



СЕЗОННЫЕ ОСОБЕННОСТИ ОСТРЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ САХАРНОГО ДИАБЕТА 1 ТИПА У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ

¹Махманазарова Л.А.,

²Исмаилов С.И.,

³Алиева А.В.,

⁴Насырова Х.К.

¹Ташкентский педиатрический медицинский
институт, г. Ташкент,

²Республиканский специализированный научно – практический
медицинский центр эндокринологии имени академика

Ё.Х.Туракулова МЗ РУз, г. Ташкент.

<https://doi.org/10.5281/zenodo.7426582>

ARTICLE INFO

Received: 30th November 2022

Accepted: 10th December 2022

Online: 12nd December 2022

KEY WORDS

Сезонность, острые
осложнения, СД1 тип, дети и
подростки, вирусные
инфекции, энтеровирус, β-
клетки, аутоантитела,
триггеры.

Актуальность. Сахарный диабет (СД) – это большая группа сложных метаболических заболеваний, которая характеризуется хронической гипергликемией, обусловленной нарушением секреции или действия инсулина, или сочетанием этих нарушений. Нарушение секреции инсулина и/или снижение реакции тканей на инсулин в составе сложных гормональных процессов приводят к нарушению воздействия инсулина на ткани-мишени, что, в свою очередь, вызывает нарушения углеводного, жирового и белкового обмена. У одного и того же пациента могут одновременно наблюдаться нарушение секреции инсулина и нарушение его действия [1].

ABSTRACT

В статье описано понимание сезонных особенностей острых осложнений СД1 типа у детей и подростков. Дано описание актуальности, сезонности, влияния вирусных инфекций и триггеров окружающей среды.

СД 1 типа (СД 1) – аутоиммунное заболевание, при котором хронически протекающий лимфоцитарный инсулит приводит к опосредованной Т-клетками деструкции β-клеток с последующим развитием абсолютной инсулиновой недостаточности [2].

Во всем мире более 1,1 миллиона детей и подростков в возрасте до 20 лет страдают СД1, и ежегодно диагностируется около 128 900 новых случаев. У детей 0–14 лет самая высокая распространенность СД1 в настоящее время наблюдается в Индии и США (95,6 и 94,2 тыс. случаев соответственно) [3]. В Австралии недавнее исследование заболеваемости СД1 у детей в возрасте 0–14 лет с 2002 по 2017 год показало среднюю заболеваемость 25,0 на 100



000, а также выявило синусоидальный характер заболеваемости во времени, представленный 5-летними циклами. Средняя заболеваемость также увеличивается с возрастом, с самой высокой заболеваемостью у детей в возрасте 10–14 лет (на 224% выше, чем у детей в возрасте 0–4 лет). Описаны широкие географические вариации средней заболеваемости СД1 с увеличением заболеваемости до 6,6% в год в Польше, выравниванием, зарегистрированным в таких популяциях, как Финляндия и Швеция, и небольшой тенденцией к снижению в Австралии в последние годы, особенно у детей 0–4 лет. [4.5]

Сезонные особенности СД 1 типа у детей и подростков

Интересно, что исследования EURODIAB ACE показали, что у мигрантов, как правило, развивается тот же уровень риска развития СД1, что и у населения в районе их нового проживания, несмотря на то, что они происходят из региона с низкой заболеваемостью. Это подтверждает теорию о влиянии окружающей среды на развитие СД1, на которое могут влиять такие факторы, как сезонность или географическое положение.

Было предложено множество причин очевидной связи между сезонами и началом СД1. Некоторые из этих теорий включают сезонные колебания уровня глюкозы и инсулина в крови, возможно, из-за обычно сниженного уровня активности молодых людей в холодные зимние месяцы и сезонных вирусных инфекций. Несколько исследований предполагают наличие сезонности, которая соответствует синусоидальной модели с пиком зимой и спадом летом.

Эпидемиологические исследования по когортам новорожденных показали, что у многих людей (79%) с генотипами высокого риска сероконверсия произошла в осенне-зимние месяцы. Крупное международное исследование показало, что в 42 из 105 центров наблюдалась эта сезонная тенденция, при этом в 28 центрах пик заболеваемости приходился на зимний период, а в 33 на летний [6].

