

Прогрессирование диабетической ретинопатии при быстрой компенсации углеводного обмена у подростков

В.К. Александрова, Т.М. Миленская

Эндокринологический научный центр
(дир. - акад. РАМН И.И. Дедов) РАМН, Москва

Компенсация углеводного обмена является важным фактором в предотвращении развития микрососудистых осложнений сахарного диабета СД [1]. Проспективными исследованиями (DCCT, UKPDS) доказано, что снижение гипергликемии уменьшает частоту развития микрососудистых осложнений СД и их прогрессирования. Менее известно, влияет ли быстрота снижения гипергликемии на проявления сосудистой патологии [2-4]. Достижение компенсации углеводного обмена за короткий промежуток времени у ряда больных приводит к парадоксальному эффекту - быстрому развитию микрососудистых нарушений прогрессированию ретинопатии (re-entry phenomen) [5]. Эти метаболические изменения носят временный характер и компенсируются через 3-4 мес.; достижение нормогликемии приводит к замедлению прогрессирования ретинопатии. Транзиторные метаболические нарушения могут приводить к ухудшению состояния глазного дна, требующего незамедлительного лечения.

Мы наблюдали эффект стремительного снижения гипергликемии.

Н., 15 лет, от 1-й, нормально протекавшей беременности, масса тела при рождении - 3500 г, длина - 52 см, оценка по шкале Апгар 8 баллов. Грудное вскармливание до 6 мес. Мать, отец, младший брат здоровы. Заболел в возрасте 7 лет, когда появились жалобы на жажду и полиурию. Был диагностирован сахарный диабет 1 типа, назначена инсулинотерапия. Течение диабета лабильное, склонность к высокой гликемии (18-20 ммоль/л). С 10 лет гепатоз. Последняя госпитализация в феврале 2000 г. в диабетологическое отделение; получал инсулин по стандартной схеме (актрапид, протафан), уровень HbA1c - 16,3%, гликемия - от 6 до 18 ммоль/л.

При обследовании: масса тела - 40 кг, рост - 147 см. Отставание в росте. Липоатрофии в местах инъекций. Печень увеличена на 3 см., оксалатурия, глюкозурия.

Начальная дистальная полинейропатия. Костный возраст соответствует 13-14 годам.

Офтальмологический статус: VIS OU = 1,0. Передний отрезок глаза без особенностей. ДЗН бледно-розовый, границы четкие; ход и калибр сосудов не изменены. Выписан в состоянии субкомпенсации.

В апреле прошел обучение в выездной школе диабета, на которой, учитывая отсутствие компенсации, переведен на интен-

сивную терапию Хумулинами: Хумулин Н - 12 ЕД, Хумалог - 8 ЕД - перед завтраком; Хумалог - 9-10 ЕД - перед обедом; Хумалог - 8-9 ЕД - перед ужином; Хумулин Н - 10 ЕД - в 22 ч. Всего 50 ЕД в сутки. Суточные колебания гликемии на этом режиме составляли 4-11 ммоль/л.

Впервые госпитализирован в ЭНЦ РАМН в октябре 2000 г. (через 6 мес. от начала интенсивной терапии). Диагноз: сахарный диабет 1 типа; субкомпенсация; начальная диабетическая нефропатия, нейропатия (дистальная форма). Липоатрофия в местах инъекций. Задержка роста (отставание в росте -2,66 см). Диету соблюдает. Самостоятельно контролирует гликемию 3 раза в день. Получает инсулин по схеме. Отмечена некоторая стабилизация гликемии, однако на фоне физической нагрузки несколько раз возникали гипогликемии.

Повышен уровень холестерина (6,6 ммоль/л). Микроальбуминурия - 2,9 мг/мл, суточная потеря белка - 40 мг/сут.

Суточные колебания гликемии от 9,7 ммоль/л утром до 18,4 ммоль/л вечером; HbA1c - 8,4%.

VIS OU = 1,0. OU спокойны. Роговица прозрачна, радужка структурна. Хрусталик прозрачен. Стекловидное тело структурно. ДЗН бледно-розовый, границы четкие. Вены несколько расширены, по ходу сосудов множественные ретинальные геморрагии. Парамаккулярно микроаневризмы. Очаговой патологии не выявлено. ДР, 1 стадия. Произведена лазеркоагуляция сетчатки на OU. Учитывая высокий уровень гликемии в вечернее время, увеличена доза Хумулина Н в 22 ч. до 18 ЕД.

