

© А. Н. Косова, А. А. Кравцова,
Л. В. Тыртова

ОЦЕНКА РОСТА, УРОВНЯ ИФР-1 И ФУНКЦИИ ПЕЧЕНИ У ДЕТЕЙ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ ТИПА 1

ГБОУ ВПО СПбГПМА
Минздравсоцразвития России

Резюме. Сахарный диабет типа 1 (СД 1) является самой распространенной эндокринной патологией у детей. Заболеваемость увеличивается с каждым годом, а возраст заболевших становится все более ранним, что неизбежно приводит к более раннему возрасту развития осложнений. Необходим тщательный контроль диабета для улучшения качества и продолжительности жизни таких пациентов. Одним из критериев компенсации диабета, являющегося физическое развитие ребенка. Известно, что задержка роста является одним из осложнений диабета. Помимо соматотропина в регуляции роста задействованы и другие гормоны, в частности инсулиноподобный фактор роста (ИФР-1), концентрация которого при диабете может изменяться. В данном исследовании, была поставлена цель изучить влияние нарушенной секреции ИФР-1 на рост ребенка с сахарным диабетом 1-го типа. Обследовано 59 детей с СД 1. В результате исследования, выявлено снижение концентрации ИФР-1 у 93 % детей с задержкой роста, и у 56 % детей с нормальным ростом, на основании чего сделан вывод о важной роли ИФР-1 в физическом развитии детей.

Ключевые слова: сахарный диабет типа 1; инсулиноподобный фактор роста-1; задержка роста; стеатоз.

С каждым годом проблема сахарного диабета типа 1 (СД 1) становится все актуальнее. Число детей со впервые выявленным диабетом неуклонно растет. Общая распространенность СД 1 в популяции варьирует от 0,7:100 000 случаев в год (г. Карачи, Пакистан), до 40:100 000 в год (Финляндия). В странах, где СД 1 был ранее редкой патологией, заболеваемость также возрастает. Так, в Тайланде в 1984–1985 гг. она составляла 0,2:100 000 в год, а к 1995 г., уже 1,65:100 000 случаев в год [12].

Девочки и мальчики заболевают примерно с одинаковой частотой. Возрастные пики заболеваемости приходятся на 5–7 лет (возможно, это связано с началом учебы в школе и сопутствующим стрессом) и на возраст полового созревания (противодействие инсулину половых стероидов и гормона роста). Отмечается тенденция к снижению возраста пациентов, все больше детей заболевает СД 1 уже в 1–2 года. Причины столь стремительного роста заболеваемости и все более раннего дебюта диабета в настоящее время достоверно не найдены. СД 1 относится к заболеваниям с мультифакториальным типом наследования.

Определено более 20 диабетогенных локусов на разных хромосомах, обозначающиеся IDDM (insulin-dependent diabetes mellitus). Однако, наличие аллелей МНС высокого риска обеспечивает до 40% генетической предрасположенности, но в большинстве случаев не приводит к развитию диабета [7]. Этот факт, а также дискордантность среди близнецов, преимущественно осенне-зимняя сезонность выявления СД 1, различная заболеваемость в странах (феномен «широтного градиента» — увеличение заболеваемости по мере удаления от экватора [2]), заставляют искать некие внешние причины, которые могут дать начало аутоиммунному процессу у предрасположенных лиц.

Среди таких причин особое внимание исследователей сосредоточено на возможном влиянии вирусных инфекций, вакцинации, химических веществ и лекарственных препаратов, особенностях питания.

Такие исследования проводились в структуре BABYDIAB [9, 10, 13] и многих других работ [6, 7, 8, 11]. По их данным, несмотря на наличие осенне-зимней сезонности заболеваемости, установить связь СД 1 с перенесенными вирусными инфекциями верхних дыхательных путей не удалось. Как и с количеством полученных вакцинаций, включая БЦЖ, АКДС, вакцинацию от полиомиелита, гемофильной инфекции, клещевого энцефалита, кори, эпидемического паротита и краснухи [9]. Врожденная краснуха признана значимым фактором риска, вызывая в 40% случаев нарушение толерантности к глюкозе, а в 10–15% при наличии генов предрасположенности МНС-DR3 и/или МНС-DR4 — инсулинозависимый сахарный диабет в детском и подростковом возрасте [12]. Выявлена связь между перенесенной ротавирусной и энтеровирусной инфекцией, и первыми появлениями или повышениями титров островковых аутоантител. Среди энтеровирусов особо патогенными считаются вирусы Коксаки В3 и В4, проявляющие прямое β -цитотропное действие, а так же имею-

УДК: 616.379-008.64-053.2

щие полипептиды, схожие по своему строению с глутаматдекарбоксилазой [1]. Цитотропными для поджелудочной железы являются цитомегаловирус, вирус ветряной оспы, вирус Эпштейна-Барр, краснухи. Фактором риска считаются вирусные инфекции у матери в период беременности [3, 11].

