



ГБУЗ МО
«Московский
областной научно-
исследовательский
клинический
институт им.
М.Ф. Владимирского»

Клинический пример манифеста сахарного диабета 1 типа с развитием множественных осложнений у детей дошкольного возраста

Римарчук Г.В. (д.м.н., проф.)

Иванова И.Е.

Шестерикова В.В.

Шестериков Н.В.

Описаны два клинических случая спровоцированного вирусной инфекцией тяжелого манифеста сахарного диабета 1 типа с развитием кетоацидотической комы, поражением центральной нервной системы, потерей зрения, геморрагическим инсультом, острой почечной недостаточностью. Своевременно назначенная комплексная терапия позволила добиться улучшения состояния обоих детей дошкольного возраста и избежать летального исхода.

Сахарный диабет (СД) – заболевание обмена веществ различной этиологии, которое характеризуется хронической гипергликемией, возникающей в результате нарушения секреции или действия инсулина либо обоих факторов одновременно (определение ISPAD, 2000) [1, 2].

Это наиболее распространенное из всех эндокринных заболеваний, число больных которым с каждым годом увеличивается. В 1994 г. на планете было зарегистрировано 110,4 млн больных СД, к 2006 г. их количество увеличилось более чем вдвое и составило 230 млн, а по прогнозам на 2025 г. достигнет 350 млн. Ежегодный прирост вновь выявленных случаев заболе-

вания составляет 6–10%, это число удваивается каждые 10–15 лет [3]. В Москве распространенность СД 1 типа составляет 5,6 на 1000 населения, что более чем в 6 раз ниже, чем в Финляндии (35,5 на 1000). По данным регистра Московской области, распространенность СД 1 типа составляет 50,8 на 100 тыс. детского населения, при этом возрастные пики приходится на 3–6 и 10–14 лет.

СД представляет собой неоднородную группу заболеваний, различных по этиологии, патогенезу, клиническому течению и подходам к терапии. В соответствии с классификацией Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ, 1995) выделяют две основные формы СД:

- инсулинзависимый сахарный диабет – СД 1 типа;
- инсулиннезависимый сахарный диабет – СД 2 типа.

В происхождении СД 1 типа, удельный вес которого в общей структуре заболеваемости СД не превышает 10–15%, ведущую роль играют аутоиммунные механизмы повреждения эндокринной ткани поджелудочной железы, индуцированные вирусной инфекцией на фоне нарушений иммунитета, которые приводят к гибели бета-клеток, абсолютному дефициту инсулина и нарушению утилизации глюкозы. Представление о СД 1 типа как об аутоиммунном заболевании сформировалось в 1970-е гг., когда были обнаружены антитела к антигенам бета-клеток и открыто явление аутоиммунной агрессии против клеток поджелудочной железы, в котором участвуют как клеточные, так и гуморальные звенья иммунитета. Несколько позже были получены данные об ассоциации СД 1 типа с антигенами системы HLA (human leukocyte antigens – лейкоцитарные антигены человека), которые



участвуют в регуляции иммунного ответа. Трансплантация поджелудочной железы больному СД от здорового монозиготного близнеца привела к 6–7-месячной полной ремиссии заболевания, которая затем вновь сменилась рецидивом диабета. При биопсии трансплантата была обнаружена селективная деструкция островковых клеток. Все это позволило сделать вывод об аутоиммунной природе СД 1 типа [1].

Несмотря на большое число исследований, патогенез СД 1 типа во многом неясен. В настоящее время преобладает концепция об участии триггеров, которые индуцируют аутоиммунные процессы (табл.).

Клинические проявления заболевания зависят от возраста ребенка и длительности течения СД 1 типа. Для детей младшего возраста характерно острое начало, с быстрым нарастанием симптоматики до развития кетоацидоза и, в отсутствие своевременной диагностики, кетоацидотической комы. У детей среднего и старшего возраста заподозрить СД 1 типа можно по основным симптомам: полиурии, полидипсии, полифагии, снижению массы тела, запаху ацетона в выдыхаемом воздухе. При развитии симптоматики СД 1 типа отмечаются повышение уровня гликемии крови выше 11,1 ммоль/л, глюкозурия, кетонурия. Определение уровня С-пептида в сыворотке крови позволяет оценить функциональное состояние бета-клеток. Базальный уровень С-пептида у здоровых детей составляет 0,28–1,32 пг/мл. При СД 1 типа его уровень значительно снижен. Определение гликированного гемоглобина является одним из основных методов диагностики степени компенсации углеводного обмена.

Сахарный диабет 1 типа – заболевание, в основе которого лежит абсолютная инсулиновая недостаточность, обусловленная аутоиммунным разрушением клеток поджелудочной железы, продуцирующих инсулин. В настоящее время введение инсулина является

ся единственным патогенетическим методом его лечения.

