

УДК 616.379-008.64-053.2 (470.53)

DOI: 10.17816/pmj36657-63

ОЦЕНКА СТЕПЕНИ КОМПЕНСАЦИИ САХАРНОГО ДИАБЕТА 1-ГО ТИПА У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ В ПЕРМСКОМ КРАЕ

О.М. Худорожкова^{1,2*}, Е.Н. Смирнова²

¹Краевая детская клиническая больница, г. Пермь,

²Пермский государственный медицинский университет им. академика Е.А. Вагнера Минздрава России, Россия

ASSESSMENT OF TYPE I DIABETES MELLITUS COMPENSATION DEGREE IN CHILDREN AND ADOLESCENTS OF PERM KRAI

О.М. Khudorozhkova^{1,2*}, Е.Н. Smirnova²

¹Regional Children's Clinical Hospital, Perm,

²E.A. Vagner Perm State Medical University, Russian Federation

Цель. Проведена оценка зависимости состояния углеводного обмена у детей и подростков с сахарным диабетом 1-го типа (СД 1) в Пермском крае от возраста, длительности заболевания, способа введения инсулина (режим множественных инъекций инсулина или помповая инсулинотерапия), наличия осложнений.

Материалы и методы. Проведено обследование 451 пациента детского и подросткового возраста, жителей Пермского края, госпитализированных по поводу СД 1 в течение 2016–2017 гг. в эндокринологическое отделение ГБУЗ ПК «Краевая детская клиническая больница». У них определены уровень гликированного гемоглобина (HbA1c), суточная потребность в инсулине, наличие и характер осложнений.

Результаты. Состояние декомпенсации чаще связано с длительностью заболевания более 5 лет, подростковым возрастом. Выявлена обратная связь уровня физического развития с длительностью заболевания и количеством хронических осложнений. Время развития хронических осложнений СД 1 зависит от возраста, пола пациентов и компенсации заболевания.

Выводы. Степень компенсации заболевания выше при использовании помповой инсулинотерапии или режима многократных инъекций ультракороткими аналогами инсулина в сочетании базальными аналогами.

Ключевые слова. Сахарный диабет 1-го типа, дети, компенсация, гликированный гемоглобин, осложнения.

Aim. To assess the dependence of carbohydrate metabolism state in children and adolescents with type I diabetes mellitus (DM) in Perm Krai on patients' age, disease duration, way of insulin administration (regimen of multiple insulin injections or insulin pump therapy), complications available.

Materials and methods. The study enclosed 451 children and adolescents, living in Perm Krai, who were hospitalized for type 1 DM to Endocrine Unit of Regional Children's Clinical Hospital during 2016-2017.

© Худорожкова О.М., Смирнова Е.Н., 2019

тел. +7 (342) 221 88 58

e-mail: olga.hudorozhkova@bk.ru

[Худорожкова О.М. (*контактное лицо) – детский эндокринолог, соискатель; Смирнова Е.Н. – доктор медицинских услуг, профессор, заведующий кафедрой эндокринологии и клинической фармакологии].

Glycated hemoglobin level (HbA1c), daily insulin requirement, availability and character of complications were assessed in these patients.

Conclusions. The state of decompensation more often is connected with the disease duration for more than 5 years and adolescent age. There was detected a feedback between the physical development level and the duration of disease and number of chronic complications. The period of development of type 1 DM chronic complications depends on patient's age, sex and compensation of disease. The degree of compensation of the disease is higher when using insulin pump therapy or regimen of multiple injections of ultrashort analogs of insulin in combination with basal analogs.

Key words. Type 1 diabetes mellitus, compensation, glycated hemoglobin, complications.

ВВЕДЕНИЕ

Проводимые в мире в течение двух последних десятилетий эпидемиологические исследования указывают на увеличение частоты сахарного диабета 1-го типа (СД 1) у детей и подростков. Численность детей с СД 1 в мире увеличилась от 395 тыс. в 2000 г. до 586 тыс. в 2017 [1, 7]. По данным Регистра сахарного диабета, в Пермском крае также отмечается рост заболеваемости СД 1 у детей: в течение 15 лет (2002–2017) их количество увеличилось с 253 до 540 человек.

Современные стандарты терапии СД 1 у детей и подростков отражают необходимость поддержания контроля гликемии, как можно более близкой к нормальным показателям. Использование генно-инженерных инсулинов и их аналогов, интенсифицированной схемы инсулинотерапии, применение помповой инсулинотерапии, регулярное проведение самоконтроля, возможность совершенствовать свои знания в условиях школы больных диабетом являются залогом хорошей компенсации заболевания и, как следствие, уменьшения риска возникновения осложнений в будущем.

