

11. Barbosa J. et al. // Acta med. post. — 1989. — Suppl. 1. — P. 515—555.
12. Becker F., Helmke K., Seggewiss K. et al. // Aktuel. Endocr. — 1989. — Bd 10, N 2. — S. 37—41.
13. Betterle C., Pressotto F., Pedini B. et al. // Diabetologia. — 1987. — Vol. 30, № 5. — P. 292—297.
14. Bhafia E., Eisenbath G. // Ann. Immunol. — 1986. — Vol. 136-D, № 3. — p. 452—455.
15. Bottazzo L.F. et al. // Brit. med. Bull. — 1989. — Vol. 45, № 1. — P. 37—57.
16. Cautor H., Boyse E.A. // Cold Spr. Harb. Symp. quant. Biol. — 1977. — Vol. 41. — P. 23—32.
17. Eisenbarth L.S. // New Engl. J. Med. — 1986. — Vol. 314, № 17. — 1360—1368.
18. Faustman D. et al. // Diabetes. — 1989. — Vol. 38, № 11. — 1462—1468.
19. Lalluzzo A., Ziordano C., Kubino L., Bompiani Z.D. // Diabetologia. — 1984. — Vol. 26, — 6. — P. 426—430.
20. Horvath M., Varsanyi M., Jovanovich N. et al. // Allergol. Immunopathol. — 1986. — Vol. 14, № 5. — P. 399—405.
21. Johnston C., Aloiggi Z., Millward B., Leslie R. // Diabetes. — 1988. — Vol. 37, № 11. — P. 1484—1488.
22. Lernmark A. // Diabet. Med. — 1987. — Vol. 4. — P. 285—297.

23. Lernmark A. // Clin. J. Med. — 1988. — Vol. 37, № 1. — P.98.

Поступила 03.02.94

V.V.Potyomkin, T.V.Nikonova, S.V.Brykova — TIME COURSE OF THE CELLULAR AND HUMORAL IMMUNITY PARAMETERS IN PATIENTS WITH TYPE I DIABETES MELLITUS

S u m m a r y . Fifty-two patients with type I diabetes mellitus were examined. The patients were divided into 4 groups with various duration of the disease: group 1 unclued patients with the newly diagnosed disease, group 2 those with disease standing of 1 to 5 years, group 3 were patients suffering from diabetes for 6 to 10 years, and group 4 were diabetics hor 10 years and more. The parameters examined were antibodies to surface antigens of islet cells, absolute and relative counts of T and B lymphocytes in the peripheral blood, counts of T- hellpers and T-suppressors and cytotoxic cells and their ratios, counts of natural killers, DR (+) and JgG (+) cells, and basal C-peptide level. The results showed a correlation between autoantibodies to surface antigens of islet cells and the count of B lymphocytes, an inversion of T lymphocyte subpopulations, with the helper/suppressor index increased at the initial stages of the disease and decreasing with the disease progress.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1994

УДК 616.379-008.64-055.52-07:616.37-018.1-008.6-053.2

Э. Г. Гаспарян, С. А. Нерсисян, Е. А. Волкова, З. В. Крючкова, Л. И. Великанова

ПРОБА С МИНИДИАБОМ В ОЦЕНКЕ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ β -КЛЕТОК ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ У ПОТОМКОВ БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ

Кафедра эндокринологии Санкт-Петербургской медицинской академии последипломного образования

Для организации эффективных лечебных и профилактических мероприятий важное значение имеет выяснение механизмов развития сахарного диабета (СД) разных типов. В связи с этим большую ценность приобретают работы по изучению функционального состояния инсулярного аппарата у лиц с отягощенной наследственностью. В этих целях исследуют секрецию инсулина (ИРИ) и С-пептида (С-п) натощак и в ответ на введение препаратов, стимулирующих их выделение [1, 2, 4, 5].

