

# Возрастные и гендерные особенности сроков манифестации сахарного диабета 1 типа и развития хронических осложнений у детей

<sup>1,2</sup>Дианов О.А., <sup>2</sup>Коваленко Е.А., <sup>1</sup>Нежеренко Н.Н., <sup>1</sup>Жмуркин В.В.

<sup>1</sup>Эндокринологический центр для детей Тверской области МУЗ «ГДБ № 2», Тверь  
(заведующий — к.м.н. О.А. Дианов)

<sup>2</sup>ГОУ ВПО Тверская государственная медицинская академия, Тверь  
(ректор — д.м.н., профессор М.Н. Калинин)

**Цель.** Оценить возрастные и гендерные особенности сроков манифестации сахарного диабета 1 типа (СД1) и его хронических осложнений у детей на основании анализа сроков развития и возраста больных для обоснования совершенствования их ранней диагностики.

**Материалы и методы.** Проанализированы результаты комплексного клинического и инструментального обследования 246 детей с СД1, представляющих всю популяцию детей Тверской области, больных диабетом (на 01.01.2009 г.).

**Результаты.** Выявлены критические периоды манифестации СД1 у детей; показана зависимость уровня физического развития детей от длительности заболевания и количества диабетических хронических осложнений; определены возрастные и гендерные различия в манифестации СД1 у детей и в сроках развития хронических осложнений диабета.

**Заключение.** Средние сроки развития хронических осложнений СД1 зависят от возраста, пола пациентов и компенсации заболевания, что обосновывает необходимость оптимизации скрининга диабетических осложнений у детей.

**Ключевые слова:** сахарный диабет 1 типа, дети, осложнения

## Age and sex-related variations in the time of manifestation of type 1 diabetes mellitus and its chronic complications in children

<sup>1,2</sup>Dianov O.A., <sup>2</sup>Kovalenko E.A., <sup>1</sup>Nezherenko N.N., <sup>1</sup>Zhmurkin V.V.

<sup>1</sup>Children's Endocrinological Centre of City Children's Hospital № 2, Tver'

<sup>2</sup>Tver' State Medical Academy, Tver'

**Aim.** To elucidate age and sex-related differences in the time of manifestation of type 1 diabetes mellitus and its chronic complications in children from the analysis of developmental patterns and age of the patients for the substantiation of improved methods of their early diagnostics.

**Materials and methods.** Analysis of the results of comprehensive clinical and instrumental examination of 246 children with DM1 representative of the population of diabetic children in the Tver' region (as per 01.01.2009).

**Results.** Critical periods of DM1 manifestations are identified. The physical development of the children is shown to be a function of the duration of DM1 and the number of its chronic complications while the time of their manifestations depends on the age and sex of the patients.

**Conclusion.** The time of DM1 manifestations depends on the age and sex of the patients. and the quality of diabetes compensation which dictates the necessity to optimize screening for these complications in children.

**Key words:** type 1 diabetes mellitus, children, complications

Сахарный диабет 1 типа (СД1) является одной из важнейших медико-социальных проблем, что обусловлено его высокой распространенностью и хроническими осложнениями, которые снижают качество жизни пациентов, вызывают рост инвалидизации и преждевременной смертности [1, 2].

Распространенность хронических осложнений СД1, несмотря на значительный прогресс, достигнутый в терапии диабета в последние годы, не уменьшается и достигает 80% [3]. При этом особенностью их развития является длительный доклинический период с возможной регрессией при своевременно начатой терапии [4]. В связи с чем на первый план выходят мероприятия, направленные на раннюю диагностику и коррекцию осложнений СД1.

Немногочисленными в литературе являются сведения о гендерных различиях сроков манифестации СД1, возрастных и половых особенностях его течения и развития хронических осложнений.

## Цель

Оценить возрастные и гендерные особенности сроков манифестации СД1 и его хронических осложнений у детей на основании анализа сроков развития и возраста больных для обоснования совершенствования их ранней диагностики.

## Материалы и методы

Материалом послужили результаты комплексного клинического и инструментального обследования 246 детей с СД1, представляющих всю популяцию детей Тверской области, больных диабетом (на 01.01.2009 г.).

