

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.

Характеристика уровня метаболического контроля в подгруппах с нормальными и замедленными темпами роста ($M \pm \sigma$)

Показатель	Подгруппа	
	А (n=392)	Б (n=220)
Среднесуточная гликемия, ммоль/л	12,8±2,6	13,2±3,3
HbA _{1c} , %	11,2±0,8*	14,1±1,9*
Эпизоды кетоацидоза, число/год	1,2±0,4*	3,7±0,7*
Число определений гликемии в месяц	4,1±1,9	3,6±1,5

* $p < 0,05$

Наиболее интересным было оценить первые две подгруппы: что принципиально их отличало, иными словами, какие факторы могли влиять на задержку темпов физического созревания у больных из подгруппы Б.

Как видно из таблицы, достоверные различия между группами характеризуются разницей в показателях HbA_{1c} и частотой кетоацидотических состояний, т.е. качество долгосрочного контроля углеводного обмена вносит решающий вклад в сохранение темпов роста в пределах возрастной нормы. Тот факт, что среднесуточная гликемия практически не различалась в подгруппах, можно в значительной мере объяснить тем, что 55% больных определяли гликемию только натошак 1—3 раза в месяц без регулярной оценки уровня сахара крови в течение суток. Поэтому их показатель так называемой среднесуточной гликемии по сути дела отражал базальный ее уровень.

Не отмечено различий в подгруппах А и Б в частоте определений гликемии. Оказалось, что около 40% родителей больных подгруппы А и более 70% из подгруппы Б никогда не меняли самостоятельно дозу или схему введения инсулина в зависимости от полученных результатов анализов. Поэтому для таких больных контроль показателей обмена являлся по сути формальным действием без активной самостоятельной коррекции лечения.

Усредненная динамика темпов роста всей группы больных представлена на рис. 1. По характеру кривых на этом рисунке видно, что темпы роста у больных обоего пола в допубертатный период (т.е.

от 2 до 10 лет) немного уступают среднестатистическим нормам, а именно: 0,2—0,7 см за каждый хронологический год. В возрастной период, соответствующий пубертатному скачку роста, у больных обоего пола в среднем отмечается запаздывание этого подъема на 1—2 года, а сам “всплеск” ростового ускорения становится более пологим и растянутым во времени. Сходная особенность была обнаружена при обследовании больных ИЗСД подростков норвежской популяции [11]. Таким образом, если после прохождения пубертатного пика здоровые подростки уже растут крайне медленно, то больные ИЗСД в этом же возрастном интервале растут относительно быстрее своих небольших сверстников, как бы наверстывая утраченное в предыдущие годы.

Костное созревание по данным рентгенологического исследования кистей рук адекватно отражало степень близости темпов роста к физиологическому. В подгруппе А костный возраст в 96% случаев соответствовал ($\pm 0,5$ года) хронологическому. В то же время в подгруппе Б костное созревание запаздывало не менее чем на 1 год в 44% случаев, а при давности болезни 5 лет и более отставание отмечалось у всех больных этой подгруппы, т.е. корреляция костного и физического созревания оказалась очень высокой. В этой связи необходимо отметить, что выявлявшаяся закономерность значительного отставания костного созревания (пропорционально задержке темпов роста) в целом благоприятный прогностический признак для последующего наверстывания. В случае радикального улучшения качества лечения в последующие годы возможно наблюдать более быстрый рост в течение нескольких лет, поскольку ростовые зоны в костях у таких больных, как правило, не закрываются до 19—20 лет [10, 19].

Возможность наверстывающих темпов роста после значительного улучшения качества метаболического контроля было зафиксировано и в данном исследовании. Анализ наблюдения за 104 больными детьми, которые в 1989—1990 гг. были переведены с традиционного лечения на интенсифицированную инсулинотерапию препаратами инсулина человека и с одновременным обучением методам самоконтроля, показал следующее (рис. 2). У больных обоего пола было зафиксировано явное улучшение показателей темпов роста. И если у детей допубертатного возраста ускорение темпов физического разви-

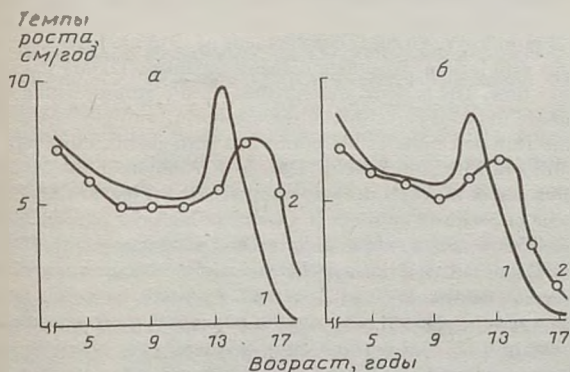


Рис. 1. Погодовые темпы роста у больных ИЗСД.

