

Инсулиносекреция и инсулинсвязывающая активность клеток крови у детей, больных сахарным диабетом, осложняющимся развитием гипоксии и других нарушений

Н.П.Микаелян^{1,2}, А.Е.Гурина¹, А.А.Терентьев¹

¹Российский государственный медицинский университет им. Н.И.Пирогова, кафедра биологической химии лечебного факультета, Москва (зав. кафедрой – чл.-кор. РАМН, проф. А.А.Терентьев);

²Российский государственный медицинский университет им. Н.И.Пирогова, НИЛ патологии сердечно-сосудистой системы, Москва (зав. лабораторией – проф. С.Д.Михайлова)

Изучение состояния углеводного и липидного обменов у 212 детей и подростков больных сахарным диабетом 1 типа показало прогрессирующее снижение остаточной инсулиносекреции и инсулинсвязывающей активности лимфоцитов на фоне метаболических нарушений. Это является фактором риска тяжелого течения болезни с быстрым развитием гипоксии и других диабетических осложнений, в том числе функционального нарушения в пищеварительной системе. Стойкие нарушения углеводного и липидного метаболизма, высокий уровень гликозилированного гемоглобина, лактацидемия и сдвиг кислотно-щелочного равновесия в кислую сторону свидетельствуют о наличии хронической гипоксии и метаболического ацидоза. Для профилактики ухудшения состояния больного необходимо предупреждать передозировку лечебной дозы инсулина.

Ключевые слова: инсулинсвязывающая активность, инсулиносекреция, гипоксия, С-пептид, лактацидемия, сахарный диабет у детей

Insulin secretion and insulinbinding activity of blood cells in children with diabetes, complicated by the development of hypoxia and other violations

N.P.Mikaelyan^{1,2}, A.E.Gurina¹, A.A.Terentyev¹

¹N.I.Pirogov Russian State Medical University, Department of Biological Chemistry of Medical Faculty, Moscow (Head of the Department – Prof. A.A.Terentyev);

²N.I.Pirogov Russian State Medical University, Laboratory of Cardiovascular System Pathology, Moscow (Head of the Laboratory – Prof. S.D.Mikhaylova)

The study of the state of carbohydrate and lipid metabolism in 212 children and teenagers with Diabetes Mellitus showed a progressive decrease in residual remainder of insulin secretion and insulinbinding activity of the lymphocytes with metabolic infringements, This is a risk factor for a severe disease course with the rapid development of hypoxia and other diabetic complications, including functional disorders in the digestive system. Persistent disorders of carbohydrate and lipid metabolism, high levels of glycated hemoglobin, lacticemia and the shift of acid-base balance in the acid side indicate the presence of chronic hypoxia and metabolic acidosis. To prevent deterioration of the patient's condition it should be prevented an overdose of insulin therapy.

Key words: insulinbinding activity, insulin secretion, hypoxia, C-peptide, lactacidemia, Diabetes Mellitus in children

Для корреспонденции:

Микаелян Нина Погосовна, доктор биологических наук, профессор кафедры биологической химии лечебного факультета Российского государственного медицинского университета им. Н.И.Пирогова, главный научный сотрудник НИЛ патологии сердечно-сосудистой системы Российского государственного медицинского университета им. Н.И.Пирогова

Адрес: 117997, Москва, ул. Островитянова, 1
Телефон: (495) 434-6574
E-mail: ninmik@yandex.ru

Статья поступила 20.09.2010 г., принята к печати 27.04.2011 г.

Тяжесть течения некоторых эндокринопатий и ряда гастроэнтерологических заболеваний у детей требуют разработки ранних способов диагностики патологии для проведения быстрой, адекватной коррекции гипоксии и развивающихся гормонально-метаболических нарушений с целью профилактики прогрессирования тяжести болезни. В частности, необходимо раньше выявить причину и особенности патогенеза лабильного течения сахарного диабета (СД) с быстрым развитием тяжелых диабетических осложнений, в том числе диабетической гастро- и энтеропатии.