Однако другие исследования опровергли эту корреляцию, заявив, что их результаты указывают на отсутствие сезонности в месяце начала заболевания, а значительная сезонность наблюдалась в месяце рождения (с пиком в ноябре-январе) [6]. Кроме того, модель сезонности, по-видимому, зависит от географического положения в отношении дихотомии северного/южного полушария. Корреляция сезонности, по-видимому, исчезла после поправки на широту, где центры, наиболее удаленные от экватора, с большей вероятностью проявляли значительную сезонность [6]. Однако большая часть данных исследования поступила из северного полушария, а информация из Азии и Африки была недостаточной. Поэтому эта корреляция была сочтена неубедительной, так как для достоверности информации требовалось больше данных о населении, проживающем ниже 30-й параллели северной широты [6]. Хотя эти данные еще неубедительны, они, вероятно, указывают на повышенную восприимчивость к развитию СД1 в периоды, когда люди наиболее уязвимы к вирусным инфекциям. Как правило, это происходит в холодное время года

(вирусная инфекция), которое может варьировать в зависимости от географического положения и может объяснить, почему в регионах с более

холодным климатом или с умеренным сезоном уровень заболеваемости СД1 выше, чем в регионах с более теплым и тропическим климатом [6].

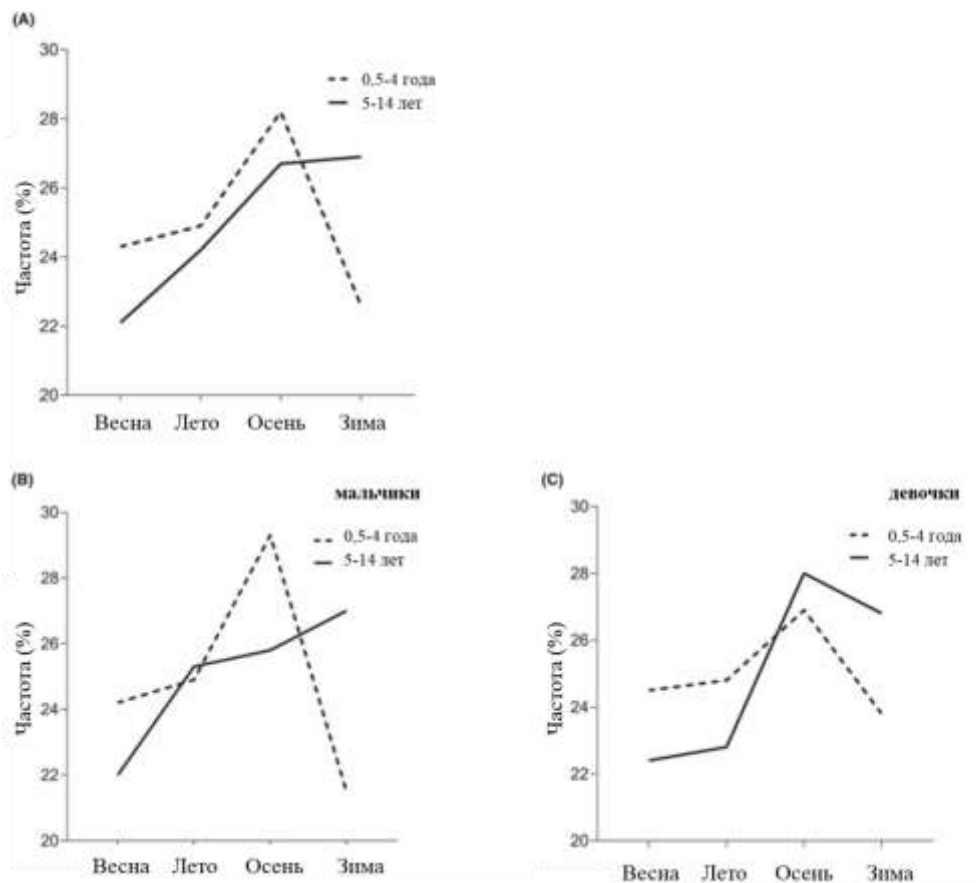


Рис. 1. Сезонная изменчивость начала сахарного диабета у детей в возрасте 0,5–4 и 5–14 лет. Межгрупповой анализ показал значительную разницу в распределении частоты диагнозов по сезонам года. Был пик частоты диагнозов осенью и снижение зимой среди детей младшего возраста, в то время как у детей старшего возраста чаще всего диагностировали осенью, а затем зимой ($p = 0,019$) (А). Феномен был более выражен в подгруппе мальчиков ($p = 0,020$) (Б) и не наблюдался в подгруппе девочек ($p = 0,347$) (В). Значимость оценивали с помощью перекрестных таблиц и критерия χ^2 . [15]

