

© Коллектив авторов, 2003

Л.А. Кривцова, Я.В. Гириш, А.В. Казакова, В.Е. Высокогорский

ФОСФОРНО-КАЛЬЦИЕВЫЙ ОБМЕН ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ У ДЕТЕЙ

Кафедра детских болезней № 1 Омской государственной медицинской академии,
Центральная научно-исследовательская лаборатория,
Областная детская клиническая больница г. Омск, РФ

В исследовании проводили оценку состояния фосфорно-кальциевого обмена и кальций-регулирующих механизмов у детей с сахарным диабетом (СД) 1-го типа. В целом в группе больных СД была отмечена тенденция к снижению показателей общего и ионизированного кальция сыворотки крови при нормальном среднем уровне неорганического фосфора. В начальном периоде СД несколько возрастает скорость ремоделирования кости. Снижение в дальнейшем активности щелочной фосфатазы, которая является маркером образования костной ткани, косвенно может служить показателем уменьшения интенсивности костного формирования и постепенного преобладания процессов костной резорбции в организме. Гормональная регуляция фосфорно-кальциевого обмена на начальных этапах развития СД остается относительно сохранной, о чем свидетельствуют значения паратгормона и кальцитонина, достоверно не отличающиеся от контрольных. Тем не менее депрессия костного метаболизма при длительно текущем СД не вызывает сомнений.

Authors studied the state of phosphorus-calcium metabolism and calcium-regulated mechanisms in children with diabetes mellitus (DM) type I. Patients with DM in general tended to decreased serum total and ionized calcium with normal average level of non-organic phosphorus. Bone remodeling velocity increases in early DM period. Further decreasing of alkaline phosphatase activity, which is a marker of bone tissue formation, can be an indirect indication of decreased bone formation intensity and gradual prevalence of bone resorption in patient's organism. Hormonal regulation of phosphorus-calcium metabolism is relatively intact in early DM stage, and normal parathyroid hormone and calcitonin levels without significant difference with control proves it. But there is no doubt in the fact of bone metabolism depression in patients with long DM history.

Из всего разнообразия описанных при сахарном диабете (СД) 1-го типа поражений опорно-двигательной системы для больных детей наиболее характерными являются ограниченная подвижность суставов (ОПС) и остеопения/остеопороз [1, 2]. Патогенетические механизмы развития этих осложнений у детей до конца не выяснены. Недостаточно изучена связь изменений костного метаболизма с генетическими предпосылками нарушений остеогенеза, гормональным дисбалансом, инсулинопенией и связанными с этим метаболическими нарушениями [3—6]. Кроме того, значимую роль в формировании патологии костной ткани при СД играют нарушения фосфорно-кальциевого обмена [7—10]. Наиболее интересной, на наш взгляд, является проблема гормональной регуляции уровня кальция, фосфора, магния и других минеральных компонентов. Тем не менее сведения о состоя-

нии фосфорно-кальциевого обмена и кальций-регулирующих гормонов в организме при СД весьма разноречивы и практически отсутствуют в отношении детей и подростков [1, 2, 5, 8, 11]. Целью настоящего исследования явилась оценка состояния фосфорно-кальциевого обмена и кальций-регулирующих механизмов у детей с СД 1-го типа в зависимости от клинических особенностей костно-суставных поражений.

Материалы и методы исследования

Исследования проведены на базе кардиоэндокринологического отделения областной детской клинической больницы (ОДКБ) и Центральной научно-исследовательской лаборатории (ЦНИЛ ОГМА) г. Омск. Группы наблюдения составили 55 пациентов с СД 1-го типа (29 девочек и 26 мальчиков), средний возраст больных составил $12 \pm 2,5$ года, 32

ребенка из них вошли в 1-ю группу со средней продолжительностью СД $6 \pm 1,8$ лет и клиническими признаками сосудистых осложнений. 2-ю группу составили 23 ребенка с впервые выявленным СД или длительностью заболевания не более $1 \pm 1,5$ года и отсутствием осложнений. У всех детей была тяжелая форма СД в стадии субкомпенсации и компенсации. Все дети получали лечение в режиме интенсифицированной инсулинотерапии в средней дозе $0,75 \pm 0,25$ ЕД/кг массы в сутки. Контрольную группу составили 25 детей аналогичного возраста без эндокринной патологии, находившихся на обследовании в отделении по поводу нарушений сердечного ритма.

Степень компенсации СД оценивали по уровню гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) в сыворотке крови, который определяли на биохимическом анализаторе «Humalyzer, 2000» с использованием наборов фирмы «Human» (Германия).