Распространенность и тяжесть течения сахарного диабета 1 типа (СД-1), приводящего к ранней инвалидности и повышенной смертности заставляет считать данное заболевание одной из ведущих медико-социальных проблем. Причиной развития сахарного диабета является недостаточная эффективность действия инсулина, вызванная при СД-1 нарушением инсулиносекреции вплоть до абсолютной ее недостаточности. Человеческая поджелудочная железа содержит от 1 до 3 млн инсулиновых островков, что составляет 1% всей массы панкреатической ткани. Островок содержит 3000–5000 клеток, 70% из которых являются бета-клетками. Каждая бета-клетка имеет 10.000 секреторных гранул, которые содержат кристаллы инсулина. Инсулин образуется параллельно с С-пептидом, по уровню которого можно судить о синтезе и последующей секреции эндогенного инсулина у больных, получающих инсулинотерапию. Механизм иницирования сигнала для освобождения инсулина начинается с взаимодействия глюкозы со специфическим рецептором в бета-клетке, включая механизм распознавания глюкозы клеткой и передачи ее стимулирующего действия на систему циклического аденозинмонофосфата (цАМФ), ионы Са и клеточные органеллы, из которых происходит освобождение гормона. При диабете нарушается первая фаза мультипликационной модели: иницирование сигнала, вызывающего секрецию гормона.

Литературные данные по изучению состояния инсулиносекреции при сахарном диабете разноречивы [1, 2]. Большинство исследователей, оценивающих инсулиносекрецию по уровню С-пептида в сыворотке крови, находят ее сниженной [3, 4]. Наряду с этим показано, что уровень С-пептида у детей ниже нормы лишь в половине случаев и даже отмечено его нарастание в сыворотке крови при увеличении длительности болезни [5, 6].

Чтобы осуществить свое действие на метаболизм глюкозы после поступления в циркуляцию, инсулин должен, прежде всего, связаться со специфическими рецепторами на клеточной поверхности. Дефект инсулинового действия может быть как следствием нарушения связывания гормона, так и ухудшения образования вторичного переносчика инсулинового действия, уменьшения глюкозного транспорта в клетку или постглюкозотранспортного дефекта в некоторых основных энзимах утилизации глюкозы [7, 8]. Тяжесть течения у детей и подростков СД-1 с быстрым развитием гипоксии и других диабетических осложнений свидетельствуют о недостаточной ясности основных вопросов патогенеза данного заболевания, связанных с инсулиносекрецией и эффективностью действия инсулина при проведении терапии гормоном.

Целью данной работы является оценка состояния инсулиносекреции, инсулинсвязывающей активности клеток и некоторых метаболических показателей у детей, больных сахарным диабетом, осложняющимся развитием гипоксии и других диабетических нарушений.

Пациенты и методы

Под нашим наблюдением находилось 212 детей и подростков, больных СД-1 в возрасте от 1 года до 18 лет. Из них у 27 детей на фоне СД-1 были обнаружены гастрит, гастродуоденит и нарушение кишечного всасывания. Все дети получали общепринятую комплексную терапию и, в частности, препараты инсулина. У большинства из них было лабильное течение заболевания. Так как при обследовании больных с помощью известных методов не у всех диагностируются микроангиопатии и специфические диабетические осложнения. Выявленные нарушения мы объединяли под термином «диабетические осложнения».

Кровь из вены у больных брали утром натощак и через час после завтрака с предварительным введением инсулина. Иммунореактивный инсулин (ИРИ) и С-пептид определяли с помощью радиоиммунологических методов стандартными наборами фирм Cea–Sorin и Вук–Mallinckrodt. Содержание гликированного гемоглобина (HbA1), образование которого в организме зависит от средней концентрации глюкозы в эритроцитах в течение 2–3 мес, предшествующих исследованию, определяли с помощью метода электроэндоосмоса на электрофорезной системе (фирма Corning). Активность инсулиновых рецепторов исследовали по связыванию ¹²⁵J-инсулина с лимфоцитами по ранее описанному нами методу [8]. Концентрацию лактата и пирувата крови определяли с помощью наборов фирмы Boehringer.

