

УДК 616.379-008.64-053.4:613.22

Е.П. Помазуновская

*Харьковский национальный медицинский университет
Областная детская клиническая больница, г. Харьков*

ФАКТОРЫ РИСКА РАЗВИТИЯ САХАРНОГО ДИАБЕТА 1-ГО ТИПА У ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА

Проанализировано влияние эпидемиологических факторов во время беременности и антропометрических данных на риск развития сахарного диабета 1-го типа (СД-1). Установлено, что дети раннего возраста от матерей с факторами акушерского риска (самопроизвольный аборт в анамнезе, острая респираторная инфекция в 12–24 недели гестации, нерациональное питание во время беременности, наследственная отягощенность по СД 1-го и 2-го типов) имеют статистически значимый риск формирования СД-1. Особое внимание уделено особенностям вскармливания детей раннего возраста. Установлено, что развитие СД-1 у детей коррелирует с ненормированным к возрасту употреблением основных нутриентов (жиров, белков, углеводов) и с нарушениями принципов рациональности жировой и белковой нагрузки.

Ключевые слова: дети, факторы риска, искусственное вскармливание, сахарный диабет 1-го типа.

Актуальность проблемы определена медико-социальной значимостью СД 1-го типа (СД-1) и обусловлена растущей распространенностью заболевания, в том числе у детей раннего возраста [1–3].

Учеными разных стран проведены исследования, цель которых – обозначить различные факторы риска: наследственность, вирусные инфекции, антропометрические данные, питание, аллергию [4], влияющие на развитие СД-1 у детей раннего возраста.

Интерес ученых к детскому питанию с целью изучения его влияния на состояние здоровья детей в последующие годы жизни вполне объясним. Нерациональное вскармливание и пищевая аллергия на коровье молоко, возникшая на первом году жизни, нарушают способность клеток поджелудочной железы к адекватной секреции инсулина и являются фактором риска развития СД-1 [1, 5] и кофактором риска для синтеза β -клеточных аутоантител. В то же время рядом исследователей отмечен риск развития диабета из-за чрезмерного употребления белка, причем не только ребенком при нерациональном искусственном вскармливании, но и при ежедневном чрезмерном употреблении молока женщиной во время беременности и лактации [1].

Вопросы профилактики СД-1 у детей раннего возраста на сегодняшний день практически не разработаны.

Цель данного исследования – усовершенствование профилактики СД-1 у детей путем изучения факторов риска формирования патологического состояния.

Материал и методы. Изучены различные аспекты медико-социального статуса: взаимодействие генетических факторов, нарушения иммунной системы, действия внутренних и внешних факторов – триггеров, влияющих на развитие СД-1 типа у детей раннего возраста.

Обследовано 125 детей, находившихся на лечении в инфекционно-боксованном и эндокринологическом отделениях областной детской клинической больницы г. Харькова. Среди них 52 [(41,6 \pm 4,4) %] девочки и 73 [(58,4 \pm 4,4) %] мальчика ($p=0,0048$). Все дети были разделены на две группы: 1-я ($n=26$) – дети с впервые выявленным СД-1; 2-я ($n=99$) – дети без признаков СД. Средний возраст детей до года составил (6,3 \pm 3,1) мес, детей старше года – (3,2 \pm 1,3) года.

Обследование больных включало анализ акушерского анамнеза и особенностей питания во время беременности и лактации у матери с помощью индивидуально разработанных анкет, анализ семейного анамнеза, антро-

пометрических данных при рождении, анализ пищевых дневников обследованных детей, исследование антител к глютаминооксидазе (GAD), к белкам коровьего молока и общего IgE. Иммунологическую реактивность оценивали путем выявления антител к белку коровьего молока иммунотурбидиметрическим методом на анализаторе Cobas 6000, < 0,35 kU/L тест-системы Roche Diagnostics (Швейцария). IgE определяли иммунохемилюминесцентным методом. Нормативные значения IgE сопоставляли с возрастными нормами. Состояние функции поджелудочной железы оценивали по уровню амилазы фотометрическим методом (12,0–32,0 Ед/л) и липазы ферментным колориметрическим методом (13–60 Ед/л), С-пептида (0,5–3,0 нг/мл); инсулина (3,0–30,0 мкМЕ/мл). Уровень глюкозы крови определяли глюкозооксидазным методом (норма 3,3–5,5 ммоль/л). Всем детям выполнена копрограмма и проведено УЗИ поджелудочной железы.

