

Сведения об авторах:

Гнусав Сергей Федорович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой педиатрии;
тел.: 89051257677; e-mail: sfgch@mail.ru

Копонко Наталья Николаевна, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры; e-mail: dysplasia@mail.ru

© Коллектив авторов, 2016
УДК 616.379-008.64-053.2
DOI – <http://dx.doi.org/10.14300/mnnc.2016.11053>
ISSN 2073-8137

ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ САХАРНОГО ДИАБЕТА 1 ТИПА У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ НА ФОНЕ ДИСПЛАЗИИ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ

И. Л. Алимova, Н. Б. Пашинская, Т. А. Плескачевская

Смоленский государственный медицинский университет, Россия

PECULIARITIES OF DIABETES MELLITUS TYPE 1 IN CHILDREN AND ADOLESCENTS AGAINST THE BACKGROUND OF CONNECTIVE TISSUE DYSPLASIA

Alimova I. L., Pashinskaja N. B., Pleskachevskaja T. A.

Smolensk State Medical University, Russia

Изучены особенности течения сахарного диабета 1 типа у 60 детей и подростков на фоне дисплазии соединительной ткани. Установлено, что у пациентов с дисплазией соединительной ткани диабетическая нейропатия и нефропатия формируются в более ранние сроки от начала заболевания и имеют более тяжелое течение. Таким образом, дети и подростки с дисплазией соединительной ткани относятся в группу риска по развитию осложнений сахарного диабета 1 типа.

Ключевые слова: сахарный диабет, дети, дисплазии соединительной ткани

Aim of the investigation was to study the peculiarities of diabetes mellitus type 1 in children and adolescents against the background of connective tissue dysplasia. Diabetic neuropathy and nephropathy developed at an earlier stage of the disease and have severe course in patients with diabetes mellitus and connective tissue dysplasia. Children and adolescents with connective tissue dysplasia thereby refer to the risk group for diabetes mellitus type 1 complications.

Key words: diabetes mellitus, children, complications, connective tissue dysplasia, diagnosis

Сахарный диабет представляет собой важную медико-социальную проблему, что обусловлено его высокой распространенностью, сохраняющейся тенденцией к росту заболеваемости, хроническим течением, высокой инвалидизацией больных в связи с развитием специфических осложнений [5, 11, 12]. Формирование осложнений сахарного диабета начинается в детском возрасте и является результатом совокупного воздействия целого ряда взаимосвязанных факторов. Гипергликемия как инициирующий фактор приводит к каскаду метаболических и гемодинамических нарушений, которые, в том числе, затрагивают обмен макромолекул соединительной ткани, прежде всего коллагена. Повышенный синтез коллагена (и фибрина) вызывает утолщение базальной мембраны, в первую очередь мелких сосудов и капилляров (сосудов сетчатки, капилляров почечных клубочков, vasa nervorum), что является морфологической основой развития диабетических сосудистых осложнений [3].

Единичные клинические работы посвящены метаболизму коллагена на разных этапах развития осложнений у взрослых пациентов с сахарным диабетом [1, 2]. При диабетической нефропатии доказательством повышенного синтеза коллагена уже на начальных стадиях поражения почек является повышение экскреции с мочой коллагена IV типа, пептидносвязанного гидроксипролина и относительной активности коллагенолитических ферментов сыворотки крови [1]. Полученные данные свидетельствуют о значительной интенсификации обмена коллагена у больных сахарным диабетом 1 типа и позволяют предположить вклад этих нарушений в развитие не только нефропатии, но и других осложнений.

На сегодняшний день многие вопросы, касающиеся диагностики и лечения диабетических осложнений у детей и подростков, остаются окончательно не решенными. Среди них – выделение пациентов группы риска для целенаправленного начала скрининга диабетических осложнений.

Цель работы: изучить особенности течения сахарного диабета 1 типа у детей и подростков на фоне дисплазии соединительной ткани.

