

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Український журнал дитячої ендокринології.— ISSN 2304-005X (Print), ISSN 2523-4277 (Online).— 2022.— № 3—4.— С. 16—20.

Цукровий діабет 1 типу у дітей та підлітків: чинники ризику

**Н.В. Багацька^{1, 2}, Л.І. Глотка¹**¹ДУ «Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків НАМН України», Харків²Харківський національний університет імені В.Н. Каразіна, Харків

Мета роботи — вивчити чинники ризику формування цукрового діабету (ЦД) 1 типу у дітей та підлітків.

Матеріали та методи. Генеалогічний аналіз проведено в сім'ях 70 дітей і підлітків обох статей віком 8—18 років із ЦД 1 типу, які були обстежені в Інституті охорони здоров'я дітей та підлітків НАМН України. Групу порівняння утворено із родоводів 82 здорових однолітків — мешканців м. Харкова та Харківської області. Збір родоводів проводили загальноприйнятим методом. Статистичну обробку отриманих даних здійснювали з використанням пакета прикладних програм Excel. Для визначення статистичної значущості різниці між порівнюваними ознаками застосовували критерій Стьюдента.

Результати та обговорення. На підставі генеалогічного аналізу виявлено переважання ендегенних та екзогенних чинників у родинах хворих із ЦД 1 типу порівняно з аналогічними чинниками в сім'ях здорових пробандів: у матерів — стрес до настання вагітності, патологічний перебіг пологів, у батьків — тютюнокуріння, у дитини — штучне вигодовування, стрес, шкідливі звички, оперативні втручання, додаткове навантаження. Серед родичів хворих на ЦД 1 типу ендокринні захворювання переважали у матерів порівняно з батьками, у бабусь — порівняно з дідусями, у тіток — порівняно з дядьками. Установлено, що 2,9 % сімей хворих мали спадкову обтяженість за ЦД 1 типу, 51,4 % сімей — за ЦД 2 типу, 4,3 % сімей — за ЦД 1 та 2 типу. У родичів пробандів із ЦД 1 типу виявлено переважання ендокринних, серцево-судинних, психічних та онкологічних захворювань і патології травної системи порівняно з родичами здорових однолітків.

Висновки. Установлено ендегенні та екзогенні чинники ризику і сімейне накопичення мультифакторних хвороб (ендокринних, серцево-судинних, психічних та онкологічних захворювань і патології травної системи) у родинах дітей та підлітків із ЦД 1 типу.

Ключові слова: діти та підлітки, цукровий діабет 1 типу, ендегенні та екзогенні чинники, генеалогія.

Останнім часом особливе занепокоєння міжнародної спільноти спричиняє збільшення захворюваності на цукровий діабет (ЦД) 1 типу в дитячому та підлітковому віці в багатьох країнах і зокрема в Україні [1]. Декомпенсація захворювання підвищує ризик інвалідизації та ранньої смертності внаслідок розвитку значного спектра гострих і хронічних ускладнень, що зумовлює актуальність вивчення цієї патології та виявлення чинників ризику його формування.

Відомо, що ЦД 1 типу є полігенним захворюванням, формування якого зумовлене впливом генетичних чинників та чинників довкілля. Визначено понад 75 генетичних локусів, які спричиняють виникнення ЦД 1 типу, причому ризик розвитку захворювання значною мірою пов'язаний із поліморфними варіантами генів системи HLA 2 класу, а також генів, які контролюють різні ланки аутоімунного процесу [6—8]. Мутації в цих генах разом з несприятливими чинниками довкілля можуть

Стаття надійшла до редакції 29 вересня 2022 р.

Багацька Наталія Василівна, д. біол. н., проф., зав. лабораторії медичної генетики ДУ «Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків НАМН України», проф. кафедри генетики та цитології Харківського національного університету 61153, м. Харків, просп. Ювілейний, 52-А. <http://orcid.org/0000-0002-4335-7224>. E-mail: nv_bagatska@ukr.net

Таблиця 1

Середовищні чинники в сім'ях підлітків із цукровим діабетом 1 типу та здорових однолітків, %

Чинник	1-ша група	2-га група	p
Стрес у матері до настання та протягом вагітності	42,9	23,2	<0,01
Тютюнокуріння матері до настання вагітності	38,6	3,7	<0,001
Тютюнокуріння батька до настання та протягом вагітності у матері	61,4	43,9	<0,05
Патологічний перебіг пологів у матері	41,4	23,2	<0,05
Штучне вигодовування дитини	34,3	12,2	<0,01
Стрес у пробанда вдома та в навчальному закладі	35,7	15,9	<0,01
Оперативні втручання у дитини	31,4	9,8	<0,001
Шкідливі звички у підлітка	12,9	2,4	<0,05
Заняття спортом	50,0	14,6	<0,001
Додаткові заняття	75,7	57,3	<0,05

Примітка. p — Статистична значущість різниці між групами порівняння.

