

## Клинический полиморфизм сахарного диабета 2-го типа в детском возрасте — первое исследование в России

И.А. ЕРЕМИНА<sup>1</sup>, проф. Т.Л. КУРАЕВА<sup>1,2</sup>, к.м.н. Л.И. ЗИЛЬБЕРМАН<sup>1,2</sup>, д.м.н. А.Ю. МАЙОРОВ<sup>1,2</sup>, Е.О. КОКШАРОВА<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России, Москва; <sup>2</sup>ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России

**Цель** — изучить особенности диагностики, клинических проявлений и течения сахарного диабета 2-го типа (СД2) у детей в Российской популяции.

**Материал и методы.** Обследованы 80 детей с СД2, из них 70 — в динамике, длительность наблюдения — 2,6 года (1,5; 4,5). Кроме общеклинического обследования, определяли секрецию инсулина, HLA-полиморфизм DQ и DR-генов, специфические для сахарного диабета 1-го типа (СД1) аутоантитела (Ат).

**Результаты.** Медиана возраста диагностики СД2 — 13 лет (11,5; 15,5 года). Наследственность по СД2 отягощена у 58,8% детей. Только 26,3% детей с СД2 предъявляли классические для СД жалобы. У 65% СД2 диагностирован при обследовании по поводу ожирения (у 51,9% из них при проведении перорального глюкозотолерантного теста (ПГТТ), у 48,1% — гликемия натощак превышала 7,0 ммоль/л). Кетонурия в дебюте заболевания отмечалась у 21,3%; 85% имели ожирение или избыточную массу тела. Ат (ICA и IAA) выявлялись в 15,2% случаев, причем в невысоком титре. HLA-генотипы высокого риска СД1 выявлены в 5,5% случаев. Уровень гликованного гемоглобина в дебюте заболевания — 7,1% (6,3; 8,5%), в первые 3 года у большинства детей его уровень был ниже 6,5%. Секреция инсулина и С-пептида в первые 3 года сохранялась на высоком уровне, у 81,3% детей в дебюте отмечалась инсулинорезистентность, при динамическом наблюдении ее частота значимо не менялась. Инсулинотерапия в начальном периоде заболевания была назначена 30% пациентов. Через 3 года лишь 8% детей получали инсулин при сохранной собственной секреции гормона.

**Выводы.** Бессимптомное начало заболевания требует активной диагностики СД2 в группах высокого риска: при наличии ожирения, отягощенной по СД2 наследственности, в пубертатный период. У 1/3 детей СД2 диагностируется только при использовании ПГТТ. Для СД2 у детей и подростков характерен клинический полиморфизм в виде острой манифестации в 21% случаев, отсутствия ожирения в 15%, отсутствия инсулинорезистентности в 18%, что требует дифференциальной диагностики этих случаев с СД1 и MODY. При СД2 в детском возрасте на протяжении 3 лет сохраняется высокий уровень инсулина и С-пептида и отсутствует потребность в инсулинотерапии. При этом наличие ICA и IAA в невысоком титре не противоречит диагнозу СД2.

*Ключевые слова:* сахарный диабет 2-го типа, инсулинорезистентность, дети.

## Clinical polymorphism of type 2 diabetes in children — the first study in Russia.

I.A. EREMINA<sup>1</sup>, T.L. KURAEVA<sup>1,2</sup>, L.I. ZIL'BERMAN<sup>1,2</sup>, A.YU. MAYOROV<sup>1,2</sup>, E.O. KOKSHAROVA<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia; <sup>2</sup>Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

**Objective.** To elucidate the specific features of diagnostics, clinical course and manifestations of type 2 diabetes mellitus (DM2) in the children of the Russian population.

**Material and methods.** A total of 80 children presenting with DM2 were enrolled in the study including 70 available for the dynamic examination, with the follow-up period of 2.6 years (1.5; 4.5). The general clinical examination of the patients was supplemented by measuring insulin secretion, studying HLA-polymorphism of the DQ and DR-genes, and determination of type 1 diabetes (DM1) — related specific antibodies (At).

**Results.** The median age at diagnosis of DM2 was 13 years (11.5; 15.5). 58.8% of the children had a family history of DM2 but only 26.3% of them had classical complaints of diabetes mellitus. In 65% of the children, DM2 was diagnosed when they were passing medical examination in connection with obesity (in 51.9% with the use the oral glucose tolerance test (OGTP); 48.1% of these children had the fasting blood glucose level above 7.0 mmol/l. Ketonuria at the onset of the disease was documented in 21.3% of the patients while 85% were either obese or overweight. Antibodies (ICA and IAA) were detected in 15.2% of the children at a low titer. The HLA-genotype associated with a high risk of development of DM1 was identified in 5.5% of the cases. The glycosylated hemoglobin test revealed its mean level of 7.1% (6.3; 8.5%) at the onset of diabetes; in the majority of the children, it fell down below 6.5% within the first 3 years of the disease. During this period, insulin and C-peptide secretion remained elevated. Insulin resistance was initially documented in 81.3% of the children; the dynamic observation failed to show its appreciable decrease. Insulin therapy initiated at the onset of the disease was prescribed to 30% of the patients. After 3 years, only 8% of the children retaining endogenous insulin secretion continued to use insulin.

