

ЧАСТОТА И ХАРАКТЕРИСТИКА ОСЛОЖНЕНИЙ И СОПУТСТВУЮЩИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ У ДЕТЕЙ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 1 ТИПА, ЗАБОЛЕВШИХ В ДОШКОЛЬНОМ ВОЗРАСТЕ



© Д.Н. Лаптев*, И.А. Еремина, Н.А. Гончарова, А.А. Федоринин

ГНЦ РФ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии имени академика И.И. Дедова», Москва

ОБОСНОВАНИЕ. Сахарный диабет 1 типа (СД1) — хроническое заболевание, основными причинами инвалидизации, смертности и снижения качества жизни при котором являются острые и хронические осложнения. Возникновение СД1 в детском возрасте связано со значительным снижением продолжительности жизни и более высоким риском сердечно-сосудистых осложнений. Кроме того, хроническое течение СД1 часто сопровождаются и другие аутоиммунные заболевания (аутоиммунный тиреоидит (АИТ), целиакия), а также сопутствующие состояния (задержка роста, дислипидемия и др.), имеющие самостоятельное значение.

ЦЕЛЬ. Оценить частоту и дать клиническую характеристику осложнений, сопутствующих заболеваний и состояний у детей с СД1, заболевших в дошкольном возрасте.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. Одноцентровое одномоментное исследование, включающее данные 396 детей в возрасте 4–18 лет с ранее диагностированным СД1, длительностью не менее 3 и не более 10 лет, находящихся на интенсифицированной инсулинотерапии. В зависимости от возраста диагностики СД1 участники исследования были распределены на две группы: с манифестацией СД1 моложе 7 лет и с манифестацией СД1 старше 7 лет.

РЕЗУЛЬТАТЫ. Медиана возраста составила 11,9 [9,3; 14,9] года, длительности заболевания — 5,2 [3,9; 6,9] года, уровня гликированного гемоглобина — 7,9 [7,2; 9,2]%. Группы пациентов не различались по полу, продолжительности заболевания и SDS индекса массы тела. Уровень гликированного гемоглобина ($p=0,011$) и SDS роста ($p=0,041$) были выше у детей с манифестацией СД1 старше 7 лет. По результатам регрессионного анализа, с учетом коррекции на возраст детей на момент обследования, установлена прямая зависимость между манифестацией СД1 в дошкольном возрасте и ретинопатией ($\beta=4,95$), микроальбуминурией ($\beta=2,64$) и задержкой роста (SDS роста менее 2) ($\beta=1,22$). Напротив, снижение скорости клубочковой фильтрации было связано с более старшим возрастом манифестации СД1 ($p=0,012$). После коррекции на возраст частота АИТ, целиакии и дислипидемии значимо не различалась в зависимости от возраста диагностики СД1.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Полученные данные указывают на важное значение манифестации СД1 в дошкольном возрасте как независимого фактора риска сосудистых осложнений у детей и замедления линейного роста. Несмотря на то, что точные причины на сегодняшний день не вполне понятны, эти данные диктуют необходимость к более тщательному и строгому контролю СД1 у маленьких детей, начиная с самого начала заболевания.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: сахарный диабет 1 типа; дошкольный возраст; сосудистые осложнения; задержка роста.

FREQUENCY AND CHARACTERISTICS OF COMPLICATIONS AND CONCOMITANT DISEASES IN CHILDREN WITH TYPE 1 DIABETES MELLITUS WHO FELL ILL IN PRESCHOOL AGE

© Dmitriy N. Laptev*, Irina A. Eremina, Natalia A. Goncharova, Artem A. Fedorinin

Endocrinology Reserch Centre, Moscow, Russia

BACKGROUND: Type 1 diabetes mellitus (DM1) is a chronic disease, the main causes of disability, mortality and decreased quality of life in which are acute and chronic complications. The onset of T1DM in childhood is associated with a significant reduction in life expectancy and a higher risk of cardiovascular complications. In addition, the chronic course of T1DM is often accompanied by other autoimmune diseases (autoimmune thyroiditis (AIT), celiac disease), as well as concomitant conditions (growth retardation, dyslipidemia, etc.), which have independent significance.

AIM: To assess the frequency and provide clinical characteristics of complications, concomitant diseases and conditions in children with T1DM who fell ill during preschool age.

MATERIALS AND METHODS: A single-center, cross-sectional study including data from 396 children aged 4 to 18 years with previously diagnosed T1DM, according to generally accepted criteria, for a duration of at least 3 and no more than 10 years on intensified insulin therapy. Depending on the age of diagnosis of T1DM, study participants were divided into two groups: group with manifestation of T1DM <7 years and group with manifestation of T1DM ≥ 7 years.

RESULTS: Median age was 11.9 [9.3; 14.9] years, disease duration 5.2 [3.9; 6.9] years, glyated hemoglobin level 7.9 [7.2; 9.2] %. Study groups did not differ in gender, disease duration or SDS BMI. The level of glyated hemoglobin ($p=0.011$) and height SDS ($p=0.041$) were higher in children with onset of T1DM over 7 years of age. According to the results of regression analysis, taking into account the correction for the age of children at the time of examination, a direct relationship was established



between the manifestation of T1DM in preschool age and retinopathy ($\beta=4.95$), MAU ($\beta=2.64$) and growth retardation (height SDS less than 2) ($\beta=1.22$). In contrast, a decrease in GFR was associated with an older age at onset of T1DM ($p=0.012$). After adjustment for age, the incidence of AIT, celiac disease and dyslipidemia did not differ significantly depending on the age of diagnosis of T1DM.