Полученные цифровые данные статистически обработаны.

Результаты и их обсуждение. Анализ жалоб детей 1-й группы показал, что заболевание у них начиналось остро, в большинстве случаев имели место специфические жалобы на полиурию [(80,8±7,9) %], жажду [(76,9±8,4) %], похудение накануне [(46,2±10,0) %] и слабость [(53,8 ± 10,0) %] в дебюте СД-1. У трети детей отмечены рвота [(26,9±8,8) %], запах ацетона изо рта [(19,2±7,9) %]. Непостоянными симптомами заболевания у детей этой группы можно считать диарею, повышение температуры тела и отказ от пищи, одышку и проявления вульвита у девочек.

Дети 2-й группы были госпитализированы с проявлениями острых респираторных заболеваний и имели соответствующие жалобы к основному заболеванию: кашель [(87,6±6,9) %], проявления ринита [(91,8±4,9) %], повышение температуры тела [(60,7±7,3) %], снижение аппетита [(34,6±5,6) %].

Проведенный анализ свидетельствует об определенных особенностях медико-социальных условий жизни родителей. Средний возраст родителей детей 1-й группы был выше, чем родителей 2-й группы: возраст матерей составил 29 лет [20,0; 43,0] против 26 лет [15,0; 41,0] во 2-й группе ($p = 0,0258$); возраст отцов – 33 года в 1-й группе [23,0; 43,0] против 30 лет [20; 55,0] во 2-й группе. Что касается образования, родители имели преимущественно низкий уровень (42,3±9,9) %, $p=0,001$

в 1-й группе. Доля родителей, не удовлетворенных своими жизненными условиями и хозяйственно-бытовой деятельностью, составила (14,0±3,2) % в обеих группах.

Выявлены факторы акушерского риска: у (26,9±8,9)% матерей обследованных детей 1-й группы в анамнезе были самопроизвольные аборт ($p=0,0022$), и (73,1±8,9) % матерей нерационально питались во время беременности ($p=0,0074$). По данным анкетирования, беременные женщины чаще питались однообразно, злоупотребляли мучными изделиями, употребляли слабоалкогольные, сладкие газированные напитки. При этом беременность у (60,0±6,2) % женщин протекала с осложнениями: у (19,2±7,2) % сопровождалась гестозом и обострением хронического заболевания, 3,8 % матерей указывали на многоводие и угрозу прерывания беременности. Хроническая инфекция у (19,2±7,9) % женщин 1-й группы представлена обострением хронического пиелонефрита и у (25,3±4,4) % женщин 2-й группы – хронического бронхита, пиелонефрита, тонзиллита. У (42,3±9,9) % ($p=0,0003$) детей 1-й группы отмечена наследственная отягощенность по СД-1 и СД-2. Количество курящих было больше среди матерей детей 2-й группы по сравнению с матерями детей 1-й группы: (52,5±5,0) % и (11,5±6,4) % соответственно, $p=0,0003$, но стаж курения в обеих группах не имел статистически значимого различия и в среднем составлял (6,1±2,8) лет. Также во 2-й группе женщины чаще, чем в 1-й, болели острыми респираторными инфекциями: (23,2±4,3) и (3,8±3,8) % соответственно ($p=0,0300$).

