

Перспективное 20-летнее наблюдение, оценивающее развитие ретинопатии и нефропатии от момента дебюта сахарного диабета 1-го типа: вклад контроля гликемии и «метаболической памяти»

Л.Л. БОЛОТСКАЯ¹, Е.Г. БЕССМЕРТНАЯ¹, М.В. ШЕСТАКОВА¹, М.Ш. ШАМХАЛОВА¹, Л.В. НИКАНКИНА¹, А.В. ИЛЬИН¹, И.С. ГЛЕК², А.В. ЗОЛОТУХИН², И.И. ДЕДОВ¹

¹ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России, Москва, Россия; ²АО «Научно-исследовательский институт точных приборов», Москва, Россия

Резюме

Цель исследования. Оценка динамики уровня гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) в течение 20 лет от момента дебюта сахарного диабета 1-го типа (СД-1) и сопоставление ее с развитием микрососудистых осложнений — диабетической ретинопатии (ДР) и нефропатии (ДН).

Материалы и методы. В 1994 г. в Москве с впервые выявленным СД-1 зарегистрированы 187 детей. В течение 20 лет наблюдения эти пациенты проходили регулярное обследование в ФГБУ «Эндокринологический научный центр» (ЭНЦ) МЗ РФ, включавшее оценку физических данных, уровня HbA_{1c} 2–4 раза в год, биохимическое исследование крови и альбуминурии (1 раз в год), осмотр офтальмолога (2 раза в год). Полностью 20-летний период наблюдения закончили 155 человек.

Результаты. За период 20-летнего наблюдения от момента дебюта СД-1 микрососудистые осложнения развились у 86 из 155 больных: ДР у 86 (55,5%), ДН у 24 (15,5%), при этом сочетание ДР и ДН отмечалось у 20 больных. У 69 (44,5%) пациентов к моменту последнего визита данные, подтверждающие наличие микрососудистых осложнений, отсутствовали. Уровень HbA_{1c} в дебюте заболевания у пациентов, у которых позже развились осложнения, был выше, чем в группе пациентов без осложнений, — 10,2±0,6 и 8,5±0,2% соответственно ($p=0,003$). Статистически значимые различия уровня HbA_{1c} между группами сохранялись в течение последующих 15 лет наблюдения, составляя в среднем 9,2±1,5, 9,7±0,9 и 8,1±0,7% через 5, 10 и 15 лет соответственно в группе больных с осложнениями и 7,1±0,3, 8,1±0,4 и 7,2±0,2% в группе без осложнений ($p<0,01$). В течение последних 5 лет наблюдения средний уровень HbA_{1c} между группами статистически значимо не различался, составляя на конец 20-летнего наблюдения 7,8±0,3 и 7,4±0,6% соответственно ($p>0,05$). Средняя длительность СД-1, при которой развилась ДР, составила для непролиферативной стадии 9,6±6,2 года, для препролиферативной стадии — 11±2 года, для пролиферативной стадии — 13,6±4,6 года. Средняя длительность СД-1, при которой развилась ДН, составила для стадии микроальбуминурии 11,8±0,6 года, для стадии макроальбуминурии — 16,1±1,3 года.

Заключение. 20-летнее клиническое наблюдение за пациентами, заболевшими СД-1 в детском возрасте, показало, что диабетические микроангиопатии развиваются при длительном сохранении неудовлетворительного контроля уровня глюкозы в крови (УГК), начиная с дебюта заболевания. При этом прогрессирование осложнений до более тяжелых стадий происходит, несмотря на отчетливую тенденцию к улучшению контроля УГК. Это может свидетельствовать о феномене «негативной метаболической памяти», что обуславливает необходимость стабильного контроля УГК, начиная с дебюта заболевания, для профилактики микрососудистых осложнений.

Ключевые слова: сахарный диабет 1-го типа, микрососудистые осложнения, гликированный гемоглобин, «негативная метаболическая память», проспективное клиническое наблюдение.

