

Клинико-гормональный статус мальчиков-подростков с сахарным диабетом типа 1

Солодилова Е.А.¹, Кондратьева Е.И.^{1,2}, **Кравец Е.Б.**¹, Горбатенко Е.В.^{1,3}

Clinical and hormonal status of boys-teenagers with type 1 diabetes

*Solodilova Ye.A., Kondratiyeva Ye.I., **Kravetz Ye.B.**, Gorbatenko Ye.V.*

¹ Сибирский государственный медицинский университет, г. Томск

² Кубанский государственный медицинский университет, г. Краснодар

³ МЛПУ «Детская больница № 1», г. Томск

© Солодилова Е.А., Кондратьева Е.И., Кравец Е.Б., Горбатенко Е.В.

Цель исследования состояла в изучении особенностей полового созревания у мальчиков, страдающих сахарным диабетом типа 1, в возрасте 11—18 лет. Проводилась оценка физического, полового развития, липидного, гормонального спектра сыворотки крови, а также ультразвуковое исследование пахово-мошоночной области. Отмечалось пролонгирование ранних стадий полового созревания, в 9,4% случаев выявлена задержка полового развития.

Ключевые слова: сахарный диабет типа 1, мальчики, пубертат.

The research objective consisted in current studying puberty the period at boys with type 1 diabetes. Boys have entered into research 11—18 years. The estimation of physical, sexual development, a lipid and hormonal spectrum was spent; ultrasonic research inguinal and scrotal areas were estimated. Prolongation of early stages of puberty was marked, in 9,4 % of cases the delay of sexual development is revealed.

Key words: type 1 diabetes, boys, puberty.

УДК 616.379-008.64-053.6-055.15:616.4

Введение

Сахарный диабет (СД) типа 1 может оказывать негативное влияние на репродуктивную систему посредством различных патогенетических механизмов [2, 11, 12, 16]. У пациентов с СД типа 1 (СД-1) в подростковом возрасте наблюдается снижение чувствительности к инсулину (инсулинорезистентность), которое характерно и для здоровых подростков. Этому способствует высокая концентрация контринсулярных гормонов (андрогенов, гормона роста и др.), происходит увеличение количества жировой ткани в организме. Дисбаланс в системе соматотропный гормон — инсулиноподобный фактор роста (ИФР) (гиперсекреция гормона роста и снижение выработки ИФР) делает инсулинорезистентность у подростков с СД типа 1 более выраженной, чем у здоровых подростков [13].

В настоящее время имеются противоречивые данные о течении пубертата, уровне физического разви-

тия, костном созревании у детей и подростков с СД-1, проводятся параллели между стажем заболевания, уровнем компенсации, наличием сосудистых осложнений, что в конечном итоге сказывается на качестве жизни пациентов [1, 5, 14—17].

Так, в исследовании Т. Rohrer и соавт. был проведен анализ данных из 202 центров по лечению диабета в Германии. Отмечено, что у всех обследованных детей наблюдалась задержка пубертата, однако достижение IV—V стадии пубертата по Таннеру происходило в те же сроки, что и у здоровых добровольцев. На вступление в пубертат влияли высокие уровни гликированного гемоглобина и низкие показатели индекса массы тела (ИМТ). Длительность диабета и доза инсулина оказывали влияние на данные изменения [17]. В то же время исследователи Оксфордского университета М.Л. Ahmed и соавт. отмечали, что у всех пациентов с СД-1 половое созревание не отличалось от здоровых сверстников [12]. Противоречивый характер исследований по данному вопросу

определяет актуальность проблемы и цель настоящей работы.

Цель исследования — определить особенности полового созревания у мальчиков с сахарным диабетом типа 1, проживающих в Томской области.

Материал и методы

В исследование включены мальчики-подростки с СД-1 (основная группа) в возрасте от 11 до 18 лет, средний возраст ($14,72 \pm 2,18$) года. В зависимости от возраста пациенты были разделены на три подгруппы: 1-я подгруппа — 12 мальчиков 11—12 лет, 2-я — 16 пациентов 13—14 лет, в 3-ю подгруппу вошли 25 подростков 15—18 лет.

Для оценки физического развития использовались центильные таблицы массы тела, роста с учетом возраста и пола [9]. Показатели массы тела и роста в пределах 25—75-го перцентиля оценивались как средние, в пределах 3—10-го перцентиля — ниже среднего, менее 3-го перцентиля — низкие, в пределах 90-го перцентиля — выше среднего, 97-го и более перцентиля — высокие. С целью отличительной оценки фактического линейного роста от его должностующих средних значений рассчитывали коэффициент стандартного отклонения (standard deviation score — *SDS*) по формуле: $SDS = (x - M) / SD$, где x — исследуемый показатель линейного роста; M — среднее арифметическое значение у здоровых мальчиков соответствующего возраста; SD — стандартное отклонение (standard deviation).