Результаты исследования и их обсуждение

Полученные нами данные, представленные в табл. 1, свидетельствуют о резком нарушении углеводного и липидного обмена как при начальном диабете, так и при длительном течении болезни. Отмечается выраженная гипергликемия ($p < 0,01$) независимо от длительности течения СД, но особенно значительная при начальной форме диабета, где концентрация лактата и пирувата намного выше по сравнению с контрольной группой, что приводит к сдвигу кислотно-щелочного равновесия (КЩР) в сторону метаболического ацидоза (снижение рН с $7,45 \pm 0,01$ до $7,3 \pm 0,01$, $p < 0,05$). Гиперлипидемия сопровождалась выраженной гиперхолестеринемией, особенно значительной в группе «начальный диабет» ($p < 0,01$).

Таблица 1. Некоторые показатели углеводного и липидного обмена (ммоль/л) и рН крови детей, больных сахарным диабетом в фазе декомпенсации ($M \pm m$)

Обследованная группа	Гликемия	Лактат	Пируват	рН	НЭЖК	Свободный ХС	Эфиры ХС
Дети с сахарным диабетом ($n = 45$)	$11,54 \pm 1,6^{**}$	$1,56 \pm 0,1$	$0,08 \pm 0,03$	$7,38 \pm 0,01$	$0,68 \pm 0,002$	$3,67 \pm 0,14^{**}$	$4,11 \pm 0,4^{**}$
Начальный диабет ($n = 18$)	$14,98 \pm 0,72^{**}$	$2,11 \pm 0,2^*$	$0,7 \pm 0,02^*$	$7,30 \pm 0,01^*$	$1,27 \pm 0,04^*$	$4,73 \pm 0,4^{**}$	$4,91 \pm 0,02^*$
Здоровые дети ($n = 20$)	$4,16 \pm 0,34$	$1,39 \pm 0,05$	$0,07 \pm 0,001$	$7,45 \pm 0,001$	$0,73 \pm 0,03$	$2,15 \pm 0,08$	$3,73 \pm 0,25$

* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$ по сравнению с контролем.

Таблица 2. Показатели инсулиносекреции у детей и подростков с начальным сахарным диабетом (M ± m)

Группа больных сахарным диабетом 1 типа	Показатели инсулиносекреции				Доза инсулина, ед/кг массы тела
	Инсулин, мкед/мл		С-пептид, нг/мл		
	до завтрака	после завтрака	до завтрака	после завтрака	
В фазе компенсации					
1. Без осложнений (n = 30)	5,5 ± 1,2	13,7 ± 8,5	1,06 ± 0,3	1,34 ± 0,2	0,57 ± 0,08
2. С осложнениями (n = 12)	24,2 ± 16,7	54,6 ± 10,9	0,85 ± 0,33	1,05 ± 0,5	0,45 ± 0,06
В фазе декомпенсации					
А. Без осложнений (n = 71)	37,6 ± 8,8	72,5 ± 15,1	0,52 ± 0,1	0,57 ± 0,2	0,63 ± 0,04
p (1-А)	<0,001	<0,001		<0,02	
Б. С осложнениями без кетоза (n = 46)	69,3 ± 20,17	60,4 ± 26,03	0,44 ± 0,12	0,52 ± 0,18	0,65 ± 0,05
p (2-Б)					<0,02
В. С кетозом (n = 6)	5,7 ± 0,9	51,5 ± 22,1	0	0,05 ± 0,01	1,1 ± 0,42
p (А-В)				<0,05	

При начальном сахарном диабете у обследованных больных отмечена тенденция к снижению уровня С-пептида после завтрака в фазе декомпенсации по сравнению с больными в фазе компенсации, т.е. нарушения инсулиносекреции (ее снижение) усиливаются с нарастанием тяжести состояния больного (табл. 2). Увеличение уровня ИРИ после завтрака связано с введением экзогенного инсулина больным.

