

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2005

УДК 616.153.455-008.61-053.2-078.83

Э. Ю. Яновская¹, Е. А. Одуд², В. И. Попенко³, Л. Ю. Жулева⁴, А. В. Тимофеев⁴**ОЦЕНКА РИСКА САХАРНОГО ДИАБЕТА ТИПА 1 У ДЕТЕЙ С ПОГРАНИЧНОЙ ГИПЕРГЛИКЕМИЕЙ НАТОЩАК ПУТЕМ ОПРЕДЕЛЕНИЯ АУТОАНТИТЕЛ К ОСТРОВКОВЫМ КЛЕТКАМ**Кафедра детских болезней (зав. — акад. РАМН М. Я. Студеникин) лечебного факультета РГМУ¹, кафедра эндокринологии детского и подросткового возраста (зав. — проф. Э. П. Касаткина) РМАПО², Институт молекулярной биологии РАН³, НПЦ медицинской биотехнологии МЗ и СР РФ⁴, Москва

Изучили роль пограничной гипергликемии натощак (ПГН) как фактора риска сахарного диабета типа 1 (СД1) у детей без семейной предрасположенности к болезни. В проспективном исследовании участвовали 19 детей с ПГН (средний возраст $10,31 \pm 4,53$ года; $M \pm \sigma$) и 69 детей без нарушений обмена глюкозы (средний возраст $10,78 \pm 3,47$ года). В начале исследования однократно определяли аутоантитела к островковым клеткам (АОК). Трехлетний кумулятивный риск СД1 у детей без нарушений обмена глюкозы и у детей с ПГН, не имеющих АОК, был равен нулю, а у детей с ПГН и АОК составил 100%. Установлено, что присутствие АОК у детей с ПГН указывает на доклинический период СД1. Рекомендуется исследовать АОК и другие маркеры аутоиммунной деструкции β -клеток у всех детей с ПГН. При обнаружении таких маркеров необходимы профилактические мероприятия, направленные на торможение развития болезни и предупреждение ее внезапной манифестации.

Ключевые слова: пограничная гипергликемия натощак, аутоантитела к островковым клеткам, сахарный диабет типа 1, заболеваемость, дети и подростки

The role of borderline fasting hyperglycemia (BFHG) as a risk factor of type 1 diabetes mellitus was studied in children without a family history of diabetes. A prospective study included 19 children (mean age 10.31 ± 4.53 years; $M \pm \sigma$) with BFHG and 69 children without glucose exchange impairments (mean age 10.78 ± 3.47 years). Islet-cell autoantibodies (ICAs) were determined once at the beginning of the study. The three-year cumulative risk of type 1 diabetes mellitus in children without glucose metabolic disorders and in those with BFHG who had no ICAs was equal to zero and that in children with BFHG and ICAs was 100%. It has been established that the presence of ICAs in children with BFHG points to the preclinical period of type 1 diabetes mellitus. It is recommended that ICAs and other markers of autoimmune β -cell destruction should be studied in all children with BFHG. When these markers are detected, it is necessary to make preventive measures aimed at suppressing the progression of the disease and at preventing its sudden manifestation.

Key words: borderline fasting hyperglycemia, islet-cell autoantibodies, type 1 diabetes mellitus, children and adolescents

Пограничная гипергликемия натощак (ПГН) или, по классификации ВОЗ, нарушенная гликемия натощак — это состояние, характеризующееся концентрацией глюкозы в плазме натощак в диапазоне 6,1—6,99 ммоль/л (в капиллярной крови — 5,6—6,09 ммоль/л) [3]. ПГН может быть обусловлена множеством причин, в том числе первичной гипопункцией β -клеток. В связи с этим ПГН считается фактором риска сахарного диабета типа 1 (СД1). У детей с наследственной предрасположенностью к СД1 ПГН служит признаком доклинического периода болезни, а в сочетании с маркерами аутоиммунного повреждения β -клеток сигнализирует о скором ее проявлении [7, 8]. Поэтому выявление ПГН у таких детей дает основание для их детального обследования и наблюдения. Цель этих мероприятий — предотвратить внезапную манифестацию и опасные ранние проявления СД1 — кетоацидоз и кому.

