

В.А. ПЕТЕРКОВА¹, д.м.н., профессор, Т.Е. ТАРАНУШЕНКО², д.м.н., профессор, Н.Г. КИСЕЛЁВА², к.м.н.

¹ Эндокринологический научный центр Минздрава России, Институт детской эндокринологии, Москва

² Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России

НАРУШЕНИЯ УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА У ДЕТЕЙ:

ГИПЕРГЛИКЕМИИ И САХАРНЫЙ ДИАБЕТ В ПРАКТИКЕ ПЕДИАТРА

Статья посвящена проблеме диабета в детском возрасте, приведены подробные данные заболеваемости во всем мире и в России, описаны этапы течения и первые признаки заболевания, возможности лабораторной диагностики и рекомендации по профилактике сахарного диабета в раннем возрасте.

Ключевые слова: углеводный обмен, гипергликемия, диабет 1-го типа, диагностика, профилактика.

V.A. PETERKOVA¹, MD, Prof., T.E. TARANUSHENKO, MD, Prof., N.G. KISELYOVA, PhD in Medicine

¹ Endocrinology Research Center, MoH RF, Moscow, Institute of Pediatric Endocrinology

² Krasnoyarsk State Medical University named after Prof. V.F. Voyno-Yasenetsky, MoH RF

Carbohydrate metabolism disorders in children: hyperglycemia and diabetes in pediatric practice

The article tells about the problem of diabetes in childhood and provides detailed data on morbidity across the globe and in Russia. The stages and first signs of the disease are described; the prospects for laboratory diagnostics and guidelines for the prevention of diabetes early in life are highlighted.

Keywords: carbohydrate metabolism, hyperglycemia, diabetes type 1, diagnosis, prevention.

Гипергликемия, или высокий уровень сахара (глюкозы) крови, – проблема, с которой сталкивается каждый практикующий врач.

Повышение глюкозы крови может быть обусловлено большим многообразием причин, из числа которых наибольшую долю составляют патологические состояния, связанные со сниженной продукцией инсулина или нарушением взаимодействия этого гормона с клетками-мишенями.

Этиологическая классификация нарушений углеводного обмена принята ВОЗ в 1999 г. (табл. 1).

Диабет – это группа патологических состояний, характеризующихся повышением уровня глюкозы в крови (ГК). Известно, что глюкоза является основным источником энергии для организма, а инсулин, вырабатываемый бета-клетками поджелудочной железы, обеспечивает поступление глюкозы из крови в клетки. Причинами диабета являются либо недостаточное количество инсулина, либо нечувствительность клеток к инсулину (инсулинорезистентность).

Заболеваемость СД существенно различается между различными этническими группами, внутри и между отдельными странами и континентами. Наиболее высокие показатели заболеваемости среди населения отмечены в Финляндии, где в детской популяции диабет выявляется с частотой 64 на 100 000 детей. По данным Международного общества детского и подросткового диабета (ISPAD), численность больных детей составляет 497 000 человек, что равняется 0,02% от общей численности детской популяции мира (0–14 лет) – 1,8 млрд, при этом 79 000 случаев являются вновь выявленными ежегодно. Однако эти данные о распространенности диабета являются неточными из-за отсутствия статистики по раз-

вивающимся странам [1]. В России заболеваемость также различается в зависимости от региона и этнической группы. Так, в Москве это 12,3 впервые заболевших на 100 тыс. в год [2]; показатели заболеваемости СД1 детей и подростков Красноярского края ниже значений по РФ (8,38 на 100 000) и Сибирскому федеральному округу (8,12 на 100 000) без гендерных различий; распространенность СД среди подростков в 2 раза выше по сравнению с детьми до 15 лет и составляет 100,4 на 100 000

