

УДК: 616.43

## АНАЛИЗ СТРУКТУРЫ МИКРОСОСУДИСТЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ И ФАКТОРОВ РИСКА ИХ РАЗВИТИЯ У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 1 ТИПА

Перешеина Александра Кирилловна, Удачина Анастасия Алексеевна, Зайкова Ирина Орестовна

Кафедра госпитальной педиатрии

ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России

Екатеринбург, Россия

### Аннотация

**Введение.** Проблема ранней диагностики микрососудистых осложнений (МО) у детей с сахарным диабетом 1 типа (СД1) в последние годы приобретает особую актуальность. Доказано, что у детей и подростков с ранними признаками этих осложнений возможно замедление темпов их развития при условии адекватной коррекции углеводного обмена. Сведения о структуре диабетических МО и факторах риска их развития у детей немногочисленны и противоречивы. **Цель исследования** – анализ структуры МО и факторов риска их развития у детей и подростков с СД1. **Материал и методы.** Проведен анализ 30 историй болезни детей в возрасте 7-17 лет, находившихся на лечении в отделении эндокринологии ОДКБ №1 г. Екатеринбурга. Изучали анамнез, особенности клиники, показатели углеводного и липидного обмена, наличие и структуру МО. Статистическая обработка полученных данных проводилась в Microsoft Office Excel 2016 и с помощью критерия  $\chi^2$  Пирсона с использованием сайта Medstatistic.ru. **Результаты.** Выявлена высокая частота МО СД1 (76,7%), в структуре которых преобладала полинейропатия. Установлены факторы риска их развития. **Выводы.** МО выявлены у 76,7% обследованных (n=23). Наиболее часто регистрировалась сенсорная полинейропатия (76,7%) в сочетании с ретинопатией (n=4; 13,3%), катарактой (n=1; 3,3%) и нефропатией (n=1; 3,3%). Факторы риска развития МО: ранний и дошкольный возраст манифестации СД1 (n=20; 87,0%), неоднократно перенесенный кетоацидоз (n=7; 30,4%), неудовлетворительная компенсация углеводного обмена (HbA1c >7,5%) и атерогенная дислипидемия (n=8; 34,8%). Манифестация СД у девочек чаще регистрировалась в раннем и дошкольном возрасте (до 6 лет), чем у мальчиков (7-12 лет) (P <0,05), как и частота МО в пубертатном возрасте (у 14 девочек и 9 мальчиков).

**Ключевые слова:** дети, сахарный диабет 1 типа, диабетическая ретинопатия, нефропатия, полинейропатия.

## ANALYSIS OF THE STRUCTURE OF MICROVASCULAR COMPLICATIONS AND RISK FACTORS FOR THEIR DEVELOPMENT IN CHILDREN AND ADOLESCENTS WITH TYPE 1 DIABETES MELLITUS

Peresheina Alexandra Kirillovna, Udachina Anastasia Alekseevna, Zaykova Irina Orestovna

Department of Hospital Pediatrics

Ural State Medical University

Yekaterinburg, Russia

### Abstract

**Introduction.** The problem of early diagnosis of vascular complications in children with type 1 diabetes mellitus (T1DM) has become particularly relevant in recent years. **The aim of the study** is to analyze the structure of microvascular complications and risk factors for their development in children and adolescents with T1DM. **Material and methods.** We analyzed 30 case histories of children aged 7 to 17 years who were treated in the endocrinology department of the Regional Children's Clinical Hospital № 1 in Yekaterinburg. We studied the medical history, clinical features, indicators of carbohydrate and lipid metabolism, the presence and structure of vascular complications. **Results.** We identified a high frequency of microvascular complications of T1DM (76.7%), in the structure of which polyneuropathy predominated. We have identified risk factors for their development. **Conclusion.** 1. Microvascular complications were detected in 76.7% of those examined (n=23). The most frequently recorded sensory polyneuropathy (76.7%) in combination with retinopathy (n=4; 13.3%), cataracts (n=1; 3.3%) and nephropathy (n=1; 3.3%). 2. Risk factors for the development of vascular complications were: early and preschool age of manifestation of T1DM (n=20; 87.0%), repeated ketoacidosis (n=7; 30.4%), unsatisfactory compensation of carbohydrate metabolism (HbA1c >7.5%) and atherogenic dyslipidemia (n=8; 34.8%). 3. The manifestation of diabetes in girls was more often recorded in early and preschool age (up to 6 years) than in boys (7-12 years) (P <0.05), as was the frequency of microangiopathies at puberty (14 girls and 9 boys).

