

щихся осложнений заболевания и преморбидных особенностей личности. Основное место в структуре гипернозонозий занимает сенситивный тип отношения к болезни как результат социальной дезадаптации.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бройтигам В., Кристиан П., Рад М. Психосоматическая медицина. — М., 1999.
2. Бурлачук А. Ф., Коржова Е. Ю. Психология жизненных ситуаций. — М., 1998.
3. Дедов И. И., Фадеев В. В. Введение в диабетологию. — М., 1998.

4. Информационные письма по обучению больных диабетом Европейской ассоциации по исследованию диабета. — "Сервье", 1999.
5. Квасенко А. В., Зубарев Ю. Т. Психология больного. — Л., 1980.
6. Методические рекомендации для психологической диагностики типов отношения к болезни. — Л., 1987.
7. Обучение больных сахарным диабетом / Под ред. И. И. Дедова. — М., 1999.
8. Сахарный диабет: принципы медико-социальной защиты больных / Под ред. И. И. Дедова. — М., 1997.
9. Сидоров П. И., Парняков А. В. Введение в клиническую психологию. — М., Екатеринбург, 2000. — Т. 2.
10. Ташлыков В. А. Психология лечебного процесса. — Л., 1986.
11. Snoek F. J. // Int. J. Obes. — 2000. — Vol. 24. — P. 10—19.

Поступила 10.12.02

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2004

УДК 616.379-008.64-053.2-078.33

М. А. Айходжаева¹, Г. Н. Рахимова¹, З. С. Акбаров¹, М. В. Залялиева², Ш. У. Ахмедова¹ ЗНАЧЕНИЕ ОДНОВРЕМЕННОГО ОПРЕДЕЛЕНИЯ СОДЕРЖАНИЯ ГЛИКИРОВАННЫХ БЕЛКОВ И АНТИТЕЛ К ОСТРОВКОВЫМ КЛЕТКАМ У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ

Институт эндокринологии (дир. — проф. С. И. Исмаилов) Минздрава Республики Узбекистан¹, Институт иммунологии (дир. — проф. Р. М. Рузубакиев) АН Республики Узбекистан²

Оценена возможность выявления среди детей с транзиторными гипергликемиями лиц с повышенным риском развития СД типа 1 путем одновременного определения содержания антител к антигенам островковых клеток поджелудочной железы (АОК) и к антигену инсулина (АИ) и гликированных белков различной продолжительности жизни.

У 76 детей и подростков в возрасте от 3 до 20 лет с транзиторной гипергликемией в анамнезе и у 18 детей аналогичного возраста с жалобами, характерными для СД, было исследовано содержание антител к АОК поджелудочной железы и к АИ, а также проведен тест толерантности к глюкозе (ТТГ) и исследовано содержание гликированного гемоглобина (Hb A_{1c}), гликированного кератина волос (ГКВ) и гликированного фибриногена (ГФ). Для сравнения было обследовано 38 детей с вновь выявленным СД типа 1 в возрасте от 4 до 20 лет. Контрольную группу составили 50 здоровых детей в возрасте от 3 до 19 лет.

У детей с транзиторной гипергликемией в анамнезе, а также у детей с нарушенной толерантностью к глюкозе и в группе с нарушением гликемии натощак выявлены более высокие содержание гликированных белков (ГКВ и Hb A_{1c}) и достоверно большая частота и более высокие титры антител к АИ и АОК, чем у детей контрольной группы и с отсутствием нарушений углеводного обмена.

Ключевые слова: гликированные белки, гликированный гемоглобин, гликированный кератин волос, гликированный фибриноген, антитела к островковым клеткам, антитела к инсулину.

An assessment was made of the potentiality of identification of individuals at risk for type 1 diabetes mellitus (DM) among children with transient hyperglycemia by simultaneously determining the levels of antibodies to pancreatic islet cell antigens (ICA) and insulin antigen (IA), as well as glycated proteins of different life span.