A 20-year prospective follow-up study to evaluate the development of retinopathy and nephropathy after the onset of type 1 diabetes mellitus: Contribution of glycemic control and metabolic memory

L.L. BOLOTSKAYA¹, E.G. BESSMERTNAYA¹, M.V. SHESTAKOVA¹, M.Sh. SHAMKHALOVA¹, L.V. NIKANKINA¹, A.V. ILYIN¹, I.S. GLEK², A.V. ZOLOTUKHIN², I.I. DEDOV¹

¹Endocrinology Research Centre, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia; ²Research Institute of Precision Instruments, Moscow, Russia

Aim. To assess the time course of changes in the level of glycosylated hemoglobin (HbA_{1c}) for 20 years after the onset of type 1 diabetes mellitus (T1DM) and to compare its correlation with the development of microvascular complications, such as diabetic retinopathy (DR) and diabetic nephropathy (DN).

Subjects and methods. A total of 187 children with new-onset T1DM were registered in Moscow in 1994. During the 20-year follow-up study, these patients underwent regular check-ups at the Endocrinology Research Center, Ministry of Health of the Russian Federation, which included assessment of physical data, HbA_{1c} 2–4 times a year, biochemical blood and albuminuria tests (once per year), and ophthalmologic examination (twice a year). A total of 155 people fully completed the 20-years follow-up study.

Results. During the 20-year follow-up period after the onset of T1DM, 86 of the 155 patients developed microvascular complications: DR and DN in 86 (55.5%) and 24 (15.5%) cases, respectively; while DR concurrent with DN were noted in 20 patients. By the time of their last visit, 69 (44.5%) patients had no evidence suggesting the presence of microvascular complications. The level of HbA_{1c} at the onset of the disease in patients who later developed the complications was higher than in those without complications (10.2±0.6 and 8.5±0.2%, respectively ($p=0.003$)). The statistically significant differences in HbA_{1c} levels between the groups persisted during subsequent 15 years of follow-up, averaging 9.2±1.5, 9.7±0.9, and 8.1±0.7% after 5, 10, and 15 years, respectively, in the complication group and 7.1±0.3, 8.1±0.4, and 7.2±0.2% in the non-complication group ($p<0.01$). Over the last 5 years of the follow-up, the mean HbA_{1c} level between the groups was not significantly different, which at the end of the 20-year follow-up period was 7.8±0.3 and 7.4±0.6%, respectively ($p>0.05$). The mean duration of T1DM, in which DR developed, was 9.6±6.2, 11.0±2.0, and 13.6±4.6 years for the non-proliferative, pre-proliferative, and proliferative stages, respectively. That of

T1DM, in which DN developed, was 11.8 ± 0.6 years for microalbuminuria and 16.1 ± 1.3 years for macroalbuminuria.

Conclusion. The 20-year clinical follow-up of patients who had fallen ill with T1DM in childhood showed that diabetic microangiopathies developed with the long-term preservation of poor blood glucose control (BGC) starting at the onset of the disease. At the same time, the complications progressed to more severe stages, despite a clear trend toward better BGC. This may be suggestive of the negative metabolic memory phenomenon, which necessitates stable BGC, starting at the onset of the disease, for the prevention of microvascular complications.

Keywords: type 1 diabetes mellitus, microvascular complications, glycated hemoglobin, negative metabolic memory, prospective clinical follow-up.

АД — артериальное давление
ДН — диабетическая нефропатия
ДР — диабетическая ретинопатия
МАП — микроангиопатия

МАУ — микроальбуминурия
РАС — ренин-ангиотензиновая система
СД-1 — сахарный диабет 1-го типа
УГК — уровня глюкозы крови

Сахарный диабет 1-го типа (СД-1) в течение последних почти 100 лет трансформировался из заболевания с фатальным исходом в доинсулиновую эру в хроническое заболевание с развитием сосудистых осложнений. Последние, как правило, манифестируют при длительности СД-1 более 10–15 лет и определяют общий прогноз, поражая сердечно-сосудистую систему, орган зрения, почки, нервную систему. Сосудистые осложнения определяют основные социальные и экономические обременения СД-1.