CONCLUSION: The data obtained indicate the importance of the manifestation of T1DM in preschool age as an independent risk factor for vascular complications in children and slower linear growth. Although the exact causes are not fully understood today, these data indicate the need for more careful and strict monitoring of T1DM in young children, starting from the very onset of the disease.

KEYWORDS: type 1 diabetes mellitus; preschool age; vascular complications; growth retardation.

ВВЕДЕНИЕ

Сахарный диабет 1 типа (СД1) — хроническое заболевание, основными причинами инвалидизации, смертности и снижения качества жизни при котором являются острые и хронические осложнения. Считается, что возникновение СД1 в детском возрасте связано со значительным снижением продолжительности жизни и более высоким риском сердечно-сосудистых осложнений [1].

СД1 в дошкольном возрасте характеризуется более выраженными колебаниями гликемии, что связано с более лабильным образом жизни (питание, двигательная активность, психоэмоциональное состояние и пр.), а также техническими ограничениями, связанными с введением инсулина и измерением уровня глюкозы [2]. Возникновение хронических осложнений СД1 определяется длительностью воздействия и уровнем гипергликемии, а также вариабельностью гликемии [3–5]. Так как у детей с СД1, диагностированным в дошкольном возрасте, ожидается большая длительность заболевания, данные обстоятельства могут указывать на повышенный риск формирования хронических осложнений в данной возрастной группе. В то же время наихудшие показатели гликемического контроля отмечаются, напротив, у детей подросткового возраста [6]. Подростковый возраст является самостоятельным фактором риска возникновения сосудистых осложнений [7]. Все это создает неопределенность в отношении риска возникновения сосудистых осложнений у детей с СД1 в разном возрасте.

В настоящее время использование новых препаратов инсулина у детей, широкое распространение современных технологий (инсулиновых помп, в том числе с обратной гибридной связью, систем мониторинга глюкозы) позволяют достигать целей лечения у большого количества детей с СД1. В связи с этим актуальными представляются исследования частоты и выраженности осложнений СД1 у детей в современных условиях.

Помимо сосудистых осложнений, хроническое течение СД1 часто сопровождают и другие аутоиммунные заболевания (аутоиммунный тиреоидит (АИТ), целиакия), а также сопутствующие состояния (задержка роста, дислипидемия и др.), имеющие самостоятельное значение [8]. Необходимо учитывать эти состояния при наблюдении детей с СД1, для чего важно определить факторы риска их возникновения, включая возраст манифестации заболевания.

ЦЕЛЬ

Оценить частоту и дать клиническую характеристику осложнений, сопутствующих заболеваний и состояний у детей с СД1, заболевших в дошкольном возрасте.

МЕТОДЫ

Место и время проведения исследования

Набор пациентов, биохимические, гормональные и иммунологические исследования проводились в детском отделении сахарного диабета Института детской эндокринологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России.

Время исследования. В исследование включены пациенты, проходившие стационарное обследование с января 2016 по июль 2021 гг.

Исследуемые популяции

В исследование было включено 396 детей в возрасте 4–18 лет с ранее диагностированным СД1 согласно общепринятым критериям, длительностью не менее 3 и не более 10 лет, находящихся на интенсифицированной инсулинотерапии.

Нижняя граница включения по длительности заболевания (не менее 3 лет) была обусловлена длительностью, при которой вероятно обнаружение осложнений, а верхняя — для сопоставимости групп: максимальная длительность СД1 при манифестации в возрасте 7 лет не будет превышать 10 лет.

Анализ в подгруппах

В зависимости от возраста диагностики СД1 пациенты были распределены на две группы: с манифестацией СД1 моложе 7 лет и с манифестацией СД1 старше 7 лет.

Дизайн исследования

Одноцентровое одномоментное исследование.

Регистрируемые данные

Общеклинические данные включали показатели возраста диагностики СД1, возраст на момент обследования пациентов, рост, вес, индекс массы тела (ИМТ), Z-оценку (SDS) роста и ИМТ.

Гликированный гемоглобин (HbA_{1c}) определялся методом жидкостной ионообменной хроматографии на анализаторе Diastat (BioRad, США).

Лабораторное обследование включало определение в крови общего холестерина, холестерина липопротеинов высокой (ЛПВП) и низкой плотности (ЛНПН), триглицеридов, креатинина с расчетом скорости клубочковой фильтрации (pСКФ). Указанные биохимические исследования проводили на аппарате Beckman-Coulter AU-480 (Япония) с использованием тест-систем производителя аппарата.

Наличие дислипидемии устанавливалось при выявлении двух и более «высоких» и/или «низких» показателей: общий холестерин $\geq 5,2$ ммоль/л, триглицериды $> 1,3$ (для детей до 10 лет); $\geq 1,7$ (для детей старше 10 лет) ммоль/л, ЛПВП $\leq 0,9$ (мальчики) и $\leq 1,03$ (девочки) ммоль/л, ЛПНП $\geq 3,0$ ммоль/л.

СКФ рассчитывалась по формуле Шварца (модификация Bedside) [9]. Несмотря на то, что это общепринятый способ расчета, он может быть не оптимальным для детей с рСКФ > 75 мл/мин/1,73 м² [10], поэтому в этой работе снижением рСКФ считался уровень менее 75 мл/мин/1,73 м².