Отсутствие собственного инсулина у больных СД 1 типа обуславливает назначение инсулиновых препаратов для замещения физиологической секреции гормона. Для этого используются человеческие генноинженерные препараты инсулина: комбинация пролонгированного инсулина в двух инъекциях и короткого инсулина не менее трех инъекций.

Препараты инсулина по длительности действия можно разделить на три группы – инсулины короткого действия, пролонгированные препараты инсулина и комбинированные препараты, состоящие из инсулина короткого и пролонгированного действия. Инсулины короткого действия имитируют эндогенную быструю секрецию инсулина в ответ на прием пищи. Пролонгированные инсулины замещают базальную секрецию инсулина и обеспечивают поддержание стабильной гликемии ночью и в периоды между приемами пищи. Комбинированные препараты, соответственно, обладают свойствами обоих типов.

В современной диабетологии, за более чем 90-летний период применения, достигнут большой прогресс в понимании особенностей и механизмов действия инсулина. Однако отличный от физиологического путь введения экзогенного инсулина порождает целый ряд проблем. Это несвоевременное поступление в организм и дефицит инсулина в печени, периферическая гиперинсулинемия, дефицит гликогена в печени, активация липолиза, глюконеогенеза, жировой гепатоз и высокий риск развития гипогликемий. Препараты инсулина отличаются по своим характеристикам – времени начала, пика и окончания действия, не соответствующим физиологическому ритму секреции этого гормона. Короткие инсулины действуют дольше необходимого времени и требуют «перекуса» между основными приемами пищи [4].

Таблица. Триггеры сахарного диабета 1 типа

Триггеры	Специфический агент
Вирусы	■ Энтеновирусы ■ Вирус Коксаки В ■ Краснуха (врожденная) ■ Паротит ■ Ротавирусы ■ Цитомегаловирус ■ Вирус Эпштейна – Барр
Факторы питания	■ Коровье молоко и смешанное питание на основе коровьего молока ■ Продолжительность грудного вскармливания ■ Нитраты
Стиль жизни	■ Воздействие бета-клеточных токсинов

Решить этот вопрос позволило создание и внедрение в практику инсулинов ультракороткого действия, наиболее приближенного к нормальной физиологической секреции инсулина. С 1995 г. используется аналог инсулина лизпро, несколько позже появились еще два препарата с ультракороткой активностью – инсулин аспарт и инсулин глулизин.

Длительность действия ультракоротких инсулинов обусловлена скоростью их всасывания из места инъекции. Короткие инсулины состоят из шести молекул – гексамеров. Вследствие этого введенный инсулин медленно всасывается. Большая часть молекул ультракороткого инсулина находится в виде мономеров, чем и объясняется их быстрое всасывание. При их использовании облегчается возможность синхронизации пика действия парентерально введенного инсулина с пиком постпрандиальной гликемии. Однако назначение даже самых современных препаратов инсулина не решает проблему достижения компенсации СД. Лечение должно быть комплексным и включать следующие компоненты:

- инсулинотерапию;
- диету;
- физические нагрузки;
- самоконтроль;
- психологическую помощь (для достижения комплаентности пациента) [5].



При нестабильном течении СД 1 типа могут развиваться осложнения: диабетический кетоацидоз и кетоацидотическая кома, диабетическая полинейропатия, прогрессирующие ангиопатии (ретино-, нефропатия).

Каждый из этих факторов является важной составляющей реабилитационных мероприятий. При нестабильном течении СД могут развиваться осложнения: диабетический кетоацидоз и кетоацидотическая кома, диабетическая полинейропатия, прогрессирующие ангиопатии (ретино-, нефропатия). В дебюте СД 1 типа на фоне гипергликемии и инсулиновой недостаточности прогрессируют явления кетоацидоза, сопровождающиеся дегидратацией, гиповолемией и электролитными нарушениями. Это приводит к снижению системного артериального давления и уменьшению перфузии в жизненно важных органах (головной мозг, сердце, почки). Критическое снижение почечного кровотока вызывает развитие острой почечной недостаточности. В патогенезе поражения центральной нервной системы при диабетическом кетоацидозе ведущую роль играет дегидратация нейронов головного мозга на фоне гиперосмолярности плазмы. Клинически это проявляется разнообразными неврологическими нарушениями, как общемозговыми (сопор, кома), так и очаговыми.

Ниже представлены два клинических случая развития ранних и поздних осложнений сахарного диабета 1 типа в дебюте заболевания. Ранний возраст детей, тяжесть течения, наличие множественных осложнений обуславливали необходимость назначения индивидуальных схем инсулинотерапии на всех этапах наблюдения за детьми (реанимационное отделение, педиатрическое отделение, поликлиника).