Развитие и прогрессирование специфических микрососудистых осложнений (нефро- и ретинопатии) связывают с качеством контроля уровня глюкозы крови (УГК). В настоящее время, в эпоху внедрения аналогов инсулина человека, систем постоянной подкожной инфузии инсулина (инсулиновых помп) и более совершенных средств самоконтроля УГК, качество метаболического контроля при СД-1 существенно улучшилось, однако частота регистрации новых случаев микрососудистых осложнений по-прежнему остается высокой: при длительности СД-1 более 20 лет частота развития ретинопатии составляет от 36 до 91% [1], нефропатии — от 15 до 40% [2]. При этом клинические и лабораторные признаки поражения микрососудистого русла могут впервые появиться даже на фоне длительного сохранения удовлетворительных показателей контроля УГК, что в литературе описывают как феномен «негативной метаболической памяти» [3]. Этот феномен указывает, что формирование микрососудистых осложнений начинается задолго до их клинических проявлений, в период «плохого» метаболического контроля, возможно, с дебюта заболевания, и зависит от того, как долго с момента начала болезни будет сохраняться декомпенсация углеводного обмена.

Сведения об авторах:

Бессмертная Елена Григорьевна — в.н.с., к.м.н. отд-ния диабетической ретинопатии и офтальмохирургии

Шестакова Марина Владимировна — д.м.н., проф., акад. РАН, директор Института диабета

Шамхалова Минара Шамхаловна — д.м.н., зав. отд-нием диабетической болезни почек и посттрансплантационной реабилитации

Никанкина Лариса Вячеславовна — в.н.с. клинко-диагностической лаб.

Ильин Александр Викторович — зав. клинко-диагностической лаб.

Глэк Ирина Сергеевна — менеджер отд. обработки данных Zenith Optimedia

Золотухин Александр Валерьевич — к.т.н., с.н.с.

Дедов Иван Иванович — д.м.н., проф., акад. РАН, директор ФГБУ «Эндокринологический научный центр»

Для анализа этой гипотезы мы изучали динамику контроля УГК по уровню HbA_{1c} в течение 20 лет у пациентов, заболевших в детском возрасте, и анализировали частоту развития микрососудистых осложнений (ретино- и нефропатии).

Материалы и методы

В 1994 г. в Москве с впервые выявленным СД-1 зарегистрированы 187 детей. Данные по антропометрическим, физическим данным, а также по уровню HbA_{1c} первого года заболевания взяты из амбулаторных карт пациентов, предоставленных медицинскими учреждениями по месту жительства, где они первично зарегистрированы.

Полностью 20-летний период наблюдения завершили 155 пациентов, которые проходили регулярное клиническое и лабораторное обследование в ФГБУ «Эндокринологический научный центр» МЗ РФ. Обследование включало оценку антропометрических и физических данных, HbA_{1c} 2–4 раза в год с предварительным гликемическим профилем за 1 сут (8 точек) в течение 1 нед до визита, биохимическое исследование крови и альбуминурии (1 раз в год), осмотр офтальмолога (2 раза в год).

Определение уровня HbA_{1c} в период с 1994 по 2005 г. выполняли на анализаторах IMx («Abbott», США) и Diastat («BioRad», США) с использованием оригинальных диагностических наборов. С 2006 г. по настоящее время определение HbA_{1c} проводили методом высокоэффективной жидкостной хроматографии HPLC (High performance liquid chromatography) на анализаторе BioRad (D-10) с использованием стандартных наборов BioRad D-10.

Все пациенты зарегистрированы в электронной базе данных ФГБУ ЭНЦ и имеют амбулаторную карту, в которую вносятся данные исследований после каждого визита. Из 155 пациентов 143 (92,7%) выполнили по 4 визита в год и только 12 (7,3%) имели пропуск 2–3 визитов в год.

Все 155 пациентов имели письменное информированное согласие родителей для участия в исследовании. Локальным этическим комитетом при ФГБУ ЭНЦ РАМН от 15.02.94 дано заключение (протокол N004С) об отсутствии необходимости проведения этической экспертизы протокола исследования в связи с особенностями проведения наблюдательной программы за пациентами с СД-1 в условиях одного медицинского учреждения (от дебюта заболевания в детском возрасте до настоящего времени).