Таблица 1. Этиологическая классификация нарушений углеводного обмена

Тип сахарного диабета	Этиология
Сахарный диабет типа 1 аутоиммунный идиопатический	Деструкция β-клеток поджелудочной железы, приводящая к абсолютной инсулиновой недостаточности
Сахарный диабет типа 2	Преимущественно инсулинорезистентность и относительная инсулиновая недостаточность или преимущественный дефект секреции и инсулинорезистентности или без нее
Другие типы	Генетические дефекты функции β-клетки Генетические дефекты в действии инсулина Болезни экзокринной части поджелудочной железы Эндокринопатии Диабет, индуцированный лекарственными или химическими препаратами Инфекции Необычные формы иммуно-опосредованного диабета Генетические синдромы с сахарным диабетом
Гестационный сахарный диабет	Возникает во время беременности

против 50,3 на 100 000 с наиболее низкими значениями в возрастной группе до 5 лет. Дебют СД1 у 46,1% пациентов приходится на возраст 7–12 лет (в 23,6% случаев у детей манифестация наступает после 12 лет и только в 10,7% у детей до 3 лет) с наибольшим числом впервые заболевших в осенне-зимний период [3].

Сахарный диабет 2-го типа встречается редко в детском возрасте и в основном у подростков при следующих обстоятельствах: избыточный вес или ожирение, возраст выше 10 лет, отягощенный семейный анамнез по диабету 2-го типа, наличие акантоза, отсутствие аутоантител к антигенам островковых клеток, повышенный С-пептид.

Моногенные и другие редкие типы диабета встречаются с небольшой частотой и могут манифестировать с периода новорожденности.

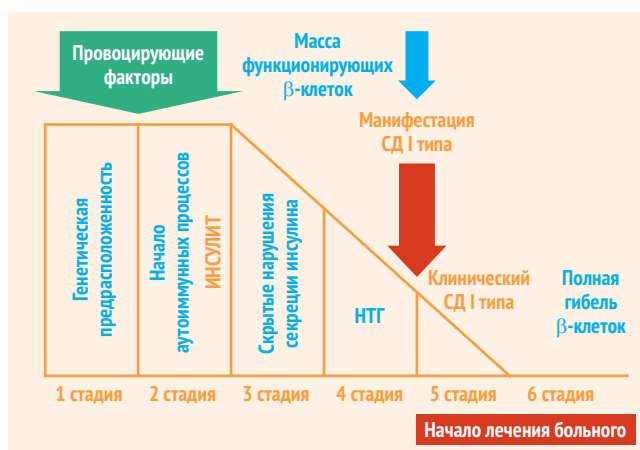
Сахарный диабет 1-го типа является наиболее распространенным вариантом диабета в детском и подростковом возрасте, относится к аутоиммунным заболеваниям, в определенной степени обусловлен генетическими и экологическими влияниями, однако вклад факторов риска в развитие заболевания окончательно не ясен. В качестве пусковых (триггерных) факторов в развитии заболевания рассматривают вирусные инфекции (врожденная краснуха, энтеровирусные инфекции), обсуждается вклад чужеродных белков в составе продуктов для детского питания (включая корнеплоды, зерновые культуры, казеин), повышенный интерес вызывает изучение взаимодействия организма с биологическими системами (микробиом, метаболом), которые могут регулировать иммунную толерантность и т.д. Не получено убедительных доказательств превентивного воздействия исключительно грудного молока в первые недели жизни, а также омега-3 жирных кислот и витамина D. Интерес вызывают работы, указывающие на вклад избыточного питания, быстрого роста и увеличения массы тела в раннем возрасте и сопутствующее снижение чувствительности к инсулину, что может способствовать ускорению развития аутоиммунного воспаления островковых клеток и прогрессированию диабета 1-го типа.

Активно изучаются генетические риски развития сахарного диабета у детей.