**Conclusion.** The asymptomatic onset of type 2 diabetes mellitus in the children and adolescents emphasizes the importance of its active diagnostics during the pubertal period in the high risk groups comprising the patients with obesity and the family history of DM2. In one third of the children, the diagnosis of DM2 was possible only with the use the oral glucose tolerance test. DM2 in the children and adolescents is characterized by clinical polymorphism in the form of acute manifestations in 21% of the cases and the absence of obesity and insulin resistance in 15 and 18% respectively. This finding suggests the necessity of differential diagnostics of such cases from DM1 and MODY. Rather high insulin and C-peptide secretion persists for 3 years after the onset of DM2 in the children. Therefore, they do not need insulin therapy during this period. The presence of ICA and IAA antibodies at low titers does not compromise diagnosis of DM2.

*Keywords:* type 2 diabetes mellitus, insulin resistance, children.

Рост количества больных сахарным диабетом 2-го типа (СД2) в детском возрасте отмечается во многих странах мира. В США СД2 составляет 43% всех случаев СД в молодом возрасте [1], в Тайване — 50% [2]. С каждым годом в Российской Федерации также стало регистрироваться все больше случаев СД2 у детей и подростков [3]. В рамках Федеральной целевой программы «Сахарный диабет» проанализирована распространенность СД2 среди детей и подростков в Российской Федерации. На 01.01.12, по данным Государственного регистра больных сахарным диабетом, в России зарегистрированы 681 детей и подростков с СД2. Распространенность СД2 в 2012 г. возросла по сравнению с 2007 г. среди детей (0—14 лет) с 0,7 до 1,5 и среди подростков (15—17 лет) с 4,5 до 5,3 на 100 000 лиц соответствующего возраста [4].

Большую роль в развитии СД2 в детском возрасте играет пубертатная инсулинорезистентность (ИР); именно в подростковом возрасте регистрируется большинство случаев СД2 у детей [5]. Существуют расовые различия у подростков в чувствительности к инсулину. Так, у афроамериканских детей в возрасте 7—11 лет уровень инсулина значительно выше, чем у их белокожих сверстников [6]. Предполагается, что в разных этнических группах имеется различная генетическая предрасположенность к ИР, и, в связи с этим, разный риск развития СД2. Ожирение, особенно абдоминальное, синдром поликистозных яичников, пубертатный возраст, внутриутробное влияние гипергликемии матери являются факторами риска развития СД2 у детей [5]. Для всех этих факторов характерна ассоциация с ИР. При использовании гиперинсулинемического эугликемического клэмп-метода у 50% подростков с СД2 выявлено снижение чувствительности к инсулину по сравнению с тучными сверстниками без сахарного диабета [7].

Помимо ИР, необходимым условием развития СД2 является недостаточная (в условиях ИР) секреция инсулина  $\beta$ -клетками поджелудочной железы. Секреция инсулина зависит от стадии и длительности заболевания, варьируя от высокой, но отсроченной, до значительно сниженной. У детей с СД2 гипергликемический клэмп-метод в сочетании с математическим моделированием показал значительное снижение как первой, так и второй фазы секреции инсулина; как и у взрослых, функция  $\beta$ -клеток была снижена на 80% [8].

Раннее начало СД2 ассоциировано с повышенным риском осложнений и смертности в самые продуктивные годы жизни [9]. Микрососудистые осложнения могут выявляться уже при диагностике заболевания; предполагается, что скорость их развития выше, чем у молодых людей с СД1 [9]. Кроме

того, у пациентов с СД2 отмечаются осложнения, связанные с ожирением.

В России ранее не проводилось комплексного исследования особенностей диагностики, манифестации, течения СД2 у детей.

Цель — изучить особенности диагностики, клинических проявлений и течения сахарного диабета 2-го типа (СД2) у детей в российской популяции.

## Материал и методы

Обследованы 80 детей и подростков с СД, диагностированным в соответствии с критериями ВОЗ (1999—2013). Диагноз СД2 был верифицирован на основании наличия гиперинсулинемии [максимальный выброс инсулина в ходе пробы с нагрузкой углеводистым завтраком или перорального глюкозотолерантного теста (ПГТТ)  $> 80$  мкМЕ/мл] и ИР (по индексу НОМА-IR); и/или наличия сохранной секреции инсулина при длительности СД  $\geq 3$  лет. В динамике обследованы 70 пациентов с СД2 в возрасте от 1 года до 14 лет [длительность наблюдения 2,6 года (1,5; 4,5)]. Все пациенты или их законные представители подписывали информированное согласие перед включением в исследование.