Материал и методы. Обследовано 60 больных сахарным диабетом 1 типа, из них 35 детей в возрасте 7–14 лет и 25 подростков в возрасте 15–17 лет. Работа выполнялась в два этапа. На 1-м этапе проводилась диагностика дисплазии соединительной ткани с выделением диспластических фенотипов [7], основанная на результатах клинического осмотра, консультаций ортопеда, окулиста, невролога, данных инструментальных методов исследования (УЗИ органов брюшной полости, ЭхоКГ, суточная рН-метрия). На 2-м этапе изучались особенности течения сахарного диабета на фоне дисплазии соединительной ткани, частота и тяжесть диабетических осложнений (нефропатии, нейропатии, ретинопатии, липодистрофии), которые диагностировались согласно требованиям клинических рекомендаций [9]. В соответствии с результатами 1-го этапа обследования пациенты были распределены на две группы: 1 группа (основная) – 34 пациента с дисплазией соединительной ткани (6 и более малых внешних и/или висцеральных проявлений с вовлечением 3 и более различных органов из разных систем), 2 группа (группа сравнения) – 26 пациентов, не имеющих диагностически значимых проявлений

дисплазии соединительной ткани. Обследованные группы больных статистически значимо между собой не различались по возрасту, полу, суточной дозе инсулина, уровню гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) и длительности заболевания.

Статистическая обработка полученных данных выполнена с применением пакета прикладной программы «Statistica 8» (StatSoft Inc., версия 8.0, США). Анализ проводился с помощью набора непараметрических процедур. Для подсчёта уровня значимости бинарных показателей использовался метод χ^2 Пирсона с поправкой Yates и точный критерий Фишера. Для сравнения двух величин использовался метод Манна – Уитни. Критический уровень значимости (р) принимали меньше 0,05. Результаты представлены в виде медианы, 25 и 75 перцентилей (Me [25–75]).

Результаты и обсуждение. Среди фенотипических признаков дисплазии соединительной ткани наиболее часто у больных сахарным диабетом встречались сколиоз (70 %), плоскостопие (60 %), видимая венозная сеть (40 %), «натоптыши» на тыльной поверхности стоп (33,3 %). Последние 2 признака статистически значимо доминировали у подростков (табл. 1).

Таблица 1

Частота встречаемости фенотипических признаков системного вовлечения соединительной ткани у больных сахарным диабетом 1 типа

Фенотипические признаки	Пациенты (абс., %)	Р между детьми и подростками
Сколиоз: всего дети 7–14 лет подростки 15–17 лет	42 (70 %) 22 (62,9 %) 20 (80 %)	>0,05
Плоскостопие: всего дети 7–14 лет подростки 15–17 лет	36 (60 %) 19 (54,3 %) 17 (68 %)	>0,05
Видимая венозная сеть: всего дети 7–14 лет подростки 15–17 лет	24 (40 %) 8 (22,3 %) 16 (64 %)	0,0013
«Натоптыши» на тыльной поверхности стоп: всего дети 7–14 лет подростки 15–17 лет	20 (33,3 %) 6 (17,1 %) 14 (56 %)	0,0016
Носовые кровотечения: всего дети 7–14 лет подростки 15–17 лет	11 (18,3 %) 7 (20 %) 4 (16 %)	>0,05
Аномалии прорезывания зубов: всего дети 7–14 лет подростки 15–17 лет	10 (16,7 %) 7 (20 %) 3 (15 %)	>0,05
Атрофические стрии: всего дети 7–14 лет подростки 15–17 лет	9 (15 %) 5 (14,3 %) 4 (16 %)	>0,05
Пяточно-вальгусная косолапость: всего дети 7–14 лет подростки 15–17 лет	9 (15 %) 6 (17,1 %) 3 (12 %)	>0,05
Мышечная гипотония: всего дети 7–14 лет подростки 15–17 лет	8 (13,3 %) 5 (14,3 %) 3 (12 %)	>0,05
Келоидные рубцы: всего дети 7–14 лет подростки 15–17 лет	7 (11,7 %) 2 (5,7 %) 5 (20 %)	>0,05
Гиперпигментация кожи над остистыми отростками позвонков: всего дети 7–14 лет подростки 15–17 лет	3 (5 %) 2 (5,7 %) 1 (4 %)	>0,05
Грыжа пупочная: всего дети 7–14 лет подростки 15–17 лет	2 (3,3 %) 1 (2,9 %) 1 (4 %)	>0,05
Воронкообразная деформация грудной клетки: всего дети 7–14 лет подростки 15–17 лет	1 (1,7 %) – 1 (4 %)	>0,05
Кифоз: дети 7–14 лет подростки 15–17 лет	1 (1,7 %) – 1 (4 %)	>0,05

Следует отметить, что ни один обследуемый пациент не набрал диагностически значимого количества баллов (≥ 12 баллов) при оценке только внешних признаков системного вовлечения соединительной ткани.