Экскрецию альбумина с мочой, соотношение альбумин/креатинин определяли в утренней порции мочи иммунотурбидиметрическим методом с использованием стандартного набора на автоматическом анализаторе Beckman Coulter по методике производителя. Наличие микроальбуминурии (МАУ) подтверждалось соотношением альбумин/креатинин от 3 до 30 мг/ммоль как минимум в двух из трех образцов.

Определение аутоантител к тиреопероксидазе (АТ к ТПО) проводилось методом хемилюминесцентного иммуноанализа на автоматическом анализаторе ARCHITECT i2000 (Abbott). Положительным результатом считался уровень АТ к ТПО выше 5,6 ЕД/мл. Определение антител к транскламиназе и глиадину проводили методом иммуноферментного анализа (ELISA) с помощью коммерческих наборов ORGENTEC, Германия. Измерение оптической плотности проводили на счетчике 1420 Multilabel Counter VICTOR2 (Perkin Elmer).

АИТ устанавливался на основании наличия АТ к ТПО и характерных ультразвуковых изменений структуры щитовидной железы. Предположительный диагноз целиакии устанавливался на основании повышения уровня антител к глиадину IgA и тканевой транскламиназе IgA.

При осмотре неврологом проводилось исследование периферической чувствительности (в том числе температурной, вибрационной, тактильной). Дистальная диабетическая нейропатия диагностировалась при

снижении чувствительности на стопах по общепринятой методике.

Диагностика диабетической ретинопатии осуществлялась офтальмологом по общепринятой методике.

Статистический анализ

Статистическая обработка проводилась в Python 3.10.2 с использованием открытой библиотеки SciPy 1.11.3 [11].

Непрерывные данные представлены в виде медианы (Me), нижнего и верхнего квартилей [Q1; Q3], если не указано другого. Различия между непрерывными признаками оценивались с помощью критерия Манна-Уитни. Номинативные данные описывались в виде абсолютной (n) и относительной частот (%). Доверительный интервал (ДИ) для биномиальных пропорций (частот) рассчитывался с использованием точного метода Клоппера-Пирсона. Для сравнения частот в изучаемых группах использовались таблицы кросстабуляции и статистика χ^2 с поправкой на непрерывность, когда это необходимо (количество ожидаемых наблюдений в любой из ячеек < 5). Статистически значимыми считались различия при $p < 0,05$.

В случаях, когда признаки имели зависимость от возраста пациентов и возраста манифестации СД1, была выполнена корректировка на конфаундеры (возраст) с использованием логистической регрессии.

Этическая экспертиза

Протокол исследования одобрен локальным комитетом по этике ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России (выписка из протокола №26 от 22.12.2021). Родители пациентов дали добровольное согласие на их участие в исследовании.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Во всей выборке медиана возраста составила 11,9 [9,3; 14,9] года, длительности заболевания — 5,2 [3,9; 6,9] года, уровня гликированного гемоглобина — 7,9 [7,2; 9,2] %.

Таблица 1. Характеристика пациентов в группах в зависимости от возраста манифестации сахарного диабета 1 типа

Показатель	Манифестация СД1 старше 7 лет n=179	Манифестация СД1 до 7 лет n=217	p
Общая характеристика			
Пол, муж, n (%)	52,5 (44,9–60,0)	51,6 (44,8–58,4)	0,858
Возраст, годы	15,3 [13,6; 16,8]	9,7 [7,4; 11,1]	<0,001
Длительность СД1, годы	5,0 [3,7; 7,0]	5,4 [4,1; 6,9]	0,261
Возраст манифестации СД1, годы	9,2 [8,2; 10,6]	3,7 [2,1; 5,6]	<0,001
HbA _{1c} , %	8,1 [7,3; 9,7]	7,8 [7,1; 8,8]	0,011
Антропометрические показатели			
Рост, SDS	0,5 [-0,2; 1,0]	0,1 [-0,5; 1,0]	0,041
ИМТ, SDS	0,4 [-0,7; 1,0]	0,2 [-0,4; 0,7]	0,114
Инсулинотерапия			
СДИ, Ед/кг	0,9 [0,7; 1,1]	0,9 [0,7; 1,0]	0,318

Примечание: данные представлены в виде медианы и квартилей (Me [Q1; Q3]) или % (95% ДИ). HbA_{1c} — гликированный гемоглобин; ИМТ — индекс массы тела; СД1 — сахарный диабет 1 типа; СДИ — суточная доза инсулина.

SDS роста был выше у детей, заболевших СД1 в возрасте старше 7 лет ($p=0,041$), а SDS ИМТ не различался между группами ($p=0,114$).