спричинити імунологічні порушення в β -клітинах підшлункової залози та їхнє поступове руйнування, що в подальшому призводить до абсолютної недостатності інсуліну та гіперглікемії [10]. У родинях дітей та підлітків із ЦД 1 типу спостерігається накопичення різних чинників ризику і мультифакторних хвороб. Їхнє дослідження має важливе значення на сучасному етапі.

Мета роботи — вивчити чинники ризику формування цукрового діабету 1 типу у дітей та підлітків.

Матеріали та методи

Генеалогічний аналіз проведено в сім'ях 70 дітей і підлітків обох статей віком 8—18 років із ЦД 1 типу, які були обстежені в Інституті охорони здоров'я дітей та підлітків НАМН України (1-ша група). Групу порівняння (2-га група) утворено із родоводів 82 здорових однолітків — мешканців м. Харкова та Харківської області. Збір родоводів проводили загальноприйнятим методом. У всіх пробандів старше 14 років та їхніх батьків отримано письмову інформовану добровільну згоду на проведення генеалогічних досліджень. Під час складання родоводів з'ясували наявність негативних чинників у батьків та їхніх дітей, хронічних неінфекційних захворювань у родичів трьох ступенів спорідненості з пробандом: I — батьки, матері, сибси (рідні брати та сестри), II — баби, діди, напівсибси, дядьки, тітки, III — двоюрідні сибси, прапрабатьки.

Статистичну обробку отриманих даних проводили з використанням пакета прикладних програм Excel. Для визначення статистичної значущості різниці між порівнюваними ознаками застосовували критерій Стьюдента [2].

Результати та обговорення

Аналіз частоти екзогенних та ендогенних чинників у родовах хворих із ЦД 1 типу виявив переважання таких чинників порівняно з родинами здорових підлітків: патологічний перебіг поло-

гів (кесарів розтин за медичними показаннями, передчасні пологи, стимуляція пологової діяльності) у матерів, стрес до настання вагітності, шкідливі звички у батьків (переважно тютюнокуріння), стрес у підлітка вдома та в навчальному закладі, штучне вигодовування дитини, шкідливі звички у підлітка (тютюнокуріння, алкоголь, наркотики), оперативні втручання у дитини, додаткове навантаження у дитини та підлітка (музична або художня школа, заняття з репетиторами, театральна студія, комп'ютерні курси) і заняття спортом (самостійно або в секціях) (табл. 1).

Негативні ендогенні та екзогенні чинники мають істотний вплив на стан здоров'я дітей. Так, у низці досліджень показано, що діти, народжені від матерів, які зазнали стресу під час вагітності (втрата близької людини), частіше захворювали на ЦД 1 типу [9]. Кесарів розтин може бути пов'язаний з підвищеним ризиком розвитку ЦД 1 типу у дитини [3]. У роботі N.A. Lund-Blix зі співавт. доведено, що ризик розвитку ЦД 1 серед генетично схильних дітей, які не отримували грудного молока, збільшувався вдвічі [5].

Патологічний перебіг вагітності зареєстровано у 50,0 % матерів дітей із ЦД 1 типу, що не відрізнялося від числа матерів здорових дітей (45,1 %). Практично з однаковою частотою підлітки обох груп виховувались у неповних сім'ях (20,0 та 17,1 %). На штучному вигодовуванні перебували 34,3 % дітей із ЦД 1 типу порівняно зі здоровими дітьми (12,2 %; $p < 0,01$).