При углубленном клинико-инструментальном обследовании у 34 пациентов (57 %) имелись висцеральные проявления дисплазии соединительной ткани с вовлечением трех и более органов в разных системах. Наиболее часто встречались различные типы пролапса митрального клапана (95 % пациентов), гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (патологический кислый гатроэзофагеальный рефлюкс) (50 %), патология зрения (33,3 %) (табл. 2). Рефлюксная болезнь и патология органов зрения достоверно чаще диагностировались у пациентов подросткового возраста.

Таблица 2

Частота встречаемости висцеральных признаков системного вовлечения соединительной ткани у больных сахарным диабетом 1 типа

Висцеральные признаки	Пациенты (абс., %)	P между детьми и подростками
Пролапс митрального клапана, все типы дети 7–14 лет подростки 15–17 лет	57 (95 %) 33 (94,3 %) 24 (96 %)	$>0,05$
Рефлюксная болезнь дети 7–14 лет подростки 15–17 лет	30 (50 %) 11 (31,4 %) 19 (76 %)	0,0007
Другие малые аномалии сердца дети 7–14 лет подростки 15–17 лет	26 (43,3 %) 13 (37,1 %) 13 (52 %)	$>0,05$
Патология органов зрения дети 7–14 лет подростки 15–17 лет	20 (33,3 %) 7 (20 %) 13 (52 %)	0,0095
Дисфункция желчного пузыря на фоне аномалии развития дети 7–14 лет подростки 15–17 лет	6 (11,8 %) 4 (11,4 %) 2 (8 %)	$>0,05$
Ювенильный остеохондроз дети 7–14 лет подростки 15–17 лет	1 (1,7 %) 1 (2,9 %) -	$>0,05$

При комплексной оценке внешних и висцеральных признаков все пациенты относились к легкой степени дисплазии соединительной ткани. Однако у подростков сумма баллов (18,4 [15,2–19,5]) была выше по сравнению с детьми (13,2 [9,5–14,9], $p=0,047$).

Дисплазии соединительной ткани в детском возрасте проявляются преимущественно тремя основными фенотипами: марфаноподобным, элерсоподобным и неклассифицируемым. В структуре диспластических фенотипов у больных сахарным диабетом доминировал неклассифицируемый фенотип (17 больных, 50,0 %), элерсоподобный фенотип был выявлен у 15 пациентов (44,1 %), марфаноподобный фенотип – у 2 (5,9 %).

Прогноз сахарного диабета во многом зависит от формирования специфических осложнений, приводящих к инвалидизации пациентов и преждевременной смертности.

Частота встречаемости диабетических осложнений (липодистрофии, нейропатии и нефропатии) оказалась высокой как у пациентов основной группы, так

и группы сравнения ($p>0,05$), за исключением ретинопатии и катаракты, которые были диагностированы только у 4 больных с дисплазией соединительной ткани ($p=0,070$) (табл. 3). Выявленные особенности можно объяснить тем, что данное исследование проводилось на базе областной детской клинической больницы, куда госпитализируются тяжелые пациенты с наличием осложнений. Низкая выявляемость ретинопатии, возможно, связана с недостаточными возможностями офтальмологического кабинета по профилю «детская эндокринология» и субъективными факторами [8].

При длительности сахарного диабета до 5 лет нефропатия и нейропатия у пациентов основной группы диагностировались чаще, чем у пациентов группы сравнения (табл. 3). При длительности сахарного диабета более 5 лет различия между группами в частоте формирования осложнений отсутствовали. Кроме того, у пациентов основной группы диабетическая нефропатия и нейропатия регистрировались практически с одинаковой частотой ($p>0,05$) вне зависимости от длительности заболевания. У пациентов группы сравнения диабетические осложнения достоверно чаще диагностировались при длительности заболевания более 5 лет.

Таблица 3

Особенности течения сахарного диабета, осложнения в зависимости от наличия дисплазии соединительной ткани

Осложнения сахарного диабета	Основная группа n=34	Группа сравнения n=26	P между группами
Липодистрофии	26 (76,5 %)	22 (84,6 %)	$>0,05$
Длительность диабета <5 лет	7 (20,6 %)	4 (15,4 %)	$>0,05$
Длительность диабета > 5 лет	19 (55,8 %)*	18 (69,2 %)*	$>0,05$
Нефропатия	15 (44,1 %)	11 (42,3 %)	$>0,05$
Длительность диабета <5 лет	6 (17,6 %)	1 (3,8 %)	0,098
Длительность диабета > 5 лет	9 (26,5 %)	10 (38,5 %)*	$>0,05$
Полинейропатия	29 (85,3 %)	19 (73,1 %)	$>0,05$
Длительность диабета <5 лет	11 (32,4 %)	3 (11,5 %)	0,058
Длительность диабета > 5 лет	18 (52,9 %)	16 (61,5 %)*	$>0,05$
Ретинопатия, катаракта	4 (11,8 %)	-	0,070
Длительность диабета <5 лет	1 (25 %)		
Длительность диабета > 5 лет	3 (75 %)		

* Статистически значимые различия в группах с различной длительностью сахарного диабета.

