

УДК 616.379-008.64

ТАТЬЯНА ВАЛЕНТИНОВНА ВАРЛАМОВА

кандидат медицинских наук, доцент кафедры педиатрии
медицинского факультета, Петрозаводский государствен-
ный университет
varlamova@karelia.ru

НАТАЛЬЯ ВЛАДИМИРОВНА ДОРШАКОВА

доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой
семейной медицины медицинского факультета, про-
ректор по научно-исследовательской работе, Петрозавод-
ский государственный университет
dorshakova@psu.karelia.ru

ТАТЬЯНА АЛЕКСЕЕВНА КАРАПЕТЯН

доктор медицинских наук, профессор кафедры семейной
медицины медицинского факультета, Петрозаводский го-
сударственный университет
kara@karelia.ru

РЕГИОНАЛЬНЫЕ ОСОБЕННОСТИ РАЗВИТИЯ САХАРНОГО ДИАБЕТА 1-го ТИПА У ДЕТСКОГО НАСЕЛЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ КАРЕЛИЯ

Проведено генетическое исследование 2544 здоровых новорожденных Республики Карелия, выявлено 17,4 % HLA-положительных детей. Из 204 детей с сахарным диабетом 1-го типа отягощенная наследственность по диабету установлена у 25 %. В дебюте заболевания только в 25 % случаев была картина вирусной инфекции, в 4 % – вакцинация и в 3 % – тяжелый стресс. В анамнезе 64 % детей получали на 1-м году жизни смеси с содержанием белка коровьего молока или цельное коровье молоко.

Ключевые слова: сахарный диабет 1-го типа, эпидемиология, система HLA, грудное вскармливание

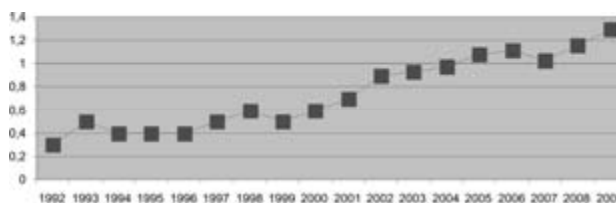
Сахарный диабет 1-го типа (СД 1) представляет собой важнейшую медико-социальную проблему во всем мире. Это объясняется его широким распространением, тяжестью поздних осложнений, высокой степенью инвалидизации, дороговизной средств диагностики и лечения, которые необходимы больным в течение всей жизни, а также не имеющей тенденции к снижению летальностью [1], [2].

Современное увеличение частоты СД 1 во всем мире подтверждено многочисленными исследованиями [7], [16], [17], [20], [25], [28]. Согласно прогнозам Р. Р. Onkamo [18], в 2010 году ожидается рост заболеваемости диабетом на 40 % по сравнению с 1998 годом.

СД 1-го типа – это наиболее часто встречающаяся эндокринная патология у детей, которую относят к приоритетам первого порядка. В последние годы во всем мире наблюдается всплеск заболеваемости сахарным диабетом 1-го типа, наиболее выраженный у детского и подросткового населения [1], [2], [14]. Так, за 25 лет заболеваемость СД 1 среди детей в московской популяции выросла в два раза [3]. Однако показатели заболеваемости существенно варьируют в разных странах [10], [28]. Самая высокая частота СД 1 у детей в возрасте до 15 лет обнаружена в Северной Европе (например, в Финляндии – 40 заболевших на 100 000 населения в год [25]). В России зарегистрирован

282 501 больной СД 1, из которых дети и подростки – 26 121 человек [1].

В Республике Карелия заболеваемость СД 1 в 2009 году составила 1,3 на 1000 детского населения в возрасте от 0 до 17 лет, что значительно выше, чем в среднем по России (см. рисунок). Первичная заболеваемость этой патологией в регионе среди возрастной группы от 0 до 17 лет в 2009 году составила 0,2 на 1000 детского населения, увеличившись на 0,06 по сравнению с 2007 годом.



Заболеваемость СД 1 в Республике Карелия
на 1000 детского населения (в возрасте от 0 до 17 лет)

В происхождении СД 1 существенное значение имеют два взаимосвязанных фактора – генетический и аутоиммунный. Первый подготавливает основу для аутоиммунных процессов, возникающих под влиянием вирусной инфекции и, возможно, химических цитотоксических воздействий, различных по своей природе и оказывающих повреждающее действие на б-клетки островков поджелудочной железы [1], [2], [12], [28].

В развитии заболевания принято выделять 6 стадий.