The content of antibodies to ICA and IA was measured in 76 children and adolescents aged 3 to 20 years who had a history of transient hyperglycemia and in 18 children of the same age who had DM-characteristic complaints. They also underwent a glucose tolerance test and the levels of glycated hemoglobin (HbA_{1c}), glycated hair keratin (GHK), and glycated fibrinogen (GF) were determined.

The children with a history of transient hyperglycemia, those with impaired glucose tolerance, and a group of individuals with fasting glycemic disturbances were found to have higher levels of glycated proteins (GHK and HbA_{1c}) and a significantly more frequency of and higher titers of antibodies to IS and ICA than in the children from the control group and in those without carbohydrate metabolic disturbances.

Key words: glycated proteins, glycated hemoglobin, glycated hair keratin, glycated fibrinogen, islet cell antibodies, insulin antibodies.

Сахарный диабет (СД) типа 1 (СД1) является одним из наиболее распространенных эндокринных заболеваний в детском возрасте. Исследования последних лет показали, что в результате аутоиммунного процесса, приводящего к деструкции β-клеток, у лиц с генетической предрасположенностью еще на доклинической стадии СД в крови обнаруживаются антитела к различным компонентам островковых клеток поджелудочной железы. Одной из важнейших проблем современной эндокринологии яв-

ляется разработка методов профилактики и ранней диагностики доклинических форм СД1 [9].

По данным М. Strebelow [11], при стремительном развитии СД1 антитела к инсулоцитам и инсулину обнаруживаются у 85—95% больных к началу заболевания. У лиц с высоким титром антител к инсулоцитам диабет развивается стремительнее, у более чем 50% кровных родственников больных СД с антителами к инсулоцитам в пределах обнаружения > 40 ед. Фонда борьбы с юношеским диабетом (JDFU) про-

исходит прогрессирование заболевания в течение 5 лет, тогда как такая же интенсивность наблюдается только у 15% тех, у кого титр антител составляет 20—40 ед. [10]. Однако проведение вышеперечисленных исследований в общей популяции дорого, технически сложно и не обладает высокой чувствительностью и специфичностью [6].

Для оценки нарушений углеводного обмена и прогноза СД1 необходимо изучить показатели, специфические для аутоиммунной деструкции β -клеток поджелудочной железы во взаимосвязи с ранними метаболическими нарушениями углеводного обмена. Одними из метаболических показателей, являющихся специфическими для СД, являются гликированные белки (ГБ) разной продолжительности жизни, содержание которых бывает измененным уже на ранних предиабетических стадиях, что было показано в научных исследованиях, проведенных в лаборатории диабетологии Института эндокринологии Минздрава Республики Узбекистан за прошедшие годы. Особенно информативными были показатели гликированного кератина волос (ГКВ), их содержание было повышено задолго (за 1—2 года) до манифестации СД1 [5]. Другими авторами [3, 4] было обнаружено повышенное содержание фруктозамина, ГБ кожи у детей, имеющих первую степень родства с больными СД1. В. А. Галенок и соавт. [2] обнаружили повышенные значения гликированного гемоглобина ($Hb A_{1c}$) и фруктозамина у взрослых лиц с транзиторными гипергликемиями (ТГ) [2].

С целью оценки возможности определения у детей степени риска развития СД1 одновременно определяли частоту встречаемости сывороточных антител к антигену инсулина (АИ), к антигенам островковых клеток (АОК) и содержания ГБ разной продолжительности жизни.

Аналогичных исследований нами не обнаружено. Известны единичные исследования по определению содержания антител к АИ, к АОК в группе с ТГ [1, 8].