Оценку полового развития проводили по шкале Таннера с учетом последовательности появления и выраженности вторичных половых признаков.

Лабораторное исследование включало определение уровней фолликулостимулирующего (ФСГ), лютеинизирующего (ЛГ) гормонов, общего тестостерона (Т) методом иммуноферментного анализа (ИФА) с помощью реактивов ООО «Компания „Алкор БИО“» (Россия). Исследование концентрации глобулина, связывающего половые стероиды (ГСПС), проводилось с помощью набора реактивов для ИФА фирмы Diagnostics Biochem (Канада). Уровни свободного и биоактивного тестостерона определяли с помощью Free & Bioavailable Testosterone calculator, размещенного на сайте <http://www.issam.ch/freetesto.htm>. Исследование концен-

трации инсулиноподобного фактора роста (ИФР) в сыворотке крови проводилось с помощью набора реактивов для ИФА фирмы DRG (Германия). Объем крови, забираемой из локтевой вены для исследования, составил 3 мл для каждого ребенка.

Уровень общего холестерина (ОХ), триглицеридов (ТГ), холестерина липопротеидов высокой плотности (Х-ЛПВП) определяли спектрофотометрическим ферментативным методом, холестерин липопротеидов низкой плотности (Х-ЛПНП) осаждали фосфовольфраматом и ионами магния. Для работы использовали наборы фирмы BioSystems (Россия). Объем крови для исследования составил 2 мл.

Ультразвуковое исследование (УЗИ) пахово-мошоночной области выполняли при помощи ультразвуковой системы Sonix (Канада), линейным датчиком 8 МГц, L 14-5/38, радиус 38 мм. Положение датчика продольное и поперечное с каждой стороны мошонки, положение ребенка лежа на спине и стоя. При проведении УЗИ оценивалось положение яичек относительно дна мошонки, их форма, эхогенность, структура, размеры, объем. Проводилась доплерография яичковой артерии (основной ствол), оценивалась скорость кровотока в систолу и диастолу, рассчитывался систолодиастолический коэффициент, индекс резистентности.

С целью дифференциальной диагностики задержки полового развития и гипогонадизма проводилась проба с аналогом люлиберина 24-часового действия препаратом «Диферелин». Наиболее информативным показателем пубертатного характера гонадотропной секреции являлся уровень ЛГ более 10 Ед/л [7, 8]. Объем крови для проведения пробы составлял 3 мл.

Группа контроля была сформирована из 70 практически здоровых мальчиков, находившихся на момент исследования на учете в детских поликлиниках г. Томска, средний возраст ($15,57 \pm 2,00$) года. В 1-ю подгруппу (11—12 лет) вошли 6 человек, во 2-ю (13—14 лет) — 18 мальчиков, в 3-ю подгруппу (15—18 лет) — 46 подростков. Показатели гормонального спектра определялись у 35 человек.

Родители всех мальчиков, включенных в исследование, подписали информированное добровольное согласие на проведение обследования.

Статистическую обработку данных проводили с помощью пакета SPSS for Windows 11.5 с использованием описательных статистик: медиана *Me* и квартили 1—3 (Q_1 — Q_3). Для установления взаимосвязей использовали корреляционный анализ Спирмена. Достоверность результатов между группами рассчитывали по критерию Манна—Уитни. Для определения уровня статистической значимости различий качественных данных использовали критерий χ^2 . Достоверность различий результатов считали статистически значимой при $p < 0,05$ [3].

Результаты и обсуждение

Оценка физического развития детей групп наблюдения показала следующие результаты (табл. 1). Показатели роста в пределах средних значений (25—75-й перцентили) определялись у каждого второго мальчика с СД-1 (54,7%), однако у 20,8% мальчиков показатели роста были снижены, рост менее 3-го перцентиля определялся у 2 (3,8%) обследуемых, в 24,5% случаев показатели роста были выше среднего и высокие. В группе контроля показатели роста ниже среднего и низкие не были зарегистрированы, у 8,6% обследуемых показатели роста соответствовали 90-му перцентилю. Абсолютное большинство (91,4%) мальчиков контрольной группы имели показатели роста в пределах 25—75-го перцентиля. В группе пациентов с СД-1 реже встречались мальчики с показателями роста в пределах средних значений (25—75-й перцентиль) по сравнению с группой контроля, $\chi^2 = 6,75$; $p = 0,034$. Достоверность различий показателей пациентов с СД-1 и группы контроля определялась только в общей группе, в подгруппах в зависимости от возраста не оценивалась в связи с их малой численностью.

