with type 1 diabetes mellitus. *J Pediatr* 2005; 147: 544–546.
105. Guy J et al. Lipid and lipoprotein profiles in youth with and without type 1 diabetes: the SEARCH for Diabetes in Youth case-control study. *Diabetes Care* 2009; 32: 416–420.
106. Mazanderani AB, Wise SJ, Tildesley HD. Apolipoprotein B levels in adults with type 1 diabetes not receiving lipid-lowering therapy. *Clin Biochem* 2009; 42: 1218–1221.

107. Collins R et al. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol-lowering with simvastatin in 5963 people with diabetes: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2003; 361: 2005–2016.
108. CTT Collaborators (Cholesterol Treatment Trialists' Collaborators) et al. Efficacy of cholesterol-lowering therapy in 18,686 people with diabetes in 14 randomised trials of statins: a meta-analysis. *Lancet* 2008; 371: 117–125.
109. Wiegman A et al. Efficacy and safety of statin therapy in children with familial hypercholesterolemia: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 292: 331–337.
110. Stein EA et al. Efficacy and safety of lovastatin in adolescent males with heterozygous familial hypercholesterolemia: a randomized controlled trial. *JAMA* 1999; 281: 137–144.
111. de Jongh S et al. Efficacy and safety of statin therapy in children with familial hypercholesterolemia: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial with simvastatin. *Circulation* 2002; 106: 2231–2237.
112. Haller MJ et al. Pediatric Atorvastatin in Diabetes Trial (PADIT): a pilot study to determine the effect of atorvastatin on arterial stiffness and endothelial function in children with type 1 diabetes mellitus. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2009; 22: 65–68.
113. Graham DJ et al. Incidence of hospitalized rhabdomyolysis in patients treated with lipid-lowering drugs. *JAMA* 2004; 292: 2585–2590.
114. Fang ZY, Prins JB, Marwick TH. Diabetic cardiomyopathy: evidence, mechanisms, and therapeutic implications. *Endocr Rev* 2004; 25: 543–567.
115. Raev DC. Left ventricular function and specific diabetic complications in other target organs in young insulin-dependent diabetics: an echocardiographic study. *Heart Vessels* 1994; 9: 121–128.
116. Fraser GE et al. Comparison of echocardiographic variables between type I diabetics and normal controls. *Am J Cardiol* 1995; 75: 141–145.
117. Regensteiner JG et al. Cardiac dysfunction during exercise in uncomplicated type 2 diabetes. *Med Sci Sports Exerc* 2009; 41: 977–984.
118. Lalande S, Hofman PL, Baldi JC. Effect of reduced total blood volume on left ventricular volumes and kinetics in type 2 diabetes. *Acta Physiol (Oxf)* 2010; 199: 23–30.
119. Danielsen R. Factors contributing to left ventricular diastolic dysfunction in long-term type I diabetic subjects. *Acta Med Scand* 1988; 224: 249–256.
120. Poirier P et al. Impact of left ventricular diastolic dysfunction on maximal treadmill performance in normotensive subjects with well-controlled type 2 diabetes mellitus. *Am J Cardiol* 2000; 85: 473–477.
121. Gusso S et al. Impaired stroke volume and aerobic capacity in female adolescents with type 1 and type 2 diabetes mellitus. *Diabetologia* 2008; 51: 1317–1320.
122. Komatsu WR et al. Aerobic exercise capacity in normal adolescents and those with type 1 diabetes mellitus. *Pediatr Diabetes* 2005; 6: 145–149.
123. Gusso S et al. Diastolic function is reduced in adolescents with type 1 diabetes in response to exercise. *Diabetes Care* 2012; 35: 2089–2094.
124. Ross R. The pathogenesis of atherosclerosis: a perspective for the 1990s. *Nature* 1993; 362: 801–809.

125. Meeking DR et al. Endothelial dysfunction in type 2 diabetic subjects with and without microalbuminuria. *Diabet Med* 1999; 16: 841–847.
126. Elhadd TA et al. Influence of puberty on endothelial dysfunction and oxidative stress in young patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 1998; 21: 1990–1996.
127. McLaren M et al. Elevated plasma vascular endothelial cell growth factor and thrombomodulin in juvenile diabetic patients. *Clin Appl Thromb Hemost* 1999; 5: 21–24.
128. Cohen R. Dysfunction of the vascular endothelium in diabetes mellitus. *Circulation* 1993; 87 (Suppl. V): V67–V76.
129. Stehouwer CD et al. Endothelial dysfunction precedes development of microalbuminuria in IDDM. *Diabetes* 1995; 44: 561–564.
130. Urbina EM et al. Prevalence of increased arterial stiffness in children with type 1 diabetes mellitus differs by measurement site and sex: the SEARCH for Diabetes in Youth Study. *J Pediatr* 2010; 156: 731–737. e1.
131. MacKenzie KE et al. Folate and vitamin B6 rapidly normalize endothelial dysfunction in children with type 1 diabetes mellitus. *Pediatrics* 2006; 118: 242–253.
132. Çiftel M et al. Investigation of endothelial dysfunction and arterial stiffness in children with type 1 diabetes mellitus and the association with diastolic dysfunction. *Diab Vasc Dis Res* 2014; 11: 19–25.
133. Babar GS et al. Impaired endothelial function in preadolescent children with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2011; 34: 681–685.
134. Peña AS et al. Hypoglycemia, but not glucose variability, relates to vascular function in children with type 1 diabetes. *Diabetes Technol Ther* 2012; 14: 457–462.
135. Dye AS et al. Hyperglycemia increases muscle blood flow and alters endothelial function in adolescents with type 1 diabetes. *Exp Diabetes Res* 2012; 2012: 170380.
136. Peña AS et al. Folate fortification and supplementation do not provide vascular health benefits in type 1 diabetes. *J Pediatr* 2013; 163: 255–260.
137. Maahs DM et al. Higher prevalence of elevated albumin excretion in youth with type 2 than type 1 diabetes: the SEARCH for Diabetes in Youth study. *Diabetes Care* 2007; 30: 2593–2598.
138. Constantino MI et al. Long-term complications and mortality in young-onset diabetes: type 2 diabetes is more hazardous and lethal than type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2013; 36: 3863–3869.
139. Wong J et al. Timing is everything: age of onset influences long-term retinopathy risk in type 2 diabetes, independent of traditional risk factors. *Diabetes Care* 2008; 31: 1985–1990.

## **ДРУГИЕ ОСЛОЖНЕНИЯ И АССОЦИИРОВАННЫЕ СОСТОЯНИЯ ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ**

---

Kordonouri O., Klingensmith G., Knip M., Holl R.W., Menon P.S.N., Aanstoot H.J., Craig M.E. Другие осложнения и ассоциированные состояния при сахарном диабете у детей и подростков  
Педиатрический диабет 2014: 15 (Suppl. 20): 270–278.

**Olga Kordonouri<sup>a</sup>, Georgeann Klingensmith<sup>b</sup>, Mikael Knip<sup>c</sup>, Reinhard W Holl<sup>d</sup>, Henk-Jan Aanstoot<sup>e</sup>, Puthzhath SN Menon<sup>f</sup> and Maria E Craig<sup>g,h,i</sup>**

<sup>a</sup>Diabetes Centre for Children and Adolescents, Children's Hospital auf der Bult, Hannover, Germany; <sup>b</sup>Department of Pediatrics, The Children's Hospital and Barbara Davis Centre, University of Colorado, Aurora, CO, USA; <sup>c</sup>Hospital for Children and Adolescents, University of Helsinki, Helsinki, Finland; <sup>d</sup>Institute of Epidemiology and Medical Biometry, University of Ulm, Ulm, Germany; <sup>e</sup>Diabeter Center for Pediatric and Adolescent Diabetes Care and Research, Rotterdam, the Netherlands; <sup>f</sup>Department of Pediatrics, Jaber Al-Ahmed Armed Forces Hospital, Kuwait, Kuwait; <sup>g</sup>Institute of Endocrinology and Diabetes, The Children's Hospital at Westmead, Sydney, Australia; <sup>h</sup>Discipline of Pediatrics and Child Health, University of Sydney, Sydney, Australia and <sup>i</sup>School of Women's and Children's Health, University of New South Wales, Sydney, Australia

Ключевые слова: целиакия – ребенок – осложнения – заболевания щитовидной железы – сахарный диабет 1-го типа

Corresponding author: Assoc. Prof. Maria Craig,  
Institute of Endocrinology and Diabetes,  
The Children's Hospital at Westmead,  
Locked Bag 4001,  
Westmead, NSW 2145,  
Australia.  
e-mail: m.craig@unsw.edu.au

Editors of the ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2014 Compendium: Carlo Acerini, Carine de Beaufort, Maria Craig, David Maahs, Ragnar Hanas.

Редакторы «Консенсуса ISPAD по клинической практике» 2014 г. (ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2014 Compendium): Carlo Acerini, Carine de Beaufort, Maria Craig, David Maahs, Ragnar Hanas.

Эта статья – глава из «Консенсуса ISPAD по клинической практике» 2014 г. Полный текст «Консенсуса...» можно бесплатно скачать на сайте: [www.ispad.org](http://www.ispad.org). Система уровней достоверности доказательств идентична системе, используемой Американской диабетологической ассоциацией. См. стр. 3 в *Pediatric Diabetes* 2014; 15 (Suppl. 20): 1–3.

## ОСНОВНЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ И РЕКОМЕНДАЦИИ

- Мониторинг роста, физического развития и использование графиков кривых роста являются необходимыми элементами продолжительного лечения детей и подростков с СД1 (Е).
- Скрининг на функции щитовидной железы с помощью определения уровня ТТГ и антититреоидных пероксидазных антител в циркуляции рекомендованы при постановке диагноза СД (А) и впоследствии 1 раз в 2 года у людей без клинической симптоматики, без зоба или при отсутствии аутоантител к щитовидной железе. В противном случае может потребоваться более частая оценка (Е).
- Скрининг на наличие целиакии должен проводиться при постановке диагноза и далее раз в 1–2 года. Более частое тестирование показано, если по данным клинической ситуации есть вероятность целиакии или у ребенка есть родственник первой линии родства с целиакией.
- Скрининг на целиакию основывается на определении уровня антител класса IgA к эндомизию [*antiendomysial* (EmA) *antibodies*] и/или к tTG.
- Скрининг на недостаточность IgA должен быть проведен при постановке диагноза диабета. Людям с подтвержденной недостаточностью IgA следует провести скрининг на целиакию с использованием теста специфических антител к IgA.
- Дети с СД1 и установленной целиакией при рутинном скрининге должны быть по возможности направлены к педиатру-гастроэнтерологу и при подтверждении диагноза — к опытному педиатру-диетологу за обучением и поддержкой. Следует сделать доступными обучающие материалы для пациентов и их семей (Е).
- Медперсонал, работающий с пациентами с диабетом, должен быть внимателен к проявлениям и симптомам болезни Аддисона (надпочечниковой недостаточности) у детей и подростков с СД1, хотя она встречается редко (Е).
- Профилактика липогипертрофии включает ротацию мест инъекции при каждом уколе, использование более обширных зон для инъекции и исключение повторного использования игл (Е).
- На настоящий момент нет установленных терапевтических вмешательств для лечения липодистрофии, липоидного некробиоза или ограничения подвижности суставов (Е).
- Следует рассмотреть необходимость скрининга на дефицит витамина D, особенно в группах риска, у молодых людей с СД1.

Лечение следует проводить при использовании соответствующих рекомендаций (Е).

## **РОСТ, НАБОР МАССЫ ТЕЛА И ПУБЕРТАТНОЕ РАЗВИТИЕ**

Мониторинг роста и физического развития с использованием соответствующих графиков процентилей и учетом среднего роста родителей является ключевым в ведении детей и подростков с СД. Это включает составление антропометрических измерений до постановки диагноза, когда это возможно.

Часто сообщается об увеличении роста при установке диагноза СД1 [1–7]. Точный механизм этого и вопрос, сохраняется или нет такое повышение роста, остаются невыясненными. Однако наблюдение, что младшие дети имеют более высокий ИМТ, позволяет предположить, что набор массы тела и роста вызван пренатальными и ранними прижизненными триггерами до начала диабета [8, 9], и это предположение называется гипотезой акселератора [10].

Существуют значительные доказательства, что у пациентов с плохим контролем СД отмечается снижение скорости роста, в то время как у пациентов с лучшим контролем сохраняется преимущественное увеличение роста [11–13]. Инсулин является основным регулятором оси «гормон роста–инсулиноподобные факторы роста»; нормальная секреция инсулина и концентрация инсулина в воротной вене необходимы для поддержания нормальной концентрации в сыворотке инсулиноподобных факторов роста и протеинов, связывающих инсулиноподобные факторы роста, и для способствования росту [14]. Многократные инъекции инсулина, аналоги инсулина и новые технологии, включающие инсулиновые помпы, привели к большей концентрации циркулирующего инсулина, таким образом, смягчая изменения оси «гормон роста–инсулиноподобные факторы роста» [14] и результаты по показателям роста вне зависимости от гликемического контроля [15]. Влияние плохого гликемического контроля на рост усиливается в период пубертата — время физиологической инсулинорезистентности.

Синдром Мориака, характеризующийся нарушением роста, гепатомегалией с гликогенной гепатопатией, стеатозом и поздним пубертатом, является редким осложнением у детей с устойчиво плохим контролем диабета [16, 17]. Также в этом случае необходимо оценить наличие инсулиновой недостаточности, целиакии и других желудочно-кишечных заболеваний. Терапия человеческим гормоном роста не играет роли при лечении плохо растущих детей с СД, за исключением случаев подтвержденной соматотропной недостаточности [18]. Однако

постановка диагноза может быть осложнена высоким уровнем гормона роста, низким инсулиноподобным фактором роста 1 и протеином, связывающим гормон роста, наблюдаемыми при СД1 [19–24].