ГЕНЕТИЧЕСКАЯ ПРЕДРАСПОЛОЖЕННОСТЬ

Известно, что ведущий генетический вклад в предрасположенность к сахарному диабету 1-го типа вносят гены системы HLA, т.е. гены, кодирующие молекулы II класса главного комплекса гистосовместимости человека. В настоящее время известно свыше 60 HLA локусов, ассоциированных с риском развития сахарного диабета. В кавказской популяции специфические комбинации DR- и DQ-аллелей на HLA локусах, определяющих генетическую предрасположенность, могут как увеличивать, так и уменьшать риск заболевания. К самым высоким гаплотипам риска относят DRB1 * 03:01-DQA1 * 05:01-DQB1 * 02:01 и DRB1 * 04-DQA1 * 03:01-DQB1 * 03:02. Протекторными (защитными) гаплотипами от диабета 1-го типа являются DRB1 * 15:01-DQA1 * 01:02-DQB1 * 06:02, DRB1 * 14:01-DQA1 * 01:01-DQB1 * 05:03 и DRB1 * 07:01-DQA1 * 02:01-DQB1 * 03:03. Генотипирование

Рисунок 1. Стадии развития сахарного диабета 1-го типа



помогает стратифицировать риск диабета и определить группу риска с 10-кратно более высокой вероятностью развития сахарного диабета 1-го типа [1, 2].

ЭТАПЫ ТЕЧЕНИЯ САХАРНОГО ДИАБЕТА 1-ГО ТИПА

Сахарный диабет 1-го типа характеризуется этапностью течения, начиная от бессимптомных доклинических стадий с постепенным переходом к хроническому заболеванию [1, 4]. Различают (рис. 1):

- I. Аутоиммунное воспаление в поджелудочной железе (начальное и бессимптомно) при отсутствии изменений глюкозы крови.
- II. Аутоиммунное воспаление в поджелудочной железе с нарушением гликемии натощак (НГН) или нарушенной толерантностью к глюкозе (НТГ) при отсутствии клинических проявлений диабета.
- III. Аутоиммунное воспаление в поджелудочной железе при **диабетических значениях гликемии** по данным гликемии натощак (НГН) и/или нарушенная толерантность к глюкозе (НТГ) при отсутствии клинических проявлений диабета.
- IV. **Клиническая манифестация сахарного диабета.**
- V. Сахарный диабет (течение заболевания).
- VI. Сахарный диабет с осложнениями.

ДОКЛИНИЧЕСКИЙ ДИАБЕТ

Доклинический диабет (этапы I-III) с текущим аутовоспалительным процессом в островковых клетках поджелудочной железы может продолжаться от нескольких месяцев или лет, предшествуя клинической манифестации [1, 2, 4]. Результатом воспаления и деструкции β-клеток является высвобождение аутоантигенов, из которых наиболее известны следующие: препроинсулин (PPI), глутаматдекарбоксилаза (GAD), инсулинома-ассоциированный антиген 2 (I-A2) и цинковый транспортер (ZnT8).

Аутоантитела к указанным антигенам являются иммуноглобулинами класса G, относятся к маркерам текущих аутоиммунных процессов:

- anti-GAD – аутоантитела к глутаматдекарбоксилазе,

- anti-IA-2 - аутоантитела к тирозинфосфатазе (антиген IA-2 или insulinoma associated antigen),
- ICA – аутоантитела к островковым клеткам поджелудочной железы,
- IAA – аутоантитела к инсулину,
- ZnT8A – аутоантитела к белку цинка транспортера 8.

Они могут подтверждать диабет на доклинических стадиях заболевания и закономерно снижаются по мере удлинения срока от начала развития диабета 1-го типа (если в начале заболевания антитела выявляются у 70–90% обследованных, то через 1–2 года после манифестации болезни – лишь у 20%).

Большинство детей с выявленной сероконверсией к нескольким видам аутоантител подвержены риску развития диабета 1-го типа в течение ближайших 15 лет; прогрессирование заболевания происходит быстрее у детей с множественной сероконверсией на фоне генетической предрасположенности.