Установлено, что при развитии относительной инсулиновой недостаточности, наблюдаемой на ранних стадиях СД, меняется характер секреции инсулина в ответ на пероральную или внутривенную нагрузку глюкозой в виде снижения или отсутствия первой фазы секреции и более поздней и высокой второй фазы [1, 8].

Следует указать, что исследования по изучению функционального состояния инсулярного аппарата поджелудочной железы у лиц с отягощенной наследственностью касаются в основном родственников больных инсулиннезависимым СД (ИНСД) [8, 9] и реже инсулинзависимым СД (ИЗСД) [4, 6, 7]. Работ, посвященных определению особенностей функционального состояния инсулярного аппарата у потомков родителей, страдающих только ИЗСД или ИНСД, в доступной литературе мы не встретили. Более того, с этой целью сульфаниламидные препараты не применялись.

Настоящая работа посвящена изучению секреции ИРИ и С-п натощак и в ответ на прием минидиаба у потомства больных ИНСД и ИЗСД.

Материалы и методы

Обследовано 50 человек с нормальной массой тела в возрасте 18—46 лет: 12 практически здоровых лиц и 38 лиц, родители которых страдали ИЗСД или ИНСД.

У всех обследованных определяли уровень глюкозы в крови натощак, в динамике пробы на толерантность к глюкозе (ПТГ), с использованием глюкозооксидазного метода и последующей оценкой результатов по критериям, предложенным экспертами ВОЗ (1987).

Для изучения функционального состояния инсулярного аппарата поджелудочной железы исследовали содержание глюкозы, ИРИ и С-п в сыворотке крови натощак и через 1, 2, 3, 4 ч после приема 5 мг минидиаба. Уровень ИРИ определяли радиоиммунологическим методом с использованием наборов радио-ИИС-ПТГ-¹²⁵ I (Милск). Критерии нормы натощак при используемой методике от 3 до 20 мкЕД/мл.

Уровень С-п определяли радиоиммунологическим методом с использованием наборов "CIS Biointernational" (France). Критерии нормы натощак при используемой методике от 0,17 до 0,99 нмоль/л. Статистическую обработку данных проводили методом вариационной статистики по Стьюденту.

Все обследованные были разделены на 5 групп в зависимости от степени нарушений углеводного обмена и типа СД у родителей.

1-ю, контрольную, группу составили 12 практически здоровых лиц. Во 2-ю и 3-ю группы вошли лица с нормальной ПТГ, у которых оба родителя болели или ИНСД, или ИЗСД (т.е. лица с так называемым "предиабетом"), в 4-ю и 5-ю — лица с нарушениями толерантности к глюкозе, родители которых страдали только ИНСД или ИЗСД.

Результаты и их обсуждение

Результаты определения уровня глюкозы, ИРИ и С-п в крови натощак и в динамике пробы с минидиабом

Уровень глюкозы в крови (в ммоль/л) натощак и в динамике пробы с минидиабом

Группа	Число обследованных	Проба с минидиабом				
		0	1 ч	2 ч	3 ч	4 ч
Контрольная	12	3,68±0,08	2,78±0,09	2,83±0,04	2,88±0,09	3,13±0,05
Лица с нормальными ПТГ и ППТГ:						
от родителей с ИНСД	10	4,51±0,15*	3,34±0,24	2,94±0,19***	3,44±0,15**	3,86±0,2***
от родителей с ИЗСД	9	4,72±0,1	3,94±0,2*	2,98±0,15***	3,37±0,14**	4,31±0,16*
Лица с нарушенными ПТГ и ППТГ:						
от родителей с ИНСД	11	5,15±0,34**	3,71±0,53	3,49±0,24***	3,69±0,32**	3,8±0,27***
от родителей с ИЗСД	8	5,8±0,43**	4,23±0,54***	3,55±0,31***	3,83±0,27**	4,21±0,67

Примечание. Здесь и в табл. 2 достоверность показателей по сравнению с контрольной группой: одна звездочка — $p < 0,001$, две — $p < 0,01$, три — $p < 0,05$.