У пациентов основной группы в структуре диабетической нейропатии преобладала 2-я стадия осложнения (клиническая) (64,7 %), характеризующаяся наличием жалоб, изменений показателей стимуляционной электронной миографии и объективной неврологической симптоматики в виде нарушений чувствительности (вибрационной и/или тактильной и/или температурной и/или болевой) и снижения рефлексов на нижних конечностях [3, 4]. У пациентов группы сравнения нейропатия чаще (69,3 %) диагностировалась в доклинической (первой) стадии и характеризовалась отсутствием жалоб при наличии электронной миографических нарушений и/или снижения преимущественно вибрационной чувствительности и рефлексов на нижних конечностях, при этом

2-я стадия отмечалась только у 8 (30,7 %) пациентов этой группы ($p=0,019$).

При анализе стадий диабетической нефропатии: микроальбуминурии, протеинурии, хронической почечной недостаточности в нашем исследовании микроальбуминурическая стадия встречалась с одинаковой частотой у пациентов сравниваемых групп (по 11 больных каждой группы: 32,4 и 42,3 % соответственно), а стадия протеинурии зарегистрирована только у 4 пациентов основной группы ($p=0,070$) [3, 4].

При оценке частоты встречаемости диабетических осложнений в зависимости от диспластических фенотипов различий не выявлено.

Полученные результаты, с одной стороны, не позволяют сделать однозначных выводов, а с другой – подчеркивают целесообразность продолжения подобных исследований у детей. Во взрослой диабетологии у больных сахарным диабетом 1 типа получены данные, свидетельствующие о нарастании экскреции коллагена IV типа по мере увеличения выраженности диабетической нефропатии, уровень которого коррелирует с отношением альбумин/креатинин мочи, показателями креатинина и мочевины крови, параметрами систолического и диастолического артериального давления. Биопсия почек и исследование депозитов коллагена IV типа с помощью иммуногистохимического метода показало, что паци-

енты с избыточной аккумуляцией коллагена IV типа в почечных клубочках имели достоверно более высокие показатели коллагена IV типа в моче. Рекомендовано использовать определение экскреции коллагена IV типа для раннего выявления фиброза почек у больных сахарным диабетом 1 типа и проведения превентивных мероприятий [1]. Работы, посвященные данной проблеме у детей, отсутствуют, однако имеются публикации, свидетельствующие о повышенной экскреции гидроксипролина, гликозаминогликанов и других метаболитов у детей с дисплазией соединительной ткани и сопутствующей патологией различных органов и систем [6, 7]. Учитывая ограниченные возможности определения лабораторных маркеров синтеза и распада гликогена в рутинной клинической практике, представляет интерес поиск других доступных диагностических маркеров формирования поражения органов и систем у детей и подростков с сахарным диабетом 1 типа.

Заключение. У пациентов с дисплазией соединительной ткани диабетическая нефропатия и нефропатия формируются в более ранние сроки от начала заболевания, чем у больных без дисплазии, и имеют более тяжелое течение, что позволяет рассматривать данный контингент детей и подростков в качестве группы риска по развитию осложнений сахарного диабета 1 типа.

Литература

1. Бондарь, И. А. Мочевая экскреция коллагена 4 типа – ранний маркер фиброзирования почек при сахарном диабете / И. А. Бондарь, В. В. Климонтов, Е. М. Парфентьева [и др.] // Сахарный диабет. – 2011. – № 4. – С. 29–31.
2. Бондарь, И. А. Цистатин С и коллаген 4 типа в диагностике хронической болезни почек у больных с сахарным диабетом 2 типа / И. А. Бондарь, Н. В. Еременко, Н. Е. Мякина, О. Н. Фазуллина // Сахарный диабет. – 2015. – № 1. – С. 87–93.
3. Дедов, И. И. Сахарный диабет: острые и хронические осложнения / под ред. И. И. Дедова, М. В. Шестаковой. – М.: Медицинское информационное агентство, 2012. – 480 с.
4. Дедов, И. И. Клинические рекомендации. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом / под ред. И. И. Дедова, М. В. Шестаковой // Сахарный диабет. – 2015. – № 1 (Прил., 7-й выпуск). – 112 с.
5. Дедов, И. И. Государственный регистр сахарного диабета в Российской Федерации: статус 2014 г. и перспективы развития / И. И. Дедов, М. В. Шестакова, О. К. Викулова // Сахарный диабет. – 2015. – Т. 18, № 3. – С. 5–23.