Заболевание резко ухудшает качество жизни пациентов и членов их семей, делая их зависимыми от заместительной терапии, диеты, образа жизни. Неизбежное развитие осложнений, уже через несколько лет, может привести к тяжелой инвалидизации больных. Например, в 30% случаев, показанием для гемодиализа, является хроническая почечная недостаточность, вызванная диабетической нефропатией и развивающаяся через 5–15 лет от начала диабетической нефропатии при условии рациональной терапии [4].

Отмечается тенденция к снижению возраста пациентов. Неизбежное развитие осложнений уже через несколько лет может привести к тяжелой инвалидизации больных. Важным критерием компенсации СД 1, помимо стабильного уровня гликемии и гликированного гемоглобина, являются показатели физического развития. Известно, что одним из осложнений СД 1 является задержка роста и, крайнее проявление нарушения физического и полового развития — синдром Мориака, при котором, в результате хронической недостаточности инсулина и длительной гипергликемии формируются низкорослость, отставание в половом развитии, гепатомегалия. Увеличение печени развивается из-за избыточного поступления в гепатоциты нейтрального жира и свободных жирных кислот. Формируется такое осложнение, как стеатоз печени. Печень может быть значительно увеличена, плотная. Возможна болезненность из-за растяжения печеночной капсулы и нарушения оттока желчи. В сыворотке крови при этом определяется повышенный уровень липидов [5, 12]. Возможно повышение печеночных трансаминаз. Функция печени страдает. Применение инсулинов длительного действия снизило частоту этого осложнения, но у части пациентов синдром Мориака развивается вследствие плохого контроля диабета [12].

Помимо соматотропина в регуляции роста задействованы и другие гормоны, в частности инсулиноподобный фактор роста (ифр-1), концентрация которого при диабете может изменяться. Несмотря на то, что ифр-1 может синтезироваться различными тканями организма, основным его поставщиком являются макрофаги печени [1]. Явления стеатоза, ацидоза, преобладание катаболических процессов негативно влияют на продук-

цию ифр-1 печени, что при наличии длительной декомпенсации, вероятно, может служить причиной задержки роста. В связи с этим в настоящее время представляются весьма актуальными исследования изменений концентраций ифр-1 у детей с СД 1.

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Изучить влияние нарушенной секреции ифр-1 на рост ребенка с сахарным диабетом 1 типа.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Обследовано 59 детей с СД 1 типа: 29 мальчиков и 30 девочек. Возраст пациентов от 4 до 17 лет (средний 13,6 лет), стаж СД 1 от 3 до 14 лет (6,6 лет). Пациенты поступали на эндокринное отделение СПбГПМА в плановом порядке для очередного обследования на предмет выявления возможных осложнений, контроля течения заболевания и коррекции инсулинотерапии. Дети, поступившие в экстренном порядке в связи с декомпенсацией СД 1, обследовались после достижения компенсации состояния. Все обследования проводились после получения согласия детей и их родителей.

Оценка роста пациентов производилась с помощью параметрических таблиц. Для оценки состояния печени всем детям проводились УЗИ органов брюшной полости и биохимический анализ крови, включающий следующие показатели: общий белок, белковые фракции: АЛТ, АСТ, билирубин и фракции: холестерин, триглицериды, β -липопротеиды, липопротеиды низкой плотности, липопротеиды высокой плотности, коэффициент атерогенности.

Гормональное обследование: определение уровня инсулиноподобного фактора роста 1 (ифр-1). Для этой цели использовался набор реагентов для иммуноферментного исследования IGF-I 600 ELISA производства DRG Instruments GmbH (Германия).

Учитывая половые различия в секреции СТГ и, соответственно, ифр — 1, появляющиеся в 10–11 лет у девочек и 12–13 лет у мальчиков все дети были разделены по полу и возрасту на 4 группы: 1) Девочки до 12 лет (n=5); 2) Девочки от 12 лет (n=25); 3) Мальчики до 14 лет (n=12) и 4) Мальчики от 14 лет (n=17).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Группа 1. Девочки до 12 лет, n=5. Средний возраст 9,2 лет (4–12), средний стаж диабета 4,6 лет (3–8). Значимых нарушений роста не выявлено. Стеатоз печени у 40% (n=2). У 80% пациенток (n=4), снижен уровень ифр-1. Только у одной па-

циентки он соответствует возрастной норме, причем это самая младшая из всех обследованных, с минимальным стажем СД, отсутствием осложненного СД и сопутствующих заболеваний.

