

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ САХАРНОГО ДИАБЕТА I ТИПА: ЗНАЧЕНИЕ ИНСУЛИНОПОДОБНОГО ФАКТОРА РОСТА В ТЕЧЕНИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ И ФОРМИРОВАНИЕ ОСЛОЖНЕНИЙ

А.Б.Ершевская, И.П.Лесик

PATHOGENIC ASPECTS OF DIABETES TYPE I: THE ROLE OF INSULIN-LIKE GROWTH FACTOR IN THE COURSE OF THE DISEASE AND DEVELOPMENT OF DIABETIC COMPLICATIONS

A.B.Ershevskaya, I.P.Lesik

Институт Медицинского образования НовГУ имени Ярослава Мудрого, aleksandra71@yandex.ru

Освещены литературные данные патогенеза сахарного диабета I типа и значение инсулиноподобного фактора роста в развитие заболевания и формирование осложнений. Описан клинический случай лабильного течения сахарного диабета I типа с ранним формированием симптомокомплекса поздних осложнений у подростка.

Ключевые слова: сахарный диабет I типа, инсулиноподобный фактор роста — I, осложнения, подростки

The article highlights the literature data on the pathogenesis of diabetes mellitus type I and the importance of insulin-like growth factor in the development of the disease and the formation of complications. A clinical case of labile course of diabetes mellitus type I with early diabetes-related complications in adolescence is described.

Keywords: diabetes mellitus type I, insulin-like growth factor — I, complications, teenager

Возникновение сахарного диабета (СД) I типа в детском возрасте приводит к тому, что к пубертатному периоду 68% детей имеют множественные сосудистые осложнения [1]. Патогенез СД I типа и его осложнений носит многофакторный характер. Одним из звеньев является изменение секреции соматотропного гормона (СТГ) и инсулиноподобного фактора роста I (ИФР-I) [2].

ИФР-I или соматомедин С — представитель семейства инсулиноподобных факторов роста, осуществляющих эндокринную, аутокринную и паракринную регуляцию процессов роста, развития и дифференцировки клеток и тканей организма [3]. Основным источником ИФР-I в сосудистом русле является печень, кроме этого он вырабатывается в мышцах, почках, адипоцитах, фибробластах, активированных лимфоцитах и других иммунокомпетентных клетках.

ИФР-I обладает ростстимулирующей и инсулиноподобной активностью [4]. Он ускоряет синтез белка, замедляет его разрушение. Сдерживает гипергликемическое действие СТГ. Увеличение уровня инсулина является стимулирующим сигналом для синтеза СТГ. По принципу обратной связи СТГ ингибирует действие инсулина и стимулирует инсулиноподобный фактор. К эффектам ИФР также относятся рост периферических нервов у животных, ускорение роста других тканей, увеличение количества двигательных нейронов в мышцах, повышение их дееспособности. Уровень ИФР-I в крови зависит от действия на печень как СТГ, так и половых стероидов, тиреоидных гормонов, глюкокортикоидов, инсулина. При этом инсулин, андрогены, эстрогены повышают секрецию ИФР-I печенью, а глюкокортикоиды ее снижают [3].

У больных СД I типа наблюдается разобщение действия СТГ и ИФР-I. Из-за дефицита инсулина

ИФР-I снижен, а СТГ относительно повышен на фоне снижения соматостатина. Так как ростстимулирующий эффект СТГ опосредуется ИФР-I, больные СД-I отстают в физическом и половом развитии [5]. Этот же факт является патогенетическим звеном феномена «утренней зари», при котором на фоне контринсулярного действия СТГ формируется инсулинорезистентность [6]. Гипогликемические эпизоды и феномен «утренней зари» (гипергликемия в ранние утренние часы) у подростков — основные патогенетические факторы, определяющие лабильное течение сахарного диабета, препятствующие достижению метаболической компенсации.

Современные исследования показали, что назначение ИФР-I животным с индуцированным СД I типа в более раннем возрасте может уменьшить прогрессирование заболевания. Подтверждено, что инъекции рекомбинантного ИФР-I могут сократить потребность в инсулине у пациентов с СД I типа, снизить уровень гликемии, уменьшить риск сосудистых осложнений [5].

Собственные наблюдения. Девочка А. 12 лет 9 месяцев, больна СД I типа в течение 9 лет. Основной диагноз: сахарный диабет I типа; при поступлении — декомпенсация, кетоацидоз I—II степени. Осложнения: Синдром Мориака. Диабетическая полинейропатия. Сопутствующий: Хронический вторичный пиелонефрит. Дистрофическая нефропатия, гипероксалурия, уратная кристаллурия. Аномалия желчного пузыря.