В зависимости от наличия хронических осложнений обследованные дети были разделены на 2 группы: дети с наличием хронических осложнений СД1 (n=141) и дети без хронических осложнений СД1 (n=105).

При скрининге хронических осложнений использовались общепринятые критерии. Для диагностики диабетической ретинопатии (ДР) использовали классификацию, предложенную Kohner E. и Porta M. (1992), для диабетической нефропатии применялась классификация стадий ее развития, разработанная Mogensen C. (1983), диабетическая нейропатия оценивалась согласно классификации Nathan D. (1993).

Все обследованные дети, как с наличием, так и без хронических осложнений, были разделены на группы в зависимости от длительности СД1: 1 группа — дети с длительностью заболевания до 1 года, 2 группа — от 1 года до 5 лет, 3 группа — 5 лет и более. Такая градация выбрана в связи с тем, что при длительности заболевания до 1 года происходит стабилизация заболевания, адаптация ребенка к новому образу жизни, а после 5 лет течения заболевания у большинства больных формируются специфические осложнения [5]. Для выявления ген-

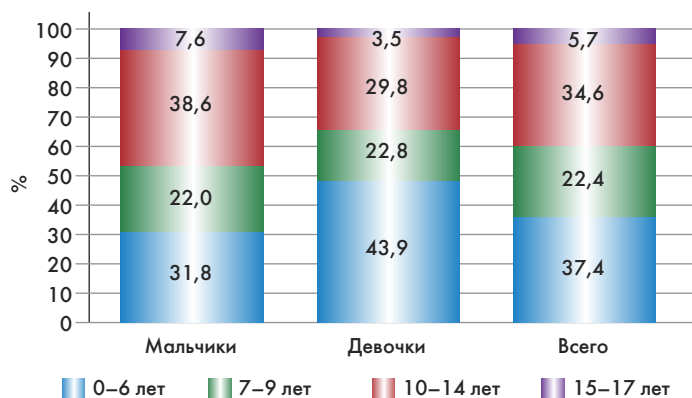


Рис. 1. Распределение детей, больных СД1, по возрасту при манифестации заболевания

дерных различий в каждой группе были выделены подгруппы мальчиков и девочек.

Статистическая обработка проводилась с использованием критерия Стьюдента и пакета программ MS Office 2007. По общепринятым формулам рассчитывали основные статистические параметры: среднюю величину переменной — «М», ошибку средней — «m». В процессе анализа вывод о статистической значимости принимался при  $p < 0,05$ .

## Результаты и их обсуждение

Возраст всех обследованных детей колебался от 2 до 18 лет, средняя длительность заболевания составила  $4,1 \pm 0,28$  года. Количество мальчиков и девочек достоверно не отличалось друг от друга и являлось сопоставимым, а большая часть обследованных приходилась на возраст 10–14 (38,2%) и 15–17 лет (41,9%), т.е. более 80% детей были в пре- и пубертатном периоде.

При этом большая часть детей с наличием осложнений приходилась на возраст 10–14 (41,8%) и 15–17 лет (48,2%), в то время как количество пациентов без хронических ослож-

нений распределялось более равномерно по возрастным группам, и в периоды 10–14 и 15–17 лет их количество было достоверно ниже (по 33,3%,  $p < 0,01$ ).

При обследовании было выявлено, что средний возраст мальчиков был значимо выше, чем у девочек ( $13,1 \pm 0,24$  и  $12,4 \pm 0,26$  года соответственно,  $p < 0,05$ ), что можно объяснить развитием диабета у девочек в более раннем возрасте в сравнении с мальчиками ( $7,7 \pm 0,14$  и  $8,3 \pm 0,14$  соответственно,  $p < 0,001$ ).

Выявленные гендерные различия объяснились при оценке возраста детей в момент манифестации СД1. Были выявлены два периода наиболее частой манифестации заболевания: 0–6 лет и 10–14 лет. На первый период приходилось 37,4% всех случаев развития СД1, на второй — 34,6%, т.е. более 70% детей заболели СД1 в течение этих двух периодов. В возрасте 0–6 лет у девочек развитие заболевания происходило чаще по сравнению с мальчиками (43,9% против 31,8%,  $p < 0,05$ ), с 10-летнего возраста частота манифестации у мальчиков возросла до 38,6% по сравнению с 29,8% у девочек (рис. 1).