Когда ребенок или подросток достигает удовлетворительных показателей массы тела после установки диагноза, избыточный набор массы тела может указывать на высокое потребление энергии, и это может быть обусловлено избыточным количеством экзогенного инсулина. Повышенный набор массы тела чаще встречается во время и после пубертата, а также у людей, диагностированных во время пубертата [8, 25]. При DCCT и в других исследованиях было отмечено увеличение массы тела как побочный эффект интенсивной инсулинотерапии с улучшением метаболического контроля [12, 25–27]. Ожирение является модифицируемым сердечно-сосудистым фактором риска, поэтому внимательный мониторинг и ведение увеличения массы тела должны рекомендоваться при лечении СД.

Девочки в большей степени подвержены риску избыточной массы тела [25], что является признанным фактором риска развития нарушений пищевого поведения в дальнейшем [28, 29]. Избыточная масса тела также ассоциируется с риском гиперандрогенизма, гирсутизма и СПКЯ [30–32]. В недавнем исследовании гиперандрогенных подростков с СД1 лечение метморфином значительно снизило андрогены в сыворотке по сравнению с плацебо. Тем не менее метморфиновая терапия не оказала значительного влияния на клинические параметры, такие как гирсутизм, овуляция и гликемический контроль; однако девятимесячная продолжительность лечения обычно считается недостаточной для воздействия на гирсутизм [33, 34].

Повышенные дозы инсулина обычно нужны в период пубертата, поэтому важно помнить о необходимости снижения дозы, когда уровни IGF-1 и потребность в инсулине снижаются, что чаще всего происходит в позднем подростковом возрасте или ранней зрелости [24, 25].

## АССОЦИИРОВАННЫЕ АУТОИММУННЫЕ СОСТОЯНИЯ

Антитела, связанные с диабетом, включая антитела к островковым клеткам (ICA), а также аутоантитела к инсулину, декарбоксилазе глутаминовой кислоты (GAD65), белковые связанные молекулы тирозинфосфатазы [*protein tyrosine phosphatase (PTP) related molecules*] IA-2 (ICA512) и IA-2 $\beta$  (фогрин) и/или цинк-транспортер-8 (ZnT-8) определяются у преобладающего большинства детей в дебюте СД1 [36]. У большей части детей с СД1 также определяются другие органоспецифические аутоантитела (например, к щитовидной железе, надпо-

чечникам) по сравнению с детьми общей популяции [37–39]. Антитела к декарбоксилазе глутаминовой кислоты и ZnT-8A ассоциированы с тиреоидной аутоиммунностью [38].

Члены семей детей с СД более подвержены наличию аутоантител и других проявлений аутоиммунных заболеваний, чем общая популяция [40–42].

### ГИПОТИРЕОЗ

Заболевание щитовидной железы является одним из наиболее распространенных аутоиммунных заболеваний у детей с СД1, другое — целиакия. Заболевание щитовидной железы чаще встречается у детей и взрослых с СД1, чем в общей популяции. Первичный или субклинический гипотиреоз, обусловленный аутоиммунным тиреоидитом, встречается примерно у 3–8% молодых людей с СД1 [43, 44], или 0,3–1,1 на 100 пациенто-лет [43, 44] у детей и подростков с СД. Антитиреоидные антитела чаще встречаются в первые годы СД у вплоть до 29% лиц с СД [37, 44] и являются предопределяющими факторами развития гипотиреоза; показатель риска составляет примерно 25 [44, 46]. Тиреоидные антитела чаще встречаются у девочек, чем у мальчиков, и часто отмечаются во время полового созревания [44]; они также связаны с возрастом и продолжительностью диабета [44, 46].

Клинические характеристики могут включать наличие зоба, безболезненного при пальпации, увеличение массы тела, задержку роста, утомляемость, сонливость, плохую переносимость холода и брадикардию [43]. При этом не отмечается значимого влияния на гликемический контроль.

Диагноз гипотиреоза подтверждается при обнаружении низкого уровня свободного тироксина и повышенного уровня ТТГ. Компенсированный гипотиреоз может быть выявлен у людей без клинической симптоматики с нормальным уровнем тироксина и немного повышенным уровнем ТТГ.

Лечение заключается в заместительной терапии левотироксином натрия (L-тироксином<sup>®</sup>) (Т<sub>4</sub>) с приемом препарата внутрь в достаточных количествах для нормализации уровней ТТГ. Это может привести к обратному развитию зоба, если он присутствовал ранее.

### ГИПЕРТИРЕОЗ

Гипертиреоз встречается реже по сравнению с гипотиреозом в ассоциации с СД1, но все равно чаще, чем в общей популяции.

Распространенность составляет 3–6% у детей [44]. Это может быть обусловлено болезнью Грейвса или гипертиреоидной фазой тиреоидита Хашимото.

Необходимо предположить наличие гипертиреоза при необъяснимых сложностях в поддержании контроля гликемии, снижении массы тела без потери аппетита, возбудимости, тахикардии, треморе, непереносимости тепла, увеличении размеров щитовидной железы или характерных офтальмологических симптомах.

При этом показано лечение антигипертиреозными препаратами, такими как карбимазол или пропилтиоурацил; карбимазол является предпочтительным при лечении детей в силу повышенного риска печеночной недостаточности у пациентов, использующих пропилтиоурацил [47].  $\beta$ -Адренергические блокаторы полезны в острой фазе тиреотоксикоза для контроля тахикардии и возбудимости. Возможности терапии персистирующего или рецидивирующего гипертиреоза включают хирургическое лечение или лечение радиоактивным йодом.

## ЦЕЛИАКИЯ

Целиакия отмечается у 1–10% детей и подростков с СД, или 8 на 1000 пациенто-лет [45, 48–51]. Риск целиакии негативно и независимо ассоциируется с возрастом начала СД, он в 3 раза выше у детей в возрасте менее 5 лет [50–52]. Хотя большая часть случаев целиакии диагностируется в первые 2 года после начала диабета, а большинство в течение 10 лет после педиатрического скрининга, диагноз может быть поставлен и позднее [48, 51].

Целиакия часто протекает бессимптомно [48] и необязательно приводит к плохому росту или плохому контролю СД (хотя ее необходимо исключить в таких ситуациях). Должен быть исследован каждый ребенок с клиническими признаками или симптомами желудочно-кишечных заболеваний, включая диарею и/или запор, хронические боли в животе/вздутие, метеоризм, анорексию, диспепсические нарушения, необъяснимый медленный рост, потерю массы тела, рецидивирующие афтозные язвы или анемию [50]. Не выявленная целиакия часто ассоциируется с повышением частоты гипогликемических эпизодов и прогрессирующим снижением потребности в инсулине в течение 12 мес до диагностики [53].

Скрининг на целиакию основывается на определении уровня антител класса IgA к эндомизию [*antiendomysial (EmA) antibodies*] и антител класса IgA к tTG; оба теста показывают чувствительность и специфичность более 90% [45]. Антитела к дезамедирированным формам глиадина

могут быть более специфичными при тестировании целиакии [55]. Лаборатории, сообщающие о тестах по специфическим к целиакии антителам для диагностических целей, должны постоянно участвовать в программах контроля за качеством на национальном или международном уровне. Недавние нормативы рекомендуют тестирование на HLA-DQ2 и HLA-DQ8, поскольку целиакия маловероятна, если негативны оба гаплотипа [56]. Добавление вариантов, чувствительных к не свойственному человеку лейкоцитарному антигену, к обычному HLA-тестированию может еще более повысить вероятность прогноза риска целиакии [57]. Однако у людей с диабетом аллели риска СД1 (DR3 и DR4) находятся в неравновесном сцеплении с DQ2 и DQ8, поэтому генотипирование HLA вероятно исключит целиакию только у небольшой части пациентов [58].

Недостаточность IgA (которая присутствует у 1 на 500 человек общей популяции) чаще встречается у людей с СД1 и целиакией [59]. Именно поэтому некоторые руководства рекомендуют плановое измерение общего уровня IgA для исключения недостаточности IgA, тогда как альтернативной стратегией является измерение IgA, только если первоначальный скрининг с использованием tTG-A или EmA результат негативный. Если у ребенка недостаточность IgA, тогда необходимо использовать для скрининга определение IgG-специфических антител (tTG, или EM IgG, или обоих). Это особенно важно, так как целиакия чаще встречается у людей с недостаточностью IgA, чем в общей популяции [60].

При повышенном уровне антител необходима биопсия тонкой кишки для подтверждения диагноза целиакии путем определения субтотальной атрофии ворсинок (классификация Марша) [61]. При наличии симптомов у детей с высокими титрами tTG-A (более чем в 10 раз превышающими верхнюю границу нормы) в последних руководствах рекомендуется диагностика целиакии без биопсии тонкой кишки, если эндомизиальный уровень IgA также положительный и пациент является носителем HLA DQ2 или DQ8 [56, 62]. Такие изменения в практике, не соответствующие другим руководствам [63], потребуют проспективной оценки, чтобы стать повсеместно принятыми.

Аглоутиновая диета восстанавливает слизистую оболочку кишечника и часто приводит к исчезновению антител, но необязательно приводит к улучшению контроля СД [50, 64]. Цели аглоутиновой диеты включают снижение риска последующей малигнизации желудочно-кишечного тракта и состояний, ассоциирующихся с субклинической мальабсорбцией (т.е. остеопороза и недостаточности железа) [50, 65, 66]. Продолжительная целиакия может быть связана с повышенным

риском ретинопатии [67], а несоблюдение аглютеновой диеты может повысить риск микроальбуминурии [68].

Детей с подтвержденным диагнозом целиакии следует направлять к педиатру-гастроэнтерологу, и они должны получать рекомендации и поддержку от опытного педиатра-диетолога. Следует сделать доступными обучающие материалы для пациентов и их семей.

## ВИТИЛИГО

Витилиго — приобретенное нарушение пигментации, которое характеризуется утратой меланоцитов с формированием белых пятен или лейкодермы [69]. Это часто встречаемое аутоиммунное состояние, ассоциирующееся с СД1 и присутствующее примерно у 1–7% людей с СД [70]. Лечение этого заболевания сложное, были испробованы многие виды терапии с низким результатом. Пациентам следует рекомендовать избегать солнца и использовать крем от солнца высокой чувствительности. Дефицит витамина D распространен у людей с витилиго, следует рассмотреть измерение уровней 25-гидроксивитамина D и восполняющее его введение [71]. Для локализованного витилиго могут быть эффективными топические глюкокортикоиды.

## ПЕРВИЧНАЯ НАДПОЧЕЧНИКОВАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ (БОЛЕЗНЬ АДДИСОНА)

У вплоть до 2% пациентов с СД1 определяются аутоантитела к надпочечникам [37, 72, 73]. Гаплотипы HLA DRB1\*04-DQB1\*0302 (ранее DRB1\*0404) и DRB1\*0301-DQB1\*0201 определяют субъектов с высоким риском аутоиммунности надпочечников [74], а гомозиготность главного комплекса гистосовместимости (HLA) класса I цепь-связанного гена A полиморфизм 5.1 определяет наибольший риск прогрессирования до явной болезни Аддисона [75]. Болезнь Аддисона иногда сочетается с СД1 при аутоиммунных полигландулярных синдромах I и II типа [76]. Аутоиммунный полигландулярный синдром I типа, также известный как синдром полигландулярной недостаточности типа I или синдром кандидоза-эндокринопатии, часто возникает в детстве и характеризуется развитием надпочечниковой недостаточности, хроническим кандидозом слизистых оболочек и гипопаратиреозом. Причина его развития — мутация гена аутоиммунного регуляторного *Autoimmune regulator gene* (AIRE) на хромосоме 21q22.3 [77, 78]. Аутоиммунный полигландулярный синдром II типа (также известный как синдром Шмидта), комбинация надпочечниковой недостаточности

и СД1 чаще встречается у взрослых [79], но также может быть и у детей в сочетании с аутоиммунным тиреоидитом [80].

Болезнь Аддисона можно заподозрить по клинической картине частой гипогликемии, необъяснимому снижению потребности в инсулине, усилению пигментации кожи, апатии, снижению массы тела, гипонатриемии и гиперкалиемии. Диагноз базируется на демонстрации низкой ответной секреции кортизола при тесте с адренокортикотропным гормоном и оценкой наличия антител надпочечников, хотя отрицательный результат по антителам не исключает патологии надпочечников. Лечение глюкокортикоидами является необходимым и пожизненным. В некоторых случаях к терапии необходимо добавить минералокортикоиды, такие как флудрокортизон.

У детей без клинической симптоматики с положительным титром антител к надпочечникам, выявленным при рутинном скрининге, повышение уровня адренокортикотропного гормона свидетельствует о недостаточности коры надпочечников и развитии первичной надпочечниковой недостаточности.

ПРЕХ является другим редким заболеванием, ассоциирующимся с СД в раннем детском возрасте, тяжелой энтеропатией и аутоиммунными симптомами, обусловленными генетическим дефектом гена *FOX-P3*, кодирующего фактор транскрипции, необходимый для развития и работы регуляторных Т-клеток [81, 82].

## ЛИПОДИСТРОФИЯ (ЛИПОАТРОФИЯ ИЛИ ЛИПОГИПЕРТРОФИЯ)

В настоящее время в связи с применением человеческих инсулинов липоатрофия стала редко встречаться, она отмечается у менее 1% пациентов с СД1 [83]. В недавних клинических описаниях были приведены случаи липоатрофии у пациентов на аналоговой терапии с инсулинами лизпро, гларгин, аспарт и детемир [84–86], но это все равно редкое осложнение. Липоатрофия также описана в связи с тиреоидитом Хашимото и целиакией; авторы размышляли о том, что воспаление, опосредованное иммунным комплексом, может вносить вклад в развитие липоатрофии [87].