Цель исследования – оценить зависимость состояния углеводного обмена от возраста пациентов, длительности заболевания, способа введения инсулина (режим множе-

ственных инъекций инсулина или помповая инсулинотерапия), наличия осложнений у детей и подростков с СД 1 Пермского края.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучена 451 история болезни детей (из них 222 мальчика), жителей Пермского края, госпитализированных по поводу СД 1 в Краевую детскую клиническую больницу г. Перми за 2016–2017 гг. Определялся уровень гликированного гемоглобина (HbA1c), оценивались суточная потребность в инсулине, наличие и характер осложнений, антропометрические характеристики. Возраст обследованных детей колебался от 2 до 17 лет, средняя длительность заболевания составила $3,2 \pm 2,9$ г. (от 9 месяцев до 14 лет).

Анализ проведен по ряду параметров: длительности СД 1, уровню компенсации заболевания, способу инсулинотерапии.

В зависимости от длительности заболевания получено четыре группы: 1-я группа – 47 детей с длительностью заболевания от 6 месяцев до 1 года, 2-я группа – 324 ребенка с длительностью заболевания от 1 года до 5 лет, 3-я группа – 62 ребенка – от 6 до 10 лет, 4-я группа – 18 человек, продолжительность болезни более 10 лет.

Согласно последним рекомендациям ISPAD, за компенсацию принимали значение $HbA1c \leq 7,5$ %, субкомпенсацию считали при

HbA1c 7,6–9,0 % и декомпенсацию – при HbA1c > 9 % [1].

По способу инсулинотерапии деление было следующим: группа множественных инъекций инсулина (МИ) включала 357 детей, принимающих инсулин в режиме базис-болюсной терапии, и группа помповой инсулинотерапии (ПИТ) – 94 ребенка (20,8 %), использующих помповую терапию аналогами инсулина ультракороткого действия Lispro и Aspart от 6 месяцев до 6 лет. На момент обследования в качестве базального инсулина использовались аналоги инсулина Detemir (77,6 %) и Glargin (22,4 %), в качестве болюсного инсулина 16,5 % применяли препараты короткого действия (Actrapid – 27 человек, Humulin Regular – 38 человек) и 83,5 % – аналоги ультракороткого действия (Aspart – 72 человека и Lispro – 226 детей).

Статистическая обработка проведена с помощью Microsoft Excel 10.0 для Windows 10. Все данные в тексте, таблицах и на рисунках представлены в виде $M \pm \sigma$, где M – средняя, σ – квадратичное отклонение. Для оценки статистической значимости различий количественных показателей в группах с нормальным распределением использовался t -критерий Стьюдента. Для сравнения качественных показателей в исследуемых группах детей брали критерий Фишера. Статистическая значимость различий считалась достоверной при вероятности справедливости нулевой гипотезы менее 0,05 ($p < 0,05$).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Количество мальчиков и девочек являлось сопоставимым (49,2 % мальчиков и 50,8 % девочек). Наибольшая часть обследованных детей были в препубертатном и пубертатном возрасте: 10–14 лет (41,4 %) и 15–17 лет (23,3 %).

У 63 детей на момент осмотра установлено отклонение в антропометрических параметрах, однако у 37 детей задержка роста определялась и при манифестации, и на первом году заболевания и была расценена как конституциональная и/или соматогенная, так как у пациентов имелись низкорослые родственники или они страдали другими заболеваниями внутренних органов. У остальных 26 детей (5,8 %) задержка роста с *SDS* менее –2,0 (6 человек), а также снижение темпов роста с *SDS* от –1,0 до –2,0 (20 человек) были расценены как осложнение хронически декомпенсированного заболевания. Это подтверждает средний уровень HbA1c у этих детей – $10,3 \pm 3,5$ %. Гендерных отличий среди детей этой группы выявлено не было.