Увеличение случаев манифестации в отдельные возрастные периоды, по нашему мнению, может быть связано с возможностью реализации генетической предрасположенности, которой способствуют многие провоцирующие факторы. Их роль заключается в увеличении нагрузки на поджелудочную железу с последующим развитием аутоиммунного инсулита. Интенсивность факторов наиболее выражена в течение данных двух периодов, когда влияние их максимально.

К провоцирующим диабет факторам в возрасте 0–6 лет относятся раннее искусственное вскармливание, особенно неадаптированными молочными смесями на основе коровьего молока, неконтролируемое потребление углеводов, а также, возможно, низкая резистентность организма к инфекциям и большая нагрузка на иммунную систему. Второй пик в возрасте 10–14 лет связан с повышенной нагрузкой на функцию поджелудочной железы, вызванной психоэмоциональными факторами, изменением образа жизни детей (дискотеки, подготовка к экзаменам), а также с увеличением активности контринсулярных гормонов (соматотропин и половые стероиды), количество которых повышается в периоде полового созревания [6]. Развивающаяся инсулинорезистентность в периоде полового созревания также приводит к снижению чувствительности тканей к инсулину. Все вышеизложенные факторы вызывают напряжение в функции поджелудочной железы и большую потребность в инсулине, провоцируя тем самым манифестацию заболевания.

Состояние здоровья детей с СД1 оценивалось по уровню физического развития (табл. 1). Исследование показало, что практически у половины детей (42,9%) в дебюте диабета уровень физического развития был высоким, и не было ни одного ребенка с низким уровнем физического развития. В то же время при длительности заболевания 5 и более лет высокий уровень физического развития был выявлен лишь у 2% детей, а низкий — почти у 40% ( $p < 0,001$ ).

Данные изменения у детей при манифестации СД1 могут быть связаны с непосредственным влиянием инсулина на рост, т.к. он может стимулировать увеличение длины тела даже при отсутствии соматотропного гормона. По некоторым данным, гиперинсулинизм имеет место перед манифестацией СД1, что и влияет на уровень физического развития детей с впервые выявленным СД1 [7]. В литературе имеются указания на то, что у детей, заболевших в возрасте 7–15 лет, имеется превышение темпов роста по сравнению со здоровыми сверстниками [8].

Увеличение количества детей с низким уровнем физического развития при длительности СД1 5 лет и более может быть связано, по нашему мнению, с увеличением числа хронических осложнений вследствие ухудшения компенсации заболевания, что сопровождается недостаточным поступлением глюкозы в ткани

Таблица 1

Уровень физического развития детей с СД1 в зависимости от длительности заболевания

| Уровень физического развития | Количество детей, n (%), при длительности заболевания |                                      |                                                          | Всего, n=246 (100%)                  |
|------------------------------|-------------------------------------------------------|--------------------------------------|----------------------------------------------------------|--------------------------------------|
|                              | до 1 года, n=49 (100%)                                | от 1 года до 5 лет, n=110 (100%)     | 5 лет и более, n=87 (100%)                               |                                      |
| 1. Низкий                    | -                                                     | 10 (9,1)"                            | 32 (36,8)                                                | 42 (17,1)                            |
| 2. Средний                   | 28 (57,1)*                                            | 85 (77,3)'                           | 53 (60,9)                                                | 166 (67,5)                           |
| 3. Высокий                   | 21 (42,9)**                                           | 15 (13,6)"                           | 2 (2,3)``                                                | 38 (15,4)                            |
| p                            |                                                       | $p(1-2) < 0,001$<br>$p(2-3) < 0,001$ | $p(1-2) < 0,001$<br>$p(1-3) < 0,001$<br>$p(2-3) < 0,001$ | $p(1-2) < 0,001$<br>$p(2-3) < 0,001$ |