Материалы и методы

Обследовано 94 ребенка (44 мальчика и 50 девочек) в возрасте от 3 до 16 лет, направленных для уточнения диагноза в Институт эндокринологии Минздрава Республики Узбекистан с различными факторами риска СД1 (ТГ, первая степень родства с больными СД1, сухость, жажда, мочеизнурение, похудание). Для сравнения было обследовано 38 детей (16 мальчиков и 22 девочки) с вновь выявленным СД1 в возрасте от 4 до 16 лет. Контрольную группу составили 50 здоровых детей аналогичного возраста и пола. Тест толерантности к глюкозе (ТТГ) проводили согласно рекомендациям ВОЗ (1985) и в сравнении с рекомендациями ВОЗ 1999 г. У всех обследованных определяли ГБ: $Hb A_{1c}$, ГКВ, гликированный фибриноген (ГФ) колориметрическим методом с тиобарбитуровой кислотой. Антитела к АОК и АИ определяли с помощью реакции пассивной гемагглютинации (РПГА) по Бойдену [7] со стабилизированными эритроцитами, нагруженными антигеном в модификации Ф. Ю. Гариб и М. В. Залялиевой (1989). Антигены готовили по методу М. А. Алексеевой (1963).

Результаты и их обсуждение

На основании полученных данных 18 детей были объединены в группу с отсутствием нарушений углеводного обмена (ОНУО), так как показатели ТТГ, ГБ, антител к АОК и АИ не превышали нормальных значений. При анализе у всех этих детей было выявлено отсутствие ТГ в анамнезе, наличия первой степени родства, но наличие жалоб (сухость, жажда, мочеизнурение) послужило поводом для направления в институт.

У остальных 76 детей была документально зарегистрированная ТГ в анамнезе. На основании результатов ТТГ из 76 детей с ТГ было выявлено 10 (13%) детей с нарушенной толерантностью к глюкозе (НТГ), из них первая степень родства была у 3 (30%), 4 (5%) детям был поставлен диагноз вновь

Таблица 1

Содержание ГБ и антител к АОК и АИ у детей и подростков с факторами риска и вновь выявленным СД (по классификации ВОЗ 1985 г.)

Группа обследованных	Возраст, годы	Число обследованных	Гликемия натощак, ммоль/л	Глюкоза через 2 ч, ммоль/л	$Hb A_{1c}$, %	ГКВ, мкмоль ФА/100 мг	ГФ, мкмоль ФА/10 мг	АОК, средние титры	АИ, средние титры
Контроль	11,6 ± 0,8	50	4,5 ± 0,8	4,8 ± 0,7	6,0 ± 0,1	0,1 ± 0,002	0,037 ± 0,002	Отр.	Отр.
Группа с ОНУО	11,5 ± 1,2	18	4,6 ± 0,2	4,5 ± 0,3	5,4 ± 0,2	0,11 ± 0,005	0,035 ± 0,007	2,8 ± 0,3 (16,7) $p_2 < 0,001$	Отр. (0)
ТГ	12 ± 1,5	62	4,7 ± 0,1	4,7 ± 0,1	6,7 ± 0,2 $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$	0,17 ± 0,009 $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$	0,05 ± 0,006 $p_1 < 0,001$	55 ± 7,8 (66) $p_4 < 0,001$	27 ± 5 (45)
НТГ	11 ± 1,8	10	5,8 ± 0,3	8,9 ± 0,4	8,6 ± 0,5 $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,05$	0,18 ± 0,02 $p_1 < 0,001$	0,063 ± 0,006 $p_1 < 0,001$	40 ± 12,9 (60) $p_2 < 0,05$ $p_4 < 0,05$	10 ± 4,04 (30) $p_2 < 0,05$ $p_3 < 0,01$
Вновь выявленный СД1 на основании ТТГ	16 ± 4,7	4	5,7 ± 1,2	11,8 ± 3,5	8,3 ± 0,24	0,19 ± 0,04	0,09 ± 0,04	306 (75)	84 (100)
Вновь выявленный СД1	12 ± 0,7	38	11,7 ± 0,6	14 ± 0,8	9,9 ± 0,4	0,21 ± 0,002	0,054 ± 0,008	110 ± 27,5 (87)	32 ± 7,7 (63)

Примечание. Здесь и в табл. 2 в скобках — процент выявляемости антител; p_1 — достоверность различий с контролем; p_2 — с группой с вновь выявленным СД; p_3 — с группой ТГ; p_4 — с группой ОНУО. Отр. — отрицательные.

Таблица 2

Содержание ГБ и антител к АОК и АИ у детей и подростков с факторами риска и вновь выявленным СД (по классификации EASD 1999 г.)