Таблица 2

Содержание ИРИ и С-п натощак и в ходе пробы с минидиабом у лиц, родители которых страдали ИНСД и ИЗСД

Группа	Число обследованных	Проба с минипидизбом				
		0	1 ч	2 ч	3 ч	4 ч
ИРИ, мкЕД/мл						
Контрольная	12	5,33±0,44	20,1±1,59	19,7±2,56	13,7±1,32	5,75±0,36
Лица с нормальной ПТГ:						
от родителей с ИНСД	10	10,0±0,61*	23,3±0,33	17,5±2,75	15,7±2,84	9,5±1,13***
от родителей с ИЗСД	9	9,33±0,44*	18,8±2,9	24,7±2,6	17,8±1,9	9,66±0,44*
Лица с нарушенной ПТГ:						
от родителей с ИНСД	11	10,8±1,02*	18,2±1,8	19,3±0,76	19,6±1,5**	14,7±1,51*
от родителей с ИЗСД	8	11,25±1,1*	17,8±2,08	19,4±1,6	24,3±2,47***	16,3±2,0**
С-п, нмоль/мл						
Контрольная	12	0,4±0,03	0,94±0,04	0,8±0,04	0,7±0,04	0,5±0,04
Лица с нормальной ПТГ:						
от родителей с ИНСД	10	0,56±0,03**	1,18±0,06**	0,98±0,05*	0,87±0,06***	0,74±0,04**
от родителей с ИЗСД	9	0,8±0,03*	1,1±0,04***	1,4±0,04*	1,1±0,04*	0,9±0,03*
Лица с нарушенной ПТГ:						
от родителей с ИНСД	11	0,8±0,04*	1,1±0,04***	1,6±0,06*	1,47±0,08*	1,09±0,04*
от родителей с ИЗСД	8	1,03±0,05*	1,24±0,06**	1,63±0,05*	1,96±0,07*	1,46±0,05*

диабом при ранних нарушениях углеводного обмена у лиц, родители которых страдали ИНСД или ИЗСД, а также у здоровых лиц контрольной группы представлены в табл. 1 и 2.

Как видно из табл. 1, содержание глюкозы натощак у лиц, родители которых страдали СД, достоверно выше аналогичного показателя в контрольной группе, оставаясь в пределах нормальных величин. Максимальное достоверное снижение уровня глюкозы произошло у лиц контрольной группы через 1 ч, во всех других группах — через 2 ч. К концу пробы содержание глюкозы оставалось ниже исходных величин, более значительно у лиц с отягощенной наследственностью, независимо от степени нарушений углеводного обмена.

Уровень ИРИ натощак у лиц, родители которых страдали СД, был также достоверно выше, чем в контрольной группе, оставаясь при этом в пределах

нормальных величин (см. табл. 2). После приема минидиаба максимальная достоверная секреция ИРИ была выявлена у лиц контрольной группы через 1 ч, у лиц, родители которых страдали ИНСД, — через 1 ч, у лиц, родители которых страдали ИЗСД, — через 2 ч, в то время как в обеих группах с нарушенной толерантностью к глюкозе — через 3 ч. К концу пробы уровень ИРИ у лиц контрольной группы и у лиц с нормальной ПТГ, родители которых страдали СД, возвращался к исходным величинам, будучи достоверно более высоким в последней группе. В то же время у лиц с нарушениями толерантности к глюкозе к концу пробы с минидиабом уровень ИРИ оставался достоверно выше исходных показателей, в также по сравнению с аналогичными показателями в контрольной группе и у лиц с нормальной ПТГ, родители которых страдали СД.

Определение содержания С-п натощак и в дина-

мике пробы с минидиабом у потомков родителей с ИНСД или ИЗСД выявило его достоверное повышение по сравнению с контрольной группой (см. табл. 2). После приема препарата секрета С-п в целом совпадала с выбросом ИРИ. Однако следует указать на достоверно более высокое содержание С-п у лиц с нарушениями толерантности к глюкозе, родители которых страдали ИЗСД, по сравнению с таковыми у лиц, родители которых болели ИНСД, как натощак, так и через 3 ч ($p < 0,01$) и 4 ч ($p < 0,001$) после приема минидиаба.