а — мальчики, б — девочки.

1 — темпы роста здоровых детей и подростков;
2 — темпы роста больных ИЗСД.

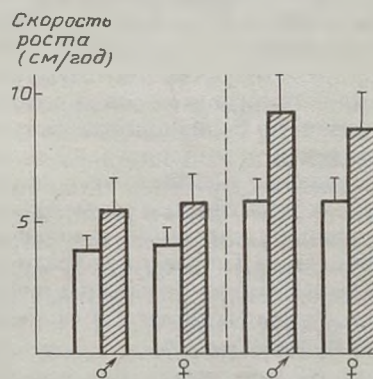


Рис. 2. Изменение темпов роста после улучшения метаболического контроля у больных ИЗСД.

а — у детей 5—10 лет, б — у подростков в год максимального роста.

Светлые столбики — темпы роста при традиционном лечении и отсутствии навыков самоконтроля, заштрихованные — темпы роста при интенсифицированном лечении и самоконтроле.

тия выразилось в виде 5,5 см/год против 3,9 см/год для мальчиков и 5,8 см/год против 4,1 см/год для девочек, то для больных подросткового возраста эта разница оказалась еще заметнее — 9,4 см/год против 6,0 см/год для мальчиков и 8/8 см/год против 5,8 см/год для девочек ($p < 0,05$ в обоих случаях).

Хотя течение физического развития и прогноз окончательного роста у детей и подростков неоднократно обсуждались в литературе, до сих пор однозначного мнения не достигнуто. Некоторые исследования говорят о том, что и сами темпы роста, и окончательный рост достоверно не различаются у больных ИЗСД и в общей популяции [9, 20, 21]. Есть точка зрения, что физическое развитие в значительной степени будет определяться степенью нормализации обменных процессов за счет лечения и якобы только чрезмерная хроническая декомпенсация способна явно замедлить темпы роста детей и подростков с ИЗСД [27]. В то же время многие авторы не находят прямой зависимости между скоростью роста и уровнем HbA_{1c} [7, 8, 19, 20]. Но все же есть и документированные подтверждения корреляции между удовлетворительным (или хорошим) метаболическим контролем и близким к нормальным темпам физического созревания [17, 19]. А в одном из недавних сообщений на эту тему [9] утверждается, что стабильное поддержание HbA_{1c} на уровне менее 9% (т.е. менее чем в 1,5 раза превышающего верхнюю границу нормы) практически гарантирует достижение прогнозируемого окончательного роста.

Суммируя данные различных исследовательских групп по данной проблеме, можно отметить следующие закономерности. На рост больных и вероятность его задержки влияют следующие факторы: а) характер лечения, а также трудности самого лечения [14]; б) возраст манифестации ИЗСД, т.е. в допубертатный или пубертатный период [2, 18, 26]; в) характер течения и давность заболевания [4, 27]; г) степень метаболического контроля [1, 3, 8, 9]. Антропометрические отклонения могут отмечаться с первого года болезни [15, 22].

Выводы

1. Наличие выраженной декомпенсации ($HbA_{1c} > 12\%$, частые эпизоды кетоацидоза) является выраженным фактором риска замедления темпов физического развития детей и подростков с ИЗСД.

2. Среднестатистические темпы роста больных подростков характеризуются более поздним (на 1—2 года по сравнению с физиологическим) пубертатным скачком роста, и этот ростовой скачок у больных более сглажен и растянут во времени, а в некоторых случаях практически не выражен.

3. При условии достижения и поддержания хорошей компенсации (после предшествующей длительной декомпенсации) возможно наверстывание темпов роста у больных обоего пола как в детском, так и подростковом возрасте.

ЛИТЕРАТУРА

1. Касаткина Э.П., Демидова И.Ю., Матковская А.Н. // Пробл. эндокринолог. — 1986. — № 5. — С. 3-7.
2. Князев Ю.А., Мартынова М.И., Вахрушева Л.Л. // Педиатрия. — 1988. — № 4. — С. 11-14.
3. Лебедев Н.Б., Щербачева Л.Н., Князева А.П. // Там же. — 1989. — № 11. — С. 75-78.