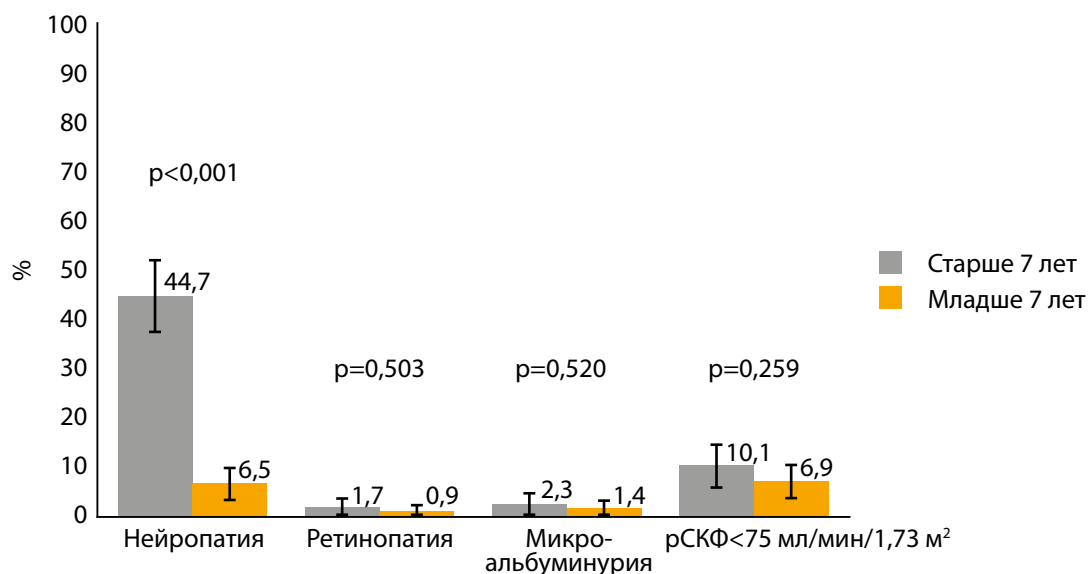


Рисунок 1. Частота осложнений у детей в зависимости от возраста манифестации сахарного диабета 1 типа.

Примечание: данные представлены в виде % (столбцы) и 95%ДИ. рСКФ — расчетная скорость клубочковой фильтрации.

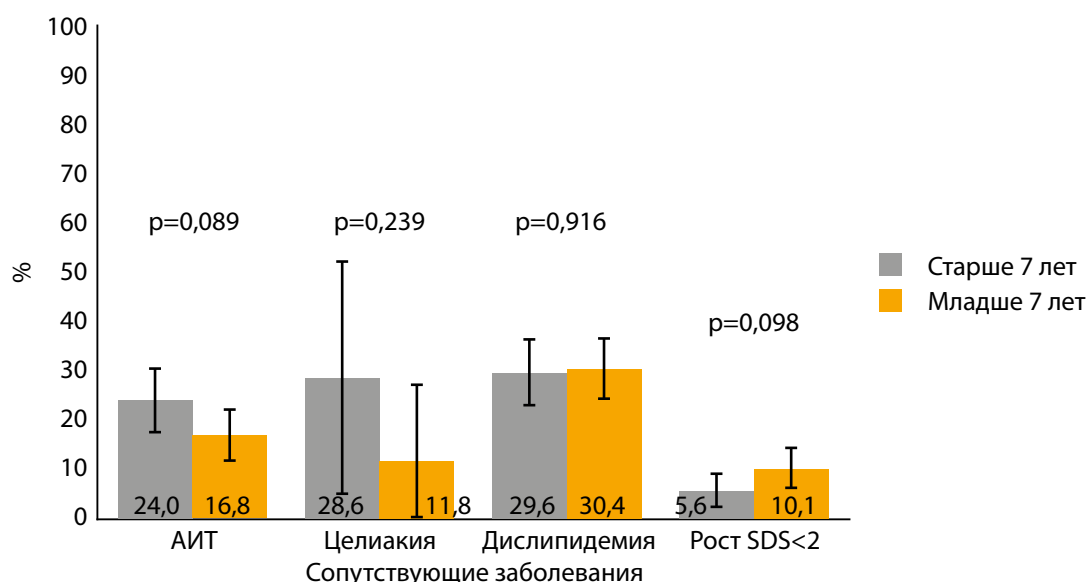


Рисунок 2. Частота сопутствующих заболеваний и состояний у детей в зависимости от возраста манифестации сахарного диабета 1 типа.

Примечание: данные представлены в виде % (столбцы) и 95%ДИ. АИТ — аутоиммунный тиреоидит.

Характеристика пациентов в группах

Пациенты в группах исследования не различались между собой по полу и продолжительности заболевания. Уровень гликированного гемоглобина был выше у детей с манифестацией СД1 в старшем возрасте ($p=0,011$) (табл. 1).

Общая суточная доза инсулина была больше у детей, заболевших СД1 в старшем возрасте ($p < 0,001$), в то же время суточная доза инсулина в пересчете на килограмм веса значимо не различалась между группами ($p=0,318$).

Распространенность осложнений и сопутствующих заболеваний

При анализе частоты осложнений было установлено, что у детей с манифестацией СД1 в дошкольном возрасте отмечается меньшая частота нейропатии, в то же время частота ретинопатии, микроальбуминурии и снижения рСКФ менее 75 мл/мин/1,73 м² значимо не различались между группами (рис. 1).

Учитывая более младший возраст, у детей с манифестацией СД1 в дошкольном возрасте отмечалась тенденция к меньшей распространенности сопутствующих заболеваний и состояний, однако статистической значимости данная тенденция не имела. В то же время среди детей с манифестацией СД1 в дошкольном возрасте имела не значимая ($p=0,098$) тенденция к большей частоте SDS роста менее 2 (рис. 2).

Регрессионный анализ

Для оценки независимого влияния возраста манифестации на осложнения и сопутствующие состояния был проведен регрессионный анализ.