Відомо, що стреси є провокаторами різних захворювань, зокрема ЦД 1 типу. Якщо вони виникають систематично, то ризик виникнення ЦД 1 типу може підвищуватися в кілька разів. Це зумовлено тим, що психологічний стрес призводить до підвищення концентрації глюкокортикоїдів у сироватці крові та вивільнення катехоламінів, що збільшує потребу в інсуліні та інсулінорезистентність. Згідно з гіпотезою β -клітинного стресу причини підвищеної потреби в інсуліні, зумовлені швидким ростом, надмірною масою тіла, статевим дозріванням, низькою фізичною активністю, травмами, інфекціями та переван-

Таблиця 2

Порівняння частоти мультифакторної патології у різних категорій родичів хворих підлітків, %

Патологія	Ступінь спорідненості з пробандом			Статистична значущість відмінності	
	I	II	III	p ₁	p ₂
	Кількість родичів				
	n = 173	n = 437	n = 225		
Ендокринні захворювання	32,4	30,9	16,4	> 0,05	< 0,001
Серцево-судинні хвороби	40,5	42,8	20,0	> 0,05	< 0,001
Онкопатологія	1,2	8,7	2,7	< 0,001	> 0,05
Хвороби травної системи	15,0	12,6	3,1	> 0,05	< 0,001
Психічні захворювання	3,5	1,3	0,0	> 0,05	< 0,05
Неврологічна патологія	16,8	7,1	3,1	< 0,01	< 0,001

Примітка. p₁ – Статистична значущість різниці між родичами I і II ступеня спорідненості з пробандом; p₂ – статистична значущість різниці між родичами I та III ступеня спорідненості.

Таблиця 3

Частота мультифакторних захворювань у родичів пробандів із цукровим діабетом 1 типу та здорових однолітків, %

Патологія, що реєструється у родичів пробандів	Ступінь спорідненості	Родичі пробандів		p
		1-ша група	2-га група	
Ендокринні захворювання	I	32,4	8,1	< 0,001
	II	30,9	11,2	< 0,001
	III	16,4,0	9,2	< 0,05
Серцево-судинні хвороби	I	40,5	13,7	< 0,001
	II	42,8	30,0	< 0,001
	III	20,0	17,9	> 0,05
Онкопатологія	I	1,2	1,3	> 0,05
	II	8,7	8,6	> 0,05
	III	2,7	8,3	< 0,01
Хвороби травної системи	I	15,0	11,5	> 0,05
	II	12,6	12,9	> 0,05
	III	3,1	11,4	< 0,001
Психічні захворювання	I	3,5	0,0	< 0,05
	II	1,4	1,1	> 0,05
	III	0,0	0,0	> 0,05
Неврологічна патологія	I	16,8	11,0	> 0,05
	II	7,1	9,9	> 0,05
	III	3,1	6,1	> 0,05

Примітка. p – Статистична значущість різниці між родичами I, II та III ступеня спорідненості з пробандом.

таженням глюкозою, є потенційними чинниками розвитку ЦД 1 типу [4]. У нашому дослідженні стрес у підлітка вдома та в навчальному закладі переважав у хворих пробандів (35,7 %) порівняно зі здоровими однолітками (15,9 %; p < 0,01).

Аналіз родоводів показав, що 94,3 % сімей хворих мали спадкову обтяженість щодо ендокринних захворювань, із них 2,9 % сімей – щодо ЦД 1 типу, 51,4 % сімей – щодо ЦД 2 типу, 4,3 % сімей – щодо ЦД 1 та 2 типу одночасно. Серед категорій родичів хворих на ЦД 1 типу ендокринні захворювання переважали у матерів порівняно з батьками (51,4 і 24,3 %; p < 0,001), у бабусь – порівняно з дідусями (52,1 та 24,3 %; p < 0,001), у тіток – порівняно з дядьками (28,1 і 13,7 %; p < 0,05). В інших категорій родичів (рідних братів та сестер, двоюрідних сибсів і прапрабатьків) статистично значущих різниць не виявлено.

У родичів I ступеня спорідненості з пробандом ендокринні хвороби, серцево-судинну патологію, захворювання травного тракту і психічні хвороби реєстрували статистично значущо частіше, ніж у родичів III ступеня спорідненості, онкопатологію – статистично значущо рідше у родичів I ступеня порівняно з родичами II ступеня спорідненості. Неврологічні захворювання переважали у родичів I ступеня спорідненості порівняно з родичами II і III ступеня спорідненості (табл. 2).

Спадкову схильність до ендокринних захворювань зареєстрували у 94,3 % сімей хворих, що майже вдвічі перевищувало відповідний показник у сім'ях здорових однолітків (48,8 %; p < 0,001), зокрема ЦД 2 типу виявлено в 51,4 % сімей 1-ї групи та 19,5 % (p < 0,001) – 2-ї групи.