Липогипертрофия — частое осложнение инсулинотерапии. Ее выявление требует как визуализации, так и пальпации мест инъекции, поскольку некоторые поражения проще почувствовать, чем увидеть. Нормальная кожа может быть плотно сжата, а при поражении липогипертрофией это невозможно [88]. Отсутствие чередования мест инъекций инсулина, использование маленьких зон инъекции и повторное

использование игл постоянно упоминаются в качестве независимых факторов риска липогипертрофии [88, 89]. Проблема заключается не только во внешнем виде этих областей, но и в том, что инсулин из этих областей может всасываться неравномерно и непредсказуемо, влияя на контроль ГК [91]. Лечение липогипертрофии включает избегание пораженных зон в течение минимум 2–3 мес, а стратегии предотвращения включают ротацию мест инъекции при каждом уколе, использование более обширных зон и отсутствие повторного использования игл.

### **ЛИПОИДНЫЙ НЕКРОБИОЗ ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ (*NECROBIOSIS LIPOIDICA DIABETICORUM*)**

Липоидный некробиоз представляет собой хорошо очерченные, приподнятые красноватые повреждения, иногда с прогрессированием в центральной области в язву; обычно они отмечаются в претибиальной области. Описанная распространенность у детей варьирует от 0,06 до 1,6% [92, 93]. Этиология не до конца выяснена, но предполагается, что значительную роль играет микроангиопатия [93].

Липоидный некробиоз при СД ассоциируется с имеющимися микроангиопатическими осложнениями, включая ретинопатию и нефропатию [94, 95]. Для лечения взрослых в течение ряда лет использовался обширный спектр видов терапии с ограниченной эффективностью, включая топическое, системное или внутривенное введение стероидов, терапию ацетилсалициловой кислотой (Аспирином<sup>®</sup>) (с дипиридамолом или без него), циклоспорином, микофенолата мофетил, никотиновой кислотой, иссечением и пересадкой кожи, лазерной хирургией, гипербарической оксигенацией, топическим назначением колониестимулирующих факторов и топическую PUVA-фотохимиотерапию [93, 96]. Некоторые из видов терапии были оценены в рандомизированных контролируемых исследованиях, и было отмечено много серьезных побочных эффектов [93].

### **ОГРАНИЧЕННАЯ ПОДВИЖНОСТЬ СУСТАВОВ**

Ограниченная подвижность суставов представляет собой билатеральную, безболезненную, но явную контрактуру суставов пальцев и крупных суставов в сочетании с плотной, восковидной кожей. После первоначального описания такого состояния в 1970-е гг. в сочетании с низким ростом и ранними микроангиопатическими осложнениями это осложнение было выявлено как характерное для СД1. Тем не менее исследования указывают, что ограниченная подвижность суставов

присутствует у меньшинства (примерно 4%) подростков с СД1 [100]. Между 1970–90-ми гг. произошло более чем четырехкратное снижение встречаемости ограниченной подвижности суставов у детей [101] и меньшее снижение — у взрослых [102] с заметным снижением тяжести у немногих затронутых болезнью детей. Вероятнее всего, это является результатом улучшения контроля за уровнем глюкозы в эти годы.

Простым методом обследования является оценка возможности пациентом максимально согнуть пальцы в области межфаланговых суставов как можно ближе к ладонным поверхностям [103]. Пассивное обследование необходимо для подтверждения того, что неспособность выполнить этот тест является результатом ограничения подвижности суставов. За редким исключением ограничение подвижности суставов встречается в возрасте старше 10 лет. Интервал между определением легкой степени ограничения подвижности суставов и прогрессированием до умеренно выраженных и выраженных изменений варьирует от нескольких месяцев до 4 лет, после чего наступает стабилизация [86].

В материале, полученном после биопсии кожи, отмечаются активные фибробласты и выраженная полимеризация коллагена в шероховатом эндоплазматическом ретикулеуме [104]. Биохимической основой ограниченной подвижности суставов является гликирование белков с образованием конечных продуктов гликирования. Это приводит к повышению жесткости периартикулярного и кожного коллагена со снижением степени подвижности. Флуоресценция кожного коллагена, отражающая накопление стабильных конечных продуктов реакции гликирования с увеличенным образованием перекрестных связей, дегидратацией и конденсацией коллагена, линейно увеличивается с возрастом, но аномально быстро при СД1; она коррелирует с наличием ретинопатии, нефропатии, заболеваний сосудов и ограниченной подвижностью суставов [105, 106]. Ограниченная подвижность суставов ассоциируется с увеличением в 3–4 раза риска развития ретинопатии, нефропатии и нейропатии [98, 99, 107]. Хотя перекрестные исследования показали отсутствие взаимосвязи с гликемическим контролем, измеряемым по уровню HbA1c, при одновременном исследовании по усредненному уровню HbA1c от начала заболевания было показано, что на каждую единицу увеличения среднего уровня HbA1c отмечалось увеличение на 46% риска развития ограниченной подвижности суставов [108].

## ОТЕКИ

Генерализованные отеки, связанные с задержкой жидкости, являются редким осложнением инсулинотерапии, особенно у молодых людей [109,

105]. Отеки отмечаются по время установления улучшенных показателей гликемического контроля после изначального диагноза и длительных периодов плохого метаболического контроля, особенно если были значительные пропуски в инсулинотерапии [111]. Отеки самостоятельно проходят в течение периода времени от дней до недель при продолжающихся хороших показателях контроля гликемии. В тяжелых случаях эфедрин показал себя как эффективный метод лечения [112].

## **ЗДОРОВЬЕ КОСТЕЙ**

СД1 связан с остеопорозом и повышенным риском трещин, хотя данные по молодым людям с СД1 ограничены [113]. Аномальный рост костей (плотность и качество) при СД1, вероятнее всего, имеет мультифакторную этиологию, включающую сниженный остеогенез и аномальное качество кости [114]. Двумя основными детерминантами нагрузки на кости в детском возрасте являются натяжение мышц и рост. Инсулин является анаболическим как к мышцам, так и к костям, при этом многие факторы, определяющие развитие кости, потенциально воздействуют на мышцы или отношение между мышцами и костями. На костное здоровье при СД1 могут также влиять такие коморбидные заболевания, как целиакия и нарушения щитовидной железы, но степень их реального воздействия на детей и подростков не ясна. Именно поэтому следует рассмотреть возможность оценки костного здоровья с использованием остеоденситометрии в позднем подростковом возрасте и юности при значительной продолжительности СД1, особенно если есть осложнения в виде целиакии. Следует рассмотреть необходимость скрининга и лечения молодых людей с СД1 на дефицит витамина D с использованием соответствующих рекомендаций, особенно в группах высокого риска [115, 116].

## **БЛАГОДАРНОСТИ**

Авторы выражают благодарность ассистенту профессора Крейга Маннса из детского госпиталя в Уэстмиде, Сидней, Австралия, за его вклад в данную работу.

## **КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ**

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Bognetti E, Riva MC, Bonfanti R, Meschi F, Viscardi M, Chiumello G. Growth changes in children and adolescents with short-term diabetes. *Diabetes Care* 1998; 21: 1226–1229.
2. Ljungkrantz M, Ludvigsson J, Samuelsson U. Type 1 diabetes: increased height and weight gains in early childhood. *Pediatr Diabetes* 2008; 9: 50–56.
3. Lamb MM, Yin X, Zerbe GO et al. Height growth velocity, islet autoimmunity and type 1 diabetes development: the Diabetes Autoimmunity Study in the Young. *Diabetologia* 2009; 52: 2064–2071.
4. Vehik K, Hamman RF, Lezotte D, Norris JM, Klingensmith GJ, Dabelea D. Childhood growth and age at diagnosis with type 1 diabetes in Colorado young people. *Diabet Med* 2009; 26: 961–967.
5. Islam ST, Abraham A, Donaghue KC et al. Plateau of adiposity in Australian children diagnosed with type 1 diabetes: a 20-year study. *Diabet Med* 2014; 31(6):686–690.
6. Beyerlein A, Thiering E, Pflueger M et al. Early infant growth is associated with the risk of islet autoimmunity in genetically susceptible children. *Pediatr Diabetes* 2014; Feb 21 [epub ahead of print].
7. Knerr I, Wolf J, Reinehr T, Stachow R, Grabert M, Schober E, et al. The ‘accelerator hypothesis’: relationship between weight, height, body mass index and age at diagnosis in a large cohort of 9,248 German and Austrian children with type 1 diabetes mellitus. *Diabetologia*. 2005; 48:2501–2504.
8. Clarke SL, Craig ME, Garnett SP et al. Increased adiposity at diagnosis in younger children with type 1 diabetes does not persist. *Diabetes Care* 2006; 29: 1651–1653.
9. Couper JJ, Beresford S, Hirte C et al. Weight gain in early life predicts risk of islet autoimmunity in children with a first-degree relative with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2009; 32: 94–99.
10. Wilkin TJ. The accelerator hypothesis: a review of the evidence for insulin resistance as the basis for type I as well as type II diabetes. *Int J Obes (Lond)*. 2009; 33:716–726.
11. Gunczler P, Lanes R. Poor metabolic control decreases the growth velocity of diabetic children. *Diabetes Care*. 1999; 22:1012.
12. Downie E, Craig ME, Hing S, Cusumano J, Chan AK, Donaghue KC. Continued reduction in the prevalence of retinopathy in adolescents with type 1 diabetes: role of insulin therapy and glycemic control. *Diabetes Care* 2011; 34: 2368–2373.
13. Bonfig W, Kapellen T, Dost A et al. Growth in children and adolescents with type 1 diabetes. *J Pediatr* 2012; 160: 900–3.e2.
14. Giannini C, Mohn A, Chiarelli F. Growth abnormalities in children with type 1 diabetes, juvenile chronic arthritis, and asthma. *Int J Endocrinol* 2014; 2014: 265954.
15. Donaghue KC, Kordonouri O, Chan A, Silink M. Secular trends in growth in diabetes: are we winning? *Arch Dis Child* 2003; 88: 151–154.
16. Fitzpatrick E, Cotoi C, Quaglia A, Sakellariou S, Ford-Adams ME, Hadzic N. Hepatopathy of Mauriac syndrome: a retrospective review from a tertiary liver centre. *Arch Dis Child* 2014; 99: 354–357.

17. Kim MS, Quintos JB. Mauriac syndrome: growth failure and type 1 diabetes-mellitus. *Pediatr Endocrinol Rev* 2008; 5 (Suppl. 4): 989–993.
18. Bonfig W, Molz K, Woelfle J, Hofer SE, Hauffa BP, Schoenau E, et al. Metabolic safety of growth hormone in type 1 diabetes and idiopathic growth hormone deficiency. *J Pediatr*. 2013; 163:1095–8 e4.
19. Edge JA, Dunger DB, Matthews DR, Gilbert JP, Smith CP. Increased overnight growth hormone concentrations in diabetic compared with normal adolescents. *J Clin Endocrinol Metab*. 1990; 71:1356–1362.
20. Holl RW, Siegler B, Scherbaum WA, Heinze E. The serum growth hormone-binding protein is reduced in young patients with insulin-dependent diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab*. 1993; 76:165–167.
21. Hedman CA, Frystyk J, Lindström T, Chen JW, Flyvbjerg A, Ørskov H, et al. Residual beta-cell function more than glycemic control determines abnormalities of the insulin-like growth factor system in type 1 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004; 89:6305–6319.
22. Clemmons DR. Metabolic actions of insulin-like growth factor-I in normal physiology and diabetes. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2012; 41:425–443, vii–viii.
23. Kim MS, Lee DY. Serum insulin-like growth factor-binding protein-3 level correlated with glycemic control and lipid profiles in children and adolescents with type 1 diabetes. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2014.
24. Palta M, LeCaire T, Sadek-Badawi M, Herrera V, Danielson KK. The trajectory of IGF-1 across age and duration of type 1 diabetes. *Diabetes Metab Res Rev*. 2014.
25. Fröhlich-Reiterer EE, Rosenbauer J, Bechtold-Dalla Pozza S et al. Predictors of increasing BMI during the course of diabetes in children and adolescents with type 1 diabetes: data from the German/Austrian DPV multicentre survey. *Arch Dis Child* 2014; May 8 [epub ahead of print].
26. DCCT Research Group (Diabetes Control and Complications Trial Research Group). The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993; 329: 977–986.
27. Holl RW, Grabert M, Sorgo W, Heinze E, Debatin KM. Contributions of age, gender and insulin administration to weight gain in subjects with IDDM. *Diabetologia* 1998; 41: 542–547.
28. Olmsted MP, Colton PA, Daneman D, Rydall AC, Rodin GM. Prediction of the onset of disturbed eating behavior in adolescent girls with type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2008; 31:1978–1982.
29. Young V, Eiser C, Johnson B, Brierley S, Epton T, Elliott J, et al. Eating problems in adolescents with Type 1 diabetes: a systematic review with metaanalysis. *Diabet Med*. 2013; 30:189–198.
30. Codner E, Soto N, Lopez P et al. Diagnostic criteria for polycystic ovary syndrome and ovarian morphology in women with type 1 diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 2250–2256.
31. Codner E, Cassorla F. Puberty and ovarian function in girls with type 1 diabetes mellitus. *Horm Res* 2009; 71: 12–21.

32. Cho YH, Craig ME, Srinivasan S et al. Heart rate variability in pubertal girls with type 1 diabetes: its relationship with glycaemic control, insulin resistance and hyperandrogenism. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2014; 80: 818–824.

33. Codner E, Iñíguez G, López P et al. Metformin for the treatment of hyperandrogenism in adolescents with type 1 diabetes mellitus. *Horm Res Paediatr* 2013; 80: 343–349.

34. Nathan N, Sullivan SD. The utility of metformin therapy in reproductive-aged women with polycystic ovary syndrome (PCOS). *Curr PharmBiotechnol* 2014; Mar 30 [Epub ahead of print].