Диагностику нефропатии осуществляли на основании определения альбумина в моче 1 раз в год. В 1994–2004 гг. проводили измерение суточной альбуминурии иммунотурбидиметрическим методом, на биохимическом анализаторе Spectrum II («Abbott», США); с 2005 по 2011 г. — на анализаторе Hitachi с использованием диагностических наборов Tina-quant (Roche). С 2011 г. по на-

Контактная информация:

Болотская Любовь Леонидовна — к.м.н., с.н.с. отд-ния эпидемиологии и Государственного регистра сахарного диабета; e-mail: bolotskayaliubov@gmail.com

стоящее время измерения суточной альбуминурии заменены оценкой соотношения альбумин/креатинин (А/Кр) в утренней порции мочи на биохимическом анализаторе Architect 8000 («Abbott», США) с использованием диагностических наборов Microalbumin. Для исключения возможных влияний анализ мочи на альбуминурию выполняли 3 раза в течение 1 нед и вычисляли средний показатель. Диагноз диабетическая нефропатия (ДН) устанавливали при выявлении микроальбуминурии — МАУ (экскреции альбумина с мочой >30 и <300 мг/сут или соотношении альбумин/креатинин мочи 3–30 мг/ммоль) или макроальбуминурии (при экскреции более 300 мг альбумина в сутки или соотношении альбумин/креатинин мочи >30 мг/ммоль).

Оценку скорости клубочковой фильтрации у пациентов в возрасте 2–17 лет проводили по формуле Шварца, старше 17 лет — по формуле MDRD.

Диагностика ретинопатии основывалась на осмотре глазного дна стандартным методом после расширения зрачка. Степень тяжести диабетической ретинопатии (ДР) согласно классификации E. Kohner (непролиферативная, препролиферативная и пролиферативная стадии) оценивали после фоторегистрации глазного дна, которая позволяла объективно оценивать изменения глазного дна, сохранять изображения в цифровом варианте, сравнивать и проводить динамическое наблюдение при последующих визитах пациента. С 2005 г. для диагностики ДР использована классификация ETDRS (Early Treatment Diabetic Retinopathy Group), разработанная группой по раннему лечению ДР [4]. Признаки ДР, характерные для той или иной стадии согласно классификации E. Kohner, сопоставлены с классификацией ETDRS: непролиферативная стадия по классификации E. Kohner соответствовала 20 и 35 баллам, препролиферативная стадия — 43, 47 и 53 баллам, пролиферативная стадия — 61, 65, 71, 75, 81, 85 и 90 баллам по шкале ETDRS.

Статистические методы. Полученные данные обрабатывали с помощью программ StatSoft Statistica 6.0. Внутригрупповые изменения показателя проверяли с использованием парного критерия *t* Стьюдента или (в случае ненормального распределения данных) критерия Вилкоксона. Для обработки результатов измерения уровня HbA_{1c} использованы методы «относительных частот» и полиномиальной аппроксимации результатов однофакторного показателя методом математического планирования. Выбор методов обусловлен дискретностью значений HbA_{1c} и их вариацией. Для определения уровня значимости показателя HbA_{1c} применяли правило Неймана—Пирсона, которое используется для отбора критериев простых гипотез. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

На момент последнего визита через 20 лет от дебюта заболевания всех 155 пациентов разделили на группы в зависимости от наличия или отсутствия микрососудистых осложнений: группа с микроангиопатиями (МАП) составила 86 (55,5%) человек, группа без МАП — 69 (44,5%). ДР диагностирована у 86 (55,5%) пациентов, ДН — у 24 (15,5%), сочетание ДР и ДН — у 20. В табл. 1 представлены данные о динамике среднего уровня HbA_{1c} в течение 20 лет через каждые 5 лет наблюдения в группах с МАП и без осложнений.