**Keywords:** children, type 1 diabetes mellitus, diabetic retinopathy, nephropathy, polyneuropathy.

### ВВЕДЕНИЕ

Актуальность проблемы сахарного диабета 1 типа (СД1) обусловлена продолжающимся ростом заболеваемости, хроническим течением и развитием специфических осложнений, приводящих к ранней инвалидизации и снижению качества жизни в трудоспособном возрасте. Особую тревогу у педиатров вызывает учащение случаев

манифестации СД у детей раннего и дошкольного возраста, что приводит к ранним проявлениям сосудистых осложнений. В настоящее время, рядом исследователей доказан факт возможности замедления темпов их развития при условии своевременной и адекватной коррекции углеводного обмена. Для осуществления этой задачи необходимо знать предикторы осложнений, верифицировать доклинические стадии диабетического поражения глаз, почек и нижних конечностей и своевременно назначать патогенетическую терапию. Одной из основных задач амбулаторной службы является ранняя диагностика осложнений на доклинической стадии. К известным факторам, влияющим на развитие микрососудистых осложнений у детей с СД1, исследователи относят дошкольный возраст в дебюте СД1, нестабильный уровень гликемии, длительность заболевания не менее 5 лет, наличие сочетанных осложнений [1]. Однако сведения о структуре диабетических микрососудистых поражений и факторах риска их развития у детей и подростков немногочисленны и противоречивы, что и определило цель настоящего исследования.

**Цель исследования:** анализ структуры микрососудистых осложнений и факторов риска их развития у детей и подростков с СД1 типа.

### **МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ**

Проведен анализ 30 историй болезни детей в возрасте от 6 до 17 лет с СД1, находившихся на лечении в эндокринологическом отделении ОДКБ №1 г. Екатеринбурга. Количество девочек и мальчиков было одинаковым. Оценивали возраст манифестации СД1, стаж заболевания, частоту декомпенсаций, наличие сопутствующих заболеваний, результаты электромиографии (ЭМГ) и осмотра офтальмолога.

Характер метаболических нарушений уточнялся по уровню гликированного гемоглобина (HbA1c) в крови, по результатам биохимического исследования уровней гликемии, общего белка, фракций билирубина, креатинина, холестерина, триглицеридов, ЛПНП, ЛПВП. Оценка показателей липидного обмена проводилась в соответствии с рекомендациями National Cholesterol Education Program (NCEP). У всех детей исследован уровень ТТГ. Скорость клубочковой фильтрации по креатинину (СКФ) вычисляли по формуле Шварца. Наличие микроальбуминурии (МАУ) определяли в утренней порции мочи. Диагностическим критерием наличия МАУ являлся коэффициент соотношения альбумин/креатинин мочи  $\geq 2,5$  мг/ммоль.

Полученные результаты визуальной офтальмоскопии у 30 обследованных детей сравнили с результатами исследований состояния сосудов сетчатки и глазного дна с помощью фоторегистрации глазного дна на фундус-камере P-450 Carl Zeiss у 110 детей и подростков с СД1 типа, наблюдавшихся ранее в этом же отделении ОДКБ (2017-2018 гг). В диагностике диабетической ретинопатии использована общепринятая классификация Kohner E. и Porta M. (1992). Статистическая обработка полученных данных проводилась в Microsoft Office Excel 2016 и с помощью критерия  $\chi^2$  Пирсона с использованием сайта Medstatistic.ru.

### **РЕЗУЛЬТАТЫ**

Возраст обследуемых варьировался от 6 до 17 лет (средний возраст  $13,8 \pm 2,5$  лет), большая часть детей были в пубертатном возрасте ( $n=19$ ; 63,3%). Длительность заболевания от 5 до 10 лет имели 2/3 детей ( $n=20$ ; 66,7%), более 10 лет – 10 человек (33,3 %). Все обследуемые поступили в стационар в состоянии субкомпенсации и декомпенсации СД1, о чем свидетельствовал высокий уровень гликированного гемоглобина в крови ( $HbA1c \geq 7,5\%$ ), составив в среднем  $8,86 \pm 1,17\%$ .

Установлено, что большинство обследуемых ( $n=19$ ; 63,3%) заболели СД1 в раннем и дошкольном возрасте (от 7 месяцев до 6 лет). Выявлено, что у девочек манифестация СД1 происходила в более раннем возрасте (7 мес. - 6 лет), чем у мальчиков (7-12 лет) ( $P < 0,05$ ).