35. Watkins RA, Evans-Molina C, Blum JS, Dimeglio LA. Established and emerging biomarkers for the prediction of type 1 diabetes: a systematic review. *Transl Res* 2014; Mar 4. pii: S1931-5244(14)00078-4.

36. Watkins RA, Evans-Molina C, Blum JS, Dimeglio LA. Established and emerging biomarkers for the prediction of type 1 diabetes: a systematic review. *Transl Res*. 2014.

37. Warncke K, Frohlich-Reiterer EE, Thon A, Hofer SE, Wiemann D, Holl RW. Polyendocrinopathy in children, adolescents, and young adults with type 1 diabetes: a multicenter analysis of 28,671 patients from the German/Austrian DPV-Wiss database. *Diabetes Care* 2010; 33: 2010–2012.

38. Jonsdottir B, Andersson C, Carlsson A et al. Thyroid autoimmunity in relation to islet autoantibodies and HLA-DQ genotype in newly diagnosed type 1 diabetes in children and adolescents. *Diabetologia* 2013; 56: 1735–1742.

39. Zhernakova A, Withoff S, Wijmenga C. Clinical implications of shared genetics and pathogenesis in autoimmune diseases. *Nat Rev Endocrinol* 2013; 9: 646–659.

40. Sumnik Z, Kolouskova S, Malcova H et al. High prevalence of coeliac disease in siblings of children with type 1 diabetes. *Eur J Pediatr* 2005; 164: 9–12.

41. Mohn A, Di Michele S, Faricelli R, Martinotti S, Chiarelli F. Increased frequency of subclinical hypothyroidism and thyroid-associated antibodies in siblings of children and adolescents with type 1 diabetes mellitus. *Eur J Endocrinol* 2005; 153: 717–718.

42. Sosenko JM, Skyler JS, Palmer JP et al. The prediction of type 1 diabetes by multiple autoantibody levels and their incorporation into an autoantibody risk score in relatives of type 1 diabetic patients. *Diabetes Care* 2013; 36: 2615–2620.

43. Denzer C, Karges B, Näge A et al. Subclinical hypothyroidism and dyslipidemia in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus. *Eur J Endocrinol* 2013; 168: 601–608.

44. Shun CB, Donaghue KC, Phelan H, Twigg SM, Craig ME. Thyroid autoimmunity in type 1 diabetes: systematic review and meta-analysis. *DiabetMed* 2014; 31: 126–135.

45. Glasstras SJ, Craig ME, Verge CF, Chan AK, Cusumano JM, Donaghue KC. The role of autoimmunity at diagnosis of type 1 diabetes in the development of thyroid and celiac disease and microvascular complications. *Diabetes Care* 2005; 28: 2170–2175.

46. Kordonouri O, Hartmann R, Deiss D, Wilms M, Gruters-Kieslich A. Natural course of autoimmune thyroiditis in type 1 diabetes: association with gender, age, diabetes duration, and puberty. *Arch Dis Child* 2005; 90: 411–414.

47. Rivkees SA, Mattison DR. Ending propylthiouracil-induced liver failure in children. *N Engl J Med* 2009; 360: 1574–1575.
48. Larsson K, Carlsson A, Cederwall E et al. Annual screening detects celiac disease in children with type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes* 2008; 9: 354–359.
49. Salardi S, Volta U, Zucchini S et al. Prevalence of celiac disease in children with type 1 diabetes mellitus increased in the mid-1990s: an 18-year longitudinal study based on anti-endomysial antibodies. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2008; 46: 612–614.
50. Fröhlich-Reiterer EE, Kaspers S, Hofer S et al. Anthropometry, metabolic control, and follow-up in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus and biopsy-proven celiac disease. *J Pediatr* 2011; 158: 589–93.e2.
51. Pham-Short A, Donaghue KC, Ambler G, Chan AK, Craig ME. Coeliac disease in type 1 diabetes from 1990 to 2009: higher incidence in young children after longer diabetes duration. *Diabet Med* 2012; 29: e286–e289.
52. Cerutti F, Chiarelli F, Lorini R, Meschi F, Sacchetti C. Younger age at onset and sex predict celiac disease in children and adolescents with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2004; 27: 1294–1298.
53. Mohn A, Cerruto M, Iafusco D et al. Celiac disease in children and adolescents with type I diabetes: importance of hypoglycemia. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2001; 32: 37–40.
54. Giersiepen K, Lelgemann M, Stuhldreher N et al. Accuracy of diagnostic antibody tests for coeliac disease in children: summary of an evidence report. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2012; 54: 229–241.
55. Mothes T. Deamidated gliadin peptides as targets for celiac disease-specific antibodies. *Adv Clin Chem* 2007; 44: 35–63.
56. Husby S, Koletzko S, Korponay-Szabó IR et al. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition guidelines for the diagnosis of coeliac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2012; 54: 136–160.
57. Romanos J, Rosén A, Kumar V et al. Improving coeliac disease risk prediction by testing non-HLA variants additional to HLA variants. *Gut* 2014; 63: 415–422.
58. Doolan A, Donaghue K, Fairchild J, Wong M, Williams AJ. Use of HLA typing in diagnosing celiac disease in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2005; 28:806–819.
59. Kurien M, Leeds JS, Hopper AD et al. Serological testing for coeliac disease in type 1 diabetes mellitus: is immunoglobulin A level measurement necessary? *Diabet Med* 2013; 30: 840–845.
60. Cataldo F, Marino V, Bottaro G, Greco P, Ventura A. Celiac disease and selective immunoglobulin A deficiency. *J Pediatr* 1997; 131: 306–308.
61. Marsh MN, Crowe PT. Morphology of the mucosal lesion in gluten sensitivity. *Baillieres Clin Gastroenterol* 1995; 9: 273–293.
62. Murch S, Jenkins H, Auth M et al. Joint BSPGHAN and Coeliac UK guidelines for the diagnosis and management of coeliac disease in children. *Arch Dis Child* 2013; 98: 806–811.
63. Rubio-Tapia A, Hill ID, Kelly CP, Calderwood AH, Murray JA. Gastroenterology ACo. ACG clinical guidelines: diagnosis and management of celiac disease. *Am J Gastroenterol* 2013; 108: 656–676; quiz 77.

64. Amin R, Murphy N, Edge J, Ahmed ML, Acerini CL, Dunger DB. A longitudinal study of the effects of a gluten-free diet on glycemic control and weight gain in subjects with type 1 diabetes and celiac disease. *Diabetes Care* 2002; 25: 1117–1122.
65. Saukkonen T, Vaisanen S, Akerblom HK, Savilahti E. Coeliac disease in children and adolescents with type 1 diabetes: a study of growth, glycaemic control, and experiences of families. *Acta Paediatr* 2002; 91: 297–302.
66. Margoni D, Chouliaras G, Ducas G et al. Bone health in children with celiac disease assessed by dual x-ray absorptiometry: effect of gluten-free diet and predictive value of serum biochemical indices. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2012; 54: 680–684.
67. Mollazadegan K, Kugelberg M, Montgomery SM, Sanders DS, Ludvigsson J, Ludvigsson JF. A population-based study of the risk of diabetic retinopathy in patients with type 1 diabetes and celiac disease. *Diabetes Care* 2013; 36: 316–321.
68. Pham-Short A, Donaghue CK, Ambler G et al. Early elevation of albumin excretion rate is associated with poor gluten-free diet adherence in young people with coeliac disease and diabetes. *Diabet Med* 2014; 31: 208–212.
69. Handa S, Dogra S. Epidemiology of childhood vitiligo: a study of 625 patients from north India. *Pediatr Dermatol* 2003; 20: 207–210.
70. Van Hattem S, Bootsma AH, Thio HB. Skin manifestations of diabetes. *Cleve Clin J Med* 2008; 75: 772, 774, 776–777 *passim*.
71. Saleh HM, Abdel Fattah NS, Hamza HT. Evaluation of serum 25-hydroxyvitamin D levels in vitiligo patients with and without autoimmune diseases. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2013; 29: 34–40.
72. Peterson P, Salmi H, Hyöty H et al. Steroid 21-hydroxylase autoantibodies in insulin-dependent diabetes mellitus. Childhood Diabetes in Finland (DiMe) Study Group. *Clin Immunol Immunopathol* 1997; 82: 37–42.
73. De Block CE, De Leeuw IH, Vertommen JJ et al. Beta-cell, thyroid, gastric, adrenal and coeliac autoimmunity and HLA-DQ types in type 1 diabetes. *Clin Exp Immunol* 2001; 126: 236–241.
74. Baker P, Fain P, Kahles H et al. Genetic determinants of 21-hydroxylase autoantibodies amongst patients of the type 1 diabetes Genetics Consortium. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97: E1573–E1578.
75. Triolo TM, Baschal EE, Armstrong TK et al. Homozygosity of the polymorphism MICA5.1 identifies extreme risk of progression to overt adrenal insufficiency among 21-hydroxylase antibody-positive patients with type 1 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94: 4517–4523.
76. Cutolo M. Autoimmune polyendocrine syndromes *Autoimmun Rev* 2014; 13: 85–89.
77. Aaltonen J, Björnses P, Sandkuijl L, Perheentupa J, Peltonen L. An autosomal locus causing autoimmune disease: autoimmune polyglandular disease type I assigned to chromosome 21. *NatGenet* 1994; 8: 83–87.
78. Ahonen P, Myllärniemi S, Sipilä I, Perheentupa J. Clinical variation of autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dystrophy (APECED) in a series of 68 patients. *N Engl J Med* 1990; 322: 1829–1836.
79. Brandão Neto RA, de Carvalho JF. Diagnosis and classification of Addison's disease (autoimmune adrenalitis). *Autoimmun Rev* 2014; 13: 408–411.

80. Dittmar M, Kahaly GJ. Polyglandular autoimmune syndromes: immunogenetics and long-term follow-up. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 2983–2992.

81. Michels AW, Gottlieb PA. Autoimmune polyglandular syndromes. *Nat Rev Endocrinol* 2010; 6: 270–277.

82. Oda JM, Hirata BK, Guembarovski RL, Watanabe MA. Genetic polymorphism in FOXP3 gene: imbalance in regulatory T-cell role and development of human diseases. *J Genet* 2013; 92: 163–171.

83. Sawatkar GU, Kanwar AJ, Dogra S, Bhadada SK, Dayal D. Spectrum of cutaneous manifestations of type 1 diabetes mellitus in 500 south Asian patients. *Br J Dermatol* 2014; doi: 10.1111/bjd.13077. Apr 28. [Epub ahead of print].

84. Griffin ME, Feder A, Tamborlane WV. Lipoatrophy associated with lispro insulin in insulin pump therapy: an old complication, a new cause? *Diabetes Care* 2001; 24: 174.

85. Ampudia-Blasco FJ, Girbes J, Carmena R. A case of lipoatrophy with insulin glargine: long-acting insulin analogs are not exempt from this complication. *Diabetes Care* 2005; 28: 2983.

86. Babiker A, Datta V. Lipoatrophy with insulin analogues in type I diabetes. *Arch Dis Child* 2011; 96: 101–102.

87. Salgin B, Meissner T, Beyer P et al. Lipoatrophy is associated with an increased risk of Hashimoto's thyroiditis and coeliac disease in female patients with type 1 diabetes. *Horm Res Paediatr* 2013; 79: 368–372.

88. Frid A, Hirsch L, Gaspar R et al. New injection recommendations for patients with diabetes. *Diabetes Metab* 2010; 36 (Suppl. 2): S3–S18.

89. Hauner H, Stockamp B, Haastert B. Prevalence of lipohypertrophy in insulin-treated diabetic patients and predisposing factors. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 1996; 104: 106–110.

90. Kordonouri O, Lauterborn R, Deiss D. Lipohypertrophy in young patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2002; 25: 634.

91. Johansson UB, Amsberg S, Hannerz L et al. Impaired absorption of insulin aspart from lipohypertrophic injection sites. *Diabetes Care* 2005; 28: 2025–2027.

92. De Silva BD, Schofield OM, Walker JD. The prevalence of necrobiosis lipoidica diabetorum in children with type 1 diabetes. *Br J Dermatol* 1999; 141: 593–594.

93. Reid SD, Ladizinski B, Lee K, Baibergenova A, Alavi A. Update on necrobiosis lipoidica: a review of etiology, diagnosis, and treatment options. *J Am Acad Dermatol* 2013; 69: 783–791.

94. Kelly WF, Nicholas J, Adams J, Mahmood R. Necrobiosis lipoidica diabetorum: association with background retinopathy, smoking, and proteinuria. A case controlled study. *Diabet Med* 1993; 10: 725–728.

95. Verrotti A, Chiarelli F, Amerio P, Morgese G. Necrobiosis lipoidica diabetorum in children and adolescents: a clue for underlying renal and retinal disease. *Pediatr Dermatol* 1995; 12: 220–223.

96. Erfurt-Berge C, Seitz AT, Rehse C, Wollina U, Schwede K, Renner R. Update on clinical and laboratory features in necrobiosis lipoidica: a retrospective multicentre study of 52 patients. *Eur J Dermatol* 2012; 22: 770–775.