Тенденция к более значительному снижению инсулиносекреции отмечена у больных с ранним развитием гипоксии и других диабетических осложнений, т.е. при тяжелом течении болезни. Следует отметить, что у больных с тяжелым течением СД 1 имеет место сочетание периферической гиперинсулинемии и значительно сниженной инсулиносекреции на фоне тенденции к более высокой дозе вводимого с лечебной целью инсулина. В фазе компенсации у таких больных уровень ИРИ в периферических венах оставался высоким, свидетельствуя о меньшей эффективности у них инсулина, необходимого для относительной нормализации углеводного обмена, чем у больных без осложнений. Видимо, восстановление собственной инсулиносекреции у больных без осложнений (судя по показателям С-пептида) в фазе компенсации способствует уменьшению периферической резистентности к инсулину. Причиной улучшения состояния больного и его метаболизма является увеличение поступления эндогенного инсулина из поджелудочной железы непосредственно в печень через систему воротной вены, а не через общую циркуляцию (как при введении экзогенного инсулина). Поэтому очевидна важная роль сохранения остаточной инсулиносекреции для предупреждения прогрессирования тяжести СД-1 у детей и подростков. При увеличении длительности заболевания и трудном достижении фазы компенсации у больных остаточная инсулиносекреция снижается (табл. 3).

При тяжелом, лабильном течении болезни отсутствует адекватная реакция бета-клеток на пищевую нагрузку. Доза экзогенного инсулина у этих больных выше, чем в других группах. Причиной торможения секреции эндогенного инсу-

лина может быть развитие у части больных скрытых гипогликемий, что ведет к увеличению секреции контринсулиновых гормонов и лабильному течению болезни.

Трудное достижение фазы компенсации как при начальном, так и при длительном сахарном диабете характеризуется очень высоким уровнем гликированного гемоглобина на фоне значительного снижения инсулиносекреции, особенно у больных с осложнениями (14,20 ± 1,43 и 16,13 ± 0,42%, соответственно). Высокий уровень HbA_{1c}, лактата и пирувата свидетельствующий о длительной гипергликемии, является фактором риска развития гипоксии и других диабетических осложнений (в том числе диабетической гастропатии).

Несмотря на нормогликемию натоцак, у многих из этих больных часто отмечались значительные колебания глюкозы в течение суток. Совершенно очевидно, что необходимо предупреждать торможение инсулиносекреции, часто имеющее место при скрытых гипогликемиях вследствие передозировки инсулина, способствующей развитию инсулинорезистентности.

Проведенное нами исследование состояния инсулиновых рецепторов показало, что у больных с лабильным течением СД-1 и значительным снижением инсулиносекреции имеется тенденция к снижению инсулинсвязывающей активности (ИСА) лимфоцитами. ИСА в лимфоцитах у таких детей – 31,61 ± 3,9%, в контрольной группе – 47,9 ± 5,9%, (p < 0,01).

У детей с поражением инсулиновых островков патология желудка и двенадцатиперстной кишки встречается чаще, чем диагностируется. Например, при длительности течения СД-1 свыше пяти лет частота поражений верхних отделов пищеварительной системы по данным ряда исследователей составляет от 60 до 80% [9, 10]. Изначально имеющиеся нарушения функции инсулярного аппарата приводят к первичному нарушению толерантности к углеводам на фоне нарушенного кишечного всасывания. И наоборот, нарушение кишечного всасывания приводит к вторичным нарушениям эндокринной функции поджелудочной железы, что четко прослеживается при целиакии и лактазной недостаточности. СД-1 в настоящее время относится к так называемой,

Таблица 3. Инсулиносекреция у детей с длительным сахарным диабетом (M ± m)