Клинический случай 1

Больная П., 2007 г.р., поступила по экстренным показаниям в детское реанимационное отделение Московского областного научно-исследовательского клинического института им. М.Ф. Владимирского (МОНИКИ) 3 октября 2012 г. в крайне тяжелом состоянии с манифестом СД 1 типа. Больна с сентября 2012 г., когда на фоне острой вирусной инфекции появились жажда, полиурия, потеря массы тела, боли в животе. Была осмотрена участковым педиатром, назначено симптоматическое лечение. Состояние ребенка ухудшалось, и 24 сентября 2012 г. ребенок госпитализирован в детское соматическое отделение по месту жительства с диагнозом «острый фаринготрахеит, гастрит». Однако 26 сентября 2012 г. при обследовании выявлена гипергликемия до 12,3 ммоль/л. Состояние ребенка на фоне лечения (антибактериальная терапия, симптоматическая терапия, инфузионная терапия) – с отрицательной динамикой. С 30 сентября 2012 г. отмечено резкое ухудшение состояния: бледность, вялость, заторможенность, сопор. В этот же день девочка в тяжелом состоянии (уровень гликемии 16–19 ммоль/л) переводится в реанимационное отделение по месту жительства, где установлен диагноз сахарного диабета 1 типа, начата инсулинотерапия. На фоне проводимой терапии 2 октября 2012 г. отмечалась остановка сердечной деятельности и дыхания, судорожный синдром. Уровень гликемии колебался в пределах 3,7–36 ммоль/л, а 3 октября 2012 г. в крайне тяжелом состоянии с диагнозом «сахарный диабет, 1 тип, впервые выявленный, стадия декомпенсации, тяжелое течение; кетоацидотическая кома» девочка переведена в детское реанимационное отделение МОНИКИ для дальнейшего лечения.

При поступлении – без сознания, на искусственной вентиляции легких. Гипергликемическая кома I. Отек головного мозга. Лихорадка.

Кожные покровы субиктеричные. Отмечается пастозность лица, передней брюшной стенки, нижних конечностей. В легких ослабление дыхания слева. Пульс 98 уд/мин. Артериальное давление 90/60 мм рт. ст. Тоны сердца приглушены, ритмичные. Живот мягкий, вздут. Печень + 2,0 см из-под края реберной дуги, селезенка + 1,0 см. В анализе крови лейкоцитоз до $24,8 \times 10^9/\text{л}$, общий белок 57 г/л, креатинин 252 мкмоль/л, креатинкиназа 869 Ед/л, альфа-амилаза 362 Ед/л, С-реактивный белок (СРБ) 41,6 мг/л. Уровень гликемии при поступлении – 47,7 ммоль/л. На рентгенограмме органов грудной клетки – признаки левосторонней пневмонии. По данным электрокардиограммы (ЭКГ) выявлена субэндокардиальная ишемия миокарда левого желудочка, при ультразвуковом исследовании (УЗИ) органов брюшной полости обнаружены камни в желчном пузыре, вторичные изменения поджелудочной железы.

На 7-е сутки пребывания в отделении на фоне стабилизации состояния у девочки отмечалась полная потеря зрения. В экстренном порядке проведено обследование: транскраниальное дуплексное сканирование сосудов головного мозга – без патологии. По данным рентгеновской компьютерной томографии (РКТ) и магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга отек и абсцесс головного мозга не выявлены, но в левой лобной доле обнаружен небольшой участок накопления контрастного вещества (очаг ишемии). Консультирована неврологом, диагностирована дисциркуляторно-дисметаболическая полинейропатия с хиазмальным синдромом, окулистом – амавроз на фоне гипоксического поражения центральной нервной системы, кардиологом – миокардиодистрофия, детским хирургом – желчнокаменная болезнь.

Клинический диагноз – «Сахарный диабет, 1 тип, впервые выявленный, стадия декомпенсации, тяжелое течение. Кетоацидотическая кома. Энцефалопатия смешан-

ного генеза (дисметаболическая, дисциркуляторная). Задняя ишемическая нейропатия обоих глаз. Хиазмальный синдром. Отек головного мозга. Миокардиодистрофия. Септицемия. Левосторонняя пневмония, дыхательная недостаточность II ст. Токсико-метаболическая нефропатия. Инфекция мочевыводящих путей. Желчно-каменная болезнь (конкременты желчного пузыря). Вторичные реактивные изменения поджелудочной железы».

Проводимая терапия:

1. Инсулинотерапия: внутривенное капельное, далее подкожное введение инсулина ультракороткого действия НовоРapid (0,65 Ед/кг) и пролонгированного действия Левемир (0,3 Ед/кг).
 2. Массивная антибактериальная терапия (Зивокс, Цефтриаксон, Амикацин).
 3. Противовирусная и противогрибковая терапия.
 4. Симптоматическая терапия: внутривенные инфузии, Урсосан, ферменты, биопрепараты, Панангин, иммуномодуляторы, антидепрессанты, физиолечение, гипербарическая оксигенация.
- Состояние девочки значительно улучшилось: стабилизировался уровень гликемии, нормализовались лабораторные показатели, восстановилось зрение. С рекомендациями по дальнейшему лечению пациентка была выписана домой под наблюдение детского эндокринолога по месту жительства.