Индекс массы тела (ИМТ) анализировался по нормативам для конкретного возраста и пола и представлен в виде числа стандартных отклонений от среднего (SDS — standard deviation score). Диагностический критерий ожирения — SDS ИМТ  $> 2,0$ , избыточной массы тела — 1,0—2,0. Проводили биохимическое исследование крови, определяли уровень гликированного гемоглобина ( $HbA_{1c}$ ).

Гормональное исследование крови включало определение уровня иммунореактивного инсулина (норма натощак 2,3—26,4 мкМЕ/мл) и С-пептида (норма натощак 1,1—4,4 нг/мл). Секреция их оце-

---

### Сведения об авторах:

*Еремينا Ирина Александровна* — н.с. дет. отд. сахарного диабета Института детской эндокринологии, ФГБУ ЭНЦ Минздрава России,

e-mail: ieremina58@gmail.com;

*Кураева Тамара Леонидовна* — д.м.н., зав. дет. отд. сахарного диабета Института детской эндокринологии, ФГБУ ЭНЦ Минздрава России, проф. каф. эндокринологии и диабетологии педиатрического факультета ПМГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России;

*Зильберман Любовь Иосифовна* — к.м.н., ст.н.с. дет. отд. сахарного диабета Института детской эндокринологии ФГБУ ЭНЦ Минздрава России, асс. каф. эндокринологии и диабетологии педиатрического факультета ПМГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России;

*Майоров Александр Юрьевич* — д.м.н., зав. отд. программного обучения и лечения Института диабета, ФГБУ ЭНЦ Минздрава России, доц. каф. эндокринологии и диабетологии педиатрического факультета ПМГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России;

*Кокшарова Екатерина Олеговна* — н.с. отд. программного обучения и лечения Института диабета, ФГБУ ЭНЦ Минздрава России

нивалась в ходе пробы со стандартным углеводистым завтраком, содержащим 50 г углеводов. У пациентов, находящихся на терапии пероральными сахароснижающими препаратами (ПССП), метформин отменяли за 1 нед до исследования, препараты сульфонилмочевины — с вечера предыдущего дня. Забор образцов крови производился до и через 60 и 120 мин после завтрака.

Инсулинорезистентность определялась по индексу HOMA-IR, рассчитанному по формуле:  $(ИРИ_0 \times Гл_0) / 22,5$ , где  $ИРИ_0$  — уровень иммунореактивного инсулина натощак (мкЕд/мл),  $Гл_0$  — уровень глюкозы плазмы натощак (ммоль/л). ИР диагностировали при индексе HOMA-IR > 3,2 [10]. Дополнительно у 4 пациентов ИР оценивали с помощью гиперинсулинемического эугликемического клэмп-теста.

Аллельный полиморфизм генов HLA—*DRB1*, *DQA1*, *DQB1* — исследовали с использованием коммерческого набора НПФ ДНК-технологии методом мультипраймерной ПЦР. Генотипы высокого риска СД1 определялись при сочетании 2 гаплотипов высокого риска *DRB1\*17-DQA1\*0501-DQB1\*0201(DQ2)*, *DRB1\*04-DQA1\*0301-DQB1\*0302(DQ8)*: *DQ2/DQ8*, *DQ/DQ2*, *DQ8/DQ8*.

Иммунологическое исследование включало определение аутоантител (Ат) к цитоплазматическим структурам β-клеток (ICA), к глутаматдекарбоксилазе (GADA), к тирозинфосфатазе (IA-2) и к инсулину (IAA).

Для исключения MODY 2 и MODY 3 у 9 подростков методом ПЦР и последующего прямого секвенирования проводился анализ нуклеотидной последовательности генов *GCK* и *HNF1α*.

Критерием исключения из исследования было наличие высокого титра Ат. Так, 23 пациента с высоким уровнем Ат (в том числе GADA и IA-2), СД у которых был изначально интерпретирован как СД2, были в последующем исключены из анализа, поскольку в течение 1,5—3 лет у них развилась потребность в инсулине с абсолютной инсулиновой недостаточностью (уровень С-пептида 0,0—0,3 нг/мл).

Для статистической обработки данных использовали пакет статистических программ Statistica («StatSoft», США). Данные представлены в виде медианы значения и интерквартильного размаха [Me (25; 75 процентиль)]. Для сравнения двух независимых выборок по количественным признакам использовался критерий Манна—Уитни, по качественным признакам — критерий  $\chi^2$ . Различия считали значимыми при  $p < 0,05$ .

## Результаты

Медиана возраста диагностики СД2 составила 13 лет (11,5; 15,5 года). СД2 чаще встречался у девочек, соотношение полов (м:ж) — 1:1,5. Клиническая

характеристика пациентов в дебюте заболевания представлена в табл. 1.