По результатам регрессионного анализа (табл. 2), с учетом коррекции на возраст детей на момент обследования, возраст манифестации СД1 в дошкольном возрасте был значимо связан с более высоким риском развития ретинопатии ($p=0,014$), МАУ ($p=0,043$) и снижением роста менее 2 SDS ($p=0,036$). Напротив, снижение рСКФ

Таблица 2. Результаты многомерной логистической регрессии между возрастом манифестации и осложнениями сахарного диабета 1 типа и сопутствующими состояниями

Осложнение	Возраст манифестации до 7 лет				
	Бета-коэфф.	Станд. ошиб.	P	Бета 95% ДИ	R ²
Нейропатия	0,12	0,45	0,794	-0,76; 0,99	0,35
Ретинопатия	4,95	2,02	0,014	0,98; 8,91	0,36
МАУ	2,64	1,30	0,043	0,08; 5,20	0,13
Рост SDS<2	1,22	0,58	0,036	0,08; 2,35	0,01
Снижение рСКФ	-1,51	0,60	0,012	-2,68; -0,34	0,04
АИТ	-0,34	0,41	0,396	-1,14; 0,45	0,01
Целиакия	-0,87	1,45	0,547	-3,71; 1,97	0,05
Дислипидемия	0,51	0,44	0,165	-0,18; 1,06	0,01

Примечание: для каждого анализа: в качестве зависимой переменной — осложнение, в качестве независимых переменных — возраст манифестации (до или после 7 лет) и возраст (в годах). ДИ — доверительный интервал для бета-коэффициента регрессии; АИТ — аутоиммунный тиреоидит; ДИ — доверительный интервал; МАУ — микроальбуминурия; рСКФ — расчетная скорость клубочковой фильтрации.

было связано с более старшим возрастом манифестации СД1 ($p=0,012$).

После коррекции на возраст пациентов частота сопутствующих заболеваний и состояний — АИТ, целиакии и дислипидемии — значимо не различались в группах с разным возрастом манифестации СД1.

ОБСУЖДЕНИЕ

В нашей работе представлены результаты анализа клинических характеристик, частоты осложнений и сопутствующих заболеваний у детей с манифестацией СД1 в дошкольном возрасте. Критерии включения позволили добиться сопоставимости групп по длительности СД1, что значительно облегчило дальнейший анализ. Вместе с тем другим значимым фактором, влияющим на возникновение осложнений СД1, является возраст, что потребовало проведения дополнительного регрессионного анализа.

Общие характеристики групп исследования в зависимости от возраста манифестации СД1 существенно не различались между собой. С учетом различного возраста у детей с манифестацией СД1 в дошкольном возрасте были ниже антропометрические показатели и общая среднесуточная доза инсулина. Показатели, различия между которыми не объясняются возрастом, включали в себя более низкий уровень HbA_{1c} и SDS роста у детей с манифестацией СД1 в дошкольном возрасте.

Возрастные особенности уровня HbA_{1c} уже хорошо описаны: наиболее высокие показатели отмечаются в подростковом возрасте, что связано с биологическими и психосоциальными изменениями на фоне полового созревания [12, 13].

При первом рассмотрении частота осложнений существенно не различалась между группами, более того, за исключением SDS роста, отмечалась тенденция к большему риску осложнений у детей с манифестацией СД1 в более старшем возрасте. Однако такой анализ, очевидно, не учитывал влияния возраста участников на момент исследования на развитие ос-

ложнений. Дети из группы с манифестацией СД1 в возрасте более 7 лет были старше, как следствие, среди них чаще встречались дети подросткового возраста. Хорошо известно, что подростковый возраст является самостоятельным фактором риска формирования сосудистых осложнений СД1. С одной стороны, это происходит из-за ухудшения гликемического контроля вследствие сочетания таких факторов, как физиологическая инсулинорезистентность, влияние половых гормонов, рост мышечной массы тела, приводящий к увеличению потребности в инсулине, психосоциальные и поведенческие изменения, которые приводят к снижению приверженности к лечению в сочетании со снижением физической активности [15, 16]. Помимо этого, само по себе половое созревание увеличивает риск развития диабетических осложнений, независимо от уровня гликемического контроля. Имеющиеся данные свидетельствуют о повышенном риске сосудистых осложнений у детей с манифестацией СД1 в пубертатном возрасте по сравнению с постпубертатной манифестацией. Этот повышенный риск объясняется влиянием инсулинорезистентности в период полового созревания, изменениями в уровне гормон роста (ГР)/инсулиноподобный фактор роста (ИФР-1), андрогенами и большей жировой массой, наблюдаемым в подростковом возрасте [17].

Таким образом, учитывая очевидное влияние возраста на риск формирования осложнений СД1, нами был проведен регрессионный анализ взаимосвязи осложнений и сопутствующих состояний с возрастом манифестации СД1 с поправкой на текущий возраст. По результатам проведенного анализа была установлена прямая зависимость между манифестацией СД1 в дошкольном возрасте и ретинопатией ($\beta=4,95$), МАУ ($\beta=2,64$) и задержкой роста (SDS роста менее 2) ($\beta=1,22$). В то же время снижение рСКФ менее 75 мл/мин 1,73 м² наоборот было связано с более старшим возрастом постановки диагноза. И напротив, ни одно из исследуемых сопутствующих состояний не было связано с возрастом манифестации СД1 или возрастом детей.