Аналіз частоти мультифакторних захворювань у різних категорій родичів пробандів із ЦД 1 типу та

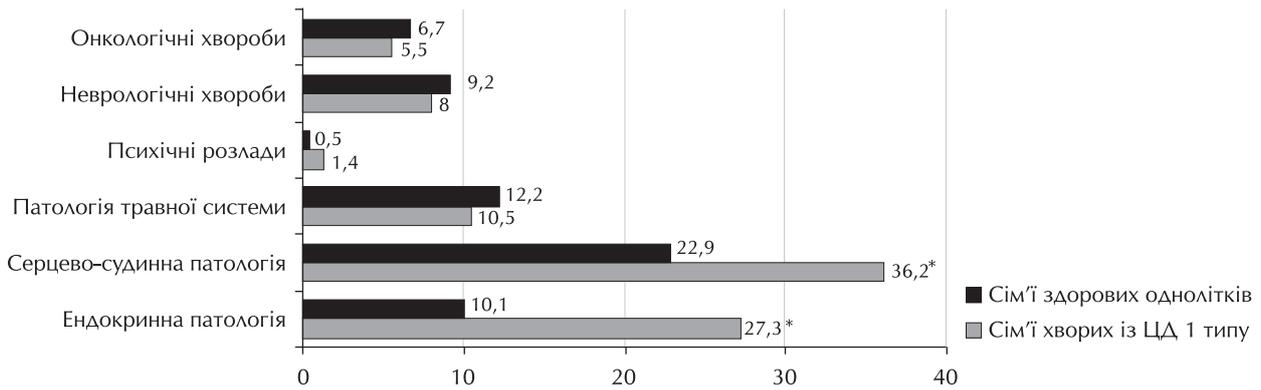


Рисунок. Порівняння частоти неінфекційної патології у родичів трьох ступенів спорідненості (сумарно) пробандів із цукровим діабетом 1 типу та здорових однолітків, %

Примітка. * $p < 0,001$ — Статистична значущість різниці показників.

членів сімей здорових однолітків дав змогу виявити сімейне накопичення ендокринних, серцево-судинних, психічних і онкологічних захворювань і патології травної системи в родовах хворих підлітків (табл. 3).

Досліджуючи частоту неінфекційних захворювань у родичів трьох ступенів спорідненості хворих із ЦД 1 типу та здорових пробандів, виявили переважання ендокринних (27,3 проти 10,1 % у родичів здорових однолітків; $p < 0,001$) та серцево-судинних (36,2 проти 22,9 % у родичів здорових однолітків; $p < 0,001$) захворювань у родичів 1-ї групи (рисунок).

Іншу патологію (онкологічна, психічна, неврологічна та хвороби травного тракту) реєстрували практично з однаковою частотою без статистично значущої різниці між групами. Отже, за результатами проведених досліджень зареєстровано сімейне накопичення мультифакторних хвороб (ендокринних, серцево-судинних, психічних і онкологічних захворювань та патології травної системи) у родовах дітей і підлітків із ЦД 1 типу.

Висновки

На підставі проведеного дослідження виявлено переважання таких ендогенних та екзогенних чинників у родинах хворих із ЦД 1 типу порівняно із сім'ями здорових пробандів: у матерів — стрес до настання вагітності, патологічний перебіг пологів, у батьків — тютюнокуріння, у дитини — штучне вигодовування, стрес, шкідливі звички, оперативні втручання, додаткове навантаження. У родичів хворих на ЦД 1 типу ендокринні захворювання переважали у матерів порівняно з батьками, у бабусь — порівняно з дідусями, у тіток — порівняно з дядьками. Установлено, що 2,9 % сімей хворих мали спадкову обтяженість щодо ЦД 1 типу, 51,4 % сімей — щодо ЦД 2 типу, 4,3 % сімей — щодо ЦД 1 та 2 типу. У родичів хворих пробандів трьох ступенів спорідненості виявлено переважання ендокринних, серцево-судинних, психічних та онкологічних захворювань і патології травної системи порівняно з родичами здорових однолітків.

Конфлікту інтересів немає. Участь авторів: концепція і дизайн дослідження, написання тексту — Н.В. Багацька, набір та опрацювання матеріалу — А.І. Глотка.