Только в 26,3% случаев СД2 диагностировался в связи с наличием классических для СД жалоб (полиурия, полидипсия, снижение веса, зуд вульвы). У 65% пациентов СД2 был диагностирован при обследовании по поводу ожирения: из них в 51,9% случаев — при проведении ПГТТ; в 48,1% — гликемия натощак превышала 7,0 ммоль/л. В 8,7% случаев диагноз СД2 был установлен при случайном обследовании. Кетонурия в дебюте заболевания отмечалась у 21,3% детей, уровень кетонурии варьировал от «+» до «+++». Из 23 пациентов, обследованных по поводу ожирения за 3 мес — 3 года до выявления СД, у 20 была выявлена нарушенная толерантность к глюкозе и/или нарушение гликемии натощак.

Отягощенная наследственность по СД2 отмечалась в 58,8% случаев, в 33,8% — заболевание имело место у родственников 1-й степени родства, в 55% — у родственников 2-й степени родства.

Медиана SDS ИМТ составила 2,6 (1,8; 3,3), при этом 85% пациентов имели ожирение или избыточную массу тела [SDS ИМТ 2,8 (2,22; 3,35)], у 15% СД2 развился на фоне нормальной массы тела [SDS ИМТ 0,61 (0,04; 0,76)]. Всем пациентам с нормальной массой тела, родители которых имели нарушения углеводного обмена ( $n=6$ ), было проведено молекулярно-генетическое исследование генов *HNF1α* и *GCK*, по результатам которого были исключены MODY 2 и MODY 3. Явления «черного акантоза» как признака ИР отмечались у 48,8% детей с СД2.

Исследование маркеров аутоиммунного поражения поджелудочной железы было проведено 66 пациентам. Невысокий положительный титр Ат выявлялся в 15,2% случаев: ICA — в 9,1%, IAA — в 6,1%. Повышения уровня GADA, IA-2 не отмечалось. При этом HLA-генотипы высокого риска были выявлены только в 5,5% случаев.

Уровень HbA<sub>1c</sub> к моменту диагностики СД2 составил 7,1% (6,3; 8,5) — от 5,2 до 15%; при этом он

Таблица 1. Клиническая характеристика детей с СД2 ( $n=80$ )

Показатель	
Возраст диагностики СД, годы	13 (11,5; 15,5)
Соотношение полов, м:ж	1:1,5
Отягощенная наследственность по СД2:	58,8%
родственники 1-й степени родства	33,8%
родственники 2-й степени родства	55%
SDS ИМТ	2,6 (1,8; 3,3)
<i>Acanthosis nigricans</i>	48,8%
Наличие специфических Ат ( $n=66$ )	15,2%
Наличие HLA-генотипов высокого риска СД1 ( $n=55$ )	5,5%
Кетонурия при манифестации	21,3%
HbA <sub>1c</sub> , %	7,1 (6,3; 8,5)
Инсулинотерапия при манифестации	30%

**Таблица 2. Секретия инсулина и частота инсулинорезистентности на протяжении заболевания у детей с СД2**

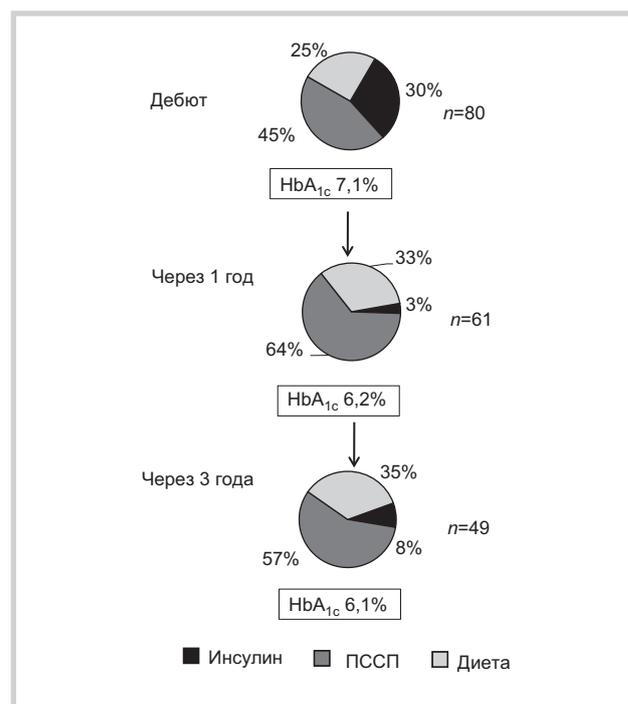
Показатель	Дебют (n=48)	1 год (n=47)	3 года (n=35)	3–6 лет (n=16)	$p_{>1,2}$	$p_{2,3}$	$p_{3,4}$	$p_{1,4}$
ИРИ, мкМЕ/мл:								
0 мин	19,3 (12; 33,7)	21,8 (10; 36,4)	14,7 (9,6; 29,5)	15,0 (13; 24,1)	>0,05	>0,05	>0,05	0<05
60 мин	105,6 (67,2; 176,9)	59,4 (35,4; 110,5)	81,3 (37; 120,9)	51,7 (16,2; 108,2)	>0,05	>0,05	>0,05	<0,05
120 мин	154,3 (70,6; 236,2)	78,8 (43,6; 113)	80,7 (33,4; 112,4)	22,0 (14,5; 54,7)	>0,05	>0,05	>0,05	<0,05
ИР, % больных	81,3	68,1	77,1	81,3	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05