Группа 2. Девочки старше 12 лет, $n=25$. Средний возраст 14,6 лет (12–17), средний стаж заболевания 6,7 лет (3–14). Низкий рост — у 4% ($n=1$). Стеатоз печени — 84% ($n=21$). У 88% ($n=22$), уровень ифр-1 снижен, в том числе у девочек с ростом выше среднего и высоким (у них впоследствии был зафиксирован хороший ночной выброс СТГ). Пациентки с нормальным уровнем ифр-1 (12%, $n=3$), также имели стеатоз печени.

Группа 3. Мальчики до 14 лет, $n=12$. Средний возраст 10,5 лет (6–13), средний стаж диабета 5,4 лет (4–6). Низкий рост выявлен у 25% ($n=3$) пациентов. Стеатоз печени 66,6% ($n=8$). У 41,7% ($n=5$) ифр-1 снижен, что у 3 мальчиков сочеталось с низким ростом. Нормальные уровни ифр-1 отмечались и при наличии стеатоза печени.

Группа 4. Мальчики от 14 лет, $n=17$. Средний возраст 15,4 лет (14–17), средний стаж заболевания 7,8 лет (3–14).

Низкий рост у 5,8% ($n=1$), синдром Мориака — 17,6% ($n=3$). Стеатоз печени 76,4% ($n=13$). Ифр-1 снижен у всех пациентов в этой группе.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Низкорослость выявлена у 8,5% детей, синдром Мориака у 5,1%. Стеатоз печени отмечается у подавляющего большинства детей (74,5%). Еще у большего числа детей (81,3%) низкий уровень ифр-1. Длительность стажа СД 1 на эти показатели не влияла. Дети с ростом ниже среднего (от -1 до -2 SDS) сюда не были включены, т. к. это не является грубой задержкой роста. Среди всех обследованных эти дети составляют 11,8% ($n=7$), у всех них выявлены стеатоз и снижение ифр-1. У всех детей с различными вариантами задержки роста (за исключением одной пациентки), зафиксирован низкий уровень ифр-1 (93%). У девочки с низкорослостью и нормальным уровнем ифр-1 при дальнейшем обследовании был зафиксирован хороший ночной выброс СТГ. Также были обследованы дети с нормальным ростом (74,6%). В данной группе стеатоз печени выявлен у 72%, низкий уровень ифр-1 у 56%.

ВЫВОДЫ

1) У значительного процента обследованных детей с сахарным диабетом первого типа наблюдается задержка роста в структуре синдрома Мориака (5,1%), низкорослости (8,5%) и умеренной задержки роста (11,8%). 2) У 93% детей с нару-

шением роста различной степени, выявлена низкая концентрация инсулиноподобного фактора роста-1 (ифр-1) в крови. У детей с нормальным ростом, снижение ифр-1 обнаружено в 56% случаев. ифр-1 играет важную роль в физическом развитии детей. 3) Низкий уровень ифр-1 может компенсироваться достаточными ночными выбросами СТГ, что, в конечном счете, позволяет избежать грубых нарушений роста. 4) Стеатоз выявлен у большинства обследованных детей с сахарным диабетом первого типа, независимо от их роста и стажа диабета.

ЛИТЕРАТУРА

1. Зайчик А. Ш., Чурилов Л. П. Основы патохимии. — СПб.: Элби, 2000. — 493 с.
2. Кравец Е. Б. Клинические лекции по детской эндокринологии. — Томск: Тандем-Арт, — 2004. — С. 114–117.
3. Лавин Н. (ред). Эндокринология. Пер.с англ. — М.: Практика, 1999. — С. 761–763.
4. Салтыков Б. Б. Механизмы развития диабетической нефроангиопатии // Журн. Архив патологии. — 2008. — Т. 70, Вып.5. — С.38–42.
5. Шабалов Н. П. Диагностика и лечение эндокринных заболеваний у детей и подростков. — СПб.: МедПресс, 2002. — С. 124–127.
6. Brekke H. K., Ludvigsson J. Vitamin D supplementation and diabetes-related autoimmunity in the ABIS study // *Pediatr Diabetes*. — 2007. — Vol. 8(1): P. 11–14.
7. Couper J. J. Environmental triggers of type 1 diabetes // *J. Paediatr Child Health*. — 2001. — Vol. 37(3): — P. 218–220
8. Harris S. Can vitamin D supplementation in infancy prevent type 1 diabetes // *Nutr.Rev.* — 2002. — Vol. 60(4): P. 118–121.
9. Hummel M., Fuchtenbusch M., Schenkr M., Ziegler A. G. No major association of breast-feeding, vaccination, and childhood viral diseases with early islet autoimmunity in the German BABYDIAB study // *Diabetes Care*. — 2000. — Vol. 23(7). — P. 969–974.
10. Hummel S., Hummel M., Banpolzer J. et al Development of autoimmunity to transglutaminase C in children of patients with type 1 diabetes: relationship to islet autoantibodies and infant feeding // *Diabetologia*. — 2007. — Vol. 50 (2). — P. 390–394.
11. Majeed A. A., Mea, Hassa K. Risk factors for type 1 diabetes mellitus among children and adolescents in Basrah // *Oman Med*. — 2011. — Vol. 26(3). — P. 189–195.
12. Robert M. Kliegman, Richard E. Behrman, Hal B. Jensen, Bonita F. Stanton.: *Nelson Textbook of Pediatrics*, 18th ed. — Saunders — 2007. — P. 932.