1-я стадия определяется генетической предрасположенностью к СД 1, обусловленной генами, относящимися к комплексу HLA и расположенными на коротком плече 6-й хромосомы [4], [6], [11], [13], [15]. Установлено, что в русской популяции высокую степень предрасположенности к СД 1-го типа несут аллели и их комбинации HLA-DQ-DR-генов.

2-я стадия – гипотетический пусковой момент (вирусная инфекция, стресс, питание, химические факторы). Действие различных факторов внешней среды может быть установлено у 60 % больных с впервые выявленным СД 1. Роль вирусных инфекций в патогенезе СД 1 связана с их способностью поражать β -клетки островков поджелудочной железы. Особое значение здесь имеют вирусы краснухи, эпидемического паротита, ветряной оспы, Коксаки В4, инфекционного мононуклеоза, инфекционного гепатита и цитомегаловирус [5], [8], [16], [24], [26], [27]. Подтверждением «вирусной теории» в развитии заболевания является тот факт, что СД 1 чаще развивается зимой и ранней весной (79 % от всех наблюдений), когда отмечается сезонный всплеск большинства из указанных вирусных инфекций.

Фактором риска в развитии СД 1 является раннее введение коровьего молока в рацион питания детей в возрасте до 1 года [18], [22]. Также установлено, что СД 1 чаще встречается у детей, которые находились на искусственном вскармливании. В состав молочных смесей, используемых для питания, входит белок коровьего молока. Применение таких смесей для кормления новорожденных, имеющих генетическую предрасположенность к СД 1, способствует развитию у них патологии, в отличие от новорожденных, находящихся на грудном вскармливании. Установлен механизм, посредством которого осуществляются инициация и активация иммунных процессов, приводящих к развитию СД 1. В состав коровьего молока входит белок альбумин, а фрагмент альбумина, названный «АБ-БОС», имеет молекулярную массу 69 килодальтон, что почти соответствует молекулярной массе клеточно-поверхностного белка β -клетки. Образование антител к белку «АБ-БОС» в организме ребенка, находящегося на искусственном вскармливании, путем перекрестной реакции с белками β -клеток приводит к их деструкции, уменьшению их количества и развитию СД 1. Грудное вскармливание оказывает защитное действие против развития заболевания [9], [11], [21], [23].

3-я стадия – развитие иммунологических нарушений. Сохраняется нормальная секреция инсулина. Могут определяться иммунологические маркеры СД 1 – аутоантитела к антигенам β -клетки (ICA), к глутаматдекарбоксилазе (GAD) и инсулину (IAA).

4-я стадия – выраженные аутоиммунные нарушения. Для этой стадии характерно прогрессирующее снижение секреции инсулина вслед-

ствие развивающегося инсулита. Уровень гликемии остается в пределах нормы.

5-я стадия – клиническая манифестация СД 1, которая развивается после гибели 80–90 % всей массы β -клеток. При этом сохраняется остаточная секреция С-пептида.

6-я стадия – полная деструкция β -клеток.

Высокая частота заболеваемости СД 1 детского населения соседней с Карелией Финляндии, имеющей общие этнические и культурные корни, а также климатогеографическую близость, повышает актуальность изучения этой эндокринной патологии у детского населения республики, что позволит в последующем установить эффективные пути профилактики и остановки распространения заболевания в регионе.

Целью нашего исследования было изучение региональных особенностей в развитии СД 1 у детского населения Республики Карелия.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Первую группу исследования составили 2544 здоровых новорожденных – уроженцы Карелии, обследованные на предмет предрасположенности к СД 1 по системе HLA в рамках выполнения международного проекта «Исследование гигиенической гипотезы развития сахарного диабета 1-го типа у детей» («DIABIMMUNE») VII рамочной программы Евросоюза.

Во вторую группу исследования вошли 204 ребенка (114 девочек, 90 мальчиков) в возрасте от 3 до 17 лет (средний возраст – $10,3 \pm 4,2$ года) с установленным диагнозом СД 1-го типа, находящихся на диспансерном наблюдении у эндокринологов Республики Карелия, со стажем заболевания от 6 месяцев до 13 лет (в среднем 4,5 года). Все дети получали интенсифицированную терапию генноинженерными инсулинами.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Установлено, что 17,4 % обследованных новорожденных имеют генетическую предрасположенность к СД 1 (положительные на HLA-DQB*0302 и/или *02 и отрицательные на защитные аллели *0602/03, *0301), что ниже по сравнению с Финляндией (23 %), но выше, чем в Эстонии (15,6 %). В развитии СД 1 имеет значение неблагоприятная комбинация аллельных вариантов нормальных генов, которые кодируют аутоиммунные процессы в организме [28]. Таким образом, 17,4 % новорожденных детей в Республике Карелия составляют группу риска развития СД 1.