Семьдесят обследованных детей (15,5 %) имеют осложнения сахарного диабета. В структуре осложнений СД 1 у детей основное место занимает полинейропатия, которая выявлена у 56 человек (девочки – 57,1 %). На 2-м месте по частоте – диабетическая катаракта, установленная у 19 человек, также чаще встречающаяся у девочек (63,2 %). Ретинопатия диагностировалась редко – у 4 мальчиков (0,89 %). Нефропатия в стадии микроальбуминурии определена у четырех мальчиков и шести девочек (2,2 %). Также было выявлено сочетание нескольких осложнений. Так, диабетическая полинейропатия в сочетании с катарактой установлена у 12 пациентов (2,7 %), в сочетании с нефропатией – у 7 детей (1,6 %), в сочетании с задержкой роста – у 8 (1,8 %). Большинство детей с диабетическими осложнениями имели стаж болезни более 5 лет (72,9 %), а показатель HbA1c у них составил $10,7 \pm 2,8$ %. Более выраженная декомпенсация отмечена у детей с катарактой (HbA1c – $12,1 \pm 2,9$) и полинейропатией (HbA1c – $10,9 \pm 2,8$) (рис. 1).

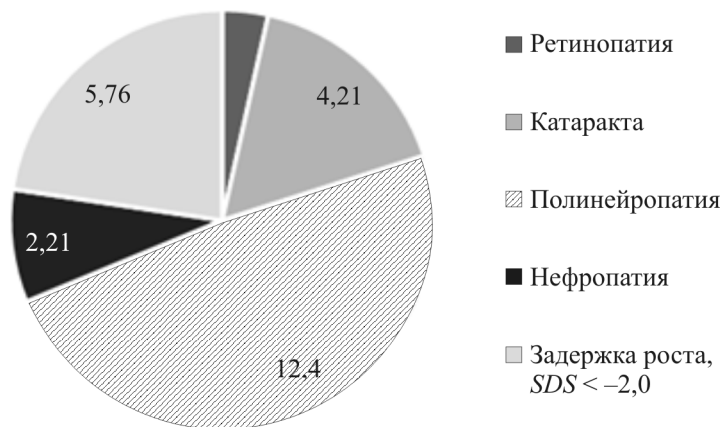


Рис. 1. Структура осложнений сахарного диабета 1-го типа у детей и подростков в Пермском крае, %

Средний показатель HbA1c составил $9,0 \pm 2,2$ %. Стадия компенсации выявлена у 131 ребенка (29,1 %), в большей степени у мальчиков (53,4 %), HbA1c $6,9 \pm 0,43$ % ($p \leq 0,05$). Стадия субкомпенсации установлена у 144 детей (31,9 %) со средним уровнем HbA1c $8,2 \pm 0,39$ %. Почти 40 % обследованных, среди которых преобладали девочки (54,0 %), находилось в состоянии декомпенсации с уровнем HbA1c $11,3 \pm 1,9$ % ($p \leq 0,05$ между

всеми группами). Количество компенсированных пациентов прогрессивно уменьшается с 32,6 % в первые 5 лет заболевания до 5,6 % с длительностью болезни более 10 лет. В последнем случае 61,1 % пациентов имели уровень HbA1c $11,1 \pm 1,5$ % ($p \leq 0,05$). Уровень компенсации ухудшается по мере увеличения длительности заболевания, но, независимо от этого, степень компенсации мальчиков выше ($\chi = 0,034$) (рис. 2).

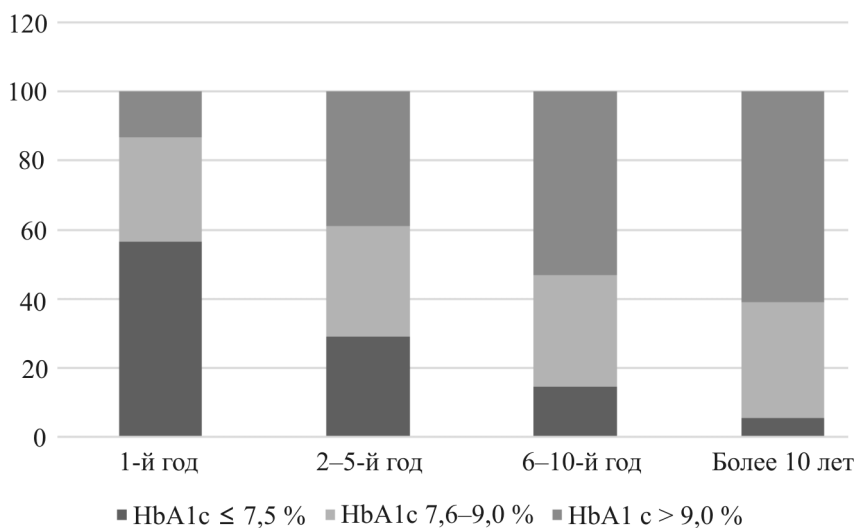


Рис. 2. Уровень компенсации сахарного диабета 1-го типа у детей и подростков в Пермском крае в зависимости от длительности заболевания, %

Анализ эффективности инсулинотерапии показал следующее. В группе больных МИ, получавших аналоги инсулина длительного действия (Detemir/Glargin) с ультракороткими аналогами, HbA1c был на 1,5 % ниже, чем при использовании комбинации тех же базальных аналогов с препаратами инсулинов короткого действия ($9,0 \pm 2,0$ против $10,5 \pm 3,0$ %, $p \leq 0,05$).