13. Ziegler A. G., Schmid S., Huber D., Hummel M., Bonifacio E. Early infant feeding and risk of developing type 1 diabetes-associated autoantibodies // JAMA. – 2003. – Vol. 290 (13). – P. 1721–1728.

GROWTH, IGF-1 LEVEL AND LIVER FUNCTION ASSESSMENT IN CHILDREN WITH TYPE 1 DIABETES MELLITUS

Kosova A. N., Kravtsova A. A., Tyrtova L. V

◆ **Resume.** Diabetes mellitus type 1 (DM-1) is the most widely-spread endocrine pathology in children. Each year its morbidity shows a constant progress while the age of the patients demonstrates a tendency to decrease thus causing earlier onset of its complications. To improve the quality of life and longevity of the patients a thorough control of DM is necessary. One

the benchmarks of DM compensation is the child's physical progress. Retardation of physical development and growth is known to be one of DM complications. There are other hormones involved in the regulation of growth besides growth hormone (somatotropin), namely Insuline-like growth factor (IGF) or somatomedine. Its blood plasma concentration is subject to change in DM patients. The present study was targeted at scrutinizing the effects of impaired IGF-1 secretion upon the growth of children with DM-1. All in all 59 children with Dm-1 were studied. The study yielded decreased IGF-1 blood plasma concentration in 93% of children with delayed growth as well as in 56% of children of normal height thus proving an important role of IGF-1 in physical development of the children.

◆ **Key words:** type 1 diabetes mellitus; insuline-like growth factor-1; retardation of growth; steatosis.

◆ Информация об авторах

Косова Анна Николаевна — старший лаборант кафедры патологической физиологии с курсами иммунопатологии и медицинской информатики. ГБОУ ВПО СПбГПМА. 194100, Российская Федерация, г. Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. E-mail: annainet@yandex.ru.

Кравцова Алефтина Алексеевна — к. б. н., доцент кафедры патологической физиологии с курсами иммунопатологии и медицинской информатики ГБОУ ВПО СПбГПМА Минздравсоцразвития России. 194100, Российская Федерация, г. Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. E-mail: avas7@mail.ru.

Тыртова Людмила Викторовна — д. м. н., профессор кафедры поликлинической педиатрии ГБОУ ВПО СПбГПМА. 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. E-mail: dr-tyrtova@yandex.ru.

Kosova Anna Nikolaevna — senior laboratory assistant. Dept. of Pathophysiology, Immunopathology and Informational Medicine. Saint-Petersburg State Pediatric Medical Academy of Russian Federation Ministry of Health and Welfare. 2, Litovskaya Str., St. Petersburg, 194100, Russia. E-mail: annainet@yandex.ru.

Kravtsova Aleftina Alekseevna — MD. PhD, Assoc. Professor, Kand. Biol. Sci., Docent, Dept. of Pathophysiology, Immunopathology and Informational Medicine. Saint-Petersburg State Pediatric Medical Academy of Russian Federation Ministry of Health and Welfare. 2, Litovskaya Str., St. Petersburg, 194100, Russia. E-mail: avas7@mail.ru.

Tyrtova Ludmila Viktorovna — MD. PhD, Dr. Med. Sci., Full Professor, Dept. of Polyclinical Pediatrics. Saint-Petersburg State Pediatric Medical Academy of Russian Federation Ministry of Health and Welfare. 2, Litovskaya Str., St. Petersburg, 194100, Russia. E-mail: dr-tyrtova@yandex.ru.