Анализ состояния здоровья пациентов выявил у 3 подростков (10,0%) задержку физического развития, что может быть обусловлено длительной декомпенсацией СД. Известно, что в ответ на недостаток инсулина развивается резистентность к соматотропному гормону. В тоже время ожирение, выявленное у 3 подростков, не исключает у этих детей частые гипогликемии и длительную передозировку инсулина. У 12 детей (40%) по данным

УЗИ было зарегистрировано увеличение размеров печени на 2,0-2,5 см и признаки диффузных изменений паренхимы. В 5 случаях (16,7%) имело место сочетание СД1 с другими аутоиммунными заболеваниями, в том числе с аутоиммунным тиреоидитом у 4-х человек (13,3%) и диффузным токсическим зобом (у 1 девочки-подростка) (3,3%).

Микрососудистые осложнения были обнаружены у большинства обследуемых (n=23; 76,7%). В структуре микрососудистых осложнений (рис.1) преобладала сенсорная полинейропатия (n=23) в сочетании с ретинопатией (ДР) у 4 человек (13,3%), катарактой у одного (3,3%) и у одного – с нефропатией (3,3%). У двух подростков диагностирована непролиферативная ретинопатия и у двух – более тяжелая стадия - препролиферативная. Диабетическая нефропатия выявлена у 1 девочки-подростка по результатам исследования МАУ, характеризуя уже вторую стадию ДН, стадию субклинических морфологических изменений. Почти у всех больных СКФ и концентрация эндогенного креатинина находились в пределах референсных значений, но у 4-х обследуемых СКФ достигала более высоких значений, в среднем до 142,25 мл/мин/1,73м<sup>2</sup>, характеризуя, возможно, начальную стадию диабетической нефропатии. Корреляционным анализом была обнаружена прямая взаимосвязь значений СКФ и HbA1c (r=0,492). Установлена прямая корреляционная взаимосвязь между частотой кетоацидозов (≥2) и наличием микрососудистых осложнений (r=0,04; P <0,05).

При биохимическом исследовании крови у 8 из 23 подростков с осложненным течением СД1 (34,8 %) выявлен высокий уровень общего холестерина (о. ХС), среднее значение которого составило 5,82 ± 0,20 ммоль/л. Среди них у 2-х подростков с ожирением и у одного с ЗФР определялось и высокое содержание триглицеридов (>1,47 ммоль/л), ЛПНП (>3,35 ммоль/л) с одновременным снижением ЛПВП (<1,03 ммоль/л). Определено, что повышение ХС и ТГ сопряжено с высоким уровнем HbA1c (соответственно 9,41 ± 1,13% и 10,14 ± 1,08%).

Корреляционный анализ подтвердил сильную линейную взаимосвязь между уровнем HbA1c и содержанием в крови ХС и ТГ (r=1,0; P <0,05 и r=1,0; P <0,05 соответственно).

Таким образом, неудовлетворительная компенсация углеводного обмена приводит к повышению атерогенных фракций липидов, усиливающих сосудистые повреждения при СД. Структура микрососудистых осложнений представлена на рис. 1. На рис. 2 представлена структура факторов риска сосудистых осложнений у обследованных пациентов.

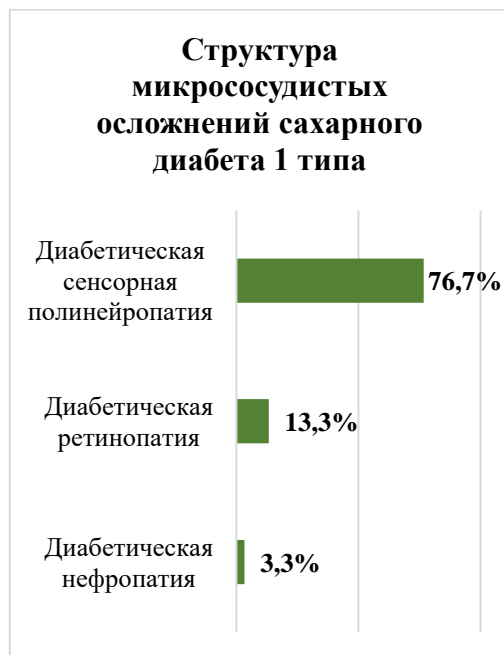


Рис. 1. Структура микрососудистых осложнений СД1



Рис. 2. Структура факторов риска микрососудистых осложнений

На основании данных анамнеза и проведенных исследований нами установлено влияние комплекса неблагоприятных факторов на развитие ранних сосудистых осложнений, диагностированных у 23 подростков с СД1 (рис. 2). Факторы риска развития микрососудистых осложнений у детей и подростков с СД1 типа: ранний и дошкольный возраст манифестации СД1 (87,0%; n=20), особенно у девочек (P<0,05), неоднократно перенесенный кетоацидоз (30,4%; n=7) (P <0,05), неудовлетворительная компенсация углеводного обмена (HbA1c >7,5 %) и атерогенная дислипидемия (34,8%; n=8). Исследователями доказано, что повышение концентрации атерогенных фракций липидов вызывает повреждение эндотелия сосудов и базальной мембраны почечных клубочков [5;6].