Доклинические стадии сахарного диабета в рутинной практике диагностируются на основании лабораторного исследования глюкозы крови и определения уровня гликированного гемоглобина крови [4–6]. Стандартной средой для определения концентрации глюкозы в крови является венозная плазма, а стандартной методикой – оксидазный метод (цельная и периферическая кровь – нестандартные биологические среды); все современные глюкометры (периферическая цельная кровь), биохимические анализаторы (венозная сыворотка) пересчитывают конечные результаты на стандартную среду).

ЛАБОРАТОРНАЯ ДИАГНОСТИКА НАРУШЕНИЙ УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА

1. Оценка гликемии натощак: глюкоза в венозной плазме натощак должна быть < 6,1 ммоль/л, глюкоза капиллярной крови < 5,6 ммоль/л; повышение указан-

ных значений при отсутствии других клинических проявлений СД и других лабораторных отклонений в гликемии расценивается как нарушенная гликемия натощак.

2. Оценка гликемии по данным стандартного теста толерантности к глюкозе (СТТГ): проводится только пациентам с уровнем гликемии натощак 5,5–6,9 ммоль/л и противопоказан при уровне гликемии ≥ 7 ммоль/л. Правила: проводится измерение у пациента уровня глюкозы крови натощак (тесту предшествует ночное голодание в течение 8–10 ч без запретов на воду; последний вечерний прием пищи должен содержать 30–50 г углеводов), затем в течение 5 мин предлагается выпить стакан теплой воды, в котором растворена глюкоза (у детей 1,75 г на кг фактической массы тела, но не более 75 г), последующие измерения проводят через каждые 30 мин для последующей оценки толерантности к глюкозе (удлинение временных интервалов не рекомендуется, т. к. может быть упущен пик гликемии).

3. Оценка углеводного обмена по уровню гликированного гемоглобина (HbA1c): в 2011 г. ВОЗ одобрила возможность использования HbA1c для диагностики СД. В качестве диагностического критерия СД выбран уровень HbA1c $\geq 6,5\%$ (48 ммоль/моль). Исследование должно быть выполнено с использованием метода определения HbA1c, сертифицированного в соответствии с National Glycohemoglobin Standardization Program (NGSP) или International Federation of Clinical Chemists (IFCC) и стандартизованного в соответствии с референсными значениями, принятыми в Diabetes Control and Complications Trial (DCCT). Нормальным считается уровень HbA1c до 6,0% (42 ммоль/моль). Крайне важным является необходимость получения двух результатов измененного анализа в разные дни. Ставить диагноз на основании одной пробы непра-

Таблица 2. Диагностические критерии сахарного диабета и других нарушений углеводного обмена

Время исследования	Концентрация глюкозы, ммоль/л или мг/дл			
	цельная кровь		плазма	
	венозная	капиллярная	венозная	капиллярная
Сахарный диабет				
Натощак	$\geq 6,1$ (>110)	$\geq 6,1$ (>110)	$\geq 7,0$ (>126)	$\geq 7,0$ (>126)
Через 2 ч после нагрузки глюкозой или оба показателя	$\geq 10,0$ (>180)	$\geq 11,1$ (>200)	$\geq 11,1$ (>200)	$\geq 12,2$ (>220)
Нарушенная толерантность к глюкозе				
Натощак (если определяется)	<6,1 (<110)	<6,1 (<110)	<7,0 (<126)	<7,0 (<126)
Через 2 ч после нагрузки глюкозой	$\geq 6,7$ (>120) и <10,0 (<180)	$\geq 7,8$ (>140) и <11,1 (<200)	$\geq 7,8$ (>140) и <11,1 (<200)	$\geq 8,9$ (>160) и <12,2 (<220)
Нарушенная гликемия натощак				
Натощак (если определяется)	$\geq 5,6$ (>100) и <6,1 (<110)	$\geq 5,6$ (>100) и <6,1 (<110)	$\geq 6,1$ (>110) и <7,0 (<126)	$\geq 6,1$ (>110) и <7,0 (<126)
Через 2 ч (если определяется)	<6,7 (<120)	<7,8 (<140)	<7,8 (140)	<8,9 (160)