Для СД 1 выявлена тенденция к семейной ассоциации болезни. Тем не менее отягощенный семейный анамнез по СД 1 имеет место только у 25 % из 204 обследованных детей. Первый пик развития заболевания приходится на 5–6 лет (54 ребенка), второй – на препубертатный и пубертатный возраст (136 детей).

По результатам наших исследований, перед дебютом СД 1 только в 25 % случаев была отмечена картина вирусной инфекции, в 4 % – вакцинация и в 3 % – тяжелый стресс. В 68 % случаев провоцирующий фактор установлен не был.

Из группы наблюдения грудное вскармливание до 1 года и старше было только у 36 % детей. 64 % детей получали на 1-м году жизни смеси с содержанием белка коровьего молока, молочные каши или цельное коровье молоко.

ВЫВОДЫ

Таким образом, в развитии СД 1 у детского населения в Республике Карелия важную роль играет генетический фактор, который «реализуется»

широким применением при вскармливании детей белка коровьего молока (в составе каш или в цельном коровьем молоке) при относительно невысоком значении вирусной инфекции в патогенезе заболевания. Учитывая вышеизложенное, необходимо в группе HLA-положительных по СД 1 детей региона провести иммунологический скрининг с определением четырех видов АТ в-клеткам поджелудочной железы. В группе риска по развитию СД 1 следует рекомендовать родителям исключение из питания ребенка в течение первых 6 месяцев жизни протеинов коровьего молока. У лиц, имеющих генетическую предрасположенность к СД 1, следует проводить профилактическую иммунизацию против диабетогенных вирусов (краснуха, грипп, эпидемический паротит).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Дедов И. И., Кураева Т. Л., Петеркова В. А. Сахарный диабет у детей и подростков. М.: Гэотар-Медиа, 2008. 160 с.
2. Дедов И. И., Петеркова В. А. Руководство по детской эндокринологии. М.: Универсум Паблишинг, 2006. 600 с.
3. Петеркова В. А., Кураева Т. Л., Титович Е. В. Современная инсулинотерапия сахарного диабета 1 типа у детей и подростков // Лечащий врач. 2010. № 6. С. 36–40.
4. Awa W. L., Boehm B. O., Kapellen T., Rami B., Rupprath P., Marg W., Becker M., Hoil R. W. HLA-DR genotypes influence age at disease onset in children and juveniles with type 1 diabetes mellitus // Eur. J. Endocrinol. 2010. Vol. 163 № 1. P. 97–104.
5. Bach J. F. Infections and autoimmune diseases // J. Autoimmun. 2005. Vol. 25. P. 74–80.
6. Bjørnvold M., Undlien D. E., Joner G., Dahl-Jørgensen K., Njølstad P. R., Akselsen H. E., Gervin K., Rønningen K. S., Stene L. C. Joint effects of HLA, INS, PTPN22 and CTLA4 genes on the risk of type 1 diabetes // Diabetologia. 2008. Vol. 51. № 4. P. 589–596.
7. Borchers A. T., Uibo R., Gershwin M. E. The geoepidemiology of type 1 diabetes // Autoimmun Rev. 2010. Vol. 9. № 5. P. 355–365.
8. Cinek O., Witsø E., Jeansson S., Rasmussen T., Drevinek P., Wetlesen T., Vavriec J., Grinde B., Rønningen K. S. Longitudinal observation of enterovirus and adenovirus in stool samples from Norwegian infants with the highest genetic risk of type 1 diabetes // J. Clin. Virol. 2006. Vol. 35. № 1. P. 33–40.
9. Erkkola M., Salmenhaara M., Kronberg-Kippilä C., Ahonen S., Arkkola T., Uusitalo L., Pietinen P., Veijola R., Knip M., Virtanen S. M. Determinants of breast-feeding in a Finnish birth cohort // Public Health Nutr. 2010. Vol. 13. № 4. P. 504–513.
10. EURODIAB ACE Study Group. Variation and trends in incidence of childhood diabetes in Europe // Lancet. 2000. Vol. 355. P. 873–876.
11. Holmberg H., Wahlberg J., Vaarala O., Ludvigsson J. Short duration of breast-feeding as a risk-factor for beta-cell autoantibodies in 5-year-old children from the general population // Br. J. Nutr. 2007. Vol. 97. № 1. P. 111–116.
12. Knip M., Siljander H. Autoimmune mechanisms in type 1 diabetes // Autoimmun. Rev. 2008. Vol. 7. № 7. P. 550–557.
13. Larsson H. E., Lynch K., Lernmark B., Nilsson A., Hansson G., Almgren P., Lernmark A. Diabetes-associated HLA genotypes affect birthweight in the general population // Diabetologia. 2005. Vol. 48. № 8. P. 1484–1491.
14. Liese A. D., Lawson A., Song H. R., Hibbert J. D., Porter D. E., Nichols M., Lamichhane A. P., Dabelea D., Mayer-Davis E. J., Standiford D., Liu L., Hamman R. F., D'Agostino R. B. Jr. Evaluating geographic variation in type 1 and type 2 diabetes mellitus incidence in youth in four US regions // Health Place. 2010. Vol. 16. № 3. P. 547–556.
15. Lynch K. F., Lernmark B., Merlo J., Cilio C. M., Ivarsson S. A., Lernmark A. Cord blood islet autoantibodies and seasonal association with the type 1 diabetes high-risk genotype // J. Perinatol. 2008. Vol. 28. № 3. P. 211–217.
16. McNally R. J., Pollock R., Court S., Begon M., Cheetham T. D. Space-time clustering analyses of type 1 diabetes in children from north-east England: support for an infectious aetiology? // Environ Health. 2009. Vol. 21. № 8. P. 4–14.
17. Patterson C. C., Dahlquist G. G., Gyürüs E., Green A., Soltész G. Incidence trends for childhood type 1 diabetes in Europe during 1989–2003 and predicted new cases 2005–20: a multicentre prospective registration study // Lancet. 2009. Vol. 13. № 373. P. 2027–2033.
18. Pflüger M., Winkler C., Hummel S., Ziegler A. G. Early infant diet in children at high risk for type 1 diabetes // Horm. Metab. Res. 2010. Vol. 42. № 2. P. 143–148.
19. Pitkaniemi J., Onkamo P., Tuomilehto J., Arjas E. Increasing incidence of Type 1 diabetes-role for genes? // BMC Genet. 2004. Vol. 2. P. 5–15.
20. Podar T., Solntsev A., Karvonen M., Padaiga Z., Brigis G., Urbonaite B., Viik-Kajander M., Reunanen A., Tuomilehto J. Increasing incidence of childhood-onset type I diabetes in 3 Baltic countries and Finland 1983–1998 // Diabetologia. 2001. Vol. 44. № 3. P. 17–20.