Далее нами был проведен сравнительный анализ двух методов скрининга на выявление диабетической ретинопатии (ДР): офтальмоскопии при расширенном зрачке и метода фотосъемки макулярной области и периферии глазного дна на фундус-камере P-450 Carl Zeiss в условиях медикаментозного мидриаза [2]. Последнее исследование показало более высокую частоту выявляемости диабетической ретинопатии у детей – 29,4% при продолжительности заболевания до 5 лет, а при длительности СД более 10 лет ДР выявлялась более чем в 50% случаев. Таким образом, комплексное обследование состояния сосудов глазного дна, включая офтальмоскопию и фотографирование сосудов макулярной области и глазного дна с помощью фундус-камеры, позволяет на ранних стадиях выявлять микрососудистые изменения и назначать патогенетическую терапию.

### **ОБСУЖДЕНИЕ**

Результаты настоящего исследования указывают на серьезность выявленных нарушений у детей и подростков со стажем СД1 более 5 лет. У 10% подростков установлена задержка физического развития, что может быть обусловлено длительной декомпенсацией СД. Известно, что в ответ на недостаток инсулина развивается резистентность к соматотропному гормону. В тоже время ожирение, выявленное у 3 подростков, не исключает у этих детей частые гипогликемии и длительную передозировку инсулина. Развитие диабет-ассоциированных осложнений у обследуемых пациентов обусловлено длительной и стойкой гипергликемией (HbA1c = 8,86 ± 1,17%), которая приводит к целому каскаду метаболических нарушений, запускающих процесс сосудистых осложнений [3]. В нашем исследовании микрососудистые осложнения были выявлены у 76,7% обследуемых (n=23), в том числе сенсорная нейропатия (n=23; 76,7%), сочетающаяся с ДР у 4-х подростков (13,3%), катарактой (3,3%; n=1) и нефропатией (3,3%, n=1). Таким образом, диабетическая ретинопатия и нефропатия формируются уже на фоне осложненного течения СД1. Известно, что они являются самыми грозными сосудистыми осложнениями, приводящими к слепоте и хронической почечной недостаточности (ХПН) в молодом трудоспособном возрасте. Показательно, что увеличение уровня HbA1c всего на 1% вдвое увеличивает риск развития ДР [4]. Также доказано, что неудовлетворительная компенсация углеводного обмена имеет неблагоприятный фактор развития диабетического поражения почек, как и повышение атерогенных фракций липидов [5]. Проведенный сравнительный анализ двух методов офтальмологического обследования детей с СД указывает на необходимость использования фундус-камеры для осмотра диска зрительного нерва, макулярной и парамакулярной области и фотографирования глазного дна [1;2]. Также и в диагностике диабетической нефропатии используемые в клинике методы (МАУ и СКФ по уровню креатинина) имеют низкую диагностическую значимость, что доказано научными исследованиями последних лет [5;6]. Эти авторы доказали, что изменение СКФ и появление МАУ проявятся только при уже явной почечной недостаточности, а в качестве биохимического маркера раннего нарушения функции почек в педиатрической нефрологии рекомендуется использовать определение в сыворотке крови цистатина С и СКФ, рассчитанной по цистатину С. Доказано, что выявление ДН на ранней стадии позволяет существенно (на 10-15 лет) увеличить додиализный период, наступающий при ХПН [6].

Выделены наиболее значимые факторы риска микрососудистых осложнений СД1: ранняя манифестация СД, особенно у девочек, длительность заболевания (≥6 лет), частые

декомпенсации СД с повторными кетоацидозами, задержка физического развития, повышение в крови атерогенных фракций липидов. Определено, что повышение ХС и ТГ сопряжено с высоким уровнем HbA1c (соответственно  $9,41 \pm 1,13\%$  и  $10,14 \pm 1,08\%$ ). Корреляционный анализ подтвердил сильную линейную зависимость содержания в крови ХС и ТГ от уровня HbA1c ( $r=1,0$ ;  $P < 0,05$  и  $r=1,0$ ;  $P < 0,05$  соответственно). Установлено, что у девочек манифестация СД1 происходила в более раннем возрасте (7 мес. - 6 лет), чем у мальчиков (7-12 лет) ( $P < 0,05$ ), как и формирование названных осложнений. Аналогичные гендерные различия отмечены и другими авторами [7].