Необходимо отметить, что эпизоды острых респираторных инфекций преимущественно приходились на срок 12–24 недели гестации, что отвечает первым пикам синтеза инсулина у плода [5]. Установлена внутриклеточная инфекция во время беременности у матерей детей 2-й группы: шесть случаев – вирус простого герпеса 1-го–2-го типов, два – хламидийной инфекции, по одному случаю цитомегаловирусной, токсоплазменной, микоплазменной, трихомонадной инфекций; у матерей детей 1-й группы – герпесвирусная инфекция.

Анализ антропометрических данных показал, что относительное количество детей, родившихся с массой менее 2500 г или более 4000 г, в 1-й группе достоверно больше, чем во 2-й (50,0 и 23,2 % соответственно, $p=0,0077$).

Частота отклонений от нормальной массы при рождении была использована для оценки отношения шансов риска формирования СД-1 в раннем возрасте. Расчеты подтвердили, что дети, которые родились с низкой или большой массой, имеют статистически значимый ($OR=2,5$; $p = 0,0146$) риск формирования СД-1 в раннем возрасте.

Эпидемиологические данные свидетельствуют о том, что риск дебюта СД-1 имеет связь с перенесенными инфекционными заболеваниями, такими как ветряная оспа $[(15,4 \pm 7,2) \%$] и краснуха $[(7,7 \pm 5,3) \%$], у детей 1-й группы. В то же время дети 2-й группы чаще $[(74,1 \pm 6,7) \%$] указывали в анамнезе на острые респираторные инфекции (3–4 раза в году), пневмонии, бронхиты (до трех раз в году). По данным УЗИ поджелудочной железы, диагностически значимых различий между группами не выявлено. Установлен диффузный характер снижения эхо-сигнала без изменений размера поджелудочной железы.

В дальнейшем для уточнения связи факторов риска и маркеров повреждения поджелудочной железы все дети были разделены на подгруппы в зависимости от наличия антител к GAD (маркеров предиабета): подгруппа 1а – дети с положительными антителами к GAD ($n=7$); 1б – дети с отрицательными антителами к GAD ($n=19$); подгруппа 2а – дети с положительными антителами к GAD ($n=8$), но без признаков СД-1, подгруппа 2б – дети с отсутствием антител к GAD и признаков СД-1 ($n=91$).

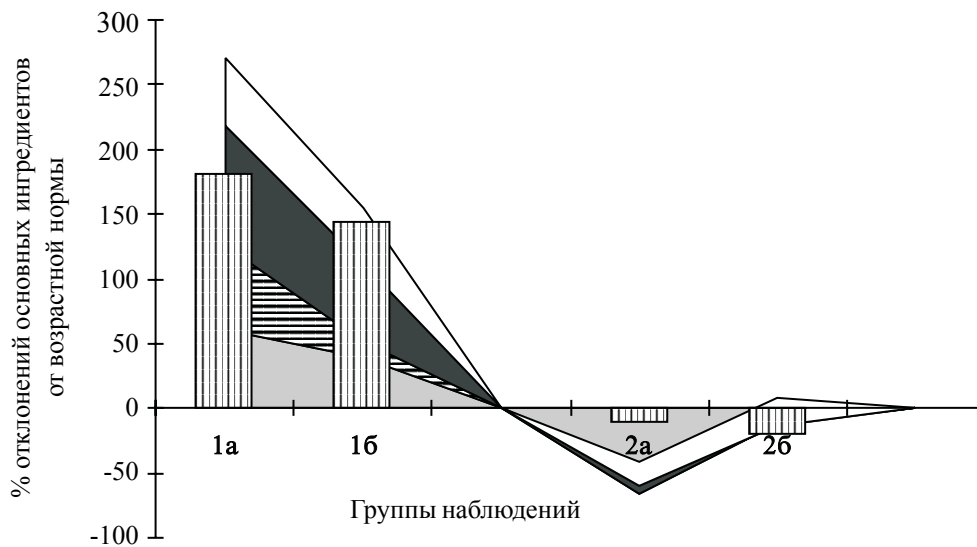
Сравнительный анализ результатов копрологического исследования показал статистически значимую достоверность в группах сравнения относительно стеатореи и креатореи I степени с достоверной разницей в группах с положительными антителами к GAD. Эти изменения свидетельствуют о снижении экзокринной функции поджелудочной железы в группах 1а и 2а ($1а > 1б$, $2а > 2б$, $p < 0,05$).