У большинства детей с СД (90,6%) *SDS* роста находился в пределах допустимых значений (от -2 до 2), у 2 (3,8%) подростков регистрировался показатель

SDS не более -2 (один из пациентов — с синдромом Нобекура, другой — с конституциональной задержкой роста и полового развития), 3 мальчика имели *SDS* не более 2. Все представители контрольной группы имели показатели *SDS* в пределах допустимых значений (от -2 до +2). У пациентов с СД-1 с показателями *SDS* не более -2 при проведении рентгенографии кистей с лучезапястными суставами наблюдалось отставание костного возраста от паспортного на 2—3 года. Костный возраст 96,2% обследуемых соответствовал паспортному.

При оценке физического развития было выявлено, что показатели массы тела в пределах 25—75-го перцентиля регистрировались у 37,7% мальчиков, страдающих СД, в группе контроля — у 85,7% подростков. Низкая масса тела отмечена у 22 (41,5%) пациентов с СД, показатели массы тела, соответствующие 90-му перцентилю и более, диагностированы у 11 (20,8%) человек. В контрольной группе 8,6% мальчиков имели массу тела, соответствующую 10-му перцентилю, а 5,7% — 90-му перцентилю. Таким образом, в контрольной группе достоверно чаще встречались мальчики с показателями массы тела в пределах 25—75-го перцентиля, чем в группе пациентов с СД-1 ($\chi^2 = 9,24$; $p = 0,01$). Полученные данные аналогичны результатам работ Т. Rohrer и соавт. [17] и А. Elamin и соавт. [15]. Согласно проведенным исследованиям у подростков с СД отмечались низкие показатели массы тела и замедление роста.

Обнаружены положительные корреляционные взаимосвязи между возрастом дебюта заболевания СД-1 и показателями массы тела и роста ($R = 0,29$; $p = 0,037$ и $R = 0,40$; $p = 0,003$ соответственно), а также отрицательная корреляция между стажем заболевания и показателем ИФР ($R = -0,34$; $p = 0,014$), что подтверждается другими исследователями [2].

Таблица 1

Распределение подростков с сахарным диабетом типа 1 в зависимости от показателей роста и массы тела, абс. (%)

Показатель	Менее 3-го перцентиля		3—10-й перцентиль		25—75-й перцентиль		90-й перцентиль		97-й перцентиль и более	
	СД-1	Контроль	СД-1	Контроль	СД-1	Контроль	СД-1	Контроль	СД-1	Контроль
Рост	2 (3,8)	0	9 (17,0)	0	29 (54,7)	64 (91,4)	8 (15,1)	6 (8,6)	5 (9,4)	0
					$p = 0,034$					
Масса тела	6 (11,3)	0	16 (30,2)	6 (8,6)	20 (37,7)	60 (85,7)	9 (17,0)	4 (5,7)	2 (3,8)	0
					$p = 0,01$					

Примечание. p — уровень статистической значимости различий показателей между группами.

Показатели гликированного гемоглобина, липидного спектра в зависимости от возраста представлены в табл. 2. Следует отметить, что у подростков после 15 лет статистически значимо возрастал уровень гликированного гемоглобина HbA_{1c} по сравнению с группой мальчиков 11—12 лет ($p = 0,032$). Согласно рекомендациям Российского консенсуса по терапии СД у детей и подростков [6] целевые значения HbA_{1c} у детей 6—12 лет не должны превышать 8%, а у подростков 13—18 лет — 7,5%. Превышение данных показателей отмечено у 3,8% мальчиков в подгруппе 11—12 лет, у 7,5% пациентов — в подгруппе 13—14 лет и у 18,9% подростков в возрасте 15—18 лет, что свидетельствует о высокой частоте декомпенсации диабета в подростковом возрасте.