Больные в фазе декомпенсации без кетоза	Показатели инсулиносекреции				Доза инсулина, ед/кг массы тела
	Инсулин, мкед/мл		С-пептид, нг/мл		
	до завтрака	после завтрака	до завтрака	после завтрака	
Длительность сахарного диабета 1 типа 1–3 года					
1. Без осложнений	46,0 ± 16,4	59,0 ± 20,8	0,83 ± 0,3	0,94 ± 0,48	0,81 ± 0,1
2. С осложнениями	53,0 ± 13,4	37,3 ± 21,7	0,81 ± 0,2	0,66 ± 0,44	0,82 ± 0,05
Длительность сахарного диабета 7 лет и более					
3. С осложнениями	64,0 ± 12,4	74,0 ± 27,4	0,3 ± 0,09	0,21 ± 0,03	0,93 ± 0,04
			p ₂₋₃ < 0,05		

ассоциированной целиакии заболевания (предполагаются общие патогенетические механизмы, до конца не установленные) [7, 10]. При таком часто встречающемся синдроме как мальабсорбция, в частности целиакии (Ц) и лактазной недостаточности (ЛН), у детей с СД-1 нередко отмечаются нарушения толерантности к глюкозе при проведении стандартного глюкозотолерантного теста (у 28 и 10% больных, соответственно).

При изучении кишечных дисахаридаз при Ц и ЛН у детей на фоне СД-1 в биоптатах слизистой оболочки тонкого кишечника нами установлено, что в период манифестации отмечается значительное снижение активности кишечных ферментов. При Ц активность лактазы снижается до 0,54 (при норме 9,0 нмоль в мин на мг белка); мальтазы – до 14,56 (при норме 112 нмоль в мин на мг белка); сахаразы – до 3,28 (при норме 25,0 нмоль в мин на мг белка). В период ремиссии активность сахаразы и мальтазы у большинства детей значительно возрастает по сравнению с острой фазой ($p < 0,01$). Уровень активности лактазы полностью не восстанавливается. Низкая активность лактазы связана с медленным восстановлением структуры слизистой оболочки толстой кишки. Причем, при более тяжелом течении болезни при развитии аллергии к белкам коровьего молока у 1/3 детей с СД, страдающих ЛН, отмечалось также снижение активности сахаразы и мальтазы, что свидетельствует о трудном достижении фазы ремиссии.

Совершенно очевидно, что прогрессирующее снижение остаточной инсулиносекреции у детей и подростков, а также развитие инсулинрезистентности являются факторами риска тяжелого течения СД-1 с быстрым развитием гипоксии и других диабетических осложнений.

Для профилактики ухудшения состояния больного с прогрессированием тяжести течения болезни необходимо учитывать наличие остаточной инсулиносекреции у больного и предупреждать передозировку лечебной дозы гормона.

Следовательно, своевременная диагностика и адекватная терапия СД и функциональных нарушений пищеварительной системы у детей позволит не только предупредить развитие гипоксии, но и улучшить состояние метаболического контроля у пациентов с СД и нарушениями функции ЖКТ.

Исследование выполнено в рамках перспективного направления развития «Профилактика, диагностика и лечение заболеваний, связанных с нарушением кровообращения и гипоксией» Национального исследовательского университета – РГМУ им. Н.И.Пирогова.