Группа обследованных	Возраст, годы	Число обследованных	Гликемия натощак, ммоль/л	Глюкоза через 2 ч, ммоль/л	Hb A _{1c} , %	ГКВ, ммоль ФА/100 мг	ГФ, ммоль ФА/10 мг	АОК, средние титры	АИ, средние титры
Контроль	12 ± 0,8	50	4,5 ± 0,8	4,8 ± 0,7	6,0 ± 0,1	0,1 ± 0,002	0,037 ± 0,002	Отр.	Отр.
Группа с ОНУО	11,3 ± 1	17	4,6 ± 0,1	4,5 ± 0,2	5,4 ± 0,2	0,11 ± 0,005	0,035 ± 0,007	2,73 ± 0,3 (16,7) $p_3 < 0,001$	Отр. (0)
ТГ	11 ± 1,8	53	4,7 ± 0,2	4,8 ± 0,3	8,2 ± 0,8	0,13 ± 0,09	0,06 ± 0,004	55 ± 8,5 (86)	29 ± 5,3 (71)
Группа с нарушением гликемии натощак	12,8 ± 2	7	6,3 ± 0,7	5,8 ± 0,3	6,7 ± 0,1 $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$ $p_4 < 0,001$	0,17 ± 0,03 $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$	0,05 ± 0,006 $p_1 < 0,05$	49 ± 15,7 (71) $p_2 < 0,05$ $p_4 < 0,05$	13 ± 4,46 (43) $p_3 < 0,05$
НТГ	11 ± 1,7	10	5,7 ± 0,3	8,8 ± 0,4	8 ± 0,6	0,18 ± 0,02	0,06 ± 0,007	40 ± 12,9 (60) $p_3 < 0,05$ $p_4 < 0,05$	10 ± 4,04 (30) $p_2 < 0,05$ $p_3 < 0,01$
Вновь выявленный СД1 на основании ТТГ	16 ± 4,7	4	5,7 ± 1,2	11,8 ± 3,5	8,3 ± 0,24	0,19 ± 0,04	0,089 ± 0,04	306 (75)	84 (100)
Вновь выявленный СД1	12 ± 0,7	38	11,7 ± 0,6	14 ± 0,8	9,9 ± 0,4	0,21 ± 0,002	0,054 ± 0,008	110 ± 27,6 (87) $p_4 < 0,001$	32 ± 7,7 (63)

выявленного СД1, из них первая степень родства была у 2 (50%), остальные 62 ребенка составили группу с ТГ.

В результате проведенных исследований было выявлено, что показатели ГБ, титры и частота выявления сывороточных антител к АОК поджелудочной железы во всех группах были высокими по сравнению с контролем, но различались между собой (табл. 1).

В группе с ТГ титры антител к АОК были достоверно выше, чем в группе с ОНУО. Аналогичная картина наблюдалась и с антителами к АИ, где в контрольной группе здоровых детей средние титры антител к АИ были отрицательными, но по мере возрастания нарушений углеводного обмена и присоединения факторов риска титры антител к АИ значительно повысились (см. табл. 1). Обращает на себя внимание прогрессивное повышение значений гликемии в ходе ТТГ, хотя и недостоверное, начиная от группы с ТГ до группы с вновь выявленным СД по сравнению с контролем и с группой ОНУО.

В группе с НТГ было выявлено, что содержание всех ГБ (Hb A_{1c}, ГКВ, ГФ), показатели титров антител к АОК и АИ, а также их частота по сравнению с группой с ОНУО были достоверно повышены, но эти показатели были достоверно ниже, чем в группе с вновь выявленным СД1 (см. табл. 1). Показатели ГФ были более высокими в группе с НТГ по сравнению с группой с вновь выявленным СД1, так как ГФ, который является интегральным показателем гликемии за предыдущие 3—4 дня, снижается у детей с вновь выявленным СД1 в процессе лечения инсулином быстрее, чем Hb A_{1c} и ГКВ.