Таблица 2

Метаболические показатели мальчиков-подростков с СД-1 (Me (Q₁—Q₃))

Показатель	11—12 лет (1-я подгруппа)	13—14 лет (2-я подгруппа)	15—18 лет (3-я подгруппа)
HbA _{1c} , %	6,30 (5,95—6,85) $p_{1,3} = 0,032$	6,95 (6,25—7,50)	7,10 (6,80—8,10)
ОХ, ммоль/л	4,85 (4,20—5,55)	4,35 (4,15—4,95)	4,1 (3,9—5,00)
ТГ, ммоль/л	0,60 (0,43—0,85) $p_{1,3} = 0,003$	0,82 (0,65—1,05)	1,10 (0,80—1,40)
Х-ЛПНП, ммоль/л	2,67 (1,65—3,30)	2,00 (1,21—2,44)	2,15 (1,09—2,30)
Х-ЛПВП, ммоль/л	2,10 (1,61—2,77)	2,04 (1,44—2,52)	1,80 (1,42—2,20)

Примечание. p — уровень статистической значимости различий показателей между подгруппами.

Одновременно у юношей в возрасте 15—18 лет со статистически значимой разницей повышался уровень ТГ (табл. 2). Содержание Х-ЛПНП и Х-ЛПВП с возрастом не изменялось. При сравнении показателей липидного спектра в исследуемых группах было выявлено, что у мальчиков с СД-1 достоверно выше были показатели ОХ. Так, в возрасте до 14 лет ОХ составил 4,60 (4,15—5,15) ммоль/л против 4,20 (3,65—4,50) ммоль/л в контроле ($p = 0,027$), а в группе старше 14 лет — 4,10 (3,90—5,00) ммоль/л против 3,5 (3,35—3,75) ммоль/л в группе контроля ($p < 0,001$). Уровни ТГ, Х-ЛПНП и Х-ЛПВП не отличались от таковых у здоровых сверстников.

При объективном осмотре оценивали шесть признаков полового созревания (аксиллярное и лобковое оволосение, состояние мошонки, мутация голоса, рост

кадыка, рост волос на лице). Была выявлена положительная корреляционная связь между возрастом дебюта СД и признаком полового созревания G (состояние мошонки, ее пигментация, складчатость, рост полового члена, увеличение яичек) ($p = 0,015$; $R = 0,33$). При оценке полового развития ни у одного из пациентов не диагностировалась V стадия полового созревания по Таннеру, не было выявлено синдрома неправильного пубертата.

В табл. 3 представлено распределение пациентов по стадиям по Таннеру в зависимости от возрастной группы. Так, 75% мальчиков 11—12 лет находились в I стадии пубертата (отсутствие признаков полового созревания). В группе детей 13—14 лет начальные стадии пубертата (I—II стадии по Таннеру) отмечались у большинства (69%) обследуемых. При этом возраст вступления во II стадию полового созревания (по Таннеру) детей контрольной группы соответствовал ($12,40 \pm 0,50$) года, а для мальчиков с СД-1 — ($13,73 \pm 1,53$) года ($p = 0,038$). Анализ полового развития подростков 15—18 лет, страдающих СД, показал, что у 36% мальчиков регистрировались II и III стадии полового созревания, что характерно для возраста до 14 лет [8], т.е. имело место отставание по времени вступления в пубертат.

Известно, что сроки вступления в пубертат зависят от многочисленных генетических и внешних факторов. У 95% мальчиков европейской популяции и США половое созревание происходит в период от 9 до 14 лет. Средний возраст начала пубертата у мальчиков в странах Западной Европы составляет 12 лет [1, 8]. Задержка полового развития диагностируется у мальчиков, если в возрасте 14 лет отсутствует увеличение объема тестикул. Исходя из срока диагностики задержки полового развития [8] подростков разделили на две группы: до 14 лет и старше 14 лет (табл. 4). Установлено, что до 14 лет 39,3% детей с СД типа 1 не вступают в пубертат. Частота мальчиков со II стадией по Таннеру при СД-1 и в контрольной группе не отличались. Однако III стадия в контрольной группе диагностировалась достоверно чаще. После 14 лет II стадия у представителей контрольной группы не наблюдалась, преобладала IV стадия, а 4 (8,7%) подростка достигли V стадии полового созревания. Полученные результаты свидетельствуют о пролонгации ранних стадий полового созревания у мальчиков с диабетом в возрасте до 14 лет.

Таблица 3

Распределение мальчиков с СД типа 1 по стадиям полового созревания в зависимости от возраста, абс. (%)

Стадия по Таннеру	Возраст, лет		11—12 лет (1-я подгруппа)		13—14 лет (2-я подгруппа)		15—18 лет (3-я подгруппа)	
	Контроль (70 человек)	СД-1 (53 человека)	Контроль	СД-1	Контроль	СД-1	Контроль	СД-1
I	—	12,09 ± 0,54	0	9 (75,0)	0	2 (12,5)	0	0
II	12,40 ± 0,50 <i>p</i> = 0,038*	13,73 ± 1,53	6 (100)	3 (25,0)	4 (22,2)	9 (56,2)	0	3 (12,0)
III	14,11 ± 1,17	15,00 ± 1,10	0	0	14 (77,8)	5 (31,3)	4 (8,7)	6 (24,0)
IV	16,84 ± 0,83	17,25 ± 0,58	0	0	0	0	38 (82,6)	16 (64,0)

* Уровень статистической значимости различий показателей между группами детей с СД-1 и контрольной группой.