ЛІТЕРАТУРА

1. Зелінська Н.Б., Руденко Н.Г., Глоба Є.В., Руденко О.В. Хвороби ендокринної системи дітей в Україні та надання спеціалізованої допомоги педіатричним пацієнтам у 2021 році // Укр. журн. дит. ендокринол.— 2022.— № 1—2.— С. 6—16.
2. Староста В.І. Навчально-методичний посібник для самостійної роботи здобувачів освіти.— Ужгород: УжНУ, 2021.— 64 с.
3. Cho C.E., Norman M. Cesarean section and development of the immune system in the offspring // Am. J. Obstet. Gynecol.— 2013.— Vol. 208 (4)— P. 249—254. doi: 10.1016/j.ajog. 2012.08.009.
4. Ingrosso D.M.F., Primavera M., Samvelyanb S. et al. Stress and diabetes mellitus: pathogenetic mechanisms and clinical outcome // Horm. Res. Paediatr.— 2022.— P. 1—10. doi: 10.1159/000522431.
5. Lund-Blix N.A., Dydensborg Sander S., Stordal K. et al. Infant feeding and risk of type 1 diabetes in two large Scandinavian Birth Cohorts // Diabetes Care.— 2017.— Vol. 40 (7)— P. 920—927. doi: 10.2337/dc17-0016.
6. Nyaga D.M., Vickors M.H., Jefferies C. et al. Type 1 diabetes mellitus —associated genetic variants contribute to overlapping immune regulatory networks // Front. Genet.— 2018.— Vol. 9.— P. 535. doi: 10.3388/fgene/2018/00535.
7. Redondo M.J., Gignoux C.R., Dabelea D. et al. Affiliations expand Type 1 diabetes in diverse ancestries and the use of genetic risk scores // Lancet Diabetes Endocrinol.— 2022.— Vol. 10 (8)— P. 597—608. doi: 10.1016/S2213-8587(22)00159-0.
8. Redondo M.J., Steck A.K., Pugliese A. Genetics of type 1 diabetes // Pediatr. Diabetes.— 2018.— Vol. 19 (3)— P. 346—353. doi: 10.1111/pedi.12597.
9. Virk J., Li J., Vestergaard M. Early life disease programming during the preconception and prenatal period: making the link between stressful life events and type-1 diabetes // PLoSOne.— 2010.— Vol. 5 (7)— P. 1523. doi: 10.1371/journal.pone.0011523.
10. Zajec A., Trebušak Podkrajšek K., Tesovnik T. et al. Pathogenesis of type 1 diabetes: established facts and new insights // Genes.— 2022.— Vol. 13.— P. 706. doi: 10.3390/genes13040706.

Type 1 diabetes mellitus in children and adolescents: risk factors

N.V. Bagatska^{1, 2}, L.I. Glotka¹

¹SI «Institute of Children and Adolescents Health Care NAMS of Ukraine», Kharkiv

²V.N. Karazyn Kharkiv National University, Kharkiv

Objective — to study the risk factors for the formation of type 1 diabetes mellitus (DM 1) in children and adolescents.

Materials and methods. Genealogical analysis was carried out in families of 70 children and adolescents with DM 1 of both genders, aged 8 to 18 years, who were examined in the Institute of Children and Adolescents Health Care of the NAMS of Ukraine. The comparison group consisted of pedigrees of 82 healthy peers, residents of Kharkiv and Kharkiv region. The collection of pedigrees was carried out by the generally accepted method. Statistical processing of the obtained data was carried out using the Student's criterion in the Excel application package.

Results and discussion. Based on genealogical analysis, the predominance of the following endogenous and exogenous factors in families of DM 1 patients was revealed when compared to the similar factors in families of healthy probands: stress before pregnancy and pathological course of childbirth in mothers; tobacco smoking in fathers; artificial feeding, stress, bad habits, surgical interventions, additional load in children. Among the different categories of relatives of DM 1 patients, endocrine diseases prevailed in mothers compared to fathers, in grandmothers in comparison with grandparents and aunts versus uncles. It was determined that 2.9 % of families of patients had hereditary burden for DM 1, 51.4 % of families for type 2 DM, and 4.3 % of families for both type 1 and type 2 diabetes. Relatives of probands with type 1 diabetes demonstrated prevalence of endocrine, cardiovascular, mental and oncological diseases and pathology of the digestive system compared to the frequency of these diseases in relatives of healthy peers.

Conclusions. According to the results of the research, endogenous and exogenous risk factors, and family accumulation of multifactorial diseases (endocrine, cardiovascular, mental and oncological diseases and pathologies of the digestive system) in the pedigrees of children and adolescents with type 1 diabetes have been established.

Keywords: children and adolescents, type 1 diabetes, endogenous and exogenous factors, genealogy.