Вместе с тем ПГН может встречаться и у детей без наследственной предрасположенности к СД1. Так, ПГН обнаруживается у 1,5—2% здоровых детей при амбулаторном обследовании [6] и у 4—10% детей, госпитализированных с тяжелыми неэндокринными заболеваниями [7]. Каков риск СД1 у таких детей, и нуждаются ли они в дополнительном обследовании? Чтобы ответить на эти вопросы, мы оценили риск СД1 у детей с ПГН, не имеющих ближайших родственников с СД1, и изучили связь между риском СД1, ПГН и важнейшим маркером

аутоиммунной деструкции β -клеток — аутоантителами к островковым клеткам (АОК).

Материалы и методы

Настоящее проспективное исследование проводилось в рамках ГНТП "Здоровье населения России" с 1996 по 2003 г. и было одобрено этическими комитетами РМАПО и РГМУ. В исследовании участвовали 88 детей из Москвы, Московской области и других регионов России в возрасте 2,2—17,1 года, без клинически выраженных эндокринных и метаболических заболеваний, не имеющих ближайших родственников, больных СД1.

У всех детей измеряли уровень глюкозы натощак в плазме венозной крови или в капиллярной крови при диспансеризации либо при обследовании по поводу неэндокринных заболеваний (амбулаторно или в стационаре). Учитывали только результаты количественных измерений, проведенных глюкозооксидазным или глюкокиназным методом с помощью глюкометров или стационарных приборов. Если для измерений брали капиллярную кровь, то концентрацию глюкозы в плазме венозной крови рассчитывали по формуле

Концентрация глюкозы в плазме = $1,15 \cdot$ (концентрация глюкозы в капиллярной крови) [5].

По данным измерений уровня глюкозы детей разделили на 2 группы. В 1-ю группу включили детей без нарушений обмена глюкозы, во 2-ю — де-

Таблица 1

Характеристика групп обследованных

Показатель	Группа обследованных	
	1-я	2-я
Число детей	69	19
Средний возраст (возрастной интервал), годы	10,78 ± 3,47 (3,11—17,1)	10,31 ± 4,53 (2,2—17,08)
Средняя концентрация глюкозы в плазме венозной крови натощак (интервал концентраций глюкозы) на момент включения в исследование, ммоль/л	5,05 ± 0,63 (3,43—6,08)	6,48 ± 0,23 (6,12—6,82)
Средняя длительность наблюдения (интервал длительности наблюдения), годы	2,29 ± 1,33 (0,45—5,64)	0,98 ± 0,75 (0,13—2,93)

Примечание. Данные представлены в виде $M \pm \sigma$, где M — среднее, σ — стандартное отклонение.

тей с ПГН. Характеристика групп обследованных представлена в табл. 1.

У всех детей однократно определяли АОК в сыворотке методом непрямой иммунофлюоресценции [4]. Определение АОК проводили в диагностической лаборатории НПЦ медицинской биотехнологии МЗ и СР РФ. Для построения калибровочных кривых использовали стандартную сыворотку Juvenile Diabetes Foundation International (JDF) с титром АОК 160 ед. JDF. Сыворотки считали АОК-положительными при титре АОК ≥ 10 ед. JDF.

Наблюдение продолжалось от 0,13 до 5,64 года и заключалось в периодических опросах о проявлении СД1. По итогам наблюдения рассчитали частоту случаев, заболеваемость и кумулятивный риск СД1.

Частоту случаев СД1 рассчитывали по формуле

$$F = (D/N) \cdot 100\%,$$

где D — число случаев болезни в данной группе за время наблюдения; N — исходная численность группы.

Заболеваемость СД1 оценивали на 1, 2, 3-м году наблюдения. При оценке заболеваемости за каждый год исключали детей, заболевших или выбывших из исследования в предшествующие годы. Заболеваемость рассчитывали по формуле

$$I(t) = (D_t/N) \cdot 100\%,$$

где D_t — число случаев болезни, зарегистрированных за данный год; N_t — число детей, наблюдавшихся на протяжении данного года.