Таблица 4

Распределение обследуемых подростков по стадиям полового созревания, абс. (%)

Стадия по Таннеру	Младше 14 лет, СД (28 человек)	Младше 14 лет, контроль (24 человека)	Старше 14 лет, СД (25 человек)	Старше 14 лет, контроль (46 человек)
I	11 (39,3)	0	0	0
II	12 (42,9)	10 (41,7)	3 (12,0)	0
III	5 (17,8)*	14 (58,3)	6 (24,0)	4 (8,7)
IV	0	0	16 (64,0)	38 (82,6)
V	0	0	0	4 (8,7)

* Уровень статистической значимости различий с группой контроля *p* < 0,05, $\chi^2 = 9,3$.

Таблица 5

Показатели ультразвукового исследования пахово-мошоночной области мальчиков с СД-1, абс. (%)*

Степень отставания	Возраст до 14 лет	Возраст старше 14 лет
Отставание до 2 лет	6 (21,4)	2 (8,0)
Отставание 3—4 года	1 (3,6)	1 (4,0)
Отставание более 4 лет	2 (7,1)	—
Без отставания	19 (67,9)	22 (88,0)

Примечание: * — уровень статистической значимости различий между возрастными группами *p* > 0,05.

Ультразвуковое исследование пахово-мошоночной области мальчиков с СД-1 показало, что в возрасте до 14 лет 32,1% представителей этой подгруппы имели объем яичек меньше контрольных значений для данного возраста. К возрасту старше 14 лет количество подростков с отставанием тестикул в размерах снижалось до 12%, но без статистически значимой разницы (*p* > 0,05) (табл. 5).

У 29 мальчиков с СД-1 (возраст (15,03 ± 1,66) года) была проведена доплерография сосудов яичек. Исследовался основной ствол правой и левой яичко-

вой артерии, измерялась максимальная и минимальная скорость артериального кровотока, рассчитывался систолидиастолический коэффициент (Сд), индекс резистентности (ИР). Показатели сравнивались с референсными значениями [9]. Данные представлены в табл. 6. Отмечалось достоверное снижение Сд в обеих яичковых артериях, ИР в правой яичковой артерии и увеличение минимальной скорости кровотока в левой яичковой артерии.

Изучение гормональных показателей подростков с СД-1 не выявило различий между гормональными показателями мальчиков до 12 лет и 13—14 лет. Уровни ЛГ, общего, свободного и биоактивного Т увеличивались с возрастом пациентов со статистически значимой разницей только с 15 лет. Подобной закономерности для ФСГ и ГСПС не обнаружено (табл. 7).

При сравнении показателей гормонального профиля обеих групп (табл. 8) установлено, что в подгруппе детей с СД-1 до 14 лет был достоверно выше уровень ФСГ, а в подгруппе старше 14 лет — ЛГ. Уровень Т в группе мальчиков до 14 лет не отличался от здоровых сверстников, тогда как в подгруппе старше 14 лет показатели общего Т были выше в контрольной группе. Нарушение микроциркуляции в яичках может быть одной из причин снижения выработки ими тестостерона. Уровень ГСПС был достоверно выше у подростков с СД-1 по сравнению с контрольной группой в возрасте старше 14 лет. Полученные результаты ассоциируются с результатами анализа полового развития наблюдаемых подростков, страдающих диабетом.

Таблица 6

Показатели доплерографии сосудов яичек у мальчиков с СД-1 (Me (Q₁—Q₃))

Показатель	Максимальная скорость, см/с	Минимальная скорость, см/с	ИР	Сд	
					Правое яичко
Правое яичко	СД типа 1	13,34 (11,16—16,10)	6,22 (5,11—8,72)	0,54* (0,47—0,57)	2,12* (1,87—2,30)
	Референсный диапазон	4,0—19,0	1,3—9,0	0,5—0,82	2,0—5,2
Левое яичко	СД типа 1	13,54 (1,80—16,53)	6,39* (5,04—7,74)	0,53 (0,45—0,60)	2,10* (1,81—2,43)

Референсный диапазон	2,0—21,0	1,0—6,0	0,5—0,96	2,0—5,6
----------------------	----------	---------	----------	---------

* Достоверность различий результатов между показателями пациентов с СД-1 и референсными значениями ($p < 0,001$).