У пациента наблюдалось резкое ухудшение состояния глазного дна, несмотря на снижение гликемии в течение последних нескольких месяцев (по данным уровня HbA1c). Что могло послужить причиной быстрого развития ретинопатии? Существует ряд факторов, способствующих прогрессированию ретинопатии: лабильное течение диабета с гипергликемией, длительность заболевания более 8 лет, пубертатный период. Возможно, ухудшение состояния глазного дна связано с быстрым темпом снижения гликемии (HbA1c с 16,4% в феврале 2000 до 8,3% в октябре 2000, что составило более 1% в месяц).

Описанный случай согласуется с наблюдениями о заметном прогрессировании ретинопатии при темпах снижения гликемии более 0,5% в месяц [6]. Этот феномен объясняется прогрессированием ретинопатии связанной с инсулиноподобным фактором роста (ИФР). В норме ИФР синтезируется в печени, его продукция регулируется гормоном роста. У пациентов с СД 1 типа инсулиновая недостаточность ведет к хронической гипергликемии, которая приводит к пониженной чувствительности рецепторов к гормону роста. В этих условиях синтез ИФР-

I в печени подавлен, несмотря на нормальную или даже увеличенную концентрацию гормона роста в сыворотке крови. Быстрая нормализация гипергликемии при интенсивной терапии инсулином приводит к повышению чувствительности периферических рецепторов к гормону роста и его относительному переизбытку на непродолжительный отрезок времени. Вследствие этого интенсифицируется синтез ИФР-1 в печени и транзиторно повышается его концентрации в сыворотке крови. Экспрессия гена эндотелиального фактора роста сосудов (ЭФРС) в сетчатке нарастает при увеличении концентрации ИФР-1 в сыворотке крови. Гипоксия сетчатки особенно чувствительна к факторам роста новообразованных сосудов, таким как ИФР и ЭФРС; увеличенная продукция ИФР-1 может спровоцировать ЭФРС-зависимую неоваскуляризацию сетчатки даже при субклиническом уровне гипоксии и транзиторном повышении факторов роста сосудов [7].

Приведенный случай подтверждает необходимость контроля за скоростью снижения гликемии для предотвращения микрососудистых осложнений СД.

Пациентка К., 14 лет, от 1 нормально протекавшей беременности, роды в срок. Мать, отец, младшая сестра здоровы. Росла и развивалась по возрасту. Заболела в возрасте 2 лет, когда родители обратили внимание на слабость, полиурию и постоянную жажду у ребенка. Дебют заболевания связан с перенесенной пневмонией. Течение заболевания лабильное. Гликемия нестабильная: суточные колебания от 2 до 20 ммоль/л. Последняя госпитализация 3 года назад в детской больнице по месту жительства. Периодически обследуется в областном центре (Нижегородская). При консультации окулиста по месту жительства выявлены ретинальные геморрагии. Получает инсулин по схеме:

7.00 часов Актрапид - 2-3 ЕД, Протафан - 4 ЕД; 14.00 Актрапид - 2-3 ЕД; 18.00 Актрапид - 2 ЕД; 23.00 Актрапид - 2 ЕД, Протафан - 2 ЕД. Всего 13 ЕД (0,6 ЕД/кг).

На этой дозе гликемия колеблется в основном от 10 до 15 ммоль/л.

Кожные покровы чистые. Рост 134,5 см, отставание в росте 4,15 см. Вес 35 кг.

Общий анализ крови без особенностей. Общий анализ мочи: плотность - 1024; белок - 0,1 г/л; глюкоза положительная; лейкоциты - 8-10 в п. з; эпителий плоский в значительном количестве; эпителий почечный единичный в п. з; эритроциты 30-35 в п. з; оксалаты - умеренно. Уровень холестерина 7,00 ммоль/л. Суточная потеря белка - 3,125 г/л. Анализ мочи по Нечипоренко: количество белка 1,850 г/л; лимфоцитов в 1 мл - 6000; эритроцитов в 1 мл - 8250.

Проба Реберга: F = 36 мл/мин, R = 99%.

HbA1 = 15,6, HbA1c = 11,7;

суточная глюкозурия 35,6 г/сут.