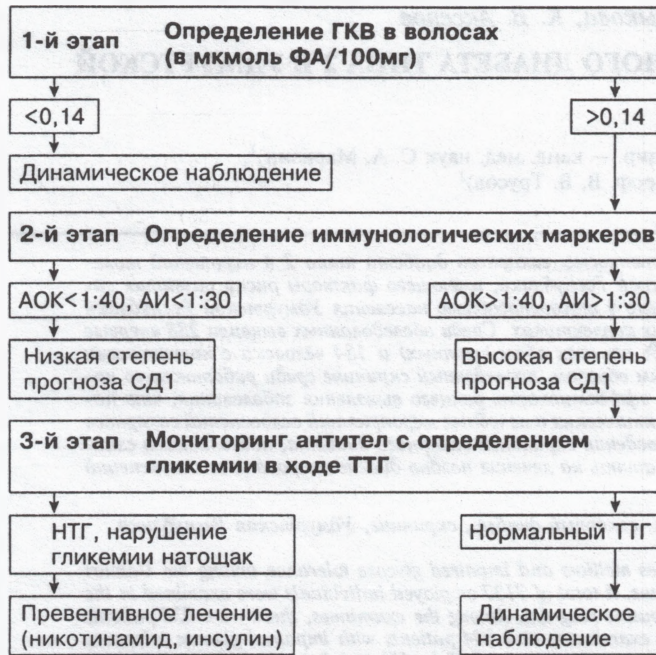
Наиболее интересными были данные, полученные в группе с вновь выявленным СД1 на основании ТТГ. Содержание ГБ, особенно ГФ, частота и титры антител к АОК и АИ были наиболее высокими: 1:306 и 1:84 соответственно, выше, чем даже в группе с вновь выявленным СД1, хотя гликемия натощак была в норме.

Высокими оказались титры антител к АОК и в группе с вновь выявленным СД1: 1:110, а частота выявления составила 87%, что соответствует данным литературы [11]. Титры и частота выявления антител к АИ были меньше по сравнению с титрами антител к АОК, что также соответствует данным литературы [11]. Эта тенденция наблюдалась во всех исследуемых группах, кроме группы с вновь выявленным СД1 на основании ТТГ.

По рекомендациям EASD и ВОЗ 1999 г. нами была выделена группа детей с нарушением гликемии натощак, т. е. гликемия натощак в капиллярной крови > 6,1 ммоль/л, но через 2 ч после нагрузки глюкозой < 7,8 ммоль/л. Эта группа сформировалась из групп с ТГ и первой степени родства с больными СД1 (2 ребенка) и с ТГ без первой степени родства с больными СД1 (4 ребенка), 1 ребенок перешел из группы с ОНУО (табл. 2). В этой группе показатели гликемии и ГБ были достоверно выше, чем в контрольной группе, но ниже, чем в группе с вновь выявленным СД1. Средние титры антител к АОК были достоверно выше, чем в контрольной группе и в группе с ОНУО, но ниже, чем в группе с вновь выявленным СД1. Частота их составила 71%.

На основании полученных результатов можно сделать вывод о том, что группой высочайшего риска по СД1 являются дети с НТГ, ТГ, а также группа с нарушением гликемии натощак с наличием положительных титров антител к АОК и АИ и высокими показателями ГБ. При мониторинге этих детей в течение 3 лет манифестация СД1 наступила в группе с вновь выявленным СД1 на основании ТТГ в течение 1—3 мес у 3 из 4 детей. У 4-го ребенка (мальчик 14 лет, имеющий мать и брата, больных СД1) титры антител к АОК и АИ были низкими — 1:8 и 1:16 и, несмотря на высокие показатели гликемии, ГБ (Hb A_{1c}, ГКВ, ГФ), в дальнейшем у него наступила стойкая ремиссия СД на фоне диеты. В течение 3 лет наблюдения за ним показатели ГБ (ГКВ, ГФ) остаются высокими при нормальных показателях гликемии и ТТГ, а титры