Очевидно, что длительность СД1 и подростковый возраст являются важнейшими факторами, определяющими формирование осложнений заболевания, в то же время роль возраста манифестации может быть неочевидной из-за заметно большей длительности СД1 у детей, заболевших в дошкольном возрасте, что «скрывает» собой влияние возраста при постановке диагноза.

Проблема длительных последствий раннего заболевания СД1 в последнее время привлекает больше внимания, благодаря данным полученным при анализе больших регистров. Эти данные указывают на значительное сокращение ожидаемой продолжительности жизни и кратный рост сердечно-сосудистой заболеваемости при более ранней диагностике СД1. Так, при манифестации заболевания в возрасте до 10 лет, по сравнению со здоровыми сверстниками, у пациентов с СД1 общая смертность выше в 4 раза, в т.ч. сердечно-сосудистая — в 7 раз, от инфарктов и инсультов — в 11 раз, от ишемической болезни сердца или инфаркта миокарда — в 30 раз, что в целом в 5 раз выше при диагностике СД1 в возрасте 26–30 лет [1]. Это указывает на наличие механизмов формирования и прогрессирования осложнений, связанных с возрастом манифестации.

Точные причины, определяющие дополнительный риск осложнений при манифестации СД1 в более раннем возрасте, не установлены и могут включать в себя общую гликемическую нагрузку, включая вариабельность гликемии и гипогликемию, различие в патогенетических и аутоиммунных механизмах СД1, возрастные особенности ведения детей с СД1 и др.

Вследствие неустойчивой повседневной деятельности (питание, двигательная активность, сон и пр.) дошкольный возраст характеризуется более выраженными колебаниями показателей глюкозы — вариабельностью гликемии, что проявляется более частыми эпизодами гипогликемии и повышенным риском тяжелой гипогликемии. При этом вариабельность гликемии и гипогликемии могут быть самостоятельными факторами риска осложнений, приводя к повышенным уровням окислительного стресса [18, 19].

Более ранние рекомендации по терапии СД1 у детей включали в себя более высокие гликемические цели (HbA_{1c} и показатели глюкозы) для детей в более младшем возрасте [20], что было обусловлено предполагаемым высоким риском тяжелой гипогликемии и ее последствий для маленьких детей при низких уровнях HbA_{1c} . Однако за последние годы благодаря интенсивному внедрению технологий данная взаимосвязь становится неочевидной и более практически не прослеживается [21, 22]. Установление единых, более низких целевых показателей HbA_{1c} для всех детей с СД1 может способствовать снижению риска осложнений, что будет понято спустя время, необходимое для оценки.

Задержка роста может быть результатом длительного дефицита инсулина или задержкой наступления пубертата в группе с манифестацией СД1 в дошкольном возрасте, что связано с общим гликемическим контролем. Нарушение роста может объясняться изменениями в оси ГР/ИФР-1 с более низкими уровнями ИФР-1 и повышенными уровнями ИФР-1 связывающего белка, наблюдаемыми из-за снижения концентрации инсулина в портальной вене [23]. Учитывая дизайн исследования,

неизвестно, насколько эти изменения будут стойкими, и имеются данные, что даже при нарушении роста в подростковом возрасте во взрослом возрасте рост обычно нормальный [23].

Наиболее частыми из ассоциированных с СД1 аутоиммунных заболеваний являются аутоиммунные болезни щитовидной железы, в первую очередь АИТ. Распространенность антитиреоидных аутоантител у детей в дебюте СД1 составляет около 20% и увеличивается с возрастом [24]. Показано, что сочетание СД1 с аутоиммунными заболеваниями щитовидной железы ассоциировано с женским полом и более поздним возрастом манифестации СД1 [25]. В нашем исследовании у детей с манифестацией СД1 в дошкольном возрасте отмечалась тенденция к меньшей распространенности АИТ, однако статистической значимости данная тенденция не имела.

Целиакия, как клиническая, так и носительство аутоантител, у пациентов с СД1 наблюдается значимо чаще, чем в общей популяции. Предыдущие исследования не выявили явных различий в распространенности целиакии среди пациентов с СД1 в зависимости от возраста, пола и уровня HbA_{1c} , отмечено лишь некоторое снижение распространенности целиакии у взрослых по сравнению с детьми [26]. Эти данные соотносятся и с результатами нашего исследования.

Полученные нами данные указывают на важное значение манифестации СД1 в дошкольном возрасте как независимого фактора риска сосудистых осложнений у детей и замедления линейного роста. Несмотря на то, что точные причины на сегодняшний день не вполне понятны, эти данные диктуют необходимость в более тщательном и строгом контроле СД1 у маленьких детей, начиная с самого начала заболевания. Учитывая ее значение, большая роль в контроле диабета у детей дошкольного возраста должна отводиться использованию современных технологий, включая непрерывный мониторинг глюкозы и помповую терапию [6, 13, 27–30]. Распространенность же сопутствующих аутоиммунных заболеваний значимо не различается у детей с разным возрастом манифестации СД1.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источники финансирования. Исследование выполнено в рамках исполнения государственного задания № 123021000040-9.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с содержанием настоящей статьи.