97. Grgic A, Rosenbloom AL, Weber FT, Giordano B, Malone JI, Shuster JJ. Joint contracture – common manifestation of childhood diabetes mellitus. *J Pediatr* 1976; 88: 584–588.
98. Rosenbloom AL, Silverstein JH, Lezotte DC, Riley WJ, Maclaren NK. Limited joint mobility in diabetes mellitus of childhood: natural history and relationship to growth impairment. *J Pediatr* 1982; 101: 874–878.
99. Duffin AC, Donaghue KC, Potter M, McInnes A, Chan AK, King J, et al. Limited joint mobility in the hands and feet of adolescents with Type 1 diabetes. *Diabetic Medicine*. 1999; 16:125–130.
100. Craig ME, Duffin AC, Gallego PH, Lam A, Cusumano J, Hing S, et al. Plantar fascia thickness, a measure of tissue glycation, predicts the development of complications in adolescents with type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2008; 31:1201–1206.
101. Infante JR, Rosenbloom AL, Silverstein JH, Garzarella L, Pollock BH. Changes in frequency and severity of limited joint mobility in children with type 1 diabetes mellitus between 1976–78 and 1998. *J Pediatr*. 2001; 138:33–37.
102. Lindsay JR, Kennedy L, Atkinson AB, Bell PM, Carson DJ, McCance DR, et al. Reduced prevalence of limited joint mobility in type 1 diabetes in a U.K. clinic population over a 20-year period. *Diabetes Care*. 2005; 28:658–661.
103. Rosenbloom AL, Silverstein JH, Lezotte DC, Richardson K, McCallum M. Limited joint mobility in childhood diabetes mellitus indicates increased risk for microvascular disease. *N Engl J Med* 1981; 305: 191–194.
104. Hanna W, Friesen D, Bombardier C, Gladman D, Hanna A. Pathologic features of diabetic thick skin. *J Am Acad Dermatol* 1987; 16: 546–553.
105. Monnier VM, Vishwanath V, Frank KE, Elmets CA, Dauchot P, Kohn RR. Relation between complications of type I diabetes mellitus and collagenlinked fluorescence. *N Engl J Med* 1986; 314: 403–408.
106. Conway BN, Aroda VR, Maynard JD, Matter N, Fernandez S, Ratner RE, et al. Skin intrinsic fluorescence is associated with coronary artery disease in individuals with long duration of type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2012; 35:2331–2336.
107. Garg SK, Chase HP, Marshall G et al. Limited joint mobility in subjects with insulin dependent diabetes mellitus: relationship with eye and kidney complications. *Arch Dis Child* 1992; 67: 96–99.
108. Silverstein JH, Gordon G, Pollock BH, Rosenbloom AL. Long-term glycemic control influences the onset of limited joint mobility in type 1 diabetes. *J Pediatr* 1998; 132: 944–947.
109. Aravamudhan A, Gardner C, Smith C, Senniappan S. Insulin oedema in a child with newly diagnosed diabetes mellitus. *Eur J Pediatr* 2014; 173: 685–687.
110. Baş VN, Çetinkaya S, Ağladıoğlu SY et al. Insulin oedema in newly diagnosed type 1 diabetes mellitus. *J Clin Res Pediatr Endocrinol* 2010; 2: 46–48.
111. Hirshberg B, Muszkat M, Marom T, Shalit M. Natural course of insulin edema. *J Endocrinol Invest* 2000; 23: 187–188.
112. Hopkins DF, Cotton SJ, Williams G. Effective treatment of insulin-induced edema using ephedrine. *Diabetes Care* 1993; 16: 1026–1028.

113. Vestergaard P. Discrepancies in bone mineral density and fracture risk in patients with type 1 and type 2 diabetes-a meta-analysis. *Osteoporos Int.* 2007; 18:427–444.

114. Wędrychowicz A, Stec M, Sztefko K, Starzyk JB. Associations between Bone, Fat Tissue and Metabolic Control in Children and Adolescents with Type 1 Diabetes Mellitus. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 2014.

115. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96: 1911–1930.

116. Paxton GA, Teale GR, Nowson CA et al. Vitamin D and health in pregnancy, infants, children and adolescents in Australia and New Zealand: a position statement. *Med J Aust* 2013; 198: 142–143.

## **РУКОВОДСТВО ПО ОГРАНИЧЕННОМУ УХОДУ**

---

Acerini C.L., Craig M.E., de Beaufort C., Maahs D.M., Pillay K., Hanas R. Введение в приложение: руководство по ограниченному уходу. Педиатрический диабет 2014: 15 (Suppl. 20): 279–280.

**Carlo L Acerini<sup>a</sup>, Maria E Craig<sup>b,c</sup>, Carine de Beaufort<sup>d</sup>, David M Maahs<sup>e</sup>, Kubendran Pillay<sup>f</sup> and Ragnar Hanas<sup>g</sup>**

<sup>a</sup>Department of Paediatrics, University of Cambridge, Cambridge, UK; <sup>b</sup>School of Women's and Children's Health, The University of New South Wales, Sydney, Australia; <sup>c</sup>Institute of Endocrinology and Diabetes, The Children's Hospital at Westmead, Sydney, Australia; <sup>d</sup>DECCP, Clinique Pediatrique/CHL, Luxembourg, Luxembourg; <sup>e</sup>Barbara Davis Center for Childhood Diabetes, University of Colorado Denver, Aurora, CO, USA; <sup>f</sup>Westville Hospital, Durban, South Africa; and <sup>g</sup>Department of Pediatrics, NU Hospital Group, Uddevalla and Sahlgrenska Academy, Gothenburg University, Uddevalla, Sweden

Ключевые слова: введение – ограниченный уход – ограниченные ресурсы

Corresponding author: Carlo Acerini, Department of Paediatrics, University of Cambridge, Cambridge CB2 0QQ, UK.

Tel: +44 1223 336865;  
fax: +44 1223 336996;  
e-mail: cla22@cam.ac.uk

Редакторы «Консенсуса ISPAD по клинической практике» 2014 г. (ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2014 Compendium): Carlo Acerini, Carine de Beaufort, Maria Craig, David Maahs, Ragnar Hanas.

Эта статья – глава из «Консенсуса ISPAD по клинической практике» 2014 г. Полный текст «Консенсуса...» можно бесплатно скачать на сайте: [www.ispad.org](http://www.ispad.org). Система уровней достоверности доказательств идентична системе, используемой Американской диабетологической ассоциацией. См. стр. 3 в *Pediatric Diabetes* 2014; 15 (Suppl. 20): 1–3.

Наличие весомого числа детей и подростков с СД привело к тому, что сейчас СД признается нарушением мировой значимости, при этом многие пациенты и семьи получают уход в системах здравоохранения, в распоряжении которых есть только ограниченные ресурсы.

Ограниченность ресурсов при целостном подходе к диабету является препятствием не только в силу труднодоступности инсулина и других материалов, необходимых для хорошего гликемического контроля (таких как инсулиновые шприцы, шприц-ручки, оборудование для самомониторинга глюкозы), но и из-за нехватки опыта и знаний у медицинского персонала, плохой системы поддержки, включая недостаток педагогов и другого смежного медицинского персонала. Более того, в таких условиях было проведено мало или вообще не было клинических исследований, которые способствовали бы развитию соответствующей доказательной базы.

Хотя последнее сокращенное издание «Консенсуса ISPAD по клинической практике» было написано исходя из подхода рекомендуемого ухода, основанного на доказательствах, признаем, что соответствие этим стандартам возможно только в странах с хорошо развитой сервисной базой и где системы финансирования здравоохранения расходуют значительную часть национального богатства. Тем не менее мы считаем, что уровень рекомендуемого ухода должен быть доступен всем молодым людям с диабетом и должен быть целью любой системы здравоохранения независимо от ее организационного статуса и бюджета.

Мы признаем, что есть значительные различия доступности ресурсов по всему миру и что требуются уровни ухода, предусматривающие ситуацию малых ресурсов. Решение о включении приложения по ограниченному уходу в руководство 2014 г. отражает этот факт. Оно направлено на предоставление базовых рекомендаций для достижения основных целей ведения диабета в условиях ограниченных ресурсов, включая препараты, персонал, технологии и процедуры. Именно поэтому рекомендации по ограниченному уходу предполагают минимальный уровень обслуживания, который должен получить любой человек с диабетом. Этот уровень ухода должен быть направлен при ограниченных и рентабельных ресурсах на достижение большей доли того, что может быть получено при стандартном рекомендуемом уходе, но не может считаться заменой последнего.

Имея в виду публикацию этих рекомендаций по ограниченному уходу, ISPAD также настойчиво призывает все правительства к умножению усилий по предоставлению ресурсов, необходимых для обеспечения уровня рекомендуемого ухода всем детям и подросткам с диабетом. Такие инициативы, как *Life For a Child* («Жизнь за

ребенка») Интернациональной диабетологической федерации ([www.idf.org/lifeforachild](http://www.idf.org/lifeforachild)) и программа *Changing Diabetes in Children* («Изменяя диабет у детей») ([www.cdic-data.net](http://www.cdic-data.net)) способствуют этому процессу, облегчая улучшенное обеспечение такими материалами, как инсулин, тестовые полоски для определения ГК, и оказывая другую поддержку. Правительствам и их органам здравоохранения нужно как можно скорее сделать своим приоритетом уход за детьми с диабетом и оказать содействие диабетическим организациям, отказавшись от налогов на импорт/экспорт и убрав административные препятствия, чтобы эти ресурсы могли попасть к пациентам настолько быстро и эффективно, насколько возможно.

Программой *Life For a Child* создано карманное издание руководства лечения детского диабета, а программа *Changing Diabetes in Children* выпустила учебные материалы на английском и французском языках. Ссылки можно найти на главной странице ISPAD: [www.ispad.org](http://www.ispad.org).

Наконец, хотим подчеркнуть, что приложение об ограниченном уходе было разработано для помощи врачам, практикующим в условиях ограниченных ресурсов, с целью улучшить качество ухода, используя доступные средства. Это ни в коем случае не является одобрением более низкого уровня ухода или меньшей самоотдачи. Напротив, это приложение подчеркивает различия в современной практике и доступе к ресурсам, существующие во всем мире, и акцентирует внимание на неотложной необходимости уравновесить это неравенство.

## **РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ОГРАНИЧЕННОМУ УХОДУ**

---

### **ОПРЕДЕЛЕНИЕ, ЭПИДЕМИОЛОГИЯ И КЛАССИФИКАЦИЯ САХАРНОГО ДИАБЕТА У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ**

По возможности следуйте рекомендациям, приведенным в полной главе, касающейся рекомендуемого ухода [Pediatr Diabetes. 2014. N 15. Suppl. 20. P. 4–17].

- Если тестирование ГК недоступно, диабет при наличии симптомов может быть предварительно диагностирован по высоким уровням глюкозы и кетонов в моче.
- В тех географических зонах, где установленный уровень распространенности СД1 низок, работники здравоохранения должны понимать, что из-за отставания диагностики от реальности заболевание там чаще манифестирует кетоацидозом.
- Необходимо рассматривать возможность других типов диабета, если у ребенка имеются следующие показатели:
  - аутосомно-доминантная семейная история диабета;
  - сопутствующие состояния, такие как тугоухость, атрофия зрительного нерва или синдромальные проявления;
  - выраженная резистентность к инсулину и черный акантоз;
  - отсутствие кетоацидоза при длительных перерывах в инсулинотерапии;
  - история приема препаратов, известных своей токсичностью по отношению к  $\beta$ -клеткам или вызывающих резистентность к инсулину.
- Молекулярно-генетическое тестирование может помочь поставить диагноз и определить характер лечения ребенка с подозрением на моногенный диабет. Стоит проводить генетическое тестирование всех детей до 6 мес с признаками диабета, так как оно доступно бесплатно, и диагностика может иметь существенное влияние на лечение.

## **ФАЗЫ САХАРНОГО ДИАБЕТА 1-го ТИПА У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ**

По возможности следуйте рекомендациям, приведенным в полной главе, касающейся рекомендуемого ухода [Pediatr Diabetes. 2014. N 15. Suppl. 20. P. 18–25].

- Ребенок с недавно поставленным диагнозом СД1 должен получить в лечебном центре уход на самом высоком профессиональном уровне.
- Лечение инсулином может потребоваться еще до перевода в центр.
- При подозрении на диабет можно использовать портативные глюкометры, но точные данные об уровне сахара в крови должны по возможности быть подтверждены лабораторными анализами.
- Медработники должны быть в курсе, что на сегодняшний день не существует вмешательства, способного предотвратить или отсрочить начало СД1.
- Родители и дети с СД1 должны быть проинформированы, что стадия ремиссии диабета преходяща, и ее наличие не означает, что диабет полностью прошел.

## **САХАРНЫЙ ДИАБЕТ 2-го ТИПА У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ**

По возможности следуйте рекомендациям, приведенным в полной главе, касающейся рекомендуемого ухода [Pediatr Diabetes. 2014. N 15. Suppl. 20. P. 26–46].

Исходное лечение СД2 зависит от симптомов и тяжести клинической картины и предполагает проверку на ДКА и соответствующий уход. Домашнее тестирование глюкозы следует выполнять в зависимости от клинической необходимости и имеющихся ресурсов. Нужно подчеркивать необходимость здоровой диеты и образа жизни, а метформин должен быть препаратом первого выбора для фармакологического лечения, если инсулин не требуется. Артериальное давление следует измерять во время каждой встречи с врачом, а на такие осложнения, как альбуминурия, ретинопатия, дислипидемия, НАЖБП и СПКЯ, пациентов следует проверять по возможности на момент постановки диагноза и ежегодно.

Изменения, ведущие к здоровому образу жизни, фокусирующиеся на здоровой диете и повышенной физической активности, являются основой лечения СД2. Нужно всячески обращать внимание на культурно приемлемый переход к здоровому образу жизни. Метформин и, если требуется, базальный инсулин (включая НПХ) являются первочередными фармакологическими препаратами; и тот, и другой отно-

нительно недороги и широко доступны. Общие рекомендации по уходу за юными пациентами с СД2 должны быть применены и в тех случаях, когда ресурсов и возможностей ухода может не хватать.

## ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ МОНОГЕННОГО САХАРНОГО ДИАБЕТА У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ

По возможности следуйте рекомендациям, приведенным в полной главе, касающейся рекомендуемого ухода [Pediatr Diabetes. 2014. N 15. Suppl. 20. P. 47–64].