Поступила в Новгородскую областную детскую клиническую больницу повторно с жалобами на сильные боли в животе, рвоту. Из анамнеза известно, что ребенок от I беременности, на фоне токсикоза, угрозы прерывания в первом триместре. Из перенесенных заболеваний: ОРВИ, ОРЗ до 5 раз/год, острая

пневмония на первом году жизни. Аллергоанамнезотягощен: пищевая аллергия. Наследственностьотягощена по СД II типа по линии матери, бронхиальная астма, атопический дерматит у младших братьев.

Больна с 3 лет, манифестация СД в состоянии кетоацидоза I—II ст. Гликемия 14,4—11,3 ммоль/л. На инсулинотерапии из расчета I ЕД/кг массы тела. В 2010 г. установлена инсулиновая помпа. Течение диабета лабильное, самоконтроль неудовлетворительный, имели место погрешности в диете, нарушения режима инсулинотерапии, семья социально неблагополучная, ребенок не имеет должного внимания, трудно управляема.

Состояние при поступлении: тяжелое, в сознании, заторможена. Рост — 131 см (-2SD), вес — 26,5 кг. Стигмы дисэмбриогенеза: верхний и нижний гипертелоризм, противозавиток, извитые мизинцы кистей и стоп. Отмечается гиперемия щек, гипергидроз ладоней, пальмарная эритема. Кожа сухая, бледная, множественные расчесы на руках. Диабетическая хайропатия. На передней брюшной стенке, верхней трети бедер участки липодистрофии (+) ткань. Подкожная жировая клетчатка истончена, перераспределена преимущественно на животе, верхней половине туловища, на шее. Лицо лунообразное, пастозно. Тоны сердца приглушены, систолический шум на верхушке. ЧСС 100 уд/мин. В легких дыхание ослаблено в нижних отделах с двух сторон. ЧДД 20. Живот значительно увеличен в размерах, венозная сеть на передней брюшной стенке. Печень +5 см из-под края реберной дуги, плотная, болезненная. Полиурия. Заддержка стула. Щитовидная железа 0 степени, клинически эутиреоз. Вторичные половые признаки отсутствуют.

При лабораторном обследовании: в общем анализе крови умеренный лейкоцитоз ($10 \times 10^9/\text{л}$), относительный нейтрофилез (71%) и лимфоцитопения (20%). В общем анализе мочи: протеинурия 0,33 г/л, глюкозурия, оксалурия +++, дрожжевые грибки +++, микрoальбуминурия 5 мг/л. Суточный гликемический профиль 3,4 ммоль/л — 32 ммоль/л. Биохимическое исследование крови: гипопропротеинемия (58 г/л), общий холестерин 8,8 ммоль/л, ЛПВП 0,23 ммоль/л, ЛПНП 1,11 ммоль/л, триглицериды — 1,58 ммоль/л, коэффициент атерогенности — 6,9; К — 5,1 ммоль/л, Na — 138 ммоль/л, Ca общий 1,03 ммоль/л, креатинин — 44,5 мкм/л.

Проба по Зимницкому: дневной диурез — 650,0; ночной диурез — 120,0; удельный вес — 1018 — 1024, сахар до 2,5% в каждой порции. Проба Реберга: суточный диурез 850, креатинин крови 35,2 мг, мочи — 1121 мкм/л, минутный диурез — 0,59 мл/мин (1,0 мл), клубочковая фильтрация — 32,5 мл (65—120,0), канальцевая реабсорбция 98,2%

При инструментальном обследовании: УЗИ внутренних органов печень правая доля 18,0 см, левая доля — 9,6 см, структура однородная, эхогенность повышена. Воротная вена, селезеночная вена, верхняя мезентериальная вена, холедох — вариант нормы. Селезенка 8,0x3,0 см, структура однородная, Э — норма. Желчный пузырь — стенки не утолщены, содержимое анэхогенное, загиб шейки. Поджелудочная

железа увеличена: головка 1,4 см; тело — 0,6 см, хвост — 1,6 см.: контуры четкие, ровные, структура однородная, Э — повышена. Почки: правая 9,0x3,9 см, лоцируется лоханка $d=0,7$ см, левая 9,7x3,5 см, лоцируется лоханка $d=0,4$ см; контуры, размеры, структура, положение без особенностей. Мочевой пузырь заполнен на 2/3.