был ниже нормы (6,1%) у 19,4% пациентов и ниже диагностического для СД уровня (6,5%) у 34,7% пациентов. На протяжении первых 3 лет углеводный обмен был компенсирован у большинства детей: уровень  $HbA_{1c}$  через 1 год (n=61) составил 6,2% (5,7; 6,8), через 3 года (n=49) — 6,05% (5,5; 6,6). В дальнейшем происходило нарастание его уровня: при длительности СД2 3–6 лет (n=25) до 7% (6,5; 8), 6–9 лет (n=10) — до 7,8% (5,95; 11,7).

Уровень инсулина (табл. 2) в дебюте заболевания в ходе пробы с завтраком составил 19,3 мкМЕ/мл (12; 33,7) на 0 мин, 105,6 мкМЕ/мл (67,2; 176,9) — на 60 мин, 154,3 мкМЕ/мл (70,6; 236,2) — на 120 мин. Исследование секретии инсулина на протяжении 3 лет не выявило ее значимого снижения. При длительности СД2 более 3 лет уровень инсулина на 60-й и 120-й минутах был значимо ниже, чем в дебюте заболевания (n=16). ИР (по индексу НОМА-IR) определялась у 81,3% пациентов в дебюте заболевания, ее частота при наблюдении в динамике не менялась. Четырем пациентам был проведен гиперинсулинемический эугликемический клэмп-тест, в ходе которого выявлена низкая чувствительность к инсулину: М-индекс 1,24; 1,19; 1,21; 1,53 мг/кг/мин.

Уровень С-пептида (табл. 3) в дебюте заболевания в ходе пробы с завтраком составил: на 0-й минуте — 3,28 нг/мл (1,7; 4,5), на 60-й минуте — 8,8 нг/мл (4,8; 11,25), на 120-й минуте — 8,6 нг/мл (4,83; 16,4). На протяжении 3 лет секретия его не снижалась. Однако исследование секретии С-пептида у детей с длительностью заболевания от 3 до 6 лет (n=15) свидетельствует о снижении стимулированной секретии С-пептида до 2,8 нг/мл (1,9; 3,6) на 0-й минуте, 4,25 нг/мл (2,9; 6,1) на 60-й минуте, 4,0 нг/мл (3,1; 6,1) на 120-й минуте.

Инсулинотерапия (ИТ) при манифестации заболевания назначалась 24 пациентам (30%), включая 14 пациентов с кетонурией. Медиана длительности ИТ составила 2,2 мес (1,2; 5), медиана суточной дозы — 24,3 Ед (8; 32). Только одна пациентка получала инсулин в течение первых 5 лет в низкой дозе (до 0,3 ед/кг/сут) из-за ошибочно диагностированного СД 1-го типа. Через 5 лет в ФГБУ ЭНЦ, учитывая сохранную секретию С-пептида в ходе пробы с углеводистым завтраком, эта пациентка была успешно переведена на терапию метформином в дозе 500 мг/сут.



**Терапевтическая тактика у детей и подростков с СД2 на протяжении заболевания.**

Терапию ПССП в дебюте заболевания получали 36 (45%) детей, из них 28 (35%) — препаратами метформина, 6 (7,5%) — препаратами сульфонилмочевины, 2 (2,5%) — комбинированную терапию. Исключительно диетотерапия была рекомендована 20 (25%) пациентам (рисунок).

В течение 1-го года из 24 пациентов, получавших ИТ в дебюте заболевания, 12 пациентов были переведены на терапию метформином, 3 — препаратами сульфонилмочевины, 7 — диетотерапию, 2 оставались на ИТ (1 пациентка в связи с ошибочным диагнозом СД1, 1 пациент — по собственному желанию, несмотря на достаточную секретию С-пептида). Через 1 год соотношение видов терапии было следующим (n=61): ИТ — 3,3%, ПССП — 63,9%, диетотерапия — 32,8%.

При длительности заболевания 3 года ИТ потребовалась еще 2 пациентам, получавшим до этого метформин (при сохранной секретии С-пептида и злоупотреблении легкоусвояемыми углеводами).