Примечание: \* — достоверность различий в сравнении с детьми с длительностью заболевания от 1 года до 5 лет ( $p < 0,05$ ), \*\* —  $p < 0,001$ ; ' — достоверность различий в сравнении с детьми с длительностью заболевания 5 лет и более ( $p < 0,05$ ), " —  $p < 0,001$ ; `` — достоверность различий в сравнении с детьми с длительностью заболевания до 1 года ( $p < 0,001$ )

Таблица 2

| Средние сроки развития хронических осложнений СД1 с момента манифестации заболевания (в годах) |                           |                       |            |            |                                                                                                             |
|------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------|-----------------------|------------|------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Ретинопатия                                                                                    | Периферическая нейропатия | Автономная нейропатия | Хайропатия | Нефропатия | p                                                                                                           |
| 1.                                                                                             | 2.                        | 3.                    | 4.         | 5.         |                                                                                                             |
| 3,5±0,10                                                                                       | 3,9±0,12                  | 5,1±0,28              | 5,4±0,20   | 5,5±0,17   | p(1–2)<0,01<br>p(1–3)<0,001<br>p(1–4)<0,001<br>p(1–5)<0,001<br>p(2–3)<0,001<br>p(2–4)<0,001<br>p(2–5)<0,001 |

Таблица 3

| Средние сроки развития хронических осложнений СД1 в зависимости от возраста детей при манифестации заболевания (в годах) |             |                           |                       |            |             |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------|---------------------------|-----------------------|------------|-------------|
| Возраст при манифестации                                                                                                 | Ретинопатия | Периферическая нейропатия | Автономная нейропатия | Хайропатия | Нефропатия  |
| до 10 лет                                                                                                                | 4,2±0,34    | 4,7±0,36                  | 5,4±0,50              | 6,3±0,46   | 6,3±0,43    |
| 10 лет и более                                                                                                           | 3,0±0,27**  | 3,5±0,32*                 | 4,9±0,45              | 5,0±0,37*  | 4,3±0,37*** |

Примечание: достоверность различий в сравнении с детьми с возрастом при манифестации до 10 лет: \* –  $p<0,05$ ; \*\* –  $p<0,01$ ; \*\*\* –  $p<0,001$

Таблица 4

| Средние сроки развития хронических осложнений СД1 с момента манифестации заболевания в зависимости от пола (в годах) |             |                           |                       |            |            |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------|---------------------------|-----------------------|------------|------------|
| Пол                                                                                                                  | Ретинопатия | Периферическая нейропатия | Автономная нейропатия | Хайропатия | Нефропатия |
| Муж.                                                                                                                 | 3,5±0,14    | 4,4±0,17                  | 5,7±0,44              | 6,3±0,46   | 5,4±0,31   |
| Жен.                                                                                                                 | 3,4±0,15    | 3,6±0,14***               | 4,6±0,35*             | 5,0±0,37** | 5,5±0,36   |

Примечание: достоверность различий по сравнению с мальчиками: \* –  $p<0,05$ ; \*\* –  $p<0,01$ ; \*\*\* –  $p<0,001$

по причине дефицита инсулина и преобладанием катаболизма белков и липидов. Кроме того, в ответ на недостаток инсулина развивается резистентность к соматотропному гормону [9, 10], следствием чего является снижение количества инсулиноподобного фактора роста, недостаток которого считается одной из ведущих причин задержки роста при СД1 [11].

При анализе уровня физического развития в зависимости от количества хронических осложнений было выявлено, что среди детей без осложнений высокий уровень физического развития был выявлен более чем у четверти детей (29%), в то время как среди пациентов с 3 и более осложнениями не было выявлено ни одного ребенка с высоким уровнем физического развития, а половина детей имела низкий уровень физического развития ( $p<0,001$ ).

Основная причина развития хронических осложнений СД1, по мнению подавляющего большинства исследователей, – гипергликемия, превышающая целевые значения. Проведенное исследование показало, что более 75% детей находились в стадии суб- и декомпенсации. Подобные результаты были получены при анализе данных федеральной программы «Сахарный диабет», согласно которым количество детей с некомпенсированными формами СД1 в зависимости от региона колебалось от 75 до 93% [12].