Вирусы

Течение вирусных инфекций также имеет сезонный характер, поэтому из внешних факторов вирусы уже давно предполагаются в качестве потенциального экологического триггера в СД1. Эпидемиологические исследования подтверждают роль вирусов в СД1. Энтеровирусные инфекции были обнаружены во время развития СД1, а в проспективных исследованиях наблюдались противовирусные ответы с конверсией аутоантител. Сообщалось об активации генов IFN I типа в мононуклеарных клетках периферической крови восприимчивых детей до конверсии



аутоантител. Анализ транскриптомов РНК цельной крови показал активацию врожденного иммунитета до сероконверсии. Образцы тканей из исследования Diabetes Virus Detection (DIVID) показали, что активация IFN-стимулированных генов коррелирует с инсулитом [Z].

Вирусная инфекция может увеличить риск СД1 непосредственно за счет цитолиза β -клеток или косвенно, вызывая иммунную активацию. Инфекции могут вызывать аутоиммунитет постепенно, а не остро, что объясняет отсутствие виремии у детей с быстрым началом СД1. Потенциально вовлечены многие вирусы: ДНК-вирусы, такие как вирус Эпштейна-Барр (EBV) и цитомегаловирус (CMV), РНК-вирусы, т.е. ротавирус, вирус краснухи и энтеровирусы. Энтеровирусы были наиболее вероятными кандидатами на запуск СД1. РНК энтеровируса была выделена из крови, стула и ткани поджелудочной железы пациентов с СД1. Поджелудочная железа человека показала окрашивание энтеровируса VP1 почти во всех островках у 60% пациентов с недавно развившимся СД1, в то время как он был обнаружен в нескольких островках и только у 6% контрольной группы без диабета. Из штаммов энтеровируса В исследования были сосредоточены на вирусе Коксаки В (CVB) 1–6 и эховирусах. В то время как мышинные модели показали прямую связь между вирусными инфекциями и СД1, данные у людей чаще всего получены из эпидемиологических исследований и не устанавливают причинно-следственную связь. Во многих исследованиях для выявления

инфекций использовалась серология, хотя обнаружение антител IgG не позволяет выявить недавнюю инфекцию и не может исключить скрытую хроническую инфекцию, в отличие от обнаружения выделения вируса в стуле, крови или тканях с помощью ПЦР или гибридизации *in situ*. Положительная связь между вирусом Коксаки В4 (CVB4) и СД1 и вирусом Коксаки В1 и риском аутоиммунитета островков была зарегистрирована с использованием методов обнаружения на основе ПЦР [Z].

Связь между вирусными инфекциями и СД1 зависела от того, был ли исход предиабетом или явным СД1. В исследовании TEDDY EV-В увеличивал в 4 раза риск аутоиммунитета островков, но не СД1. Однако CVB4 был единственным серотипом, который в значительной степени ассоциировался с конверсией аутоантител. Исследование MIDIA не показало связи между выделением вируса и риском аутоиммунитета островков. Исследование DAISY показало, что обнаружение энтеровируса в сыворотке предсказывало прогрессирование от аутоиммунитета к СД1. Аденовирус С был связан с более низким риском аутоиммунитета островков у детей в возрасте от 3 до 6 лет. Скрининг на вирусную инфекцию является сложным, поскольку могут наблюдаться вариации из-за периодического выделения вируса с калом. Обнаружение вирусной инфекции эволюционировало от отбора проб каждые 3 месяца к последовательному отбору проб, чтобы повысить вероятность обнаружения транзиторной вирусной РНК в стуле [Z].