Таблица 3. Секретия С-пептида на протяжении заболевания у детей с СД2

Показатель	Дебют (n=73)	1 год (n=48)	3 года (n=35)	3–6 лет (n=15)	$p_{1,2}$	$p_{2,3}$	$p_{3,4}$
С-пептид, нг/мл:							
0 мин	3,28 (1,7; 4,5)	3,2 (1,9; 4,2)	2,6 (1,8; 4,0)	2,8 (1,9; 3,6)	>0,05	>0,05	>0,05
60 мин	8,8 (4,8; 11,3)	7,8 (5,3; 10,6)	7,7 (5,6; 10,7)	4,25 (2,9; 6,1)	>0,05	>0,05	<0,05
120 мин	8,6 (4,8; 16,4)	9,9 (6,0; 13,1)	8,4 (5,4; 11,5)	4,0 (3,1; 6,1)	>0,05	>0,05	<0,05

Соотношение пациентов, получающих ПССП и находящихся исключительно на диете, значимо не изменилось: 57,1% принимали ПССП, 34,7% — находились на диете.

### Обсуждение

Сохранная секретия С-пептида и отсутствие потребности в ИТ на протяжении 1 года и более позволили расценить СД у обследованных нами пациентов как СД2, исключив СД1, для которого характерны быстрое развитие абсолютного дефицита инсулина и стойкая инсулинопотребность. В консенсусе ISPAD 2014 г. констатируется, что нормальная секретия С-пептида через 12–14 мес от начала заболевания не характерна для детей с СД1 [5]. Кроме того, у всех пациентов с нормальным ИМТ, родители которых имели нарушения углеводного обмена, при молекулярно-генетическом исследовании были исключены MODY 2 и MODY 3.

Изучение манифестации СД2 у детей показало, что заболевание диагностируется в период полового созревания, чаще у лиц с отягощенной наследственностью по СД2. Только в 26% случаев СД2 у детей диагностирован в связи с предявлением классических для СД жалоб. В настоящее время рекомендуется считать одним из критериев диагностики СД в детском возрасте уровень  $HbA_{1c}$  6,5% и выше [5]. В нашем исследовании у 1/3 детей с диабетическим уровнем гликемии в ходе ПГТТ уровень гликемии натощак был ниже 7,0 ммоль/л, а  $HbA_{1c}$  не превышал 6,5%. Эти данные диктуют необходимость активного скрининга СД2 у детей в группах риска с проведением нагрузочного теста в случае удовлетворительного уровня  $HbA_{1c}$  и недиабетических показателей гликемии.

Особенностью СД2 в детском возрасте является выраженный диапазон нарушений углеводного обмена: от отсутствия клинической симптоматики до диабетического кетоацидоза. В среднем частота острой манифестации СД2 у детей составляет 10–25% и зависит от их этнической принадлежности [11, 12]. Наиболее высокая частота кетоза при манифестации СД2 зарегистрирована среди афроамериканцев: в 42% случаев наблюдалась кетонурия, в 25% — кетоацидоз [13]. В нашем исследовании частота кетонурии в дебюте заболевания у детей составила 21%.

По данным литературы, этническая принадлежность влияет на частоту развития СД2 у детей с нормальной массой тела. Наибольшая распространенность СД2 с нормальной массой тела (до 50% случаев СД2) отмечается у детей в Тайване и среди городского населения Индии [3]. В Японии до 30% детей с СД2 не имеют ожирения [14]. По данным американского исследования [15], СД2 у детей и подростков на фоне нормальной массы тела развивается в 10,2% случаев. По нашим данным, у 15% детей с СД2 в России отсутствовала избыточная масса тела и ожирение. Таким образом, наиболее высокий удельный вес детей с СД2 с нормальной массой тела отмечается в азиатских странах. Показано, что при одинаковом ИМТ и/или окружности талии, азиаты имеют больший процент висцеральной жировой ткани по сравнению с европейцами [16].

СД у детей с клинической картиной СД2 и с положительным титром Ат предлагается называть «аутоиммунным СД2», «двойным диабетом», «диабетом 1,5», латентным аутоиммунным диабетом молодых (LADY). По данным литературы, частота выявления Ат у детей с клинически установленным диагнозом СД2 варьирует от 10 до 75%. Это связано с отсутствием четких диагностических критериев СД2. В большинстве случаев диагноз ставится клинически, на основании сочетания СД с ожирением и другими составляющими синдрома ИР, определяемой секретией инсулина и С-пептида, возможностью обходиться без ИТ. Однако в большинстве работ эти критерии оцениваются в начальном периоде заболевания. В нашем исследовании мы использовали наиболее строгие критерии при интерпретации типа СД: наличие гиперинсулинемии и ИР и/или сохранной секретии инсулина при длительности СД 3 года и более. При таком подходе частота выявления панкреатических Ат у наших пациентов составила 15%, причем определялись только ICA и IAA в низком титре. Пациенты с высокими титрами Ат, в том числе GADA и IA-2, были исключены из исследования, так как в течение первых 2 лет у них развилась абсолютная инсулиновая недостаточность и стойкая потребность в ИТ. В крупном международном многоцентровом исследовании TODAY, посвященном оценке эффективности различных терапевтических тактик у детей с СД2 в возрасте 10–17 лет, критерием исключения из исследования было наличие Ат [17]. Из 1206 детей с клини-

чески установленным диагнозом СД2, проходивших скрининг для участия в исследовании, у 9,8% были обнаружены специфические Ат. Такая низкая частота выявления Ат обусловлена тем, что до включения в исследование определённому количеству пациентов уже проводилось определение уровня Ат, и при положительном результате они не были направлены на скрининг. В исследовании TODAY было показано также, что наличие Ат ассоциировано с белой расой.