Таким образом, при сравнительном анализе результатов исследования было выявлено достоверно более высокое по сравнению с контролем, содержание глюкозы, ИРИ и С-п натощак у лиц с нормальной и нарушенной толерантностью к глюкозе, родители которых страдали ИЗСД и ИНСД. По-видимому, повышение уровня ИРИ и С-п у этих лиц носит компенсаторный характер, направленный на сохранение гомеостаза в условиях относительной инсулиновой недостаточности, наблюдаемой при ранних стадиях СД, и согласуется с данными других авторов [7–9].

При изучении секреции ИРИ и С-п после приема минидиаба было установлено отсутствие адекватной реакции у всех потомков больных СД, выражающееся в более позднем и менее выраженном максимальном выбросе ИРИ и С-п по сравнению со здоровыми лицами. Примечательно, что, несмотря на более высокий уровень секреции ИРИ и С-п в течение всего периода после приема минидиаба, у всех потомков больных СД родителей по сравнению со здоровыми максимальный выброс ИРИ и С-п был менее выражен, превысив исходные показатели в 3,7 и 2,35 раза у здоровых лиц; при предиабете у лиц от больных ИНСД родителей — в 2,33 и 2,1 раза, от больных ИЗСД родителей — в 2,65 и 1,75 раза; у лиц с нарушенной толерантностью к глюкозе от больных ИНСД родителей — в 1,81 и 2,0 раза, от больных ИЗСД родителей — в 2,16 и 1,9 раза ($p < 0,01$).

Обращает на себя внимание однонаправленность изменений секреции ИРИ и С-п у потомков больных СД родителей независимо от типа заболевания — ИНСД или ИЗСД, выражающаяся в нарастании выявленных изменений по мере утяжеления нарушений углеводного обмена. Следует отметить, что эти нарушения у потомства родителей больных ИЗСД более выражены.

Выявленный нами запоздалый выброс ИРИ и С-п у потомков родителей с ИНСД и ИЗСД, по-видимому, может быть вызван отсутствием быстрых запасов инсулина в β -клетках, а также утолщением базальной мембраны этих клеток, которое препятствует выходу инсулина и С-п из них [1].

Установленный в нашей работе высокий уровень ИРИ и С-п натощак и неадекватная реакция на стимуляцию минидиабом у потомков родителей, страдающих ИНСД или ИЗСД, согласуются с работами ряда авторов, которые также изучали функциональное состояние инсулярного аппарата при ранних нарушениях углеводного обмена после нагрузки глюкозой. Обнаруженные ими нарушения были расценены как проявление относительной инсулиновой недостаточности. Это позволяет предполагать, что у обследованных нами лиц также имелись проявления относительной инсулиновой недостаточности и проба с минидиабом позволяет ее обнаружить.

Исследований, в которых бы определялись особенности функционального состояния инсулярного аппарата в зависимости от типа СД у родителей, в доступной нам литературе мы не встретили. Более того, в этих целях пробы с использованием сульфаниламидных препаратов не проводились. Между тем мы полагаем, что проба с минидиабом имеет определенные преимущества по сравнению с нагрузкой глюкозой и может быть рекомендована для уточнения функционального состояния инсулярного аппарата поджелудочной железы.

Выводы

1. При изучении содержания глюкозы, ИРИ и С-п в сыворотке крови у лиц с нормальной и нарушенной толерантностью к глюкозе, родители которых страдали ИНСД и ИЗСД, установлено: а) содержание глюкозы, ИРИ и С-п натощак достоверно выше аналогичных показателей у здоровых лиц; б) в ответ на прием минидиаба отмечается более позднее и менее выраженное максимальное увеличение содержания ИРИ и С-п по сравнению со здоровыми лицами; в) обнаруженные изменения секреции ИРИ и С-п нарастают по мере утяжеления нарушений углеводного обмена; г) у лиц, родители которых страдали ИЗСД, эти нарушения более выражены.