Воздействие вирусной инфекции на поджелудочную железу может иметь разные последствия. CVB поражает поджелудочную железу, островки и β -клетки, хотя и с разными исходами в зависимости от серотипа. В то время как некоторые серотипы разрушают β -клетки и элиминируются, другие менее вредны и способны к слабой пролиферации при трансфекции близлежащих клеток посредством механизмов клеточного везикулярного переноса без лизиса β -клеток. Помимо серотипов, на аутоиммунный риск влияют возраст инфицирования, латентный период от инфицирования до сероконверсии и хронический характер инфекции. Хотя многие серотипы энтеровирусов могут ассоциироваться с аутоиммунным риском, в исследовании случай-контроль DIPP с участием 411 детей случаи островкового аутоиммунитета показали высокие показатели инфицирования, особенно энтеровирусом-А, до сероконверсии [7]. Однако в когорте TEDDY из 383 детей инфекция энтеровирусом-В была связана с аутоиммунитетом островков. Промежуток времени от заражения до конверсии аутоантител варьировал от месяцев до лет, что свидетельствует о долгосрочном воздействии вируса. Длительная инфекция, определяемая продолжительностью выделения вируса, значительно увеличивает риск аутоиммунитета островков, возможно, из-за хронического воспаления островков. Другие вирусы также были связаны с СД1. Рецидивирующие респираторные вирусные инфекции в раннем возрасте были связаны с более высоким риском развития СД1 к 8

годам. Врожденная краснуха вызывает СД1 у 12–20% детей. Вирус краснухи может инфицировать β -клетки поджелудочной железы. Было замечено, что дети с диабетом, вызванным краснухой, имели высокую частоту HLA-DR3 и антител к островковым клеткам. Ротавирус и цитомегаловирус также были связаны с противоречивыми результатами исследований. После вакцинации против ротавирусной инфекции наблюдалось снижение заболеваемости СД1 [7].

COVID-19 — это новый потенциальный триггер СД1, поскольку он активирует врожденный иммунитет или увеличивает стресс β -клеток [8]. Но данные о влиянии COVID-19 на заболеваемость СД1 противоречивы [9]. В то время как некоторые исследования показали, что COVID-19 усугубляет СД1 и вызывает диабетический кетоацидоз у пациентов с впервые выявленным СД1, другие исследования показали повышенную заболеваемость СД1 среди пациентов с COVID-19 [10,11]. В отчете Центра по контролю и профилактике заболеваний (CDC) от 7 января 2022 г. показано, что инфекция COVID-19 повышает риск развития СД1 у пациентов младше 18 лет в течение 30 дней после заражения [12]. Тем не менее, вопрос о том, экспрессируется ли ангиотензин-превращающий фермент 2 (АПФ2) на β -клетках или клетках протоков, все еще обсуждается [13].

COVID-19, как и все респираторные вирусные инфекции может иметь сезонный характер. COVID-19 обусловлен сезонностью и факторами окружающей среды, которые снижают негативные последствия в летний период, независимо от мер контроля



и/или кампаний вакцинации с повышением в зимние месяцы при снижении температуры и уровня солнечной радиации. Исследование [Hoogeveen и соавт. \(2021\)](#) подтверждает, что те же самые факторы, которые вызывают

сезонность гриппоподобных заболеваний (например, низкая солнечная радиация, низкая температура, высокая относительная влажность и, следовательно, сезонные аллергены и аллергии), также вызывают сезонность COVID-19 [14].

References:

1. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Definition, epidemiology, and classification of diabetes in children and adolescents /E.J. Mayer-Davis [et al.] // *Pediatric Diabetes*. – 2018. – Vol. 19. – P. 7-19.
2. Epidemiology of acute diabetes complications (coma) according to the Federal Diabetes register of the Russian Federation (2013–2016) /A.Y. Mayorov [и др.] // *Diabetes mellitus*. – 2019. – Т. 21. – № 6. – С. 444-454
3. *Диабетический атлас*. 9-е изд. Международная диабетическая федерация (IDF); Брюссель, Бельгия: 2019.
4. Mayer-Davis EJ, Kahkoska AR, Jefferies C, Dabelea D, Balde N, Gong CX, Aschner P, Craig ME. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Definition, epidemiology, and classification of diabetes in children and adolescents. *Pediatr Diabetes*. 2018 Oct;19 Suppl 27(Suppl 27):7-19. doi: 10.1111/pedi.12773..
5. Haynes A, Bulsara MK, Bergman P, Cameron F, Couper J, Craig ME, Demangone K, Johnson S, Lafferty A, Titmuss A, Davis EA. Incidence of type 1 diabetes in 0 to 14 year olds in Australia from 2002 to 2017. *Pediatr Diabetes*. 2020 Aug;21(5):707-712. doi: 10.1111/pedi.13025. Epub 2020 May 31
6. Giwa AM, Ahmed R, Omidian Z, Majety N, Karakus KE, Omer SM, Donner T, Hamad ARA. Current understandings of the pathogenesis of type 1 diabetes: Genetics to environment. *World J Diabetes*. 2020 Jan 15;11(1):13-25. doi: 10.4239/wjd.v11.i1.13.
7. Houeiss P, Luce S, Boitard C. Environmental Triggering of Type 1 Diabetes Autoimmunity. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022 Jul 22;13:933965. doi: 10.3389/fendo.2022.933965. PMID: 35937815; PMCID: PMC9353023.
8. Atkinson MA, Powers AC. Distinguishing the real from the hyperglycaemia: does COVID-19 induce diabetes? *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2021 Jun;9(6):328-329. doi: 10.1016/S2213-8587(21)00087-5. Epub 2021 Apr 7.
9. Shrestha DB, Budhathoki P, Raut S, Adhikari S, Ghimire P, Thapaliya S, Rabaan AA, Karki BJ. New-onset diabetes in COVID-19 and clinical outcomes: A systematic review and meta-analysis. *World J Virol*. 2021 Sep 25;10(5):275-287. doi: 10.5501/wjv.v10.i5.275. PMID: 34631477; PMCID: PMC8474977
10. Tittel S. R. et al. Did the COVID-19 lockdown affect the incidence of pediatric type 1 diabetes in Germany? // *Diabetes care*. – 2020. – Т. 43. – №. 11. – С. e172-e173. doi: 10.2337/dc20-1633



11. Unsworth R. et al. New-onset type 1 diabetes in children during COVID-19: multicenter regional findings in the UK //Diabetes Care. – 2020. – T. 43. – №. 11. – C. e170-e171 doi: 10.2337/dc20-1551
12. Barrett CE, Koyama AK, Alvarez P, Chow W, Lundeen EA, Perrine CG, Pavkov ME, Rolka DB, Wiltz JL, Bull-Otterson L, Gray S, Boehmer TK, Gundlapalli AV, Siegel DA, Kompaniyets L, Goodman AB, Mahon BE, Tauxe RV, Remley K, Saydah S. Risk for Newly Diagnosed Diabetes >30 Days After SARS-CoV-2 Infection Among Persons Aged <18 Years - United States, March 1, 2020-June 28, 2021. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2022 Jan 14;71(2):59-65. doi: 10.15585/mmwr.mm7102e2. PMID: 35025851; PMCID: PMC8757617.
13. El-Huneidi W., Hamad M., Taneera J. Expression of SARS-CoV-2 receptor “ACE2” in human pancreatic β cells: to be or not to be! //Islets. – 2021. – T. 13. – №. 5-6. – C. 106-114 doi: 10.1080/19382014.2021.1954458
14. Coccia M. COVID-19 pandemic over 2020 (withlockdowns) and 2021 (with vaccinations): similar effects for seasonality and environmental factors. Environ Res. 2022 May 15;208:112711. doi: 10.1016/j.envres.2022.112711. Epub 2022 Jan 13. PMID: 35033552; PMCID: PMC8757643
15. Turtinen M, Härkönen T, Ilonen J, Parkkola A, Knip M; Finnish Pediatric Diabetes Register. Seasonality in the manifestation of type 1 diabetes varies according to age at diagnosis in Finnish children. Acta Paediatr. 2022 May;111(5):1061-1069. doi: 10.1111/apa.16282. Epub 2022 Feb 17. PMID: 35137452; PMCID: PMC9303666.