Анализ коморбидной патологии свидетельствует о том, что частым патологическим состоянием обследованных детей обеих групп была дефицитная анемия различной степени. Факторами, провоцирующими данное состояние, возможно, является использование в рационе детей коровьего молока, и вызвано такое состояние низким содержанием железа и отсутствием фолиевой кислоты в коровьем молоке. У детей с впервые выявленным СД-1

$[(2,6 \pm 0,32) \%$, $p < 0,05$] в анамнезе имели место задержка речевого развития $[(42,9 \pm 20,2) \%$] и энурез $[(57,1 \pm 20,2) \%$], вызванные особенностями состояния нервной системы и, возможно, свидетельствующие о сочетании хронического стресс-фактора и отдельных факторов риска в развитии СД-1.

У детей 1-й группы отклонения от нормативов в употреблении белков, жиров, углеводов, килокалорий и суточного употребленного объема достоверно подтверждают значительное нарушение принципов рационального питания (рисунок). Дети старше года, которые были преимущественно в 1-й группе, имели значительный избыток основных ингредиентов, в большей степени жиров – на $144,3 \%$ ($116,1$; $181,3$ Lq; Uq), в меньшей – белков и углеводов (на $38,9 \%$ ($21,1$; $66,6$ Lq; Uq) и $15,9 \%$ ($7,62$; $56,3$ Lq; Uq) соответственно), килокалорий – на $15,9 \%$ ($7,62$; $56,3$ Lq; Uq) и суточного объема пищи – на $61,9 \%$ ($49,9$; $93,9$ Lq; Uq). Сравнительный анализ групп 1а и 1б показал, что статистически значимые отклонения отмечены в 1а группе среди всех определенных характеристик: белки ($p_{1а-1б} = 0,1254$), жиры ($p_{1а-1б} = 0,1567$), углеводы ($p_{1а-1б} = 0,0881$); килокалории ($p_{1а-1б} = 0,3117$); суточный объем ($P_{1а-1б} = 0,9517$).

Анализ дневников питания у детей 2-й группы позволил установить отклонения от нормативов в употреблении белков, жиров, углеводов, килокалорий и суточного объема, что достоверно подтверждает нарушение концепции рационального и сбалансированного вскармливания, но в противоположную сторону (дефицит). Отклонения (дефицит) от возрастной нормы потребления у пациентов 2-й группы в большей степени были по отношению к жирам – на $18,9 \%$ ($-6,9$; $31,0$ Lq; Uq) и в меньшей к белкам – на $13,6 \%$ ($-6,9$; $31,0$ Lq; Uq) и углеводам – на $0,8 \%$ ($-24,4$; $23,9$ Lq; Uq). Небольшой процент детей имели дефицит килокалорий – $0,6 \%$ ($-14,0$; $26,5$ Lq; Uq), упомянутые отклонения на фоне избытка суточного объема пищи на $21,8 \%$ ($0,0$; $40,0$ Lq; Uq). При сравнительном анализе данных статистически значимые отклонения (дефицит) отмечены в 2а подгруппе по употреблению белков ($p_{2а-2б} = 0,0920$), углеводов ($p_{2а-2б} = 0,2954$) и килокалорий ($p_{2а-2б} = 0,9795$). Дисперсионный анализ методом Краска–Уоллиса статистических характеристик результатов употребления белка показал, что критерий значимый ($H(3, N = 131) = 21,62165$,