По результатам проведенного исследования можем рекомендовать для скрининга диабетической ретинопатии и нефропатии у детей и подростков внедрение в практику диагностически значимых методик, что позволит при условии адекватной коррекции углеводного обмена улучшить прогноз и качество жизни пациентов с сахарным диабетом.

### **ВЫВОДЫ**

1. Микрососудистые осложнения выявлены у 76,7% обследованных ( $n=23$ ). Наиболее часто регистрировалась сенсорная полинейропатия (76,7%) в сочетании с ретинопатией ( $n=4$ ; 13,3%), катарактой ( $n=1$ ; 3,3%) и нефропатией ( $n=1$ ; 3,3%).

2. Факторами риска развития сосудистых осложнений являлись: ранний и дошкольный возраст манифестации СД1 ( $n=20$ ; 87,0%), неоднократно перенесенный кетоацидоз ( $n=7$ ; 30,4%), неудовлетворительная компенсация углеводного обмена ( $HbA1c > 7,5\%$ ) и атерогенная дислипидемия ( $n=8$ ; 34,8%).

3. Манифестация СД у девочек чаще регистрировалась в раннем и дошкольном возрасте (до 6 лет), чем у мальчиков (7-12 лет) ( $P < 0,05$ ), как и частота микроангиопатий в пубертатном возрасте (у 14 девочек и 9 мальчиков).

### **СПИСОК ИСТОЧНИКОВ**

1. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Клинические рекомендации «Сахарный диабет 1 типа у детей». – 2022. – 89 с. – URL: [https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/287\\_2](https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/287_2) (дата обращения: 22.02.2024). – Текст: электронный.
2. Опыт длительного наблюдения состояния глазного дна у детей с сахарным диабетом 1 типа / С. А. Коротких, Е. С. Князева, Е. С. Червякова, И. О. Зайкова // Отражение. – 2018. – Т. 1, № 1(6). – С. 127-129.
3. Бирюкова, Е.В. Диабетические микроангиопатии: механизмы развития, подходы к терапии / Е.В. Бирюкова, М.В. Шинкин // РМЖ Клиническая офтальмология. – 2018. – № 2. – С. 91–96.
4. The appearance of retinopathy and progression to proliferative retinopathy: The WHO multinational study of vascular disease in diabetes / Keen H., Lee E.T., Russell D. [et al.] // Diabetologia. – 2001. – № 14. – P. 22–30.
5. Кисельникова, О.В. Особенности ранней диагностики диабетической нефропатии у детей / О.В. Кисельникова, Л.И. Мозжухина, Е.М. Спивак // Лечение и профилактика. – 2018. – Т. 8, №2. – С. 68-74.
6. Кисельникова, О.В. Прогнозирование и ранняя диагностика диабетической нефропатии у детей: специальность 14.01.08 «Педиатрия», автореферат диссертации на соискание ученой степени к.м.н. / О. В. Кисельникова Ярославский государственный медицинский университет. – Москва, 2017. – 110 с.
7. Дианов, О. А. Средние сроки развития хронических осложнений сахарного диабета 1 типа у детей / О. А. Дианов, В. В. Мальцев, И. С. Анфилов // Сахарный диабет, его осложнения и хирургические инфекции. Сборник тезисов III Всероссийской конференции с международным участием. – 2019. – С. 27.

### **Сведения об авторах**

А.К. Перешеина\* – студент

А.А. Удачина – ординатор

И.О. Зайкова – к.м.н., доцент

### **Information about the authors**

A.K. Peresheina\* – student

A.A. Udachina – postgraduate student

I.O. Zaykova – Candidate of Sciences (Medicine), Associate Professor

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

peresheinaa@yandex.ru

УДК: 616.432

## **БОЛЕЗНЬ ИЦЕНКО-КУШИНГА В ПРАКТИКЕ ПЕДИАТРА И ДЕТСКОГО ЭНДОКРИНОЛОГА: ОСОБЕННОСТИ ДИАГНОСТИКИ И НАБЛЮДЕНИЯ**

Пескова Дарья Владимировна, Зайкова Ирина Орестовна

Кафедра госпитальной педиатрии

ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России