Т а б л и ц а 7

Показатели гормонального спектра мальчиков-подростков с СД-1 ($Me (Q_1—Q_3)$)

Показатель	11—12 лет	13—14 лет	15—18 лет
ФСГ, мМЕ/л	3,55 (2,70—4,25)	4,20 (3,40—4,20)	4,25 (2,30—5,00)
ЛГ, мМЕ/л	3,60 (1,90—4,20) $p_{1,3} = 0,013$	3,05 (2,15—4,25) $p_{2,3} = 0,005$	4,3 (4,00—5,20)
Т общий, нмоль/л	4,50 (2,70—9,60) $p_{1,3} = 0,001$	6,65 (4,65—11,40) $p_{2,3} = 0,009$	16,00 (10,00—18,90)
Т свободный, нмоль/л	0,047 (0,023—0,138) $p_{1,3} = 0,007$	0,096 (0,039—0,240) $p_{2,3} = 0,032$	0,187 (0,110—0,427)
Т биоактивный, нмоль/л	1,09 (0,54—3,25) $p_{1,3} = 0,007$	2,25 (0,93—5,62) $p_{2,3} = 0,032$	4,38 (2,59—9,77)
ГСПС, нмоль/л	58,79 (39,00—148,8)	61,88 (30,58—92,30)	70,31 (26,95—105,45)

П р и м е ч а н и е. p — уровень статистической значимости различий показателей между возрастными группами.

Т а б л и ц а 8

Показатели гормонального спектра мальчиков с СД-1 и контрольной группы ($Me (Q_1—Q_3)$)

Показатель	Возраст младше 14 лет		Возраст старше 14 лет	
	СД (28 человек)	Контроль (2 человека)	СД (25 человек)	Контроль (23 человека)
ФСГ, мМЕ/л	3,60 (3,40—4,20) $p = 0,032$	2,10 (1,30—3,55)	4,25 (2,30—5,00)	2,80 (1,60—4,50)
ЛГ, мМЕ/л	3,10 (2,15—4,25)	3,1 (2,05—3,30)	4,30 (4,00—5,20) $p < 0,001$	2,60 (2,05—3,05)
Т общий, нмоль/л	5,40 (3,50—9,60)	6,5 (5,25—9,65)	16,0 (10,00—18,90) $p = 0,018$	26,6 (16,80—29,15)
Т свободный, нмоль/л	0,077 (0,036—0,156)	0,080 (0,056—0,130)	0,187 (0,110—0,427)	0,299 (0,218—0,525)
Т биоактивный, нмоль/л	1,80 (0,84—3,66)	1,88 (1,30—3,03)	4,38 (2,59—9,77)	7,02 (5,12—12,30)
ГСПС, нмоль/л	59,18 (33,87—115,80)	51,20 (39,60—113,70)	70,31 (26,95—105,45) $p = 0,027$	38,9 (31,00—55,80)
ИФР, нг/мл	48,43 (32,74—59,53) $p = 0,002$	76,47 (57,88—79,42)	38,48 (26,66—52,10) $p < 0,001$	69,69 (53,54—118,55)

П р и м е ч а н и е. p — уровень статистической значимости различий между показателями пациентов с СД-1 и контрольной группы.

Основная часть тестостерона (около 57%), поступающего в кровь, связывается со специфическим транспортным белком — тестостерон-эстрадиолсвязывающим глобулином ГСПС. ГСПС связывает в плазме как тестостерон, так и эстрадиол, но имеет большее сродство с тестостероном. Известно, что если концентрация ГСПС увеличивается, отношение свободного тестостерона к свободному эстрадиолу уменьшается и происходит усиление эффектов эстрогенов. То есть при СД-1 у мальчиков имеет место снижение общего Т и повышение ГСПС, что определяет пролонгированный период вступления в пубертат.

В исследовании отмечена положительная корреляционная связь между уровнем гликированного гемогло-

бина и ГСПС ($R = 0,28$; $p = 0,048$), а также между уровнем ФСГ и гликированного гемоглобина ($R = 0,35$; $p = 0,035$). Длительная декомпенсация СД создает в организме ребенка хронический стресс, который может приводить к подавлению гипоталамической регуляции репродуктивной системы, кроме того, недостаток инсулина препятствует нормальному формированию отрицательной и положительной обратной связи между гипоталамусом, гипофизом и половыми железами в период полового созревания (инсулин необходим для нормальной чувствительности гипофиза к регулирующему действию стероидов). В результате возникает отмеченное рядом авторов снижение уровня гонадотропных гормонов,

особенно ЛГ, а также имеет место низкий уровень половых стероидов [5]. Гликозилирование гонадотропинов при выраженной декомпенсации углеводного обмена также снижает их действие [4, 5, 7].