References

1. Bondar' I. A., Klimontov V. V., Parfent'eva E. M., Romanov V. V., Nadeev A. P. *Saharnyj diabet. – Diabetes mellitus.* 2011;4:29-31.
2. Bondar' I. A., Eremenko N. V., Mjakina N. E., Fazullina O. N. *Saharnyj diabet. – Diabetes mellitus.* 2015;1:87-93.
3. Dedov I. I., Shestakova M. V. *Saharnyj diabet: ostrye i hronicheskie oslozhnenija.* M.: «Medicinskoe informacionnoe agenstvo»; 2012. 480 p.
4. Dedov I. I., Shestakova M. V. *Saharnyj diabet. – Diabetes mellitus.* 2015;1:112.
5. Dedov I. I., Shestakova M. V., Vikulova O. K. *Saharnyj diabet. – Diabetes mellitus.* 2015;18(3):5-23.
6. Kadurina T. I., Gorbunova V. N. *Displazija soedinitel'noj tkani.* Sankt-Peterburg: «Jelbi»; 2009. 704 p.
7. *Nasledstvennye i mnogofaktornye narushenija soedinitel'noj tkani u detej.* Algoritmy diagnostiki. Taktika

6. Кадурина, Т. И. Дисплазия соединительной ткани / Т. И. Кадурина, В. Н. Горбунова. – Санкт-Петербург: «Элби», 2009. – 704 с.
7. *Наследственные и многофакторные нарушения соединительной ткани у детей.* Алгоритмы диагностики. Тактика ведения. Проект российских рекомендаций разработан комитетом экспертов педиатрической группы «Дисплазия соединительной ткани» при Российском научном обществе терапевтов // Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2015. – Т. 10, № 1. – С. 5–35.
8. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 12 ноября 2012 г. № 908н (в ред. приказа Министерства здравоохранения РФ от 25.03.2014 № 132н) «Об утверждении порядка оказания медицинской помощи по профилю «детская эндокринология».
9. Федеральные клинические рекомендации (протоколы) по диагностике и лечению сахарного диабета у детей и подростков / под ред. И. И. Дедова и В. А. Петерковой. – М.: Практика, 2014. – С. 7–40.
10. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2014 Compendium // *Pediatric Diabetes.* – 2014. – Vol. 15, № 20. – P. 1–290. doi: 10.1111/pedi.12180
11. *Standards of Medical Care in Diabetes 2015.* – *Diabetes Care.* – 2015. – Vol. 38, № 1. – P. 1–93.

vedenija. *Medicinskij vestnik Severnogo Kavkaza. – Medical News of North Caucasus.* 2015;10(1):5-35.

8. *Prikaz Ministerstva zdavoohranenija Rossijskoj Federacii ot 12 nojabrja 2012 g. № 908n (v red. prikaza Ministerstva zdavoohranenija RF ot 25.03.2014 № 132n) «Ob utverzhdenii porjadka okazanija medicinskoj pomoshhi po profilju «detskaja jendokrinologija».*
9. *Dedov I. I., Peterkova V. A. Federal'nye klinicheskie rekomendacii (protokoly) po diagnostike i lecheniju saharnogo diabeta u detej i podrostkov.* M.: «Praktika»; 2014. P. 7-40.
10. *ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2014 Compendium. Pediatric Diabetes.* 2014;20(15):1-290. doi: 10.1111/pedi.12180
11. *Standards of Medical Care in Diabetes 2015. Diabetes Care* 2015;38(1):1-93.

Сведения об авторах:

Алимова Ирина Леонидовна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой госпитальной педиатрии с курсом неонатологии; тел.: 89101128335; e-mail: iri-alimova@yandex.ru

Пашинская Наталья Борисовна, кандидат медицинских наук, доцент; тел.: 89101146302

Плескачевская Татьяна Александровна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры; тел.: 89107677630