Статистические характеристики относительных величин отклонений от нормативов употребления углеводов (▨), белков (▩), жиров (▧), килокалорий (■) и суточного употребленного объема (□)

$p=0,0001$), а это дает основание утверждать, что объем употребленного белка в сутки зависит от принадлежности пациентов к той или иной группе. Анализ методом Манна–Уитни показал статистически значимые различия между 1-й и 2-й группами, $p < 0,05000$ ($p_{1-2} = 0,000029$; $p_{1б-2б} = 0,000206$). По данным проведенного анализа нельзя утверждать, что ненормативное употребление белка в сутки является этиологическим фактором развития СД-1 у детей раннего возраста, но у GAD-скомпрометированных детей ненормированное употребление пищевых ингредиентов можно рассматривать основой патологического состояния поджелудочной железы.

Дополнительный анализ дневников питания пациентов обеих групп показал преимущественное употребление в рационе жира животного происхождения, в частности молочного жира у детей раннего возраста. Скудость рациона относительно источников экзогенных жиров и нерациональное использование продуктов детьми ведет к уменьшению сопротивляемости организма к инфекционным заболеваниям [5]. У детей старше года в рационе зачастую имели место копчености, в состав которых входят N-нитрозосоединения, которые, по данным литературы, инициируют аутоагрессию в островковом аппарате поджелудочной железы [2].

При дисперсионном анализе отклонений потребления основных ингредиентов от нормативного суточного рациона методом Краскела–Уоллиса установлено, что объем суточного потребления жиров, белков и углеводов также был высоким ($H(3, N = 125) = 12,09761$, $p = 0,0071$). При более детальном анализе методом Манна–Уитни выявлена прогностическая значимость низкого употребления жиров, белков, углеводов у детей 2-й группы. У детей без признаков диабета избыточное ежедневное нарушение углеводной нагрузки можно рассматривать как прогностический фактор риска развития СД-1. Такую же прогностическую вероятность демонстрирует как группа детей с положительными антителами к GAD ($p_{1a-2a} = 0,049142$), так и группа детей, не скомпрометированных по фактору предиабета ($p_{1б-2б} = 0,015704$). По данным дневников, в детском питании широко использовались такие источники углеводов, как хлеб, мука, крупы, сахар, кондитерские изделия, а вот овощи и фрукты входили в рацион детей редко.

Данные дисперсионного анализа по Краскелу–Уоллису свидетельствуют, что дети 1–3 лет имеют высокие статистические показатели употребления основных ингредиентов на фоне избыточного объема разовой и суточной порции пищи ($H(3, N = 123) = 10,92491$, $p = 0,0121$). В группе пациентов с впервые выявленным

СД-1 определена значимая достоверная разница объема порции ($p < 0,05$) главным образом из-за избыточного калоража в рационе детей 1а, 2а ($p_{1а-2а} = 0,020638$) и 1б, 2б ($p_{1б-2б} = 0,0001$) подгрупп. Указанные аспекты более значимы в группе детей с положительными антителами к GAD. Установлен достоверно значимый фактор нарушения ежедневного суточного объема питания у детей 1б и 2б подгрупп ($p_{1б-2б} = 0,001381$).

Расчеты объемов употребленного молока матерью во время беременности и лактации показали, что критерий Краскела–Уоллиса ($H=43,4999$; $p=0,0001$) является высоко значимым. Это позволяет утверждать, что соответствующие показатели различных групп статистически значимо различаются между собой ($p < 0,0125$), а объем употребления коровьего молока матерью зависит от принадлежности пациентов к той или иной подгруппе. Объем употребления молока матерями детей 2а и 1а подгрупп (1000 мл/сут) в сравнении с 2б подгруппой (500 мл/сут) был в 2 раза выше ($p_{2а-2б} = 0,003197$; $p < 0,0125$), а при сравнении с подгруппами 2а и 1б (200 мл/сут) был в 5 раз выше ($p_{1а-1б} = 0,000004$; $p < 0,0125$), что отражает связь между объемом употребленного молока и наличием положительных антител к GAD у детей без признаков СД-1 (1а).