Нарушения полового развития выявлены у 5 (9,4%) подростков с СД-1: 2 пациента имели конституциональную задержку роста и полового развития, у 2 мальчиков диагностирована задержка полового развития, 1 ребенок имел синдром Нобекура. При достижении возраста 14,5—15 лет 4 мальчика вступили в пубертат без применения гормональной терапии, у 1 ребенка в возрасте 13 лет была проведена проба с дифферелином. Исследование не выявило подъема ФСГ, ЛГ, характерного для препубертата и пубертатного периода, костный возраст ребенка соответствовал паспортному, базальные уровни гонадотропных гормонов и уровень общего Т были допубертатными, при УЗИ объем яичек соответствовал возрасту 3 лет. До включения ребенка в данное исследование в эндокринологическом отделении МЛПУ «Детская больница № 1» (г. Томск) ребенку неоднократно в течение 2—3 лет проводилось исследование половых гормонов и УЗИ пахово-мошоночной области. В динамике положительных изменений не отмечено и мальчику была назначена заместительная гормональная терапия препаратом Т в дозе 50 мг 1 раз в 4 нед.

Показатели ИФР были достоверно выше у здоровых сверстников в обеих возрастных группах (табл. 8). Считается, что дисбаланс в системе соматотропный гормон — инсулиноподобный фактор роста (ИФР) (гиперсекреция гормона роста и снижение выработки ИФР) делают инсулинорезистентность у подростков с СД-1 более выраженной, чем у здоровых подростков [13]. Кроме того, снижение ИФР может определять задержку роста у данной категории детей.

Таким образом, СД-1 можно отнести к факторам риска нарушений полового созревания и рассматривать как угрозу фертильности. Кроме того, пубертатный период с его выраженными гормональными, метаболическими изменениями, в свою очередь, также неблагоприятно влияет на течение диабета. Снижение уровня ЛГ и тестостерона, повышение ГСПС происходит на фоне снижения роста и массы подростков, нарушения микроциркуляции в яичках, снижения ИФР и коррелирует со степенью компенсации диабета по уровню HbA_{1c} . Результаты проведенного исследования свидетельствуют о неблагоприятном влиянии

гипергликемии на разные уровни регуляции функционирования репродуктивной системы.

В целом генез пролонгированного пубертата и его задержки при СД-1 определяется хронической гипергликемией и требует не только контроля показателей углеводного обмена, но и других патогенетических нарушений (белково-энергетического дефицита, улучшения микроциркуляции в тестикулах).

Выводы

1. Показатели массы тела ниже среднего и низкие отмечались у 41,5% пациентов, показатели роста ниже 25-го перцентиля — у 20,8% мальчиков с СД-1.

2. Для подростков с СД-1 характерно пролонгирование ранних стадий полового созревания в возрасте до 14 лет, в 9,4% случаев отмечалась задержка полового развития.

3. Выявлена положительная корреляционная взаимосвязь между уровнем гликированного гемоглобина и показателями ГСПС и ФСГ, что свидетельствует о неблагоприятном влиянии гипергликемии на функционирование репродуктивной системы на разных уровнях.

Литература

1. Болотова Н.В., Райгородская Н.Ю. Задержка полового развития // Проблемы эндокринологии. 2009. Т. 55, № 5. С. 19—23.
2. Волеводз Н.Н., Тоцевикова А.К. СТГ и ИФР-1 при сахарном диабете: роль в патогенезе микрососудистых осложнений // Сахарный диабет. 2000. № 1. С. 53—60.
3. Гланц С. Медико-биологическая статистика. М.: Практика, 1998. 459 с.
4. Дедов И.И., Калинин С.Ю. Возрастной андрогенный дефицит у мужчин. М.: Практическая медицина, 2006. 240 с.
5. Дедов И.И., Кураева Т.Л., Петеркова В.А., Щербачева Л.Н. Сахарный диабет у детей и подростков. М.: Универсум Паблишинг, 2002. С. 24—40.
6. Дедов И.И., Петеркова В.А., Кураева Т.Л. Российский консенсус по терапии сахарного диабета у детей и подростков // Сахарный диабет. 2010. Спецвып. С. 1—8.
7. Дедов И.И., Петеркова В.А. Руководство по детской эндокринологии. М.: Универсум Паблишинг, 2006. 600 с.
8. Дедов И.И., Семичева Т.В., Петеркова В.А. Половое развитие детей: норма и патология. М., 2002. 232 с.
9. Доскин В.А., Келлер Х., Мураенко Н.М., Тонкова-Ямпольская Р.В. Морфофункциональные константы детского организма: справочник. М.: Медицина, 1997. 288 с.
10. Практическое руководство по ультразвуковой диагностике в педиатрии / под ред. В.В. Митькова. М.: Видар, 1998. 720 с.