Изучение секреции инсулина и С-пептида на протяжении заболевания в нашем исследовании показало достаточно быстрое снижение ее уровня у детей с СД2 по сравнению со взрослыми пациентами [18]. Секреция оставалась высокой только на протяжении первых 3 лет от диагностики заболевания, в дальнейшем происходило ее значимое снижение. Имеются данные, что у молодежи с СД2 снижение функции  $\beta$ -клеток происходит быстрее, чем у взрослых, примерно на 15% в год [19]. В исследованиях, где диагностика СД2 была основана только на сочетании СД с синдромом ИР и высоким уровнем инсулина в дебюте заболевания, отмечено еще более быстрое снижение секреторной активности  $\beta$ -клеток с достижением абсолютного дефицита уже в первые 1–3 года, что свидетельствует, по нашему мнению, о наличии у части пациентов СД1 в сочетании с ожирением.

Исследование терапевтической тактики показало, что в течение первых 3 лет большинство пациентов могут быть компенсированы при соблюдении диеты и применении ПССП. Однако данные о повышении уровня  $HbA_{1c}$  у детей с СД2 при длительности заболевания 3–6 лет свидетельствуют о необходимости стратификации терапевтической тактики и, возможно, назначения ИТ уже при такой длительности заболевания.

## Заключение

Бессимптомное начало заболевания требует активной диагностики СД2 в группах высокого риска: при наличии ожирения, отягощенной по СД2 наследственности, в пубертатный период. У  $1/3$  детей

СД2 диагностируется только с помощью ПГТТ, который следует проводить в группах высокого риска при нормогликемии натощак и нормальном уровне  $HbA_{1c}$ . Для СД2 у детей и подростков характерен клинический полиморфизм в виде острой манифестации в 21%, отсутствия ожирения в 15%, отсутствия ИР в 18% случаев, что требует проведения дифференциальной диагностики таких случаев с СД1 и MODY. При СД2 в детском возрасте на протяжении 3 лет сохраняется высокий уровень инсулина и С-пептида в условиях нагрузки углеводами и отсутствует потребность в ИТ. При этом наличие ИСА и ИАА в невысоком титре не исключает диагноз СД2.

**Конфликт интересов отсутствует.**

**Участие авторов:**

Концепция и дизайн исследования — И.А. Еремина, Т.Л. Кураева, Л.И. Зильберман.

Сбор и обработка материала — И.А. Еремина, Л.И. Зильберман, Е.О. Кокшарова.

Статистическая обработка данных — И.А. Еремина.

Написание текста — И.А. Еремина, Т.Л. Кураева.

Редактирование — Т.Л. Кураева, А.Ю. Майоров.

Работа проведена в рамках Федеральной целевой программы «Геномные, постгеномные и протективные технологии в изучении механизмов развития сахарного диабета и его осложнений», при финансировании Альфа-Банка, инсулинорезистентность оценивалась в рамках реализации научной программы Института диабета ФГБУ ЭНЦ, поддержанной грантом Российского Научного Фонда (проект №14-25-00181).

**Благодарности**

Выражаем благодарность в кропотливой работе по подбору пациентов Волкову И.Э., Щегловой О.С., Дианову О.А., Петрайкиной Е.Е., Васильеву А.И., Кашинину М.Н., Черняк И.Ю., Каировой И.А., Султановой Л.М., Климовой О.А., Фроловой И.В., Духаревой О.В., Чистоусовой Г.В. и многим другим детским эндокринологам, без которых проведение данной работы было бы невозможно.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Demmer RT, Zuk AM, Rosenbaum M, Desvarieux M. Prevalence of Diagnosed and Undiagnosed Type 2 Diabetes Mellitus Among US Adolescents: Results From the Continuous NHANES, 1999–2010. *Am J Epidemiol.* 2013;178(7):1106–1113. doi: 10.1093/aje/kwt088.
2. Wei JN, Sung FC, Li CY, et al. Low Birth Weight and High Birth Weight Infants Are Both at an Increased Risk to Have Type 2 Diabetes Among Schoolchildren in Taiwan. *Diabetes Care.* 2003;26(2):343–348. doi: 10.2337/diacare.26.2.343.
3. Кураева Т.Л., Петеркова В.А. Клиника, диагностика, дифференциальная диагностика и лечение сахарного диабета 2 типа у детей и подростков. / Пособие для врачей под редакцией Делова И.И. - М.: Институт проблем управления здравоохранением, 2009. - 52с. [Kuraeva TL, Peterkova VA. Klinika, diagnostika, differentsial'naya diagnostika i lechenie sakharnogo diabeta 2 tipa u detei i podrostkov. Physicians manual Ed. by Dedov II. Moscow: Institut problem upravleniya zdra-vookhraneniem; 2009. 52 p. (In Russ.)]