21. Sadeharju K., Knip M., Virtanen S. M., Savilahti E., Tauriainen S., Koskela P., Akerblom H. K., Hyöty H. Maternal antibodies in breast milk protect the child from enterovirus infections // *Pediatrics*. 2007. Vol. 119. № 5. P. 941–946.
22. Savilahti E., Saarinen K. M. Early infant feeding and type 1 diabetes // *Eur. J. Nutr.* 2009. Vol. 48. № 4. P. 243–249.
23. Sorkio S., Cuthbertson D., Bärlund S., Reunanen A., Nucci A. M., Berseth C. L., Koski K., Ormisson A., Savilahti E., Uusitalo U., Ludvigsson J., Becker D. J., Dupré J., Krischer J. P., Knip M., Akerblom H. K., Virtanen S. M. Breast feeding patterns of mothers with type 1 diabetes: results from an infant feeding trial // *Diabetes Metab. Res. Rev.* 2010. Vol. 26. № 3. P. 206–211.
24. Tracy S., Drescher K. M., Jackson J. D., Kim K., Kono K. Enteroviruses, type 1 diabetes and hygiene: a complex relationship // *Rev. Med. Virol.* 2010. Vol. 20. № 2. P. 106–116.
25. Tuomilehto J., Karvonen M., Padaiga Z., Tuomilehto-Wolf E., Kohtamäki K. Epidemiology of insulin-dependent diabetes mellitus around the Baltic Sea // *Horm. Metab. Res.* 1996. Vol. 28. № 7. P. 340–343.
26. Viskari H. R., Koskela P., Lönnrot M., Luonansuu S., Reunanen A., Baer M., Hyöty H. Can enterovirus infections explain the increasing incidence of type 1 diabetes? // *Diabetes Care*. 2000. Vol. 23. № 3. P. 414–416.
27. Viskari H., Ludvigsson J., Uibo R., Salur L., Marciulionyte D., Hermann R., Soltesz G., Fuchtenbusch M., Ziegler A. G., Kondrashova A., Romanov A., Knip M., Hyöty H. Relationship between the incidence of type 1 diabetes and enterovirus infections in different European populations: results from the EPIVIR project // *J. Med. Virol.* 2004. Vol. 72. № 4. P. 610–617.
28. Zubkiewicz-Kucharska A., Noczyńska A. Epidemiology of type 1 diabetes in Lower Silesia in the years 2000–2005 // *Pediatr. Endocrinol. Diabetes Metab.* 2010. Vol. 16. № 1. P. 45–49.