Участие авторов. Лаптев Д.Н. — концепция и дизайн исследования, набор материала, написание и редактирование текста, получение, анализ, статистическая обработка и интерпретация полученных данных; Еремина И.А. — концепция и дизайн исследования, набор материала, написание и редактирование текста, получение, анализ, статистическая обработка и интерпретация полученных данных; Гончарова Н.А., Федоринин А.А. — концепция и дизайн исследования, набор материала, написание текста, получение, анализ, статистическая обработка и интерпретация полученных данных. Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- Rawshani A, Sattar N, Franzén S, et al. Excess mortality and cardiovascular disease in young adults with type 1 diabetes in relation to age at onset: a nationwide, register-based cohort study. *Lancet*. 2018;392(10146):477-486. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)31506-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)31506-X)
- Sundberg F, deBeaufort C, Krogvold L, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2022: Managing diabetes in preschoolers. *Pediatr Diabetes*. 2022;23(8):1496-1511. doi: <https://doi.org/10.1111/pedi.13427>
- Writing Group for the DCCT/EDIC Research Group, Orchard TJ, Nathan DM, et al. Association between 7 years of intensive treatment of type 1 diabetes and long-term mortality. *JAMA*. 2015;313(1):45-53. doi: <https://doi.org/10.1001/jama.2014.16107>
- Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC) Research Group. Risk Factors for Cardiovascular Disease in Type 1 Diabetes. *Diabetes*. 2016;65(5):1370-1379. doi: <https://doi.org/10.2337/db15-1517>
- Writing Team for the DCCT/EDIC Research Group, Gubitosi-Klug RA, Sun W, et al. Effects of Prior Intensive Insulin Therapy and Risk Factors on Patient-Reported Visual Function Outcomes in the Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC) Cohort. *JAMA Ophthalmol*. 2016;134(2):137-145. doi: <https://doi.org/10.1001/jamaophthalmol.2015.4606>
- Beck RW, Tamborlane WV, Bergenstal RM, et al. The T1D Exchange clinic registry. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97(12):4383-4389. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2012-1561>
- Gregory JW, Cameron FJ, Joshi K, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2022: Diabetes in adolescence. *Pediatr Diabetes*. 2022;23(7):857-871. doi: <https://doi.org/10.1111/pedi.13408>
- Fröhlich-Reiterer E, Elbarbary NS, Simmons K, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2022: Other complications and associated conditions in children and adolescents with type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes*. 2022;23(8):1451-1467. doi: <https://doi.org/10.1111/pedi.13445>
- Schwartz GJ, Muñoz A, Schneider MF, et al. New equations to estimate GFR in children with CKD. *J Am Soc Nephrol*. 2009;20(3):629-637. doi: <https://doi.org/10.1681/ASN.2008030287>
- Pottel H, Dubourg L, Goffin K, Delanaye P. Alternatives for the Bedside Schwartz Equation to Estimate Glomerular Filtration Rate in Children. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2018;25(1):57-66. doi: <https://doi.org/10.1053/j.ackd.2017.10.002>
- Virtanen P, Gommers R, Oliphant TE, et al. SciPy 1.0: fundamental algorithms for scientific computing in Python. *Nat Methods*. 2020;17(3):261-272. doi: <https://doi.org/10.1038/s41592-019-0686-2>
- Cameron FJ, Garvey K, Hood KK, Acerini CL, Codner E. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Diabetes in adolescence. *Pediatr Diabetes*. 2018;19 Suppl 27:250-261. doi: <https://doi.org/10.1111/pedi.12702>
- Foster NC, Beck RW, Miller KM, et al. State of Type 1 Diabetes Management and Outcomes from the T1D Exchange in 2016-2018. *Diabetes Technol Ther*. 2019;21(2):66-72. doi: <https://doi.org/10.1089/dia.2018.0384>
- Inshaw JRJ, Cutler AJ, Crouch DJM, Wicker LS, Todd JA. Genetic Variants Predisposing Most Strongly to Type 1 Diabetes Diagnosed Under Age 7 Years Lie Near Candidate Genes That Function in the Immune System and in Pancreatic β -Cells. *Diabetes Care*. 2020;43(1):169-177. doi: <https://doi.org/10.2337/dc19-0803>
- Rausch JR, Hood KK, Delamater A, et al. Changes in treatment adherence and glycemic control during the transition to adolescence in type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2012;35(6):1219-1224. doi: <https://doi.org/10.2337/dc11-2163>
- Kelsey MM, Zeitler PS. Insulin Resistance of Puberty. *Curr Diab Rep*. 2016;16(7):64. doi: <https://doi.org/10.1007/s11892-016-0751-5>
- 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;99(8):738-743. doi: <https://doi.org/10.1136/archdischild-2013-304237>
- Monnier L, Wojtusciszyn A, Molinari N, Colette C, Renard E, Owens D. Respective Contributions of Glycemic Variability and Mean Daily Glucose as Predictors of Hypoglycemia in Type 1 Diabetes: Are They Equivalent? *Diabetes Care*. 2020;43(4):821-827. doi: <https://doi.org/10.2337/dc19-1549>
- Hirsch IB. Glycemic Variability and Diabetes Complications: Does It Matter? Of Course It Does! *Diabetes Care*. 2015;38(8):1610-1614. doi: <https://doi.org/10.2337/dc14-2898>
- Дедов И.И., Петеркова В.А., Кураева Т.Л. Российский консенсус по терапии сахарного диабета у детей и подростков // Сахарный диабет. — 2010. — Т. 13. — №5. — С. 1-8. [Dedov II, Peterkova VA, Kuraeva TL. Rossiyskiy konsensus po terapii sakharnogo diabeta u detey i podrostkov. *Diabetes mellitus*. 2010;13(5):1-8. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/2072-0351-6048>
- Haynes A, Hermann JM, Miller KM, et al. Severe hypoglycemia rates are not associated with HbA1c: a cross-sectional analysis of 3 contemporary pediatric diabetes registry databases. *Pediatr Diabetes*. 2017;18(7):643-650. doi: <https://doi.org/10.1111/pedi.12477>
- Birkebaek NH, Drivvoll AK, Aakeson K, et al. Incidence of severe hypoglycemia in children with type 1 diabetes in the Nordic countries in the period 2008-2012: association with hemoglobin A1c and treatment modality. *BMJ Open Diabetes Res Care*. 2017;5(1):e000377. doi: <https://doi.org/10.1136/bmjdc-2016-000377>
- Mitchell DM. Growth in patients with type 1 diabetes. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2017;24(1):67-72. doi: <https://doi.org/10.1097/MED.0000000000000310>
- Kawasaki E. Anti-Islet Autoantibodies in Type 1 Diabetes. *Int J Mol Sci*. 2023;24(12):10012. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms241210012>
- Horie I, Kawasaki E, Ando T, et al. Clinical and genetic characteristics of autoimmune polyglandular syndrome type 3 variant in the Japanese population. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97(6):E1043-E1050. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2011-3109>
- Mohammedsaeed WM, Alghamdi ZJ. Autoimmune diseases and their prevalence in Saudi Arabian patients with type 1 diabetes mellitus. *Saudi Med J*. 2023;44(8):751-760. doi: <https://doi.org/10.15537/smj.2023.44.8.20230240>
- 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;15(8):564-572. doi: <https://doi.org/10.1111/pedi.12121>
- Лаптев Д.Н., Безлепкина О.Б., Демина Е.С., и др. Результаты клинической апробации системы FreeStyle Libre у детей с сахарным диабетом 1 типа: улучшение гликемического контроля в сочетании со снижением риска тяжелой гипогликемии и диабетического кетоацидоза // Проблемы Эндокринологии. — 2022. — Т. 68. — №3. — С. 86-92. [Laptev DN, Bezlepkina OB, Demina ES, et al. Evaluation of FreeStyle Libre in pediatric T1DM: improved glycemic control, reduction in diabetic ketoacidosis and severe hypoglycemia. *Problems of Endocrinology*. 2022;68(3):86-92. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/probl12877>
- Лаптев Д.Н., Переверзева С.В., Емельянов А.О., Петеркова В.А. Мониторинг применения помповой инсулинотерапии у детей, подростков и молодых пациентов с сахарным диабетом 1 типа в Российской Федерации // Проблемы Эндокринологии. — 2018. — Т. 64. — №2. — С. 85-92. [Laptev DN, Pereverzeva SV, Emelyanov AO, Peterkova VA. Monitoring of insulin pump therapy in children, adolescents, and young adults with type 1 diabetes mellitus in the Russian Federation. *Problems of Endocrinology*. 2018;64(2):85-92. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/probl8756>
- Лаптев Д.Н., Емельянов А.О., Медведева Е.Д., Переверзева С.В., Петеркова В.А. Длительный гликемический контроль и факторы, ассоциированные с ответом на помповую инсулинотерапию у детей // Сахарный диабет. — 2021. — Т. 24. — №2. — С. 122-132. [Laptev DN, Emelyanov AO, Medvedeva ED, Pereverzeva SV, Peterkova VA. Long-term glycemic control and factors, associated with response to pump insulin therapy in children. *Diabetes mellitus*. 2021;24(2):122-132. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/DM12530>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