Изучение влияния ингредиентов на организм детей, находящихся на раннем искусственном вскармливании, как одного из факторов риска возникновения СД-1 продолжается [6]. По данным дневников питания, в течение первых трех месяцев жизни на искусственное вскармливание было переведено 84,6 % детей 1-й группы и 63,6 % детей 2-й группы (из них 19,6 и 25,5 % детей соответственно с первых дней жизни). Согласно данным пищевых дневников, треть всех об-

следованных детей питалась частично разведенным коровьим молоком (1: 2; 1: 3), что в 2–3 раза снижало количество основных ингредиентов рациона.

У обследованных детей, вскармливавшихся коровьим молоком, молочной манной кашей, показатели микроэлементов (кальций, фосфор) в сыворотке крови были несколько ниже, чем у детей, получающих высокоадаптированные смеси или грудное молоко, однако статистически значимой разницы в дефицитном состоянии микроэлементов в зависимости от вида вскармливания не установлено.

Анализ интеркорреляций показателей ферментов поджелудочной железы (амилазы, липазы), С-пептида, инсулина у детей 1-й и 2-й групп показал наличие высокой степени интеграции (количества статистически значимых связей) всех показателей, включенных в корреляционную структуру (таблица). Каждый из выбранных показателей имеет несколько связей, что свидетельствует о «хроническом» истощении островкового аппарата поджелудочной железы.

Для оценки достоверно значимой статистической характеристики нарушений инкреторной и экскреторной функций поджелудочной железы у детей проведено множественное и парное сравнение. Средний уровень амилазы в парном сравнении ($p_{1а-1б}$; $p_{2а-2б}$; $p_{1а-2а}$; $p_{1б-2б}$) не имел статистической достоверности. Показатель Краскела–Уоллиса был высоким у обследованных детей по уровню липазы ($H=9,6415$, $p=0,0219$) и инсулина ($H=25,1223$, $p=0,0000$) у детей 1-й и 2-й групп, но без антител к GAD и имел достоверно значимую разницу ($p_{1б-2б} < 0,05$), С-пептид в 1-й и 2-й группе с положительными антителами к GAD также был высоким ($H=12,2471$, $p=0,0066$), $p_{1а-2а} < 0,05$.

Статистические характеристики множественного и парного сравнения уровней ферментов, С-пептида и инсулина в сыворотке крови детей групп наблюдения

Статистические критерии сравнения и уровень значимости		Амилаза	Липаза	С-пептид	Инсулин
KW	H	3,3265	9,6415	12,2471	25,1223
	p	0,3440	0,0219	0,0066	0,0000
MW	p	$p_{1а-1б}=0,3117$	$p_{1а-1б}=0,2100$	$p_{1а-1б}=0,1021$	$p_{1а-1б}=1,0000$
		$p_{2а-2б}=0,2037$	$p_{2а-2б}=0,1860$	$p_{2а-2б}=0,1284$	$p_{2а-2б}=0,5177$
		$p_{1а-2а}=0,3854$	$p_{1а-2а}=0,2030$	$p_{1а-2а}=0,0101^*$	$p_{1а-2а}=0,0633$
		$p_{1б-2б}=0,1664$	$p_{1б-2б}=0,0097^*$	$p_{1б-2б}=0,1829$	$p_{1б-2б}=0,00025^*$

Примечание. * $p < 0,05$

Выводы

1. Дети раннего возраста от матерей с акушерским риском (самопроизвольный аборт в анамнезе, острые респираторные инфекции в 12–24 недели гестации, нерациональное питание во время беременности, наследственная отягощенность по СД 1-го и 2-го типов) имеют статистически значимый риск формирования СД 1-го типа в раннем возрасте.