Инсулиновые помпы являются на сегодняшний день несомненным достижением диабетологии, и у многих детей с СД 1 при применении этой методики отмечается улучшение показателей гликемии и повышение качества жизни [1, 3, 4]. Средний уровень HbA1c был ниже общего среднего показателя – $8,4 \pm 2,0$ % ($p \leq 0,05$), а почти половина детей, пользователей инсулиновых помп (43,6 %), имели хорошую степень компенсации – HbA1c $6,9 \pm 0,5$ % ($p \leq 0,05$). Стоит отметить, что четверть пациентов на помповой терапии (26,6 %) имели не-

удовлетворительную компенсацию (HbA1c $10,8 \pm 2,3$ %, $p \leq 0,05$). Почти половина этой группы – подростки 12–17 лет (12 человек), которые относятся к самой неблагоприятной по течению заболевания подгруппе, имели небольшую длительность заболевания – от 2 до 5 лет.

Дозы инсулина росли с возрастом и по мере увеличения длительности заболевания: от $0,55 \pm 0,26$ ($p \leq 0,05$) Ед/кг веса на 1-м году до $0,98 \pm 0,26$ ($p \leq 0,05$) при длительности заболевания более 5 лет. Средние дозы инсулина не имели гендерных отличий, не зависели от способа инсулинотерапии. При использовании препарата Glargin в сочетании с ультракороткими аналогами дозы были несколько ниже ($0,72 \pm 0,30$), чем при сочетании его с инсулинами короткого действия ($0,93 \pm 0,19$ Ед/кг, $p \leq 0,05$). При использовании препарата Detemir с аналогичными комбинациями разница отсутствовала (рис. 3).

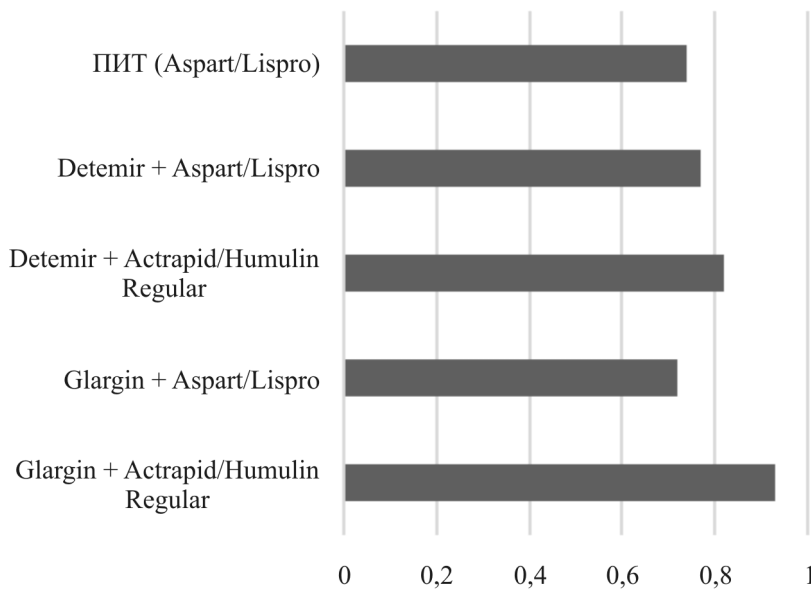


Рис. 3. Средние дозы инсулина в зависимости от вида инсулинотерапии и комбинации препаратов, Ед/кг/сут

Увеличение распространенности специфических осложнений – ретинопатии, нефропатии, нейропатии, катаракты – в большей степени связано с декомпенсацией углеводного обмена. По данным российских и зарубежных исследований, в детском и подростковом возрасте распространенность специфических осложнений уже достаточно высока и составляет от 5–10 до 40–50 % [5]. В нашем случае частота осложнений достигла 15,5 %. В структуре осложнений СД 1 у детей значительную часть занимает полинейропатия, чаще у девочек (57,1 %) что согласуется с литературным данным [2, 4, 5]. Еще из исследования DCCT известно, что развитие нейропатии в меньшей степени зависит от уровня HbA_{1c}, чем другие микроангиопатии, это требует дополнительного и тщательного анализа таких случаев у детей.