Литература

1. Витебская А.В. Диагностика инсулинрезистентности у детей и подростков // Пробл. эндокр. – 2006. – Т.52. – №6. – С.39–41.
2. Князев Ю.А., Вахрушева Л.Л., Микаелян Н.П. и др. Секреция и эффективность инсулина при сахарном диабете у детей. – В кн.: Материалы юбилея XV международного конгресса гастроэнтерологов России и стран СНГ. – М., 2008. – С.81–84.
3. Балаболкин М.И. Сахарный диабет. – М., 1994. – 384 с.
4. Касаткина Э.П., Одуд Е.А., Сивоус Г.И., Сичинава И.Г. Современные подходы к лечению специфических осложнений сахарного диабета у детей и подростков // Клин. диабетол. – 1999. – №2. – С.16–20.
5. Балаболкин М.И., Клебанова Е.М., Креминская В.М. Лечение сахарного диабета и его осложнений. – М., 2005. – 512 с.
6. Дедов И.И., Кураева Т.Л., Петеркова В.А. Сахарный диабет у детей и подростков. – В кн.: Руководство для врачей. – М., 2008. – С.160.
7. Микаелян Н.П., Князев Ю.А., Петрухин В.А., Микаелян А.В. Инсулинрецепторное взаимодействие в лимфоцитах и эритроцитах у беременных с гестационным сахарным диабетом // Сахарный диабет. – 2006. – №1. – С.15–17.
8. Микаелян Н.П., Князев Ю.А., Максина А.Г., Петрухин В.А. Механизмы нарушений функций мембрано-рецепторного аппарата при инсулинзависимом сахарном диабете у беременных женщин // Проблемы эндокринологии. – 1994. – Т.40. – №4. – С.4–7.
9. Кривоносова Е.М. Диабетические гастропатии: клиника, диагностика, лечение // Врачебная практика. – 2002. – №1. – С.28–32.
10. Dewar D.H., Ciclitira P.I. Clinical features and diagnosis of celiac disease // Gastroenterology. – 2005. – V.128. – P.19–24.

Информация об авторах:

Терентьев Александр Александрович, член корреспондент РАМН, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой биологической химии лечебного факультета Российского государственного медицинского университета им. Н.И.Пирогова
Адрес: 117997, Москва, ул. Островитянова, 1
Телефон: (495) 434-0588

Гурина Алла Евгеньевна, кандидат медицинских наук, диссертант кафедры биологической химии лечебного факультета Российского государственного медицинского университета им. Н.И.Пирогова
Адрес: 117997, Москва, ул. Островитянова, 1
Телефон: (495) 434-8264

Издательство «Династия»

выпускает научно-практический журнал Федерации педиатров стран СНГ
«Вопросы практической педиатрии»

Главный редактор

академик РАМН, профессор **Н.Н.Володин**
Президент Российской ассоциации специалистов перинатальной медицины,
ректор Российского государственного медицинского университета

Заместитель главного редактора

член-корреспондент РАМН, профессор **Б.С.Каганов**
заместитель директора по научной и лечебной работе НИИ питания РАМН

Научно-практический журнал «Вопросы практической педиатрии» адресован педиатрам, неонатологам, детским хирургам, врачам общей практики, научным работникам, организаторам здравоохранения. Журнал публикует оригинальные исследования, обзоры литературы, лекции, методические рекомендации, клинические наблюдения, официальные документы органов управления здравоохранением.

Тематика публикаций:

этиология, патогенез, клинические проявления, диагностика, лечение и профилактика болезней детского возраста; терапия неонатальной патологии, современные возможности выхаживания и лечения недоношенных и маловесных детей; актуальные проблемы питания здоровых и больных детей; естественное и искусственное вскармливание, лечебное питание; использование биологически активных добавок в педиатрии; новые лекарственные средства и технологии в практике педиатра; инвазивные и неинвазивные методы диагностики в педиатрии; возможности применения хирургических методов лечения в педиатрии; вопросы охраны репродуктивного здоровья подростков; организационные вопросы.

Журнал включен в Перечень ведущих научных журналов и изданий ВАК.

Адрес: 119019, Москва, Г-19, а/я 229, Издательство «Династия», тел./факс: (495) 660-6004, e-mail: red@mm-agency.ru

По вопросам подписки обращаться: тел./факс: (495) 660-6004, e-mail: podpiska@mm-agency.ru

Отдел рекламы: тел.: (495) 517-7055, тел./факс: (495) 660-6004, e-mail: reklama@mm-agency.ru



ДИНАСТИЯ