4. Мартынова М.И., Сапелькина Л.В., Семенова Е.И. // Всп. охр. мат. — 1987. — № 5. — С. 12-17.
5. Справочник педиатра-эндокринолога / Алексеева Р.М., Бурая Т.И., Варламова Т.М. и др. — М., 1992. — С. 285-286.
6. Block C.A., Clemons P., Sperling M.A. // J. Pediatr. — 1987. — Vol. 110. — P. 481-487.
7. Chiarelli F., Tumini S., Verrotti A. // Acta med. auxol. — 1988. — Vol. 20. — P. 115.
8. Carlson C., Daneman D., Ehrlich R.M. // Diabet. Res. — 1985. — Vol. 5. — P. 237-241.
9. Collell M., Pavia C., Sanz M.C. // Acta med. auxol. — 1993. — Vol. 25. — P. 43-49.
10. Diabetes and its Management / Eds P. Watkins, P. Drury, K. Taylor. — Oxford, 1990. — P. 115-157.
11. Glosli H., Bangstad H.J., Dahl-Jorgensen K. // Diabetes in Young. — 1990. — N 24. — P. 16.
12. Herber S.M., Dunsford I. M. // Acta paediatr. scand. — 1988. — Vol. 77. — P. 303-305.
13. Holly J.M., Dunger D.B., Edge J.A. // Diabet. Med. — 1990. — Vol. 7. — P. 618-623.
14. Kappy M.S. // Amer. J. Dis. Child. — 1987. — Vol. 141. — P. 489-493.
15. Laron Z., Volovitz B., Karp M. // Pediatr. Adolesc. Endocr. — 1977. — Vol. 2. — P. 60-69.
16. Maes M. // Diabetologie Pediatrique / Eds. P. Czernichow, H. Dorchi. — Paris, 1990. — P. 327-427.
17. Malone J.I., Lowitt S., Duncan J.A. // Pediatrics. — 1986. — Vol. 78. — P. 298-304.
18. Pavia C., Collell M., Eighan B. // Hum. Biology. — 1989. — Vol. 19. — P. 157-159.
19. Rudolf M.C., Sherwin R.S., Markowitz R. // J. Pediatr. — 1982. — Vol. 101. — P. 333-339.
20. Salardi S., Tonioli S., Tassoni P. et al. // Arch. Dis. Child. — 1987. — Vol. 62. — P. 57-62.
21. Songer N., Laporte R.E., Tajima K. et al. // Brit. med. J. — 1986. — Vol. 292. — P. 1419-1422.
22. Stamoyannou L., Angelou S., Kassiou C. // Diabetes in Young. — 1990. — N 24. — P. 28.
23. Suikkara A., Koivisto V.A., Koistinen R. // J. clin. Endocr. Metab. — 1989. — Vol. 68. — P. 135-140.
24. Tanner J.M. // Clinical Pediatric Endocrinology / Ed. C. Brook. — Oxford, 1981. — P. 207-215.
25. Traisman H.S. // Clin. Pediatr. — 1964. — Vol. 3. — P. 520-522.
26. Vanelli M., Baselli E., Rossi S. // Riv. Ital. Pediatr. — 1986. — Vol. 12. — P. 690-694.
27. Wise J.E., Kolb E.L., Sander S.E. // Diabet. Care. — 1992. — Vol. 15. — P. 826-830.

Поступила 26.04.94

N.B. Lebedev — RATES OF PHYSICAL DEVELOPMENT AS A MARKER OF THE QUALITY OF METABOLIC CONTROL IN CHILDREN AND ADOLESCENTS WITH DIABETES MELLITUS

S u m m a r y. Physical development of 710 children and adolescents with insulin-dependent diabetes mellitus (IDDM) was studied over time. The patients were divided into 3 groups: with growth rate above the 25th percentile of the age norm, with growth rate below the 10th percentile of the norm, and with growth rates between the 10th and 25th percentiles of age norm. Analysis showed that (a) the presence of manifest decompensation (HbA_{1c} higher than 12 %, frequent ketoacidosis episodes is a factor of high risk of reduction of physical development rate in children and adolescents with IDDM; (b) the mean statistical rates of diabetic adolescents growth are characterized by delayed (by 1 to 2 years vs. the norm) pubertal growth "skip", and this growth skip in the patients is more levelled and stretched in time, and in some cases is virtually nor manifest; (c) if good compensation is attained and maintained after previous prolonged decompensation, compensating growth rates may develop in patients of both sexes both in childhood and adolescence.