2. Повышение содержания ИРИ и С-п натощак и их измененная секреция в ответ на стимуляцию минидиабом у лиц, родители которых страдали ИНСД и ИЗСД, указывают на изменение функционального состояния инсулярного аппарата.

3. Проба с минидиабом может быть использована для уточнения функционального состояния инсулярного аппарата поджелудочной железы.

ЛИТЕРАТУРА

1. Баранов В.Г., Степанова Н.А., Тихонова Н.Е. // Пробл. эндокринол. — 1980. — С. 3–8.
2. Баранов В.Г., Гаспарян Э.Г. // Профилактика сахарного диабета. — Л., 1986.
3. Беловалова И.М., Гамбургцева Т.Д., Князева А.П. и др. // Пробл. эндокринол. — 1990. — № 3. — С. 14–20.
4. Мазовецкий А.Г., Завадский П.С., Турсунов В., Масенко В.П. // Там же. — 1980. — № 1. — С. 8–11.
5. Cerasi E., Luft R. // Acta endocr. (Kbh.). — 1967. — Vol. 55, N 2. — P. 278–309.
6. Dvorakova L. // Csl. Med. — 1991. — Vol. 14, N 2. — P. 65–74.
7. Hawa M., Reer S., Pyke D.A., Leslie D.R. // Diabetologia. — 1991. — Vol. 34. — Suppl. 2. — P. 99.
8. Osei K., Holland G.H. // Metabolism. — 1987. — Vol. 36, N 2. — P. 122–127.
9. Pontiroli A.E., Perfetti M.G. et al. // Europ. J. Pharmacol. — 1991. — Vol. 40. — N 1. — P. 23–26.

Поступила 12.08.93

E.G. Gasparyan, S.A. Nersesyan, Ye.A. Volkova, Z.V. Kryuchkova, L.I. Velikanova — MINIDIAB TEST TO ASSESS THE FUNCTION OF PANCREATIC B-CELLS IN THE CHILDREN OF DIABETICS

S u m m a r y. The levels of glucose, insulin, and C-peptide in the blood serum were measured in 38 subjects with normal and impaired glucose tolerance whose parents suffered from insulin-dependent and noninsulin-dependent diabetes mellitus (IDDM and NIDDM, respectively) and in 12 normal subjects without hereditary aggravation for diabetes mellitus in order to specify the peculiarities

of development of diabetes mellitus of various types. Reliably increased levels of glucose, insulin, and C-peptide on an empty stomach and absence of adequate secretion of insulin and C-peptide in response to stimulation with 5 mg of minidiab, expressed by a later and less manifest release of insulin and C-peptide, were observed in the test group, in contrast to healthy controls. The detected changes augment with the progress of carbohydrate metabolism disorders, being more marked in the subjects whose parents suffered from IDDM. The findings permit a conclusion that function of the insular system is changed

during early disorders of carbohydrate metabolism in subjects whose parents suffered from both forms of diabetes mellitus. Minidiab test is recommended to specify the function of the pancreatic insular system.

© Н.Б.ЛЕБЕДЕВ, 1994

УДК 616.379-008.64-053.2-07:572.51

Н. Б. Лебедев

ТЕМПЫ ФИЗИЧЕСКОГО РАЗВИТИЯ КАК МАРКЕР КАЧЕСТВА МЕТАБОЛИЧЕСКОГО КОНТРОЛЯ У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ

Эндокринологический научный центр (дир. — акад. РАМН И.И.Дедов) РАМН, Москва

Рост ребенка является индексом здоровья, физиология биологического созревания подразумевает, что при отсутствии серьезных врожденных или приобретенных заболеваний детский организм растет ускоренными темпами первые 4 года, затем наступает фаза относительно медленного роста, когда мальчик или девочка вырастают в среднем на 5,5 см в год. Далее следует пубертатный скачок (спурт), когда на фоне бурного полового созревания темпы роста резко ускоряются и достигают пика в 8—12 см в год (у девочек обычно это происходит в 11—12 лет, а у мальчиков — в 13—14 лет). После прохождения пика темп роста замедляется, составляя в конце полового созревания у девушек 15—16 лет и у юношей 17—18 лет около 1 см в год или даже менее [5, 24].