Для оценки кумулятивного риска СД1 применили модифицированный нами моментный метод Каплана—Мейера [2]. Кумулятивный риск рассчитывали по формуле

$$R(t) = [1 - \prod (1 - d_j/n_j)] \cdot 100\%,$$

где d_j — число заболевших в момент t ; n_j — число наблюдавшихся к моменту t .

При расчете кумулятивного риска начальным событием считали тест на АОК. Число детей, заболевших СД1, и детей, выбывших из исследования, оценивали в конце каждого месяца наблюдения.

При обработке данных использовали пакет статистических программ Biostat (©ИД "Практика", Россия). Для оценки различий качественных признаков применяли критерий χ^2 с поправкой Йейтса, для оценки различий кривых кумулятивного риска — логранговый метод с поправкой Йейтса (в обоих

случаях критическое значение $z = 1,96$ для уровня значимости $\alpha = 0,05$) [2]. Различия считали статистически значимыми при вероятности справедливости нулевой гипотезы об отсутствии различий $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение

Распространенность АОК в 1-й и 2-й группах составила 1,4 и 15,8% соответственно ($p = 0,037$; $z = 2,06$). Таким образом, ПГН примерно в 16% случаев может быть обусловлена аутоиммунной деструкцией β -клеток.

Приведенные данные о частоте АОК у детей с ПГН близки к данным американских и российских исследователей. Согласно американским авторам [7, 9], частота АОК у детей с ПГН колеблется от 10 до 14%, а по данным российских авторов [1], составляет 22,7%. Необходимо отметить, что российские исследователи считали АОК-положительными сыворотки с титром АОК ≥ 8 ед. JDF, тогда как в работах американских авторов и в нашей работе использовали другой критерий АОК-положительности (титр АОК ≥ 10 ед. JDF).

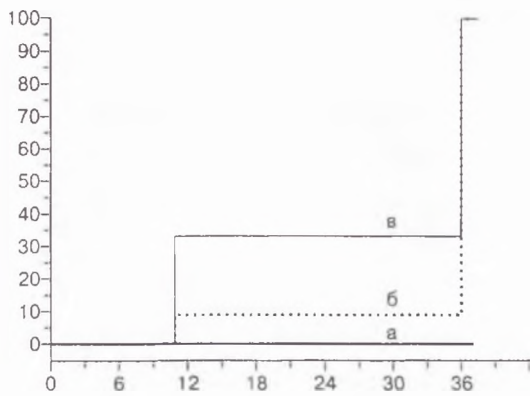
На протяжении всего срока наблюдения в 1-й группе не заболел ни один ребенок, а во 2-й группе заболели 2 АОК-положительных ребенка. Частота случаев СД1 в 1-й и 2-й группах (0 и 10,6% соответственно) статистически значимо не различалась

Таблица 2

Заболеваемость СД1 в разных группах

Группа обследованных	Заболеваемость, %		
	за 1-й год	за 2-й год	за 3-й год
1-я:			
все дети	0 $p_{1-2} = 0,48$	0	0 $p_{1-2} = 0,04$, $z = 2,01$
АОК ⁻	0	0	0
АОК ⁺	0	0	0
2-я:			
все дети	5,3	0	50
АОК ⁻	0	0	—*
АОК ⁺	33,3 $p_{2\text{АОК}^- - 2\text{АОК}^+} = 0,34$	0	100

Примечание. * — сравнение этой подгруппы с другими невозможно, поскольку к 3-му году наблюдения из нее выбыли все дети. АОК⁻ — АОК-негативные дети; АОК⁺ — АОК-положительные дети.



Кумулятивный риск СД1 в разных группах.

По оси ординат — кумулятивный риск (в %); по оси абсцисс — длительность наблюдения (в мес.). а — 1-я группа и АОК-негативные дети из 2-й группы, б — 2-я группа, в — АОК-позитивные дети из 2-й группы. $p_{a-b} = 0$; $z = 6,07$; $p_{a-v} = 0$; $z = 6,07$; $p_{b-v} = 0$; $z = 6,07$.