Течение СД 1 в детском и подростковом возрасте отличается наибольшей нестабильностью показателей углеводного обмена. Только 29 % детей имели HbA_{1c} ≤ 7,5 %. Степень компенсации ухудшается почти в 6 раз по мере увеличения длительности заболевания, несмотря на увеличение дозы инсулина. Аналогичные данные представлены в исследованиях не только российских, но и зарубежных авторов [6, 8]. Однако степень компенсации у мальчиков несколько выше, чем у девочек, независимо от длительности заболевания. Это можно объяснить большей нестабильностью гликемии в пубертатном периоде у девочек.

Наше исследование подтвердило, что использование помповой инсулинотерапии почти у 50 % детей позволило достигнуть компенсации и может рассматриваться как методика выбора. Однако у подростков даже этот метод не улучшает компенсацию, что является существенной проблемой диабе-

логии во всем мире [3, 8]. На 2-м месте по компенсации после помпы идет методика МИ аналогов длительного и ультракороткого действия. Почти 70 % детей получали данный вид инсулинотерапии и имели на 1,5 % лучшие показатели HbA_{1c}, чем те, что использовали инсулинотерапию человеческими инсулинами, что также позволяет предложить эту методику в качестве выбора, если невозможна помповая терапия.

Выводы

1. Декомпенсация СД 1, выявленная у 39 % детей и подростков Пермского края, чаще определяется при длительности заболевания более 5 лет, у девочек и подростков обоего пола.

2. У детей с СД 1 степень физического развития отрицательно связана с длительностью заболевания и количеством хронических осложнений и не зависит от пола.

3. Гендерные различия при СД 1 характеризуются более частым развитием диабетической полинейропатии и диабетической катаракты у девочек, а ретинопатии – у мальчиков.

4. Помповая инсулинотерапия более эффективна, чем режим множественных инъекций при аналогичной дозе инсулина, особенно в первые 5 лет заболевания.

5. Степень компенсации заболевания по уровню HbA_{1c} выше на 1,5 % при сочетании базальных аналогов с ультракороткими аналогами инсулина по сравнению с применением инсулинов короткого действия в сочетании с продленными аналогами.

6. Средние дозы инсулина не зависят от пола детей, способа инсулинотерапии и от используемых препаратов, а определяются возрастом и длительностью заболевания.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Дедов И.И., Шестакова М.В., Петеркова В.А., Викулова О.К., Железнякова А.В., Исаков М.А., Лантев Д.Н., Андрианова Е.А., Ширяева Т.Ю. Сахарный диабет у детей и подростков по данным Федерального регистра Российской Федерации: динамика основных эпидемиологических характеристик за 2013–2016 гг. Сахарный диабет 2017; 20 (6): 392–400.
2. Дианов О.А., Коваленко Е.А., Неженко Н.Н., Жмуркин В.В. Возрастные и гендерные особенности сроков манифестации сахарного диабета 1-го типа и развития хронических осложнений у детей. Сахарный диабет 2010; 4: 97–100.
3. Лантев Д.Н., Переверзева С.В., Емельянов А.О., Петеркова В.А. Мониторинг помпой инсулинотерапии у детей, подростков и молодых пациентов с сахарным диабетом 1-го типа в Российской Федерации. Проблемы эндокринологии 2018; 64 (2): 85–92.
4. Романенко Е.С., Гимаева В.М. Сахарный диабет типа 1 у детей и подростков города Челябинска в период 2013–2016 гг. по данным регистра. Вестник совета молодых ученых и специалистов Челябинской области 2017; 2 (17): 93–96.
5. Сахарный диабет у детей и подростков: консенсус ISPAD по клинической практике: 2014 год. Пер. с англ. под ред. В.А. Петерковой. М.: ГЭОТАР-Медиа 2016; 656.
6. Филина Н.Ю., Болотова Н.В., Скучаева Л.В. Субкомпенсация и декомпенсация углеводного обмена у детей с сахарным диабетом 1-го типа. Бюллетень сибирской медицины 2016; 15 (4): 104–110.
7. IDF Diabetes Atlas, 8th ed. Brussels: International Diabetes Federation 2017, available at: <https://diabetesatlas.org>.
8. Miller K.M., Foster N., Beck R., Bergens-tal R., DuBose S., DiMeglio L., Maahs D., Tamborlane W. Current state of type 1 diabetes treatment in the U.S.: updated data from the t1d exchange clinic registry. Diabetes Care 2015; 38(6): 971–978.

Материал поступил в редакцию 16.10.2019