- Моногенный диабет встречается редко, составляя приблизительно 1–4% всех случаев детского диабета. Однако этот диагноз стоит иметь в виду в следующих случаях.
  - Диабет, проявляющийся на первом году жизни, особенно до шестимесячного возраста.
  - Отсутствие кетоза на момент постановки диагноза или позже, во время сопутствующих заболеваний.
  - Сохраненная функция  $\beta$ -клеток при низкой потребности в инсулине на протяжении 3–5 лет после постановки диагноза.
  - Наличие расстройств слуха, зрения и почек. В частности, у пациентов с СД и наследственной нейросенсорной потерей слуха стоит подозревать митохондриальный диабет.
  - Семейная история диабета по линии одного из родителей или семейная история неаутоиммунного диабета.
- Транзиторный неонатальный диабет обычно диагностируется на первой неделе жизни и завершается примерно к 12-й.
- Приблизительно половина случаев диабета, диагностируемого в младенчестве (ПНСД или моногенный младенческий диабет), потребует лечения на протяжении всей жизни, с тем чтобы контролировать гипергликемию.
- Стоит проводить генетическое тестирование всех детей с проявлениями диабета до шестимесячного возраста, учитывая, что оно бесплатно, а диагноз может существенно повлиять на лечение.
- Молекулярно-генетическое тестирование может помочь определить диагноз и выбрать способы лечения детей с подозрением на моногенный диабет. Поскольку эти тесты дороги, стоит проводить тестирование только в тех случаях, когда есть клинические проявления, указывающие на высокую вероятность положительного результата.
- *HNF1A*-MODY (СД зрелого типа, вызванный мутациями гена гепатоцитарного ядерного фактора-1 $\alpha$ ) стоит рассматривать как

наиболее вероятный диагноз для семей с аутосомно-доминантным симптоматическим диабетом.

- Результаты генетического тестирования должны быть представлены семьям ясно и недвусмысленно, так как они могут сильно повлиять на клиническое ведение (Е).
- Некоторые формы МГСД, такие как *HNF1A-MODY* и *HNF4α-MODY*, а также многие случаи перманентного неонатального СД (мутации *Kir6.2*) являются чувствительными к сульфонилмочевине.
- Слабая гипергликемия натощак, появляющаяся из-за дефицита глюкокиназы, обычно не прогрессирует в детстве, но может потребовать применения инсулина при беременности.

## ЛЕЧЕНИЕ САХАРНОГО ДИАБЕТА, ОБУСЛОВЛЕННОГО МУКОВИСЦИДОЗОМ, У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ

По возможности следуйте рекомендациям, приведенным в полной главе, касающейся рекомендуемого ухода [Pediatri Diabetes. 2014. N 15. Suppl. 20. P. 65–76].

Когда аналоги инсулина недоступны, для лечения МЗСД могут быть использованы инсулин НПХ [например, инсулин изофан (человеческий генно-инженерный) (Хумулин НПХ<sup>®</sup>, Протафан НМ<sup>®</sup>), новолин НН<sup>®</sup>, инсулатард<sup>®</sup>, изофан<sup>®</sup> и т.д.] и обычный/растворимый инсулин, но требуется особое внимание, с тем чтобы избежать поздней постпрандиальной гипогликемии. Один из возможных режимов приема — прием НПХ-инсулина перед сном, а обычного инсулина — с завтраком, обедом и ужином, если пациент ест 3 раза в день и 3 раза перекусывает.

## ВОПРОСЫ ОБУЧЕНИЯ ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ

По возможности следуйте рекомендациям, приведенным в полной главе, касающейся рекомендуемого ухода [Pediatri Diabetes. 2014. N 15. Suppl. 20. P. 77–85].

Ведение диабета в бедных ресурсами условиях

- Все дети и подростки с диабетом и ухаживающие за ними лица имеют право на базовое обучение и на получение практических навыков, которые помогут им успешно и безопасно пережить начало диабета.

- Исходная подготовка, начинающаяся сразу после постановки диагноза, должна включать самое актуальное знание и практические навыки выживания (см. приложение). За ней должны последовать продвинутые уровни образования, сопровождаемые по возможности диаграммами, рисунками, письменными руководствами, буклетами и другими визуальными средствами, соответствующими возрасту ребенка, его зрелости и условиями среды.
- Образованием должен заниматься специалист с опытом и экспертизой в ведении детского диабета.
- Гармонично адаптированное образование для всех возрастов должно быть сосредоточено на нуждах и уровнях понимания как ребенка, так и родителей/опекунов.
- Образование будет эффективным, если оно основывается на самопомощи и ориентировано на ребенка и родителей.

## **ОКАЗАНИЕ АМБУЛАТОРНОЙ ПОМОЩИ ДЕТЯМ И ПОДРОСТКАМ С ДИАБЕТОМ**

По возможности следуйте рекомендациям, приведенным в полной главе, касающейся рекомендуемого ухода [Pediatr Diabetes. 2014. N 15. Suppl. 20. P. 86–101].

Помощь детям с диабетом в мире сильно различается в зависимости от разных факторов, таких как географические и экономические, факторы научного развития и гендерной дискриминации. Ограниченный доступ к инсулину, еде, расходным материалам, к помощи, степень финансовой нагрузки, психологическая нестабильность и вредные для здоровья привычки могут ухудшать уход за детьми с диабетом.

Доступность здравоохранения может быть ограниченной для детей из бедных семей, в особенности в развивающихся странах.

По всему миру ощущается нехватка специалистов по диабету. Например, в густонаселенной Эфиопии имеется только один детский эндокринолог. Иногда недостаточная осведомленность приводит к смерти до постановки диагноза или вскоре после нее. Рост осведомленности и уровня образования среди работников здравоохранения может быть важным фактором. В дополнение семьи можно знакомить между собой, с тем чтобы они поддерживали и информировали друг друга.

Несмотря на то что у семей может и не быть личного доступа к услугам ГТСД, о которой говорилось в основной части издания, работники здравоохранения, работающие с детьми с диабетом и их семьями,

должны иметь доступ к обучению самопомощи и регулярно общаться со специалистами. Общение между встречами может преимущественно осуществляться путем телефонных разговоров. Местные работники здравоохранения могут выступать в качестве форпоста ГТСД, проводя встречи с семьями и определяя сферы, требующие внимания и лежащие за пределами личного постоянного общения.

Для всех детей с диабетом важно обеспечить правильный старт с ясным и позитивным смыслом, поддержку и совет. Образование и деловое обсуждение общих проблем и сложностей самостоятельного ведения диабета может уменьшить риск того, что эти проблемы проявятся позже, а также способствовать поддержанию прямых каналов общения по поводу этих проблем. Диабет — дорогостоящее в ведении заболевание. Режим лечения, прописанный с самого начала заболевания, должен соответствовать семейному экономическому и образовательному статусу. Больше половины населения Земли живет в бедности или крайней бедности. Долгосрочная и дорогая терапия часто бывает недоступной даже в городах из-за ограниченности страховки или ее отсутствия. Стоимость лечения диабета может быть чрезвычайно высокой для детей и семей, если у них нет внешней поддержки. Например, при исследовании факторов, связанных с ДКА в Эфиопии, где средний месячный доход составлял 37 долл., оплата инсулина (6 долл. за пузырек), теста на сахар в крови (2 долл. за тест) и измерения гликированного гемоглобина HbA1c (13 долл.) представляет огромную трудность. Если тяготы расходов лежат на семье, то стоит исследовать возможности сократить стоимость, используя, например, обычный инсулин, а не его аналоги; шприцы, а не шприц-ручки; с осторожностью повторно используя шприцы и ланцеты, измерительные приборы с недорогими полосками; получая расходные материалы от донорских организаций и т.д.

Доступность инсулина и сопутствующих приспособлений, таких как глюкометры, тест-полоски для определения уровня глюкозы и кетонов, может быть ограниченной, особенно в отдаленных территориях. Если семья ездит в город для получения консультации, можно закупать там необходимые запасы инсулина и другие материалы.

Очень важно также обращать внимание на практические стороны ведения диабета в домашних условиях. Человек, тестирующий сахар в крови и делающий инъекции инсулина несколько раз в день, постоянно производит большое количество острого мусора (игл, ланцетов). Семья следует постоянно учить безопасной утилизации острых предметов и всякий раз напоминать о ее необходимости. Это можно делать разными способами в зависимости от местных условий. Если других способов нет, то можно хотя бы предложить собирать все острые пред-

меты в металлический или пластиковый контейнер с прочными стенками (например, в бутылку из-под шампуня), приносить контейнер с мусором с собой в поликлинику и выбрасывать его там. Инсулин нельзя подвергать воздействию экстремальных температур. После покупки инсулина семью следует проинструктировать, как его транспортировать и хранить. Во время путешествий инсулин можно держать в кулере или термосе в окружении нескольких кубиков льда (если льда будет мало, инсулин может перегреться, если много, то заморознуть, поэтому нужно постепенно подобрать правильное количество в зависимости от внешней температуры и расстояний). Случайно замороженный инсулин необходимо выбросить. Другая крайность приводит к тому, что инсулин становится менее действенным после воздействия высоких температур: при температуре от 32 до 37 °C потеря потенции начинается через 3 нед, в то время как при 25–26 °C потенция сохраняется и к концу 4-й недели. В местности, где температура окружающей среды может подниматься до 45–48 °C и где недоступны холодильники, инсулин можно хранить в традиционных местных охлаждающих устройствах (см. рис. 7.1), поддерживающих температуру на уровне 25–26 °C [19, 20]. Даже в условиях очень жаркого климата инсулин может оставаться стабильным на протяжении 2–4 нед, если он погружен в воду в керамическом сосуде, но этот факт мало кому известен. Вследствие недооценки этих факторов гликемический контроль может ухудшаться.

Может не хватать и еды, из-за чего дети могут есть не каждый день. Именно в таких ситуациях мультидозовые режимы базальных болюсов становятся очень полезными. Ребенок может принимать малые дозы инсулина НПХ 1 или 2 раза в день, а обычный инсулин — только вместе с едой в дозировке, зависящей от количества пищи. Диета в семьях с низким социально-экономическим статусом может быть перенасыщена жирами, трансжирами, солью и переработанными углеводами (с низким содержанием клетчатки). Родителей стоит поощрять использовать цельнозерновую пищу, например, частично полированный, а не белый рис, хлеб, приготовленный в домашних условиях, а не покупной, нежирное молоко и молочные продукты (обычно более дешевые по сравнению с цельномолочными), зеленые салаты вместо приготовленных овощей, свежие фрукты и запеченные, а не жаренные во фритюре блюда. Правда, такая еда бывает менее привлекательной по сравнению с широко рекламируемой продукцией, такой как газировка (или диетические напитки) или чипсы. Для таких случаев требуется интенсивное образование и слом стереотипов.

Международные программы, такие как «Жизнь для ребенка», могут помочь до определенной степени преодолеть нехватку ресурсов, а

стабильность и последовательность в применении лекарственных средств являются очень существенными. Исследования, проведенные в Бангладеш, показали, что государственные меры в сфере здравоохранения могут существенно повлиять на ситуацию с диабетом, но недорогие варианты часто игнорируются органами здравоохранения, корпорациями и правительствами.

Для обучения в сфере диабета обычно используются письменные материалы и цифровое определение доз инсулина. В том случае, когда дети и их опекуны ограниченно грамотны, требуются другие подходы. Например, большинство эфиопов малообразованны или не имеют образования совсем, а женщины менее образованны, чем мужчины. При этом именно женщины чаще занимаются оказанием помощи при диабете. То, что они менее образованны, отрицательно сказывается на качестве помощи. Даже относительно простые задания, такие как чтение и запись данных ГК и значений доз инсулина, могут стать проблемой. Визуальные образовательные материалы и простые инструкции важны в работе с неграмотными семьями. Можно использовать изобретательные приемы работы, предлагая запомнить изображения цифр, предоставляя промаркированные шприцы с цветными отметками доз, используя цветовую кодировку, чтобы показать близость полученных значений глюкозы к целевым значениям.

Сходной проблемой является проблема языкового разнообразия или разнообразия диалектов: образовательные материалы и инструкции могут быть недоступны на местных наречиях. В этих случаях могут быть очень полезны группы самопомощи.

Бедность существенно увеличивает уязвимость, потому что она связана с безграмотностью или плохим образованием, социальной депривацией, нехваткой или отсутствием работы и недостаточным доступом к здравоохранению или институциональной поддержке. Во многих странах бремя расходов на здоровье ложится на семьи, и расходы, связанные с хроническим заболеванием, могут погрузить семью в бедность еще больше. Такие семьи подвержены большему риску дискриминации. У детей из таких семей хуже гликемический контроль и соответственно более высокие уровни острых и хронических осложнений и смертности. Это плохо влияет на возможности трудоустройства, доход, стоимость ухода и качество жизни. В крайних случаях прием инсулина прекращается из-за финансовых трудностей и гендерной дискриминации.

Из позитивного: многие развивающиеся страны имеют крепкую семейную структуру. Помощь может приходиться от расширенной семьи или сообщества. А следование инструкциям может быть лучше благо-

даря укоренившейся традиции выполнять предписания. Доступность готовой «бросовой» еды может быть ограниченной, а уровень физической активности выше. Установление доверительных отношений с хорошим уровнем общения может помочь в определении ресурсов и проблем семьи и ребенка и в самопомощи при диабете.

## **ОЦЕНКА И МОНИТОРИНГ КОНТРОЛЯ ГЛИКЕМИИ У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ**

По возможности следуйте рекомендациям, приведенным в полной главе, касающейся рекомендуемого ухода [Pediatr Diabetes. 2014. N 15. Suppl. 20. P. 102–114].