($p = 0,064$; $z = 1,91$). В то же время частота случаев СД1 среди АОК-позитивных детей 2-й группы достоверно превышала частоту случаев болезни среди АОК-негативных детей этой группы (66 и 0% соответственно; $p = 0,015$; $z = 2,43$).

Заболеваемость СД1 на 1-м году наблюдения в 1-й и 2-й группах статистически значимо не различалась, а на 3-м году наблюдения заболеваемость во 2-й группе оказалась достоверно выше, чем в 1-й (табл. 2).

Кривые кумулятивного риска СД1 представлены на рисунке. Наибольший кумулятивный риск болезни выявили у АОК-позитивных детей с ПГН: 33% к концу 2-го года наблюдения и 100% к концу 3-го года. За счет высокой заболеваемости АОК-позитивных детей с ПГН увеличился и риск для всей 2-й группы: до 9,1% к концу 2-го года наблюдения и до 100% к концу 3-го года.

По данным литературы, заболеваемость СД1 среди АОК-позитивных детей с ПГН колеблется от 18 до 100%, а трехлетний кумулятивный риск — от 20 до 100% [7–9]. Такие большие разбросы значений заболеваемости и кумулятивного риска объясняются прежде всего различиями критериев ПГН. Например, в исследовании, проведенном Итальянским обществом детских эндокринологов и диabetологов, было показано, что трехлетний кумулятивный риск СД1 у АОК-позитивных детей с ПГН составляет 22% [8]. В этом исследовании ПГН констатировали при концентрации глюкозы в плазме натощак 5,6–6,99 ммоль/л, тогда как в нашей работе использовали критерий ВОЗ (6,1–6,99 ммоль/л).

Мы показали, что у детей с ПГН без семейной предрасположенности к СД1 риск болезни значительно возрастает при наличии АОК. На этом основании мы считаем, что присутствие АОК на фоне ПГН у таких детей свидетельствует о доклиническом периоде СД1. Напротив, у АОК-негативных детей с ПГН кумулятивный риск СД1 не отличается от риска болезни у детей без нарушений обмена глюкозы. Это означает, что у АОК-негативных детей ПГН обусловлена не первичной гипофункцией β -клеток, вызванной их аутоиммунной деструкцией, а иными причинами.

Выводы

1. У детей с ПГН, не имеющих ближайших родственников с СД1, риск болезни намного выше, чем у детей без ПГН.

2. У АОК-негативных детей с ПГН трехлетний кумулятивный риск СД1 равен нулю.

3. У АОК-позитивных детей с ПГН трехлетний кумулятивный риск СД1 составляет 100%.

4. Всем детям с ПГН показано исследование маркеров аутоиммунной деструкции β -клеток. При обнаружении этих маркеров требуются профилактические мероприятия, цель которых — замедлить развитие СД1 и предупредить его внезапную манифестацию и тяжелые ранние осложнения.

ЛИТЕРАТУРА

- Вартанян Н. Л., Соминина А. А. и др. // Пробл. эндокринолог. — 2000. — № 3. — С. 3–7.
- Гланц С. Медико-биологическая статистика: Пер. с англ. — М., 1998. — С. 381–398.
- Классификация, диагностика, лечение диабета и его поздних осложнений: Метод. рекомендации. — М., 2002. — С. 4.
- Туриев Г. Г., Аметов А. С. и др. // Клин. мед. — 1997. — № 3. — С. 26–29.
- Эндокринология / Под ред. Н. Лавина: Пер. с англ. — М., 1999. — С. 778.
- Fagot-Campagna A., Saaddine J. B. et al. // Diabetes Care. — 2001. — Vol. 24, N 5. — P. 834–837.
- Herskowitz-Dumont R., Wolfsdorf J. I. et al. // J. Pediatr. — 1993. — Vol. 123, N 3. — P. 347–354.
- Lorini R., Vitali L. et al. // Diabetes Care. — 2001. — Vol. 24, N 7. — P. 1210–1216.
- Schatz D. A., Kowa H. et al. // J. Pediatr. — 1989. — Vol. 115, N 5. — P. 676–680.

Поступила 12.04.04