вильно. В случае отсутствия симптомов острой метаболической декомпенсации диагноз должен быть поставлен на основании двух показателей, находящихся в диабетическом диапазоне (например, дважды определенный HbA1c или однократное определение HbA1c + однократное определение уровня глюкозы). Исключением является ситуация, при которой разные тесты (глюкоза и HbA1c) получены одновременно и оба совпадают. Это свидетельствует о наличии СД и исключает необходимость повторного диагностического исследования в другой день [1, 6].

4. В качестве диагностического маркера или методики динамического контроля не рекомендуется использовать исследование уровня глюкозы в моче (табл. 2).

НАРУШЕНИЯ УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА

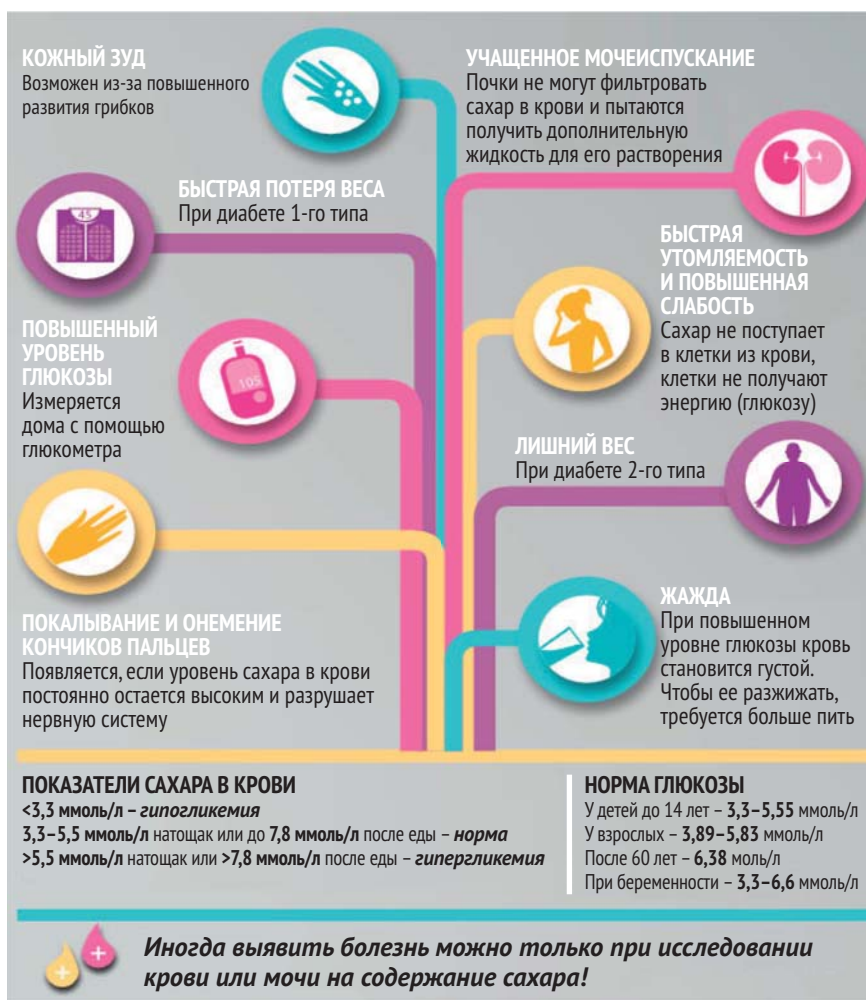
- I. **Нарушенная гликемия натощак (НГН)** – это состояние, при котором концентрация глюкозы в крови (или плазме) натощак выше нормального уровня, но ниже порогового уровня, являющегося диагностическим критерием диабета (концентрация глюкозы в плазме натощак выше 6,1 ммоль/л и ниже 7 ммоль/л).