- В ситуациях, когда уход ограничен нехваткой ресурсов, включая инсулин, приборы для самостоятельного измерения HbA1c и уровня ГК, целевые значения оценки и мониторинга ГК у детей с диабетом могут быть скорректированы в соответствии с приемлемыми местными стандартами.
- Необходимо не прекращать усилий по корректировке целевых значений в целях улучшения качества терапии.
- Стоимость мониторинга ГК очень велика, и во многих странах с низким уровнем жизни он может быть недоступным.
- Все центры, оказывающие помощь молодым людям с диабетом, должны добиваться от правительств, стран и органов здравоохранения того, чтобы дети и подростки с диабетом имели доступ к адекватным способам мониторинга глюкозы.
- Тестирование 3–4 раза в день в течение нескольких дней в неделю даст больше информации, чем однократное тестирование в течение дня.
- Изобретательность в СМГК, с тем чтобы понять распределение уровней в течение дня и подстроить дозы инсулина. Так, проверка уровня глюкозы до и после обычного приема пищи может помочь скорректировать дозу, вводимую во время еды, всего лишь за два дополнительных теста в день. Таким же образом в другие недели можно оценить дозу инсулина и для других приемов пищи.
- В качестве альтернативы в тех случаях, когда цена процедуры является значимым фактором, можно применять мониторинг глюкозы в моче. Он дает полезную, хотя и отличную от СМГК информацию. Глюкоза в моче отражает гликемические уровни за предшествующие несколько часов, и на нее оказывает влияние почечный порог глюкозы, который у детей составляет примерно 10–11 ммоль/л (180–200 мг/дл).

Ограничениями мониторинга уровня глюкозы в моче являются:

- неясная корреляция с уровнями ГК;
- невозможность определить гипогликемию или следить за реакцией на ее лечение;
- меньшая ценность в качестве источника информации для определения гликемических графиков, отсутствие пользы при гипергликемическом кризе из-за фазы отсрочки между восстановлением и изменением уровней глюкозы в моче.

Цель

- Максимальное количество анализов мочи должно показать отсутствие глюкозурии без случаев частой и выраженной гипогликемии.

Оборудование

- Полоски с глюкозооксидазой, относительно недорогие, удобные и безопасные.
- Используются некоторые методы с неспецифическими сухими реактивами, такими как таблетки «Клинитест» или тест Бенедикта. Эти способы менее удобны в использовании и потенциально небезопасны в том случае, если химические реагенты вступают в контакт с кожей, пищеводом или желудочно-кишечным трактом.
- Частота измерений HbA1c будет зависеть от доступности и местных возможностей, но каждый ребенок должен проходить не менее одного измерения в год.
- Подростки со стабильным СД2 должны проходить как минимум одно измерение HbA1c в год. При этом стоит иметь в виду, что симптомы неконтролируемого диабета часто усиливаются, и подросткам инсулин может потребоваться быстрее, чем взрослым.

## **ИНСУЛИНОТЕРАПИЯ ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ**

По возможности следуйте рекомендациям, приведенным в полной главе, касающейся рекомендуемого ухода [Pediatr Diabetes. 2014. N 15. Suppl. 20. P. 115–134].

- Инсулин должен быть однотипный, в достаточном количестве, хорошего качества.
- Для введения инсулина используют шприцы и пузырьки (или шприц-ручки, если они доступны).
- Принципы использования инсулина, включая профессиональную поддержку, должны соответствовать рекомендациям, приведенным в соответствующей главе, однако сочетание обычного и НПХ-инсулина может способствовать лучшему контролю за уровнем ГК.

- Обычный и НПХ-инсулин можно смешивать в одном шприце, можно давать в готовой смеси, а можно вводить отдельными инъекциями.
- Режим базальных болюсов с обычным и НПХ-инсулином предпочтительнее готовых смесей. НПХ-инсулин нужно давать обычно 2 раза в день, а в дополнение 2–4 раза в день давать обычный инсулин, с тем чтобы компенсировать потребление углеводов.
- Готовые смеси инсулина могут быть удобны, так как требуют меньше уколов, но они ограничивают выбор режимов инсулина, а их применение может быть осложнено в тех ситуациях, когда регулярное питание недоступно.
- Хранение инсулина — в соответствии с инструкциями.
- В условиях жаркого климата и недоступности холодильников используют подручные средства, чтобы продлить срок действия инсулина: охлаждающие кувшины, керамические горшки или прохладные влажные тряпки, обмотанные вокруг инсулина.
- Со шприцами используют картриджи с инсулином по 3 мл вместо пузырьков по 10 мл для детей на малых дозах. Это поможет сэкономить препарат.

## **ДИЕТОТЕРАПИЯ ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ С ДИАБЕТОМ**

По возможности следуйте рекомендациям, приведенным в полной главе, касающейся рекомендуемого ухода [Pediatr Diabetes. 2014. N 15. Suppl. 20. P. 135–153].

- Дети и подростки с СД должны получать в пищу разнообразные и здоровые продукты в количестве, соответствующем возрасту, стадии развития и потребностям в энергии.
- Мониторинг роста является существенным фактором ведения диабета. Неожиданная потеря или неспособность нормально набирать массу тела может быть признаком: 1) болезни (инфекции, целиакии); 2) пропусков приема инсулина; 3) нарушения питания; 4) потребления небезопасной еды.
- Опытный детский диетолог должен входить в ГТСД, с тем чтобы просвещать родителей и детей как при постановке диагноза, так и на постоянной основе.
- Советы, затрагивающие питание, должны быть приспособлены к культурным, этническим и семейным традициям, а также к когнитивным и психологическим нуждам отдельно взятого ребенка. Там, где это возможно, все члены семьи должны быть вовлечены в обучение.

- Доза инсулина во время еды должна соответствовать количеству углеводов, которые будут съедены. Инсулин нужно давать перед едой. Или же для тех, кто получает фиксированные дозы инсулина, надо определить постоянное дневное количество углеводов, соответствующее типу и времени инъекций инсулина. Этот совет нужно периодически пересматривать в зависимости от изменений в аппетите, доступности еды и физической активности.
- Стоит избегать ограничения потребления углеводов на уровне менее 45% общего потребления энергии, так как это может плохо повлиять на рост (для ознакомления с дальнейшей информацией см. главу о питании в «Консенсусе ISPAD...», 2014).
- Для того чтобы было легче соблюдать баланс между потреблением углеводов и приемом инсулина, углеводы можно измерять в граммах, порциях и хлебных единицах. Для того чтобы помочь профессионалам и семьям в подсчете углеводов, в разных странах разработано большое количество разнообразных пособий.
- Необходимо обсуждать предотвращение гипогликемии и способы обращения с ней, в особенности во время и после физической нагрузки.
- Следует избегать напитков с большим содержанием сахара и еды с большим содержанием насыщенных жиров.
- Если по финансовым причинам не удастся регулярно и полноценно питаться, эта ситуация должна стать темой для честного обсуждения и поиска решений.

## **ДИАБЕТИЧЕСКИЙ КЕТОАЦИДОЗ И ГИПЕРГЛИКЕМИЧЕСКОЕ ГИПЕРОСМОЛЯРНОЕ СОСТОЯНИЕ**

По возможности следуйте рекомендациям, приведенным в полной главе, касающейся рекомендуемого ухода [Pediatr Diabetes. 2014. N 15. Suppl. 20. P. 154–179].

- Для ведения ДКА у детей необходимо иметь в наличии письменные рекомендации.
- Взвесьте ребенка.
- Немедленно введите 10 мл/кг 0,9% солевого раствора на протяжении 1–2 ч пациентам с дегидратацией, но не находящимся в состоянии шока. При необходимости это можно повторить, с тем чтобы обеспечить стабильную периферическую циркуляцию. После этого устраните жидкостный дефицит и предоставляйте необходимое количество жидкости в соответствии с таблицей, приведенной ниже. Если у крайне обезвоженного пациента не

удается получить доступ к вене, имейте в виду возможность внутривенного введения жидкости.

- Жидкости. Регидратируйте пациента с помощью 0,9% солевого раствора на протяжении как минимум 4–6 ч, а после этого раствором с тоничностью  $\geq 0,45\%$ .
- Натрий. Содержание натрия в жидкости должно быть увеличено, если замеренная концентрация натрия в сыворотке крови низка и не поднимается соответствующим образом при снижении концентрации глюкозы в плазме.
- Калий. Если есть в наличии инсулин и жидкости для внутривенного введения, а калий при этом недоступен, то через час после начала жидкостной терапии дайте болюсную дозу инсулина 0,1 ЕД/кг (0,05 ЕД/кг, если ребенок младше 5 лет). После этого организуйте транспорт в заведение, которое может предоставить калий. Если данные измерения калия в сыворотке недоступны немедленно, электрокардиография может помочь определить, есть ли у ребенка гипер- или гипокалиемия. Увеличение интервала P–R, уплощение и инверсия T-волн, депрессия ST, выраженные U-волны, очевидно длинные интервалы Q–T (из-за слияния T- и U-волн) указывают на гипокалиемию. Высокие, с пиками, симметричные T-волны являются первым признаком гиперкалиемии.
- Инсулин. Не используйте инсулин внутривенно, если уровень ГК не может быть измерен, по крайней мере, каждые 2 ч. В обстоятельствах, когда продолжающееся внутривенное введение инсулина невозможно, назначьте внутримышечно быстрый инсулин (обычный) или ультракороткий инсулин (инсулин лизпро, аспарт или глулизин) в дозе 0,1 ЕД/кг (0,05 ЕД/кг, если ребенок младше 5 лет) каждые 1–2 ч, пока увлажнение тканей не улучшится. После этого переключитесь на подкожное введение той же дозы каждые 1–2 ч обычного инсулина или ультракороткого аналога, что может быть столь же эффективно, как и внутривенное введение обычного инсулина пациентам с неосложненным ДКА.
- Когда уровень ГК менее 14 ммоль/л (250 мг/дл), давайте внутрь глюкозосодержащие жидкости и рассмотрите возможность сокращения подкожного введения дозы инсулина от 0,1 до 0,05 ЕД/кг (или от 0,05 до 0,025 ЕД/кг) каждые 1–2 ч в целях достижения уровня ГК приблизительно 11 ммоль/л (200 мг/дл) до полного разрешения ДКА.
- Внутривенные жидкости. Когда они недоступны, организуйте срочную перевозку пациента в заведение, которое может предоставить внутривенную жидкостную терапию. Введение инсулина

перед внутривенным введением жидкостей может вызвать шок и повысить риск гипокалиемии и отека головного мозга.

- Давайте оральную регидрационную соль (ОРС) малыми глотками (или впрыскивайте малые количества шприцем) так часто, как это возможно, чтобы не вызвать у ребенка рвоты. Если рвота не появится в течение 1–2 ч, давайте ОРС по 5 мл на 1 кг массы тела в час.
- В некоторых случаях можно ввести назогастральный зонд и медленно регидратировать с помощью ОРС по 5 мл на 1 кг массы тела в час.
- Если ОРС нет в наличии, фруктовый сок и кокосовая вода отчасти восполнят калий.
- Перевозка. Если ребенка нельзя перевезти (например, заблокирована дорога), регидратируйте перорально, как указано выше, и вводите подкожно инсулин 0,1–0,05 ЕД/кг каждые 1–2 ч. Уменьшение концентрации кетонов в моче указывает на разрешение ацидоза.
- Лабораторные ресурсы. Ежечасные измерения ГК могут быть недоступны. Попробуйте измерять ГК как минимум каждые 4 ч. Если анализ кислотно-щелочного состояния недоступен, можно использовать показатели крови, полученные с помощью портативного прибора [значение ВОНВ (кетон)  $\geq 3$  ммоль/л в сочетании с  $\text{ГК} > 11,1$  ммоль/л (200 мг/дл)], с тем чтобы подтвердить диагноз кетоацидоза и проводить мониторинг реакции на лечение.

В табл. 1 приведены объемы снабжения и регидратации за 24 ч и 1 ч в соотношении с массой тела. После исходной реанимации и если дегидратация составила 10% все количество жидкости должно быть дано пациенту на протяжении 48 ч. Жидкости, даваемые внутрь (когда пациенту стало лучше), должны быть вычтены из данных таблицы. При массе тела более 32 кг объемы скорректированы так, чтобы не превышать более чем вдвое уровень снабжения жидкостями.

Таблица 1

Масса тела, кг	Поддерживающая доза, мл/24 ч	ДКА: поддерживающая доза + 5% массы тела/24 ч	
		мл/24 ч	мл/ч
4	325	530	22
5	405	650	27
6	485	790	33
7	570	920	38
8	640	1040	43

Окончание табл. 1

Масса тела, кг	Поддерживающая доза, мл/24 ч	ДКА: поддерживающая доза + 5% массы тела/24 ч	
		мл/24 ч	мл/ч
9	710	1160	48
10	780	1280	53
11	840	1390	58
12	890	1490	62
13	940	1590	66
14	990	1690	70
15	1030	1780	74
16	1070	1870	78
17	1120	1970	82
18	1150	2050	85
19	1190	2140	89
20	1230	2230	93
22	1300	2400	100
24	1360	2560	107
26	1430	2730	114
28	1490	2890	120
30	1560	3060	128
32	1620	3220	134
34	1680	3360	140
36	1730	3460	144
38	1790	3580	149
40	1850	3700	154
45	1980	3960	165
50	2100	4200	175
55	2210	4420	184
60	2320	4640	193
65	2410	4820	201
70	2500	5000	208
75	2590	5180	216
80	2690	5380	224

*Пример.* Шестилетний мальчик массой тела 20 кг будет получать 10 мл/кг (или 200 мл) в первые 1–2 ч, а потом 93 мл/ч или всего 2,23 мл/сут в течение 48 ч.

## ОЦЕНКА И ВЕДЕНИЕ ГИПОГЛИКЕМИИ У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ

По возможности следуйте рекомендациям, приведенным в полной главе, касающейся рекомендуемого ухода [Pediatr Diabetes. 2014. N 15. Suppl. 20. P. 180–192].