Алгоритм выявления лиц с высокой степенью прогноза СД1 в общей популяции



антител — низкими. В группе с НТГ у 2 из 10 детей (у мальчика, имеющего отца с СД1 в течение 3 мес и у девочки через 1 год) с высокими ГБ и титрами антител как к АОК, так и к АИ (1:64 и 1:32) в последующем развился СД1. В группе с ТГ у 1 девочки, имеющей сестру, больную СД1, в течение 2 мес развилась манифестная форма СД1, причем провоцирующим фактором был вирусный гепатит А, хотя до манифестации уже были высокими показатели ГБ при нормальном ТТГ, и титр антител к АОК составлял 1:32. Эти примеры лишней раз подчеркивают высокую диагностическую роль одновременного определения ГБ и антител к АОК и АИ в прогнозировании СД1.

Для выявления детей с высокой степенью риска СД1 в общей популяции предложен алгоритм (см. рисунок).

Применение на 1-м этапе в общей популяции определения ГКВ (как доступного, дешевого, бескровного метода, где образцы волос могут долго храниться и транспортироваться) позволит выявить лиц с различными нарушениями углеводного обмена, на 2-м этапе использовать более дорогостоящие методы скрининга: определение титров антител к АОК и АИ или других специфических антител β-клетки поджелудочной железы у лиц с повышенными значениями ГКВ, на 3-м этапе у

лиц с повышенными титрами антител проводить мониторинг с определением гликемии в ходе ТТГ и при возможности проводить превентивное лечение никотинамидом или малыми дозами инсулина подкожно или ингаляционно.

Выводы

1. Выявлено, что у детей с ТГ в анамнезе обнаруживаются более высокие содержание ГБ (ГКВ и Hb A_{1c}) при нормальном ТТГ и достоверно большая частота и более высокие титры антител к АИ и АОК по сравнению с группой с ОНУО.

2. Впервые выявлено, что в группе с нарушением гликемии натощак обнаруживается более высокое содержание ГБ: ГКВ и ГФ и более высокие титры антител к АОК (1:49) при частоте выявления 71% по сравнению с группой с ОНУО.

3. Одновременное определение титров антител к АОК, АИ и ГБ (особенно ГКВ и ГФ) у лиц с разными факторами риска (ТГ, наследственной отягощенностью по СД1 и т. д.) даст возможность индивидуализировать риск СД1, улучшит прогноз и поможет верифицировать бессимптомный преклинический период.

ЛИТЕРАТУРА

1. Вартамян Н. Л., Соминина А. А., Зарубаев Е. В. и др. // Пробл. эндокринолог. — 2000. — № 3. — С. 3–7.
2. Галенок В. А., Ханькина И. В. // Пробл. эндокринолог. — 1992. — № 1. — С. 20–22.
3. Нерсенян С. А. Некоторые гормональные аспекты становления ранних стадий сахарного диабета у лиц с отягощенной наследственностью в зависимости от типа диабета родителей: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — СПб, 1993.
4. Петрайкина Е. Е. // Сахарный диабет. — 2000. — № 3. — С. 43–44.
5. Рахимова Г. Н., Акбаров З. С., Туракулов Я. Х. // Пробл. эндокринолог. — 1992. — № 3. — С. 21–23.
6. Bosi E., Garancini M. P., Poggiali F. et al. // Diabetologia. — 1999. — Vol. 42, N 7. — P. 840–844.
7. Boyden S. V. // J. Exp. Med. — 1956. — Vol. 93. — P. 107.
8. Chao T., Tsai S. T., Lee T. S., Hwang B. // Chung Hua Min Kuo Hsiao Erh Ko I Hsueh Hui Tsa Chih. — 1996. — Vol. 37, N 6. — P. 444–447.
9. Colman P. G., McNair P., Margetts H. et al. // Med. J. Aust. — 1998. — Vol. 169, N 2. — P. 81–84.
10. Pastore M. R., Bazzigaluppi E., Bonfanti R. et al. // Diabetes Care. — 1998. — Vol. 21, N 9. — P. 1445–1450.
11. Strebelow M., Sehlosser M., Ziegler B. et al. // Diabetologia. — 1999. — Vol. 42, N 6. — P. 661–671.

Поступила 25.10.02