Из представленных данных следует, что идеальная компенсация углеводного обмена (HbA_{1c} <7%) не достигнута в течение 20 лет ни в одной группе. Достоверные различия касались уровня HbA_{1c} в дебюте заболевания и в течение последующих 15 лет наблюдения. Так, уровень HbA_{1c} в дебюте заболевания у пациентов с развившимися осложнениями был статистически значимо выше, чем в группе пациентов без осложнений, — $10,2 \pm 0,6$ и $8,5 \pm 0,2\%$ соответственно ($p < 0,001$). Статистически значимые различия уровня HbA_{1c} между группами сохранялись в течение последующих 15 лет наблюдения, составляя в среднем

$9,2 \pm 1,5$, $9,7 \pm 0,9$ и $8,1 \pm 0,7\%$ через 5, 10 и 15 лет соответственно в группе больных с осложнениями и $7,1 \pm 0,3$, $8,1 \pm 0,4$ и $7,2 \pm 0,2\%$ через 5, 10 и 15 лет в группе больных без осложнений. В течение последних 5 лет наблюдения средний уровень HbA_{1c} между группами практически сравнялся и составил $7,8 \pm 0,3$ и $7,4 \pm 0,6\%$ соответственно ($p > 0,05$) (см. рисунок).

Мы проанализировали, при какой средней длительности СД-1 впервые появились и прогрессировали микрососудистые осложнения (табл. 2).

При сопоставлении данных, представленных в табл. 2 и на рисунке, следует, что прогрессирование ДР и ДН до более тяжелых стадий происходит в среднем после 10 лет заболевания, т.е. в период, когда наблюдается отчетливая тенденция к улучшению контроля УГК и снижению уровня HbA_{1c} от $9,7 \pm 0,9$ до $7,8 \pm 0,3\%$.

Обсуждение

В нашем исследовании частота развития микрососудистых осложнений СД-1 при длительности заболевания

Таблица 1. Характеристика больных СД-1 с осложнениями и без них на момент последнего визита и динамика уровня HbA_{1c} за 20 лет наблюдения

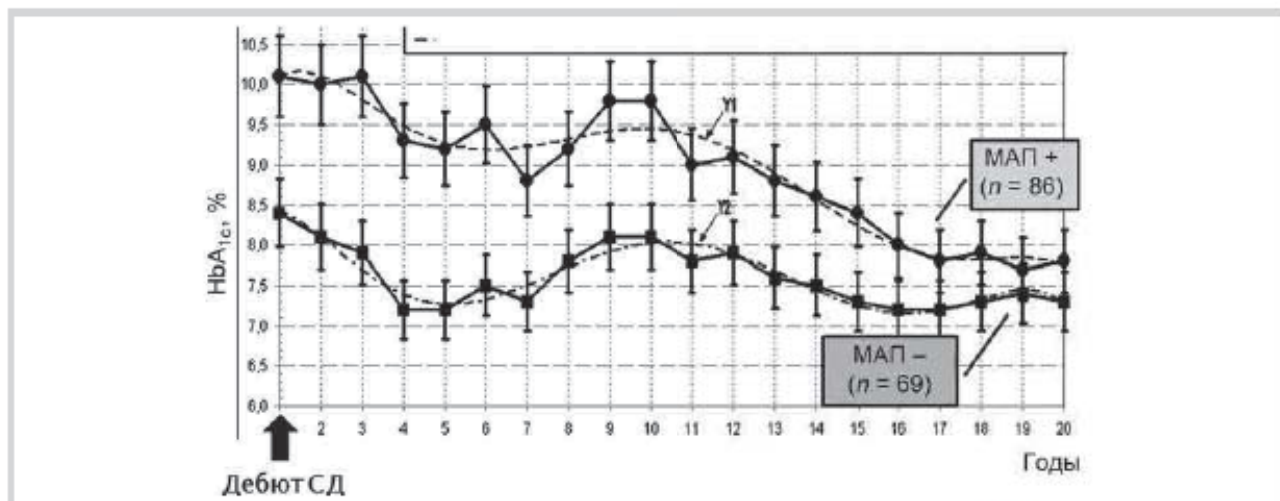
| Показатель | Группа с МАП (n=86) | Группа без МАП (n=69) | p |
|--|---------------------|-----------------------|--------|
| Пол м/ж | 23/63 | 14/56 | |
| Возраст дебюта СД, годы | $9,0 \pm 5,8$ | $9,4 \pm 4,4$ | нд |
| ИМТ, кг/м ² | $23,3 \pm 3,7$ | $21,6 \pm 3,5$ | нд |
| Доза инсулина, ЕД/сут | $28,1 \pm 6,4$ | $24,7 \pm 4,3$ | нд |
| Курение: курят/не курят | 10/76 | 9/60 | нд |
| Средний уровень HbA _{1c} , %: | | | |
| в дебюте | $10,2 \pm 0,6$ | $8,5 \pm 0,2$ | <0,001 |
| через 5 лет от дебюта | $9,2 \pm 1,5$ | $7,1 \pm 0,3$ | <0,001 |
| через 10 лет от дебюта | $9,7 \pm 0,9$ | $8,1 \pm 0,4$ | <0,001 |
| через 15 лет от дебюта | $8,1 \pm 0,7$ | $7,2 \pm 0,2$ | <0,01 |
| через 20 лет от дебюта | $7,8 \pm 0,3$ | $7,4 \pm 0,6$ | нд |