4. Дедов И.И., Шестакова М.В., Сунцов Ю.И., и др. Результаты реализации подпрограммы «Сахарный диабет» Федеральной целевой программы «Предупреждение и борьба с социально значимыми заболеваниями 2007-2012 годы» // Сахарный диабет. – 2013. – Т. 16. – №2S – С. 1-48. [Dedov II, Shestakova MV, Suntsov YI, et al. Federal targeted programme “Prevention and Management of Socially Significant Diseases (2007-2012)”: results of the “Diabetes mellitus” sub-programme. *Diabetes mellitus*. 2013;16(2S):1-48. (In Russ.)] doi: 10.14341/2072-0351-3879.
5. Zeitler P, Fu J, Tandon N, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2014 Compendium. *Pediatr Diabetes*. 2015;16(5):392-392. doi: 10.1111/pedi.12239.
6. Uwaifo GI, Fallon EM, Chin J, et al. Indices of Insulin Action, Disposal, and Secretion Derived From Fasting Samples and Clamps in Normal Glucose-Tolerant Black and White Children. *Diabetes Care*. 2002;25(11):2081-2087. doi: 10.2337/diacare.25.11.2081.
7. Druet C, Tubiana-Rufi N, Chevenne D, et al. Characterization of Insulin Secretion and Resistance in Type 2 Diabetes of Adolescents. *J Clin Endocr Metab*. 2006;91(2):401-404. doi: 10.1210/jc.2005-1672.
8. Weiss R, Caprio S, Trombetta M, et al. Beta-cell function across the spectrum of glucose tolerance in obese youth. *Diabetes*. 2005;54(6):1735-1743.
9. Pinhas-Hamiel O, Zeitler P. Acute and chronic complications of type 2 diabetes mellitus in children and adolescents. *The Lancet*. 2007;369(9575):1823-1831. doi: 10.1016/s0140-6736(07)60821-6.
10. Keskin M, Kurtoglu S, Kendirci M, et al. Homeostasis Model Assessment Is More Reliable Than the Fasting Glucose/Insulin Ratio and Quantitative Insulin Sensitivity Check Index for Assessing Insulin Resistance Among Obese Children and Adolescents. *Pediatrics*. 2005;115(4):e500-e503. doi: 10.1542/peds.2004-1921.
11. Rosenbloom AL. Obesity, Insulin Resistance, -Cell Autoimmunity, and the Changing Clinical Epidemiology of Childhood Diabetes. *Diabetes Care*. 2003;26(10):2954-2956. doi: 10.2337/diacare.26.10.2954.
12. Cakan N, Kizilbash S, Kamat D. Changing Spectrum of Diabetes Mellitus in Children: Challenges With Initial Classification. *Clin Pediatr (Phila)*. 2012;51(10):939-944. doi: 10.1177/0009922812441666.
13. Pinhas-Hamiel O, Dolan LM, Zeitler PS. Diabetic Ketoacidosis Among Obese African-American Adolescents With NIDDM. *Diabetes Care*. 1997;20(4):484-486. doi: 10.2337/diacare.20.4.484.
14. Sugihara S, Sasaki N, Kohno H, et al. Survey of current medical treatments for childhood-onset type 2 diabetes mellitus in Japan. *Clin Pediatr Endocrinol*. 2005;14(2):65-75. doi: 10.1297/cpe.14.65.
15. Liu LL, Lawrence JM, Davis C, et al. Prevalence of overweight and obesity in youth with diabetes in USA: the SEARCH for Diabetes in Youth study. *Pediatr Diabetes*. 2010;11(1):4-11. doi: 10.1111/j.1399-5448.2009.00519.x.
16. Chan JC, Malik V, Jia W, et al. Diabetes in Asia: epidemiology, risk factors, and pathophysiology. *JAMA*. 2009;301(20):2129-2140. doi: 10.1001/jama.2009.726.
17. Klingensmith GJ, Pyle L, Arslanian S, et al. The presence of GAD and IA-2 antibodies in youth with a type 2 diabetes phenotype: results from the TODAY study. *Diabetes Care*. 2010;33(9):1970-1975. doi: 10.2337/dc10-0373.
18. TODAY Study Group, Zeitler P, Hirst K, et al. A clinical trial to maintain glycemic control in youth with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2012;366(24):2247-2256. doi: 10.1056/NEJMoa1109333.
19. Gungor N, Bacha F, Saad R, et al. Youth Type 2 Diabetes: Insulin resistance,  $\beta$ -cell failure, or both? *Diabetes Care*. 2005;28(3):638-644. doi: 10.2337/diacare.28.3.638.