2. Формирование СД 1-го типа в раннем возрасте у детей, родившихся с массой тела

менее 2500 г или более 4000 г, наблюдается в 2,3 раза чаще.

3. Анализ эпидемиологического анамнеза позволяет судить о повышении риска дебюта СД 1-го типа после перенесенных инфекционных заболеваний (ветряная оспа, краснуха)

4. Развитие СД 1-го типа у детей коррелирует с ненормированным к возрасту употреблением основных ингредиентов (жиров, белков, углеводов) и с нарушениями жировой и белковой нагрузки.

Литература

1. Атлас диабета IDF: www.idf.org/diabetesatlas. – 2013. – Р. 22–82.
2. Зелінська Н.Б. Стан надання спеціалізованої допомоги дітям з ендокринною патологією в Україні у 2010 році / Н.Б.Зелінська, С.І. Осташко, Н.Г. Руденко. Режим доступу: <http://www.mif-ua.com/archive/article/17758>
3. Питерс-Хармел Э. Сахарный диабет: диагностика и лечение / Э. Питерс-Хармел, Р. Матур / пер. с англ. Н.А. Федоровой. – Москва: Практика, 2008. – 496 с.
4. Болотова Н.В. Значение преморбидных факторов и характера вскармливания в формировании метаболического синдрома у детей и подростков / Н.В. Болотова, С.В. Лазебникова, А.П. Аверьянов // Вопросы детской диетологии. – 2006. – № 6. – С. 5–8.
5. Факторы риска сахарного диабета. Дефицит инсулина. Режим доступа: <http://medicalplanet.su/Patfiz/182.html>
6. Особливості вигодовування дітей першого року життя в Україні та його вплив на частоту реакцій харчової гіперчутливості, захворюваність у дітей перших 2 років життя / С.Л. Няньковський, О.С. Ивахненко, Д.О. Добрянський та ін. // Здоровье ребенка. – 2010. – № 3. – С. 156–160.

О.П. Помазуновська

ФАКТОРИ РИЗИКУ РОЗВИТКУ ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ 1-ГО ТИПУ У ДІТЕЙ РАНЬОГО ВІКУ

Проаналізовано вплив епідеміологічних факторів під час вагітності, антропометричних даних на ризик розвитку цукрового діабету 1-го типу. Встановлено, що діти раннього віку від матерів з наявністю факторів акушерського ризику (мимовільний аборт в анамнезі, ГРІ в 12–24 тижні гестації, нераціональне харчування під час вагітності, спадкова обтяженість по ЦД 1-го і 2-го типів) мають статистично значущий ризик формування ЦД 1-го типу в ранньому віці. Особлива увага приділяється особливостям вигодовування дітей раннього віку. Встановлено, що розвиток ЦД 1-го типу у дітей корелює з ненормованим за віком вживанням основних інгредієнтів (жирів, білків, вуглеводів) і з порушеннями принципів раціональності жирового та білкового навантаження.

Ключові слова: діти, фактори ризику, штучне вигодовування, цукровий діабет 1-го типу.

Е.Р. Potazunovskaya

RISK FACTORS FOR TYPE 1 DIABETES IN YOUNG CHILDREN

The article analyzes the impact of epidemiological factors during pregnancy, anthropometric data on the risk of developing type 1 diabetes. It was found that infants of mothers with risk factors of obstetric (miscarriage a history of ARI in the 12–24 weeks of gestation, poor nutrition during pregnancy, family history of diabetes types 1, 2 have a statistically significant risk of developing diabetes 1 an early age. Particular attention is paid, the peculiarities of feeding infants. It was found that the development of type 1 diabetes in children is correlated with non-standard to the age of consumption of basic nutrients (fats, proteins, carbohydrates) and violations of the principles of rationality and fat protein load.

Key words: children, risk factors, feeding, type 1 diabetes mellitus.

Поступила 30.11.15