- II. **Нарушенная (сниженная) толерантность к глюкозе (НТГ)** – это состояние, при котором концентрация глюкозы в крови (или плазме) через 2 ч после приема пероральной нагрузки глюкозой выше нормального уровня, но ниже порогового уровня, являющегося диагностическим критерием диабета (глюкозы в плазме через 2 ч после приема внутрь глюкозы выше 7,8 ммоль/л, но ниже 11,1 ммоль/л).

III. Сахарный диабет – критерии диагноза:

1. HbA1c $\geq 6,5\%$ (тест должен быть выполнен в лаборатории, с использованием достоверного и стандартизованного метода).
2. Гликемия натощак $\geq 7,0$ ммоль/л (предшествующее воздержание от приема пищи на протяжении не менее 8 ч).
3. Глюкоза плазмы крови через 2 ч после проведения стандартного теста толерантности к глюкозе $\geq 11,1$ ммоль/л (тест должен быть выполнен по методике ВОЗ).
4. Глюкоза плазмы крови $\geq 11,1$ ммоль/л (выявлена случайно) при наличии классических симптомов гипергликемии (табл. 2).

Рисунок 2. Первые признаки сахарного диабета



МАНИФЕСТАЦИЯ САХАРНОГО ДИАБЕТА

В типичных случаях у детей и молодых людей сахарный диабет 1-го типа дебютирует яркой клинической картиной, которая развивается на протяжении нескольких недель или месяцев (рис. 2). Характерные симптомы сахарного диабета, связанные с гипергликемией, – это полидипсия, полиурия, похудание. Наряду с этим, у пациентов отмечается выраженная мышечная слабость, снижение работоспособности, сонливость. В начале заболевания может отмечаться повышение аппетита, которое сменяется анорексией по мере развития кетоацидоза.

Диабетический кетоацидоз – острое осложнение сахарного диабета, самая частая причина смерти детей при этом заболевании [2, 7].

Причины:

- I. У больных с впервые выявленным инсулинозависимым сахарным диабетом при отсутствии своевременной диагностики и лечения.
- II. У больных с диагностированным сахарным диабетом в следующих ситуациях:
 - 1) неадекватная терапия (недостаточные дозы инсулина),

- 2) нарушение режима инсулинотерапии (пропуск инъекций, просроченный препарат инсулина),
- 3) повышение потребности в инсулине у больных с инсулинозависимым сахарным диабетом.

Основные проявления: запах ацетона изо рта, тошнота, рвота, нередко боли в животе, тяжелое обезвоживание, прогрессирующее нарушение сознания вплоть до комы.

ПРОФИЛАКТИКА САХАРНОГО ДИАБЕТА

1. Первичная профилактика:

- ограничение клейковины злаков у детей до 12-месячного возраста в группы риска детей не доказали эффективности этих диетических рекомендаций;

- назначение детской смеси молочной, свободной от бычьего инсулина, снижает суммарную частоту островковых аутоантител в возрасте 3 лет у детей с генетическим риском сахарного диабета 1-го типа (отношение шансов 0,23);

- назначение детской молочной смеси на основе казеинового гидролизата в младенчестве позволяет вдвое сократить риск появления одного или нескольких островковых аутоантител (отношение рисков 0,51), исследование будет продолжено;

- добавление омега-3 жирных кислот на поздних сроках беременности и первичное вмешательство с оральной формой инсулина для профилактики сахарного диабета 1-го типа у детей раннего возраста с высоким генетическим риском развития диабета (Pre-Point) не доказало профилактическую эффективность.