Гликемический профиль при поступлении: в 8.00 - 12.00 - 14.00 - 18.00 - 22.00 - 3.00 - 6.00 часов - 9,9 - 15,0 - 14,6 - 13,5 - 11,4 - 11,4 - 14,4 ммоль/л соответственно; при выписке: 4,0 - 10,0 - 6,0 - 6,0 - 12,0 - 4,0 ммоль/л соответственно.

Неврологический статус: начальная дистальная полинейропатия.

Рентгенограмма кистей рук: костный возраст соответствует 8,5 - 9 годам.

Гинекологический статус: Ax0, P0, Ma0, Me0.

Офтальмологический статус: Vis OU = 1.0. Передний отрезок без патологии. Частичное помутнение хрусталика. Глазное дно: ДЗН бледно-розовый, границы нечеткие. Вены неравномерного калибра, извиты. По ходу сосудов множество ретинальных геморрагий, мягкие экссудаты. Парамакулярно микроаневризмы. В ML без патологии.

Диабетическая ретинопатия, II стадия. Произведена аргон - лазерная коагуляция сетчатки в парамакулярной зоне.

Пациентка выписана в состоянии субкомпенсации.

Инсулиноterapia при выписке: 6.00 часов Актрапид - 2 ЕД; 9.00 Актрапид - 4 ЕД; Протафан - 5 ЕД; 14.00 Актрапид - 4 ЕД; 18.00 Актрапид - 3 ЕД; 22.00 Протафан - 8 ЕД. Всего 26 ЕД (0,8 ЕД/кг).

Дополнительно назначены: ампициллин 0,5 мг - 3 раза в день - 5 дней, энап 5 мг - 2 раза в день, ретаболил 50 мг (3 курса).

Повторная госпитализация в ЭНЦ РАМН в ноябре 2000 г. (через 4 мес.).

Жалобы на гипогликемию в вечернее время. В настоящее время получает инсулин по схеме: 8.00 часов Актрапид - 8 ЕД; Протафан - 6 ЕД; 14.00 Актрапид - 4 ЕД; 18.00 Актрапид - 4 ЕД; 23.00 Протафан - 6 ЕД. Всего 28 ЕД (0,8 ЕД/кг). Вес - 35,2 см. Рост - 137 см, выросла на 2,5 см.

Общий анализ мочи: плотность - 1011; глюкоза - положительная; лейкоциты - 6-8 в п. з; эритроциты - не густо покрывают все п. з; цилиндры - 5-6 в п.з.

Анализ мочи по Нечипоренко: количество белка - 3,750 г/л; лейкоцитов в 1 мл - 1250; эритроцитов в 1 мл - 1250;

Проба Реберга - в пределах нормы.

Гликированный гемоглобин HbA1c = 6,8%, HbA1 = 8%

Суточная глюкозурия - 0,6 г/сут.

Гликемический профиль при поступлении: в 9.00 - 12.00 - 14.00 - 17.00 - 21.00 - 3.00 часов - 18.00 - 6.00 - 4.00 - 3,7 - 3,7 - 23,9 ммоль/л соответственно; при выписке - 9,00 - 6,00 - 7,5 - 3,5 - 2,6 - 7,4 ммоль/л соответственно.

Гинекологический статус: Ax 1, P 1, Ma 1, Me 0.

Офтальмологический статус: Vis OD 0.1 c shr -1.0D = 0.3

OS 0.4 c shr -0.75D = 0.6

Передний отрезок - без патологии. Частичное помутнение хрусталика. Глазное дно: ДЗН бледно-розовый, границы нечеткие. Вены расширены, неравномерного калибра. Парамакулярно множественные геморрагии, очаги лазерной коагуляции. Рост новообразованных сосудов в плоскости сетчатки и на ДЗН.

Диабетическая ретинопатия III стадия. Показана лазерная коагуляция сетчатки.

При выписке суточная доза инсулина уменьшена на 4 ЕД.

Дополнительно назначен: Энап 10 мг - 1 раз в сутки.

Литература

1. Krolewski AS, Warram JH, Christlieb AR, Busick EJ, Kahn CR. Diabetes Care 1986; 9: 443-52.
2. Arch Ophthalmol 1998; 116: 874-886.
3. Jama 1998; 260: 37-41.
4. J Pediatr 1994; 125: 177-88.
5. Keen H. Diabetic Med 1984; 1: 85-7.
6. Funatsu H, Yamashita H et al. Jpn J Ophthalmol 1992; 36: 356-67.
7. Claser EW, Phillips LS. Diabetes 1987; 36: 1152-60.