Примечание. ИМТ — индекс массы тела.

Таблица 2. Средняя длительность СД-1 к моменту развития микрососудистых осложнений

| Микрососудистое осложнение | Стадия осложнения | Средняя длительность СД-1 к моменту развития осложнения, годы |
|----------------------------|--------------------------|---|
| Диабетическая ретинопатия | Непролиферативная (n=56) | $9,6 \pm 6,2$ |
| | Препролиферативная (n=9) | $11,0 \pm 2,0$ |
| | Проллиферативная (n=23) | $13,6 \pm 4,6$ |
| Диабетическая нефропатия | Микроальбуминурия (n=20) | $11,8 \pm 0,6$ |
| | Макроальбуминурия (n=4) | $16,1 \pm 1,3$ |

Примечание. В скобках число больных.



Динамика уровня HbA_{1c} в течение 20 лет от дебюта СД-1 у больных с развившимися МАП (МАП+) и без них (МАП-).

20 лет и более соответствует данным, представленным в международной литературе: частота развития ДР составила 55,5% (в иных источниках от 36 до 91% [1]), частота нефропатии — 15,5% (в иных источниках от 15 до 40% [2]).

Хорошо известно, что развитие и прогрессирование сосудистых осложнений при СД напрямую зависит от качества контроля УГК. Достижение «идеального» контроля УГК в дебюте заболевания и удержание его в дальнейшем — чрезвычайно сложная задача, особенно у детей и подростков в пубертатный период, когда многочисленные факторы конкурируют за их внимание, а вопросы контроля СД занимают весьма скромное место в списке приоритетов. Большинству детей в нашем исследовании в момент дебюта СД было 9 лет. Международные рекомендации по контролю УГК у детей с СД-1 (International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes—ISPAD) установили в качестве оптимального контроля УГК уровень HbA_{1c} <7,5%, что позволяет в большинстве случаев предупредить развитие микрососудистых осложнений [5]. Именно такой уровень HbA_{1c} удерживался в нашем исследовании через 5, 15 и 20 лет после начала заболевания у лиц, которым удалось избежать развития МАП. Напротив, у больных, у которых диагностированы диабетические осложнения, в течение всего периода наблюдения УГК превышал целевой.

Однако не все вопросы, касающиеся роли гипергликемии в развитии сосудистых осложнений, решены. Остается неясным, как скоро можно устранить «сосудистые» последствия гипергликемии? Как долго необходимо удерживать оптимальный контроль УГК для предупреждения осложнений? Обратимы ли ангиопатии, вызванные гипергликемией? Отчасти ответы на эти вопросы дают эпохальные исследования DCCT (Diabetes Control and Complications Trial) и его продолжение EDIC (Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications), в которых пациенты СД-1 наблюдались суммарно в течение 30 лет. Исходно в исследовании DCCT были включены больные с СД-1 без микрососудистых осложнений. Больные одной группы получали интенсивную инсулинотерапию и удерживали стабильно хороший контроль УГК (средний HbA_{1c} 7,2%), в другой группе не получали интенсивной терапии и все годы наблюдения находились в зоне декомпенсации углеводного обмена (средний HbA_{1c} 9,1%). Через 6,5 года