Средний уровень гликированного гемоглобина у детей был максимальным при длительности СД1 5 лет и более (10,2%),

минимальным – при длительности до 5 лет (8,4%;  $p<0,01$ ). Средний уровень гликированного гемоглобина также был наибольшим в возрасте 10–14 лет у девочек и 15–17 лет у мальчиков (10,3±0,4% и 9,7±0,5% соответственно), что может быть связано с возрастными психофизиологическими особенностями пубертатного и подросткового периодов. Такие изменения уровня гликированного гемоглобина совпадают с данными литературы, согласно которым наибольшая часть детей, имеющих компенсированные показатели СД1, имеют длительность заболевания менее 5 лет и находятся в возрастной группе менее 9 лет [13].

Расчет средних сроков развития отдельных хронических осложнений от момента манифестации заболевания (табл. 2) показал, что в наиболее короткие сроки развивалась ДР и периферическая нейропатия (3,5±0,10 и 3,9±0,12 лет соответственно). Данные осложнения диабета выявлялись у части детей уже на первом году заболевания, а среднее время их развития составило менее 5 лет. Позднее остальных развивались хайро- и нефропатия (5,4±0,20 и 5,5±0,17 лет соответственно).

Анализ средних сроков развития диабетических осложнений в зависимости от возраста пациента при манифестации заболевания (табл. 3) показал, что у детей, заболевших СД1 в возрасте 10 лет и более, наблюдалось значимое уменьшение времени, которое было необходимо для формирования хронических осложнений.

Средние сроки развития хронических осложнений СД1 с момента манифестации заболевания в зависимости от пола (табл. 4) также имели различия. У девочек отмечалось формирование периферической и автономной нейропатии, а также хайропатии в более короткие сроки по сравнению с мальчиками. Среднее время формирования других хронических осложнений у мальчиков и у девочек достоверно не отличалось.

В литературе лабильное течение заболевания и рост числа осложнений в пубертатный период привлекают внимание авторов, которые отводят данному периоду особое место. Именно в это время наиболее ярко проявляется инсулинорезистентность и, как следствие, развивается декомпенсация заболевания и происходит развитие хронических осложнений [14]. У девочек вступление в этот период наступает на 1–2 года раньше, чем у мальчиков, что, возможно, и обуславливает развитие хронических осложнений у них в более ранние сроки.

Средний возраст девочек, имеющих хронические осложнения, в нашем исследовании был достоверно ниже, чем мальчиков (13,1±0,4 и 14,1±0,5 года соответственно,  $p<0,01$ ). Количество девочек во все возрастные периоды до 14 лет превосходило количество мальчиков (49,2% девочек с осложнениями были в возрасте 10–14 лет, в то время как в этом возрасте было только 35,5% мальчиков,  $p<0,05$ ). При длительности заболевания до 5 лет почти у 50% девочек развивалось хотя бы одно осложнение, в то время как у мальчиков это наблюдалось лишь в 39% случаев ( $p<0,05$ ). Следовательно, у девочек имеет место более неблагоприятное течение заболевания, заключающееся в развитии хронических осложнений в более раннем возрасте и в более короткие сроки по сравнению с мальчиками.

## Выводы

1. Критическими периодами манифестации СД1 у детей является возраст 0–6 и 10–14 лет; у девочек дебют заболевания в возрасте 0–6 лет отмечается чаще по сравнению с мальчиками.
2. Клиническими особенностями СД1 у детей является обратная зависимость уровня физического развития от длительности заболевания и количества хронических осложнений.
3. Декомпенсация СД1, по данным исследования гликированного гемоглобина, выявленная у 76% детей, чаще определяется при длительности заболевания 5 лет и более и в подростковом возрасте.

4. Гендерные различия при СД1 характеризуются развитием хронических осложнений у девочек в более раннем возрасте (с пиком в 10–14 лет) и в более короткие сроки от начала заболевания в сравнении с мальчиками, пик развития хронических осложнений у которых приходится на 15–17 лет.
5. Средние сроки развития хронических осложнений СД1 зависят от возраста, пола пациентов и компенсации заболевания, что обосновывает необходимость оптимизации скрининга диабетических осложнений у детей.