11. Стеколыщикова О.Д., Григорян О.Р. Структура гинекологических заболеваний у женщин, страдающих сахарным диабетом // Акушерство и гинекология. 1998. № 3. С. 41—45.
12. Ahmed M.L., Connors M.D., Drayer N.M. Pubertal growth in IDDM is determined by HbA1c levels, sex and bone age // Diabetes care. 1998. V. 21, № 5. P. 831—835.
13. Clark P.A., Clarke W.L., Pedadda S. et al. The effects of pubertal status and glycemic control on the growth hormone-IGF-I axis in boys with insulin-dependent diabetes mellitus // J. Pediatr. Endocrinol. Metab. 1998. V. 11 (3). P. 427—435.
14. Dost A., Rohrer T., Fussenegger J. et al. Bone maturation in 1788 children and adolescents with diabetes mellitus type 1 // J. Pediatr. Endocrinol. Metab. 2010. Sep. № 23 (9). P. 891—898.
15. Elamin A, Hussein O, Tuvemo T. Growth, puberty, and final height in children with Type 1 diabetes // Diabetes Complications. 2006. Jul—Aug. № 20 (4). P. 252—256.
16. Fernandes V.T., Verreschi I.T., Dib S.A. Development according to pubertal stage in Brazilian children and adolescents with short-term diabetes // Braz. J. Med. Biol. Res. 2001. Oct. № 34 (10). P. 1315—1323.
17. Rohrer T., Stierkorb E., Heger S. et al. Delayed pubertal onset and development in German children and adolescents with type 1 diabetes: cross-sectional analysis of recent data from the DPV diabetes documentation and quality management system // Eur. J. Endocrinol. 2007. Nov. № 157 (5). P. 647—653.

Поступила в редакцию 12.05.2011 г.

Утверждена к печати 01.06.2011 г.

Сведения об авторах

Е.А. Солодилова — очный аспирант кафедры факультетской педиатрии с курсом детских болезней лечебного факультета СибГМУ (г. Томск).

Е.И. Кондратьева — д-р мед. наук, профессор кафедры педиатрии ФПК и ППС СибГМУ (Томск), профессор кафедры педиатрии с курсом неонатологии КубГМУ (г. Краснодар).

Е.Б. Кравец — д-р мед. наук, профессор кафедры эндокринологии и диабетологии СибГМУ (г. Томск).

Е.В. Горбатенко — ассистент кафедры эндокринологии и диабетологии СибГМУ (г. Томск), зав. эндокринологическим отделением МЛПУ «Детская больница № 1» (г. Томск).

Для корреспонденции

Солодилова Екатерина Александровна, тел.: 8 (382-2) 53-02-56; 8-913-840-4408; e-mail: Solodilow.72@mail.ru

Уважаемые читатели!

Предлагаем вам подписаться на наш журнал с любого номера

В 2011 году стоимость подписки на полугодие — 1500 рублей, на год — 3000 рублей.

Как оформить подписку на журнал «Бюллетень сибирской медицины»

На почте во всех отделениях связи

Подписной индекс **46319** в каталоге агентства Роспечати «Газеты и журналы 2011, 1-е и 2-е полугодие».

В редакции

• Без почтовых наценок.

• С любого месяца.

• Со своего рабочего места.

По телефону (382-2) 51-41-53; факс (382-2) 51-53-15.

На сайте <http://bulletin.tomsk.ru>

Если вы являетесь автором публикаций или хотите приобрести наш журнал, он будет выслан вам наложенным платежом при заполнении заявки. Стоимость приобретения одного номера 400 рублей.

Заявку на приобретение журнала нужно выслать по адресу редакции:

634050, г. Томск, пр. Ленина, 107,

Научно-медицинская библиотека Сибирского государственного медицинского университета,

редакция журнала «Бюллетень сибирской медицины»,
тел. (8-3822) 51-41-53. E-mail: bulletin@bulletin.tomsk.ru