лечения в группе интенсивного контроля риск прогрессирования ДР и ДН был соответственно на 76 и 50% ниже, чем в группе с неудовлетворительным контролем заболевания. Это побудило исследователей перевести вторую группу больных также на интенсивную инсулинотерапию, в результате чего в последующие годы уровень HbA_{1c} в обеих группах сравнялся и составил в среднем 8%. Однако, несмотря на снижение уровня HbA_{1c} в группе стандартного контроля с 9,1 до 8%, микрососудистые осложнения продолжали прогрессировать в этой группе в 2–3 раза быстрее, чем у пациентов, которые исходно длительно удерживали хороший контроль УГК [6]. Эти данные свидетельствуют о существовании феномена так называемой негативной метаболической памяти, при котором предшествующий плохой метаболический контроль обуславливает прогрессирование сосудистых осложнений, несмотря на его существенное улучшение в последующие годы [7].

В нашем исследовании по итогам 20 лет наблюдения отмечались аналогичные тенденции, не исключая наличие феномена «метаболической памяти»: у пациентов СД-1 с длительной (более 15 лет) декомпенсацией заболевания, начавшейся с дебюта болезни, МАП развились и продолжали прогрессировать, несмотря на отчетливую тенденцию к улучшению контроля УГК в последние 5–7 лет наблюдения (см. рисунок). Напротив, в группе лиц без осложнений заложенных с первых же дней заболевания рациональные методы управления СД привели к желаемому результату (отсутствию осложнений) и через 20 лет наблюдения. Таким образом, оптимальный метаболический контроль с дебюта болезни становится краеугольным камнем профилактики развития и прогрессирования осложнений.

Об этом же свидетельствуют результаты ретроспективного исследования А. Hirose и соавт. [8], которые наблюдали за развитием ДР у больных СД-1 с момента дебюта заболевания в течение 20 лет, из которых в последние 10 лет уровень HbA_{1c} у всех больных составлял в среднем 8%. Как и в нашем исследовании, больные разделились на 2 группы: с ДР и без нее через 20 лет наблюдения. При ретроспективном анализе уровня HbA_{1c} оказалось, что пациенты, у которых развилась ДР, имели неудовлет-

ворительный контроль УГК ($HbA_{1c} > 9\%$), начиная с дебюта заболевания и в течение первых 8 лет заболевания, в то время как больные без этого осложнения были хорошо компенсированы на протяжении всех 20 лет наблюдения ($HbA_{1c} < 7,5\%$). Это исследование доказывает значение эффекта «метаболической памяти» в долгосрочном прогнозировании сосудистых осложнений при СД-1.

В литературе идут споры о том, как скоро с момента дебюта СД-1 необходимо отрегулировать метаболический контроль, чтобы не допустить развития микрососудистых осложнений? Какой уровень HbA_{1c} считать безопасным пороговым, при котором риск развития МАП минимален? Данные анализа шведского регистра больных СД-1, заболевших в детском возрасте ($n=1543$), указывают, что превышение уровня $HbA_{1c} > 8,6\%$ с дебюта заболевания и в течение первых 15 мес болезни свидетельствует о неизбежности плохого метаболического контроля при переходе во взрослый возраст и высоком риске развития ДР и ДН [9]. Напротив, авторы 20-летнего исследования VISS (Vascular Diabetic Complications in Southeast Sweden), наблюдавшие 451 взрослого больного СД-1 с дебюта заболевания, указывают на еще более строгий пороговый показатель $HbA_{1c} < 7,6\%$, при котором микрососудистые осложнения не развиваются [10]. Результаты нашего исследования в аспекте данной дискуссии совпадают с данными шведского регистра детей [9] в большей степени, чем с результатами исследования VISS [10], поскольку в нашем наблюдении уровень HbA_{1c} у пациентов без сосудистых осложнений превышал средний пороговый уровень 7,6%, но не превышал 8,6% (см. рисунок).