### Литература

1. Балаболкин М.И., Кремская В.М., Клебанова Е.М. Роль окислительного стресса в патогенезе диабетической нейропатии и возможность его коррекции препаратами  $\alpha$ -липоевой кислоты // Проблемы эндокринологии. – 2005. – Т. 51, № 3. – С. 22–33.
2. Сунцов Ю.И., Дедов И.И., Шестакова М.В. Скрининг осложнений сахарного диабета как метод оценки качества лечебной помощи больным. – М., 2008. – 68 с.
3. Кравец Е.Б., Самойлова Ю.Г., Юрченко Е.В., Фрейдин М. Б., Горбатенко Е.В., Солодилова Е.А. Генетические маркеры и их взаимосвязь с обменом липидов на этапах развития микроангиопатий у детей и подростков // Сахарный диабет. – 2005. – № 2. – С. 14–19.
4. Касаткина Э.П. Современные тенденции в лечении и диспансерном наблюдении детей, больных сахарным диабетом // Русский медицинский журнал. – 1999. – Т. 7, № 4. – С. 173–179.
5. Балаболкин М.И. Сахарный диабет. – М.: Медицина, 1994. – 383 с.
6. Кураева Т.Л., Емельянов А.О., Еремина И.А. Новые возможности инсулинотерапии сахарного диабета у детей и подростков // Сахарный диабет. – 2007. – № 1. – С. 17–23.
7. Boggetti E. Growth changes in children adolescents with short – term diabetes. // Diabetes Care. – 1998. – Vol. 21, № 8. – P. 1226–1229.
8. Папышева О.В., Мартынова М.И., Клещева Л.В. Влияние инсулинозависимого сахарного диабета на физическое развитие детей // Педиатрия. – 1999. – № 6. – С. 16–19.
9. Бабишев В.Н., Шишкина И.В. Формирование гипоталамической регуляции гонадотропной функции гипофиза в условиях гипoinsулинемии у крыс // Проблемы эндокринологии. – 1993. – Т. 39, № 4. – С. 42–45.
10. Dunger D.B., Cheetham T.D. Growth hormone insulin – like growth factor I axis in insulin-dependent diabetes mellitus // Horm. Res. – 1996. – Vol. 46 (1). – P. 2–6.
11. Acerini C.L., Dunger D.B. IFR-I and diabetes in adolescence // Diabet. Metabol. – 1998. – Vol. 24. – Suppl. 2. – P. 101–107.
12. Андрианова Е.А., Александрова И.И., Максимова В.П. Оценка степени компенсации углеводного обмена и распространенности диабетических осложнений у детей в возрасте до 14 лет в Российской Федерации // Сахарный диабет. – 2007. – № 1. – С. 24–29.
13. Дедов И.И., Кураева Т.Л., Петеркова В.А. Сахарный диабет у детей и подростков: руководство для врачей. – М.: Гэотар-медиа, 2007. – 158 с.
14. Яковлева Н.М. Клинико-патогенетические закономерности нарушений структурно-функциональных свойств эритроцитов и тромбоцитов при микрососудистых осложнениях сахарного диабета типа 1: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.03 Томская гос. мед. акад. – Томск, 2007. – 23 с.

**Дианов Олег Августович**

к.м.н., зав. Эндокринологическим центром для детей Тверской области МУЗ ГДБ № 2, доцент кафедры эндокринологии, ГОУ ВПО Тверская государственная медицинская академия, Тверь  
**E-mail: edianova@mail.ru**

**Коваленко Евгений Александрович**

к.м.н., врач-ординатор педиатрического отделения консультативно-диагностического центра, ГОУ ВПО Тверская государственная медицинская академия, Тверь

**Нежеренко Наталья Николаевна**

врач-эндокринолог Эндокринологического центра для детей Тверской области МУЗ, ГДБ № 2, Тверь

**Жмуркин Вадим Валерьевич**

зам. главного врача, МУЗ ГДБ № 2, Тверь