Линейный рост детского организма обеспечивается гормоном роста через стимулирование инсулиноподобного ростового фактора 1. Биологическая активность этого ростового фактора в свою очередь регулируется ингибирующим связывающим белком, который находится в сыворотке в инверсивных концентрациях с инсулином [23]. В период пубертата секреция гормона роста возрастает, при этом снижается чувствительность к инсулину [6]. Это вызывает компенсаторное повышение концентрации инсулина в сыворотке и соответствующее снижение активности ростового фактора [13]. Таким образом, ростовой спурт в подростковом возрасте — это результат как повышенной продукции, так и сниженного ингибирования инсулиноподобного ростового фактора.

Имеется значительное число патологических состояний врожденного и приобретенного генеза (целиакия, гипотиреоз, синдром Тернера и пр.), которые могут оказать отрицательное влияние на нормальное индивидуальное физическое созревание. Инсулинзависимый сахарный диабет (ИЗСД) относится к числу тех хронических заболеваний, для которых характерны значительные нарушения по многим органам и системам. Не случайно поэтому описанный Мориаком в 1930 г. симптомокомплекс, включающий гепатомегалию, половой и физический инфантилизм, неоднократно в дальнейшем упоминался в литературе [18, 25]. Последние годы новых случаев синдрома Мориака в зарубежной и отечественной литературе не описывается, поскольку качество лечения и лечебно-профилактические воз-

можности за прошедшие десятилетия претерпели значительные изменения. Но остается вопрос: может ли ИЗСД влиять на физическое развитие детей и если да, то в какой степени и от чего это зависит [9, 18]. В настоящем исследовании была поставлена задача провести анализ динамики физического развития более 700 детей и подростков с ИЗСД различной длительности.

Материалы и методы

Обследовано 710 больных ИЗСД детей и подростков, проходивших стационарное обследование в детском отделении ЭНЦ РАМН в 1985—1993 гг. Все больные обследовались в динамике не менее 2 раз, а 54% из них — 3 раза и более. Средний возраст больных в момент последнего обследования составлял $14,8 \pm 2,3$ года, а давность заболевания при этом — $6,6 \pm 1,7$ года. В обследуемую группу не были включены больные, имеющие: а) серьезные сопутствующие врожденные или приобретенные заболевания; б) родителей с явной высокорослостью или низкорослостью.

Рост стоя оценивался по стадиометру (с точностью до 0,5 см). Динамика роста сравнивалась с перцентильными таблицами погодных темпов роста здоровых детей и подростков [24].

Степень компенсации углеводного обмена оценивали по: а) индивидуальному уровню гликированного гемоглобина (HbA_1) в сравнении с верхней границей нормы метода (часть больных обследовали на анализаторе фирмы "Kioto Daiichi", часть больных — колориметрическим методом по Fluckiger & Winterhalter в модификации В.К.Городецкого); б) среднесуточной гликемии. Компенсацию считали хорошей при уровне HbA_1 менее 10% и/или среднесуточной гликемии не более 8 ммоль/л, удовлетворительной при уровне HbA_1 10—12% и/или среднесуточной гликемии более 8 ммоль/л, но менее 11 ммоль/л, неудовлетворительной при уровне HbA_1 более 12% и/или среднесуточной гликемии более 11 ммоль/л.

Результаты и обсуждение

Все больные были разделены на 3 подгруппы: А — с темпами роста в пределах возрастной нормы (т.е. не ниже 25-й перцентили), Б — с темпами роста явно ниже нормы (т.е. ниже 10-й перцентили), В — промежуточная, где у больных среднегодовых темпы роста укладывались в границы от 10-й до 25-й перцентили.