Безусловно, при анализе риска развития микрососудистых осложнений, помимо качества контроля УГК, необходимо оценивать целый комплекс других факторов риска, таких как возраст дебюта СД-1, уровень артериального давления (АД), липидный состав крови, статус курения, ИМТ. В нашем исследовании возраст дебюта СД-1, ИМТ, статус курения статистически значимо не различались между группами. Уровни АД и липидный спектр крови корректировались в соответствии с международными

и национальными стандартами лечения больных СД. Пациенты с выявленной МАУ своевременно начали получать терапию блокаторами ренин-ангиотензиновой системы (РАС), что позволило у отдельных больных предупредить переход МАУ в макроальбуминурию, а у некоторых пациентов снизить экскрецию альбумина до нормы. В рекомендациях ISPAD имеется указание на то, что при лечении ДН блокаторами РАС возможна нормализация альбуминурии [11].

Заключение

Наблюдательное 20-летнее исследование пациентов, заболевших СД-1 в детском возрасте, очередной раз акцентирует внимание врачей на необходимости длительного стабильного контроля УГК, начиная с дебюта заболевания, для профилактики микрососудистых осложнений. Крайне важно, чтобы как можно раньше от момента дебюта болезни ребенок/подросток перешел в зону «безопасного» с точки зрения риска развития ангиопатий контроля УГК: средний уровень HbA_{1c} не более 8,6% в первые 0,5 года, а затем не более 7,5%. При длительном сохранении выраженной декомпенсации заболевания формируются механизмы «негативной метаболической памяти», которые запускают прогрессирование микрососудистых осложнений. Программа контроля риска их развития и прогрессирования включает обучение пациентов, применение современных аналогов инсулина и инновационных режимов их введения, редукцию дополнительных факторов риска, таких как артериальная гипертензия и дислипидемия, отказ от курения.

Работа выполнена в рамках государственного задания «Взаимодействие генетических, эпигенетических, метаболических и воспалительных факторов развития и прогрессирования сосудистых осложнений сахарного диабета, в том числе после хирургически индуцированной ремиссии сахарного диабета».

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Lee R, Wong T, Sabanayagam C. Epidemiology of diabetic retinopathy, diabetic macular edema and related vision loss. *Eye Vis (Lond)*. 2015;2:17.
- Hovind P, Tarnow L, Rossing P, et al. Predictors for the development of microalbuminuria and macroalbuminuria in patients with type 1 diabetes: inception cohort study. *BMJ*. 2004;328(7448):1105.
- Bianchi C, Miccoli R, Del Prato S. Hyperglycemia and vascular metabolic memory: truth or fiction? *Curr Diab Rep*. 2013;13(3):403-410.
- Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. Grading diabetic retinopathy from stereoscopic color fundus photographs--an extension of the modified Airlie House classification: ETDRS report number 10. *Ophthalmology*. 1991;98:786-806.
- ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2014. *Pediatric Diabetes*. 2014;15(Suppl.20):102-114.
- Nathan DM, for the DCCT/EDIC Research Group. The Diabetes Control and Complication Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications study at 30 years: overview. *Diabetes Care*. 2014;37:9-16.
- Дедов И.И., Шестакова М.В. Феномен «метаболической памяти» в прогнозировании риска развития сосудистых осложнений при сахарном диабете. *Терапевтический архив*. 2015;87(10):4-10. [Dedov II, Shestakova MV. The metabolic memory phenomenon in predicting a risk for vascular complications in diabetes mellitus. *Ter Arkh*. 2015;87(10):4-10. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.17116/terarkh201587104-10>
- Hirose A et al. Prediction of retinopathy at 20 years after onset in younger-onset diabetes using mean metabolic memory-free HbA_{1c} values. *Diabetes Care*. 2013;36:3812-3814.
- Samuelsson U et al. A high mean- HbA_{1c} value 3-15 months after diagnosis of type 1 diabetes in childhood is related to metabolic control, macroalbuminuria, and retinopathy in early adulthood — a pilot study using two nation-wide population based quality registries. *Pediatr Diabetes*. 2014;15(3):229-235.
- Nordwall M et al. Impact of HbA_{1c} , followed from onset of type 1 diabetes, on the development of severe retinopathy and nephropathy: the VISS study (Vascular Diabetic Complications in Southeast Sweden). *Diabetes Care*. 2015;38:308-315.
- Donaghue KC et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2014 Compendium. Microvascular and macrovascular complications in children and adolescents. *Pediatric Diabetes*. 2014;15(Suppl.20):257-269.

Поступила 17.05.17