Клинический случай 2

Больная М., 2007 г.р., поступила по экстренным показаниям в детское реанимационное отделение МОНИКИ 7 ноября 2012 г. в крайне тяжелом состоянии с диагнозом «сахарный диабет 1 типа, впервые выявленный; кетоацидотическая кома; отек головного мозга; острая почечная недостаточность». Больна с октября 2012 г., когда появились жажда, полиурия, потеря массы тела, боли в животе, одышка. Участковым педиатром госпитализирована в соматическое отделение по месту жительства

с манифестом СД 1 типа. В связи с прогрессирующим ухудшением состояния переведена сначала в реанимационное отделение по месту жительства, а затем в детское реанимационное отделение МОНИКИ.

Состояние при поступлении в МОНИКИ крайне тяжелое. Без сознания. На искусственной вентиляции легких. Гипергликемическая кома III. Отек головного мозга. Лихорадка. Отмечается выраженная отечность лица, век, рук, передней брюшной стенки, нижних конечностей. Кожные покровы субиктеричные. В легких ослабление дыхания с обеих сторон. Пульс 102 уд/мин. Артериальное давление 115/60 мм рт. ст. Тоны сердца приглушены, ритмичные. Живот мягкий, вздут. Печень + 5,0 см из-под края реберной дуги, селезенка + 2,0 см. Анурия.

В анализе крови лейкоцитоз до $13,7 \times 10^9/\text{л}$, общий белок 51 г/л, креатинин 279 мкмоль/л, мочевины 24,1 ммоль/л, мочевая кислота 855 мкмоль/л, СРБ 27,36 мг/л. Уровень гликемии при поступлении – 27 ммоль/л.

На рентгенограмме органов грудной клетки – признаки двустороннего пневмоторакса, двусторонней пневмонии. При МРТ головного мозга в задних отделах мозга определяются множественные очаги и участки геморрагии, больше справа, асимметрия диаметров и интенсивности МР-сигнала от сегментов передних мозговых артерий. При УЗИ органов брюшной полости выявлены камни желчного пузыря, гепатомегалия, вторичные изменения поджелудочной железы.

На 21-е сутки пребывания в отделении на фоне стабилизации состояния у пациентки отмечалась полная потеря зрения. Ребенок наблюдался неврологом, офтальмологом, детским хирургом.

Клинический диагноз – «Сахарный диабет, 1 тип, впервые выявленный, стадия декомпенсации, тяжелое течение. Кетоацидотическая кома. Энцефалопатия смешанного генеза (дисметаболическая, дисциркуляторная). Геморрагический инсульт в бассейне задних мозговых артерий. Правосторонний гемипарез. Отек головного мозга. Задняя ишемическая нейропатия обоих глаз. Острая почечная недостаточность. Двусторонняя пневмония. Двусторонний пневмоторакс, дыхательная недостаточность III ст. Желчнокаменная болезнь (конкременты желчного пузыря). Вторичные реактивные изменения поджелудочной железы. Трофические нарушения мягких тканей головы и нижних конечностей. Множественный кариес. Герпетическая инфекция».

Ребенку на фоне инсулинотерапии проводилось внутривенное капельное введение инсулина, а далее подкожное введение инсулина ультракороткого действия НовоРapid (0,7 Ед/кг) и пролонгированного действия Левемир (0,5 Ед/кг), проводилась массивная антибактериальная терапия, включающая такие препараты, как Зивокс, Цефтриаксон, Амикацин, Меронем, Метрогил; противовирусная, противогрибковая, инфузионная терапия, симптоматическая терапия Урсосаном, препаратами ферментов, биопрепаратами, Панангином, иммуномодуляторами, физиолечение. Проведено 5 сеансов заместительной почечной терапии (ультрафильтрация). Состояние девочки улучшилось, восстановилось зрение, стабилизировался уровень гликемии, разрешилась пневмония, на контрольном МРТ-исследовании головного мозга отмечалась положительная динамика. Приведенные клинические примеры демонстрируют тяжелый манифест СД 1 типа с развитием кетоацидотической комы, поражением центральной нервной системы, потерей зрения, геморрагическим инсультом, развитием острой почечной недостаточности. В обоих случаях дебют сахарного диабета был спровоцирован вирусной инфекцией. Индивидуальная комплексная терапия, вовремя назначенная, позволила добиться улучшения состояния этих детей и избежать летального исхода. ☺