*Лаптев Дмитрий Никитич, д.м.н. [Dmitry N. Laptev, PhD]; адрес: Россия, 117292, Москва, ул. Дм. Ульянова, д. 11 [address: 11 Dm. Ulyanova street, 117292 Moscow, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4316-8546>; Researcher ID: O-1826-2013; Scopus Author ID: 24341083800; e-library SPIN: 2419-4019; e-mail: laptevdn@ya.ru

Еремина Ирина Александровна, к.м.н. [Irina A. Eremina, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7021-1151>; Researcher ID: S-3979-2016; Scopus Author ID: 6701334405; eLibrary SPIN: 9411-4710; e-mail: ieremina58@gmail.com
Гончарова Наталья Андреевна [Natalia A. Goncharova, MD]; ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-9765-868X>; eLibrary SPIN 7768-2745; e-mail: nata.goncharova.9595@mail.ru
Федоринин Артем Альбертович [Artem A. Fedorinin, MD, clinical resident]; Researcher ID: rid97643, Scopus Author ID: 57224524155; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3612-0974>; e-mail: artem_fedor@mail.ru

ЦИТИРОВАТЬ:

Лаптев Д.Н., Еремина И.А., Гончарова Н.А., Федоринин А.А. Частота и характеристика осложнений и сопутствующих заболеваний у детей с сахарным диабетом 1 типа, заболевших в дошкольном возрасте // *Сахарный диабет*. — 2025. — Т. 28. — №5. — С. 416-423. doi: <https://doi.org/10.14341/DM13136>

TO CITE THIS ARTICLE:

Laptev DN, Eremina IA, Goncharova NA, Fedorinin AA. Frequency and characteristics of complications and concomitant diseases in children with type 1 diabetes mellitus who fell ill in preschool age. *Diabetes Mellitus*. 2025;28(5):416-423. doi: <https://doi.org/10.14341/DM13136>