Во многих регионах мира, таких как Африка, существует несколько проблем, крайне осложняющих ведение гипогликемии у ребенка с СД1. Существенным фактором риска являются перебои в еде. Ребенок, который получил назначенную дозу инсулина, может вдруг оказаться в ситуации отсутствия еды или ее нехватки, когда количество еды не будет соответствовать количеству полученного инсулина. Многие дети, как с диабетом, так и без него, вынуждены ложиться спать голодными, что делает ночную гипогликемию обычным явлением. Во многих случаях мониторинг глюкозы проводится 1–2 раза в день. Как следствие, не всегда есть возможность его провести, когда у ребенка можно подозревать гипогликемию. Для каждого ребенка с вновь поставленным диагнозом и для тех, кто о нем заботится, важно быть подготовленными к тому, чтобы распознавать признаки и симптомы гипогликемии до выписки из больницы. Тяжелая гипогликемия, таким образом, может проявляться чаще, чем об этом свидетельствует литература.

Ведение гипогликемии является особенно трудным, когда доступ к медицинской помощи ограничен. Глюкагон все еще труднодоступен, а цены могут быть запредельными. Глюкоза в виде порошка доступна во многих странах в пакетиках по 75 г. Мед — хорошая, но не всегда доступная альтернатива. Еще один вариант — продукты из бурого сахара с добавлением сахарозы.

Если ребенок потерял сознание и нуждается в госпитализации, лечение обычно подбирают эмпирически из-за недоступности глюкометров и тест-полосок, которые могут подтвердить гипогликемию, а также из-за срочной необходимости в лечении.

В большинстве случаев 5% раствор декстрозы (Глюкозы<sup>▲</sup>) в воде или в 0,9% NaCl вполне доступен, и медперсоналу рекомендуется использовать эти инфузии. Иногда бывает так, что доступны только 0,9% NaCl и 50% декстроза (Глюкоза<sup>▲</sup>). В этом случае медработникам предлагается разводить раствор, вместо того чтобы давать многочисленные повторяющиеся болюсы. Добавляют 100 мл 50% декстрозы (Глюкозы<sup>▲</sup>) к 900 мл 0,9% NaCl, чтобы получить 5% раствор декстрозы (Глюкозы<sup>▲</sup>). Если такой способ недоступен, а ребенок в состоянии адекватно реагировать и может безопасно глотать, в качестве альтернативы предлагается пероральная регидратационная терапия.

Во многих регионах, где возможности помощи ограничены, еще одной причиной для проявления гипогликемии является использование готовой смеси инсулина (70/30), что не располагает к гибкости диеты или физической нагрузки. Недостаточное понимание детьми диабета делает немедленное реагирование на гипогликемию и получение помощи трудным.

В обществе диабет может быть стигматизирован, что, в свою очередь, заставляет родителей избегать уведомления работников школы, других членов семьи и соседей о диабете у ребенка. Именно поэтому, когда рядом с ребенком нет родителей, гипогликемия может иметь тяжелые и даже фатальные последствия.

## **ОСОБЕННОСТИ ВЕДЕНИЯ ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ ПРИ СОПУТСТВУЮЩИХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ**

По возможности следуйте рекомендациям, приведенным в полной главе, касающейся рекомендуемого ухода [Pediatr Diabetes. 2014. N 15. Suppl. 20. P. 193–202].

- Родители и пациенты должны периодически получать информацию о том, что может происходить в связи с любыми сопутствующими заболеваниями, знакомясь регулярно, как минимум раз в год, со стандартными общими принципами.
- Пока ребенок болеет, нужно иметь возможность каждые 4–6 ч осуществлять мониторинг глюкозы и кетонов в моче в домашних условиях.
- Если мониторинг глюкозы и кетонов в домашних условиях недоступен, нужно организовать систему взаимодействия с медработниками и сотрудниками срочной помощи для того, чтобы иметь возможность заметить гипергликемический криз, кетоацидоз или гипогликемию и отреагировать на них.
- Потребление жидкости должно быть увеличено, особенно в странах с жарким климатом.
- Следует избегать альтернативного лечения неизвестными или неясными препаратами.
- Во время болезни, в ожидании ургентного лечения или госпитализации пациенты должны иметь доступ к соответствующему количеству первичного сахара и электролитным растворам (таким как раствор ОРС, рекомендуемый Всемирной организацией здравоохранения), а также к рекомендациям по их применению.

## **ФИЗИЧЕСКИЕ НАГРУЗКИ У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ**

По возможности следуйте рекомендациям, приведенным в полной главе, касающейся рекомендуемого ухода [Pediatri Diabetes. 2014. N 15. Suppl. 20. P. 203–223].

- Физическая нагрузка полезна, а диабет не является преградой к физическим упражнениям.
- Физические упражнения могут помочь контролю ГК.
- В зависимости от типа и продолжительности упражнений может потребоваться корректировка питания и инсулина.
- Если нет возможности контролировать глюкозу, следует перекусить и повысить дозу инсулина перед упражнениями. Также снижают дозу инсулина на следующую ночь, если физические упражнения не ежедневны.

## **ВЕДЕНИЕ ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ ПРИ ХИРУРГИЧЕСКИХ ВМЕШАТЕЛЬСТВАХ**

По возможности следуйте рекомендациям, приведенным в полной главе, касающейся рекомендуемого ухода [Pediatri Diabetes. 2014. N 15. Suppl. 20. P. 224–231].

- Дети с СД1, нуждающиеся в хирургическом вмешательстве, должны быть направлены в центр с соответствующими ресурсами и возможностью оказать безопасную помощь.
- Таких пациентов нужно оперировать первыми, лучше утром, если речь идет о плановой операции.
- При наличии ДКА, кетоза или тяжелой гипергликемии по возможности следует сначала купировать эти состояния и только потом проводить операцию.
- Для предотвращения кетоацидоза детям с СД1 инсулин требуется, даже если они не принимают пищу. Перед операцией следует дать как минимум половину обычной дозы базального инсулина.
- Детям, ожидающим серьезной операции, продолжающейся не менее 2 ч, или получавшим НПХ-инсулин, для предотвращения гипогликемии следует назначить внутривенное введение декстрозы. Детям, ожидающим небольшой операции или процедуры (продолжительностью <2 ч), можно сначала назначить внутривенное введение без декстрозы, если они получают базальный болюсный режим или постоянную подкожную инфузию инсулина.

- Мониторинг ГК должен осуществляться до, во время и сразу после общей анестезии для того, чтобы определить гипо- или гипергликемию. Цель — уровень глюкозы в пределах 5–10 ммоль/л (90–180 мг/дл).
- Обычные рекомендации: воздержаться от твердой пищи по меньшей мере за 6 ч до операции. Пить прозрачные жидкости и материнское молоко не позже чем за 4 ч до операции (посоветоваться с анестезиологом).
- Срочная операция
  - Если имеется кетоацидоз, по возможности следуйте установленному протоколу лечения для ДКА и отложите операцию до тех пор, пока объем циркулирующей крови и дефицит электролитов не будут скорректированы.
  - Если кетоацидоза нет, начинайте введение жидкости внутривенно и инсулин, как перед плановой операцией.

## **ПСИХОЛОГИЧЕСКАЯ ПОМОЩЬ ДЕТЯМ И ПОДРОСТКАМ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 1-го ТИПА**

По возможности следуйте рекомендациям, приведенным в полной главе, касающейся рекомендуемого ухода [Pediatr Diabetes. 2014. N 15. Suppl. 20. P. 232–244].

Принципы и рекомендации в полной главе достаточно универсальны, и поэтому могут быть применимы в любых медицинских условиях независимо от доступных ресурсов.

- Уход за молодыми людьми с диабетом должен основываться на признании потенциально серьезного воздействия диабета на психосоциальное функционирование ребенка, подростка и семьи и его отрицательного эффекта на метаболический контроль.
- Профессионалы, оказывающие помощь молодым людям с диабетом, должны быть готовы к обсуждению психологических сложностей, связанных с диабетом (включая депрессию, нервные срывы, протест) и иметь доступ к другим профессионалам со специализацией в других областях.

## **САХАРНЫЙ ДИАБЕТ В ПОДРОСТКОВОМ ВОЗРАСТЕ**

По возможности следуйте рекомендациям, приведенным в полной главе, касающейся рекомендуемого ухода [Pediatr Diabetes. 2014. N 15. Suppl. 20. P. 245–256].

Принципы и рекомендации в полной главе достаточно универсальны и поэтому применимы в любых медицинских условиях независимо от доступных ресурсов.

Важно учитывать и понимать физиологические и психологические изменения в подростковом возрасте и развивать специфический, чувствительный к нуждам, культурным и религиозным особенностям подход к коммуникации, образованию и поддержке пациента-подростка и его семьи. Известно, что многие пациенты и их семьи бедны, и забота о них лежит на медицинских системах с ограниченными ресурсами. Тем не менее подход к ведению подростка с диабетом путем установления с ним мотивирующих и доверительных отношений, поощряющих самостоятельность и эффективность в самопомощи и способствующих доверию и поддержке семьи, является правилом, общим при любых условиях.

## **МИКРОАНГИОПАТИЧЕСКИЕ И МАКРОАНГИОПАТИЧЕСКИЕ ОСЛОЖНЕНИЯ ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ**

По возможности следуйте рекомендациям, приведенным в полной главе, касающейся рекомендуемого ухода [Pediatr Diabetes. 2014. N 15. Suppl. 20. P. 257–269].

- АД следует измерять как минимум ежегодно, а антигипертензивные препараты назначать, если оно более 95-го перцентиля для соответствующего возраста, роста и пола, или более 130/80 мм рт.ст.
- Лечение гипертензии: предпочтительны ингибиторы АПФ, но можно использовать и другие антигипертензивные препараты, такие как блокаторы кальциевых каналов и диуретики.
- Проверяйте глаза и остроту зрения ежегодно на предмет ретинопатии и катаракты после двухлетней истории диабета (далее ежегодно).
- Измеряйте белок в моче на предмет нефропатии (>500 мг/сут) после двухлетней истории диабета (далее ежегодно).
- Ежегодно проверяйте стопы на предмет нейропатии, инфекций и язв после двухлетней истории диабета (далее ежегодно).
- У пациентов с СД2 давление следует проверять при каждом визите к врачу. Пациента проверяют на такие осложнения, как альбуминурия, ретинопатия, дислипидемия и СПКЯ при установлении диагноза и далее ежегодно, если это возможно.

## **ДРУГИЕ ОСЛОЖНЕНИЯ И АССОЦИИРОВАННЫЕ СОСТОЯНИЯ ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ**

По возможности следуйте рекомендациям, приведенным в полной главе, касающейся рекомендуемого ухода [Pediatr Diabetes. 2014. N 15. Suppl. 20. P. 270–278].

- Мониторинг роста и физического развития, а также использование графиков роста являются существенным элементом в продолжающейся помощи детям и подросткам с диабетом 1-го типа.
- Проверка функции щитовидной железы через измерение ТТГ рекомендуется при постановке диагноза диабета и далее каждый второй год у бессимптомных пациентов, у которых отсутствует зоб. В других случаях рекомендуется более частое измерение.
- Диагноз гипотиреоза подтверждается, если отмечается низкий уровень свободного тироксина ( $T_4$ ) (если свободный тироксин измерить невозможно, то общего) и повышенная концентрация ТТГ.
- Скрининг на целиакию должен быть осуществлен на момент постановки диагноза и далее один раз в 1–2 года. Более частая оценка показана в том случае, если клиническая ситуация предполагает возможность целиакии или если ребенок имеет ближайшего родственника с целиакией.
  - Если ребенку с позитивными результатами скрининга невозможно сделать биопсию тонкой кишки, то в случае подозрения на целиакию следует попробовать БГД. Обращать внимание следует на наличие реакции, проявляющейся в улучшении роста, ритма дефекации и уменьшении титров антител при скрининге.
  - Дети с СД1 с подтвержденным диагнозом целиакии должны получать обучение правильному питанию и соответствующие учебные материалы.
- Специалисты по уходу за больными диабетом должны обращать внимание на возможное проявление симптомов болезни Аддисона (надпочечниковую недостаточность) у детей и молодых людей с СД1, несмотря на то что она встречается редко.
- Нужно проводить обычный клинический осмотр кожи и суставов на предмет изменений. Регулярный скрининг лабораторными или радиологическими методами не рекомендуется.
- Предотвращение липогипертрофии включает ротацию мест уколов после каждой инъекции, использование больших по площади зон для инъекций и исключение повторного использования игл.
- Для молодых людей с СД1, в особенности в группах высокого риска, нужно предусмотреть скрининг на дефицит витамина D, который нужно лечить согласно соответствующим рекомендациям.

**ДЛЯ ЗАМЕТОК**

*Научно-практическое издание*

# **САХАРНЫЙ ДИАБЕТ У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ**

**Консенсус ISPAD по клинической практике. 2014 год**

Под редакцией **Валентины Александровны Петерковой**

Перевод **Е.В. Курдюковой, Е.И. Филипповой**

Главный редактор издательства *С.Ю. Кочетков*

Зав. редакцией *А.В. Андреева*

Менеджер проекта *Е.А. Медведева*

Выпускающий редактор *Е.В. Погосян*

Корректоры *Н.Н. Ширяева, Л.И. Базылевич*

Компьютерная верстка *П.А. Чикин*

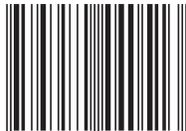
Технолог *О.А. Ильина*

Подписано в печать 29.09.2016. Формат 60×90 1/16.  
Бумага офсетная. Печать офсетная. Объем 41 усл. печ. л.  
Тираж 1000 экз. Заказ №

ООО Издательская группа «ГЭОТАР-Медиа».  
115035, Москва, ул. Садовническая, д. 9, стр. 4.  
Тел.: 8 (495) 921-39-07.  
E-mail: [info@geotar.ru](mailto:info@geotar.ru), <http://www.geotar.ru>.

Отпечатано в АО «Первая Образцовая типография».  
Филиал «Чеховский Печатный Двор».  
142300, Московская обл., г. Чехов, ул. Полиграфистов, д. 1.

ISBN 978-5-9704-4051-3



9 785970 440513 >