УЗИ органов малого таза: лоцируется матка, отклонена влево, размеры 2,9x0,6x1,3 см., эндометрий не определяется. Матка в виде цилиндрического тяжа. Яичники расположены высоко, у входа в малый таз, правый — 1,5x0,6 см, левый — 1,4x0,6 см фолликулы — не определяются (осмотр на конвекс-датчике 5 MHz). Заключение: отставание в половом развитии. Осмотрена окулистом: глазное дно — незначительно расширены вены, ДЗН бледно-розовые, четкие. Невролог: умеренная мышечная гипотония в кистях рук и предплечий. Снижение мышечной силы в кистях рук до 3,5—4 баллов. Парестезий не отмечает. Нарушения чувствительности не выявлено. Заключение: полинейропатия на фоне сахарного диабета. Рентгенограмма кистей рук: костный возраст соответствует 9 годам.

Получала лечение: инфузионная терапия (глюкозо-солевые растворы, 8 ЕД инсулина, Церукал, Но-Шпа, витамины В₁, В₆) до выведения из кетоацидоза, далее коррекция дозы инсулина проводилась по уровню гликемии: Ins — терапия — Новорапид 15 единиц, Лантус 15 единиц, цефтриаксон, маалокс, но-шпа, активированный уголь, эссенциале, пираретам, дюфалак, ФТЛ (биопрон на область печени), ЛФК.

Вывод. Таким образом, у данной больной на фоне лабильного течения и плохого самоконтроля СД I типа сформировался синдром Мориака, проявлениями которого являются отставание в росте, перераспределение подкожной жировой клетчатки по кушингоидному типу, гепатомегалия и нарушение функции печени, склонность к кетоацидозу и частые гипергликемические состояния, несоответствие костного возраста паспортному, явления остеопороза, задержка полового созревания. В достаточно раннем возрасте у девочки имеют место доклинические и клинические проявления поздних осложнений заболевания: полинейропатии, ретинопатии, нефропатии.

1. Дедов И.И., Петеркова В.А. Руководство по детской эндокринологии. М.: Универсум Паблишинг, 2006. 600 с.
2. Волеводз Н.Н., Тощевикова А.К. СТГ и ИФР-I при сахарном диабете: роль в патогенезе микрососудистых осложнений // Сахарный диабет. 2000. № 1. С. 10-14.
3. Геннадиев А.Г., Неласова А.А. Роль инсулиноподобного фактора роста-I в метаболизме, регуляции клеточного обновления и процессах старения // Ожирение и метаболизм. 2010. № 1. С. 10-15.
4. Clemmons D.R., Van Wyk J.J. Factors controlling blood concentration of somatomedin C // Daughady W.H., ed. Clinics in endocrinology and metabolism. London: Saunders, 2008. Vol. 13. P. 113-143.
5. Federici M., Porzio O., Lauro D. et al. Increased abundance of insulin / insulinlike growth factor-I hybrid receptors in skeletal muscle of obese subjects is correlated with in vivo insulin sensitivity // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2002. Vol. 83(8). P. 2911-2915.
6. Dunger D.B., Cheetham T.D. Growth hormone insulin-like

growth factor-I axis in insulin-dependent diabetes mellitus // Hormone Research. 2006. Vol. 46. P. 2-6.

References

1. Dedov I.I., Peterkova V.A. Rukovodstvo po detskoj ehndokrinologii [Guide to children's endocrinology]. Moscow, 2006. 600 p.
2. Volevodz N.N., Toshchevikova A.K. STG i IFR-I pri sakhamom diabete: rol' v patogeneze mikrososudistyykh oslozhneniy [Secretion of somatotropic hormone (STH) & IGF-I in diabetes mellitus: a role in the pathogenesis of microvascular complications]. Sakhar'nyy diabet, 2000, no. 1, pp. 10-14.
3. Gennadinik A.G., Nelaeva A.A. Rol' insulinopodobnogo faktora rosta-I v metabolizme, regulyatsii kletoch'nogo obnoveniya i protsessakh stareniya [The role of insulin-like growth factor-I in metabolism, regulation of cellular renewal and aging processes]. Ozhirenie i metabolizm, 2010, no. 1, pp. 10-15.
4. Clemmons D.R., Van Wyk J.J. Factors controlling blood concentration of somatomedin C. In: Daughady W.H., ed. Clinics in endocrinology and metabolism. London, Saunders Publ., 2008, vol. 13, pp. 113-143.
5. Federici M., Porzio O., Lauro D. et al. Increased abundance of insulin / insulinlike growth factor-I hybrid receptors in skeletal muscle of obese subjects is correlated with in vivo insulin sensitivity. J. Clin. Endocrinol. Metab., 2002, vol. 83(8), pp. 2911-2915.
6. Dunger D.B., Cheetham T.D. Growth hormone insulin-like growth factor-I axis in insulin-dependent diabetes mellitus. Hormone Research, 2006, vol. 46, pp. 2-6.