2. Вторичная профилактика (изучение способов профилактики после начала аутоиммунного воспаления до клинической манифестации):

- исследование ENDIT (European Nicotinamide Diabetes Intervention Trial): никотинамид не сдерживает и не предотвращает развитие диабета типа 1 в группах высокого риска;

- исследование DPT (National Institute of Health Diabetes Prevention Trials): низкая доза подкожного инсулина, а также оральная инсулинотерапия не предотвращает возникновение диабета в группах высокого и промежуточного риска, но в ретроспективном анализе терапия пероральным инсулином при повышенных титрах аутоантител сдерживала прогрессирование диабета;

- исследования средств профилактики направлены на изучение антиCD3-моноклональных антител (Teplizumab), а также CTLA-4 Ig (Abatacept), который модулирует иммунные влияния и предотвращает полную активацию Т-клеток для профилактики диабета у родственников с повышенным риском развития диабета 1-го типа.

Иммунomodулирующая терапия, направленная на предупреждение и лечение сахарного диабета, включает не только Teplizumab и Abatacept; апробируется применение моноклональных антител анти-CD20, ритуксимаба, направленное на возможность отсрочить потерю функции β-клеток в начале диабета, в т. ч. у детей и подростков. Комбинированная иммунотерапия с помощью трансплантации стволовых клеток имела наибольший успех в восстановлении функции β-клеток в краткосрочной перспективе. Тем не менее, поскольку при этом существуют

значительные риски, осуществляется поиск мер, направленных на разработку эффективной комбинированной терапии с более низкими рисками терапевтических осложнений (например, антимитохондриальный иммуноглобулин, гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор и др.).

Противовоспалительные агенты и агонисты глюкагоноподобного пептида GLP-1-агонисты, которые стимулируют восстановление и регенерацию β-клеток, а также комбинированная терапия с применением витамина D и этанерцепта изучаются в плане управления диабетом.

Однако в настоящее время нет доказательных исследований, свидетельствующих о восстановлении функции β-клеток в течение длительного периода времени, и нет убедительных результатов, доказавших возможность предотвратить или отсрочить клинические проявления сахарного диабета 1-го типа [1].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

- Катмнез групп высокого риска показывает, что диагностика диабета 1-го типа возможна до появления симптомов (III стадия СД), что позволяет снизить риск диабетического кетоацидоза, иметь более предсказуемую манифестацию, избежать тяжелого эксикоза и других критических состояний вплоть до летального исхода.

- Подтверждение диагноза *диабет* основано на изменении содержания глюкозы в крови; наличие у ребенка симптомов диабета является основанием для немедленного направления в специализированное отделение для своевременной диагностики и лечения.

- При подтвержденном диагнозе диабета – строгий контроль уровня глюкозы в крови, в домашних условиях необходим самоконтроль с использованием современных глюкометров.

- Тяжелый кетоацидоз при отсутствии лечения приводит к летальному исходу.

- Начало инсулинотерапии следует рассматривать при HbA1c > 6,5%.

- Способы предупредить развитие сахарного диабета продолжают изучаться.



ЛИТЕРАТУРА

1. International society for pediatric and adolescent diabetes (ISPAD) Clinical Practice Consensus Guidelines, 2014.
2. Сахарный диабет у детей и подростков. Руководство. Под ред. Дедова И.И., Петерковой В.А., Кураевой Т.Л. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. 272 с.
3. Таранушенко Т.Е., Панфилова В.Н. Клинико-эпидемиологические аспекты сахарного диабета у детей и подростков Красноярского края. *Российский педиатрический журнал*, 2013, 3: 27-29.
4. Рекомендации по диабету, предиабету и сердечно-сосудистым заболеваниям. EASD/ESC. *Российский кардиологический журнал*, 2014, 3(107).
5. Федеральные клинические рекомендации (протоколы) по ведению детей с эндокринными заболеваниями. Под ред. И.И. Дедова и В.А. Петерковой. М.: Практика, 2014. 442 с.
6. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой. Изд. 7 доп. М., 2015. 112 с.
7. Дедов И.И., Петеркова В.А., Карпушкина А.В. Программа помощи детям с эндокринными заболеваниями «Альфа-Эндо». *Проблемы эндокринологии*, 2015, 2: 50-54.