Учитывая, что в первую очередь у детей выявляются ОПС кистей рук [1, 2], больным в качестве скринингового метода предлагалось сложить ладонные поверхности кистей на всем протяжении и поднять локти так, чтобы предплечья образовывали прямую линию («поза праведника»). Диагноз ОПС основывался на клиническом осмотре кистей рук и других суставов [12, 13]. Для описания диабетической остеоартропатии использовали классификацию Бринка—Штаркмана: стадия 0 — нарушений нет; стадия I — утолщение кожи; стадия II — нарушение разгибания мизинцев; стадия III — двустороннее поражение других пальцев; стадия IV — поражение пальцев и кистей; стадия V — поражение пальцев, кистей и других суставов. Для документирования степени диабетического поражения пальцев рук применяли снятие отпечатков кисти и стопы с активно и пассивно разогнутыми пальцами [5, 8].

Объем биохимических исследований включал в себя определение уровня щелочной фосфатазы (ЩФ), общего кальция (Ca^{2+}) и фосфора (P^+), ионизированного Ca^{2+} в сыворотке крови, а также уровней паратгормона (ПТГ) и кальцитонина (КТ). Исследование уровня ПТГ и КТ проводили иммуноферментным методом на базе ЦНИЛ. Определение общего Ca^{2+} и неорганического P^+ в сыворотке крови проводили на биохимическом анализаторе «Humalyzer, 2000» с использованием наборов фирмы «Human» (Германия). Ионизированный Ca^{2+} в сыворотке крови определяли с помощью жидкостно-мембранных электродов на анализаторе газов крови «CIBA—CORNING». Активность ЩФ фиксировали наборами «Diasom» фирмы «Human» (Германия).

Результаты, полученные в ходе исследований, обрабатывали на персональном компьютере с помощью пакета прикладных статистических программ SPSS для Windows.

Результаты и их обсуждение

При исследовании костной системы детей, страдающих СД, выявлены разнообразные патологические состояния, спектр которых представлен в табл. 1. В 1-й группе больных встречались все перечисленные изменения. Достаточно редко выявлялись ограничения подвижности локтевых суставов (7,27%), шейного отдела позвоночника (5,45%), суставов стоп (7,27%). В 3,6% случаев у детей определялась

Таблица 1

Клинические проявления поражения опорно-двигательного аппарата у детей с СД 1-го типа

Клинические проявления	Число больных	Частота, %
ОПС кистей рук	36	65,4
ОПС шейного отдела позвоночника	3	5,45
ОПС стоп	4	7,27
ОПС локтевых суставов	4	7,27
Вальгусная деформация стоп	2	3,6
Гипермобильность суставов	19	34,5
Склеродермоподобные изменения в сочетании с ОПС	29	52,7
Отставание «костного» возраста от хронологического	13	23,6

вальгусная деформация конечностей. С наибольшей частотой встречались такие изменения, как гипермобильность суставов (40,6%), отставание «костного» возраста от хронологического (25%), и наиболее часто в исследуемой группе определялись ОПС кистей рук (87,5%) в сочетании с склеродермоподобными изменениями. В первую очередь выявляли ограничение подвижности метакарпальнофаланговых и проксимальных межфаланговых суставов V пальцев кистей рук. Процесс в кистях носил двусторонний, реже односторонний характер и распространялся от V пальца радиально. Во 2-й группе детей с небольшим сроком заболевания встречались такие поражения опорно-двигательной системы, как гипермобильность суставов (16%) и отставание «костного» возраста от хронологического (11,7%), которые не были связаны с СД, что прослеживалось по анамнестическим данным детей.

Наиболее распространенным вариантом поражения костной системы у детей с СД, учитывая легкость диагностики при простом осмотре, является ОПС кистей рук. При диабетическом поражении суставов ладонные поверхности кистей и соответствующие пальцы правой и левой руки плотно не смыкаются. В ранние сроки нарушается разгибание мизинцев, появляются изменения кожи кистей — она становится сухой, восковидной, утолщается и уплотняется. Такое состояние часто носит название склеродермоподобного синдрома. При ОПС изменения возникают в периартикулярных тканях. ОПС является результатом взаимодействия метаболических, генетических и средовых факторов. Ведущее значение в механизмах ее развития так же, как и других специфических осложнений СД, отводится длительному воздействию гипергликемии. Некоторые исследователи ключевые про-

цессы повреждения соединительных тканей связывают с химической модификацией структуры коллагена вследствие гликирования и окисления [5].

Оценивая тяжесть проявлений ОПС, можно отметить, что в 1-й группе выраженность ОПС кистей рук составила от I до IV степени, с преобладанием поражения II и III степени. При этом дети с проявлением остеоартропатии II и III степени имели длительность заболевания не менее 6 лет. 12% больных при детальном расспросе предъявляли жалобы на чувство утренней скованности или напряжения в кистях. У 4% пациентов выраженные контрактуры затрудняли проведение тонких ручных манипуляций. Явные нарушения ОПС документировались путем отпечатанных на бумаге кистей, смазанных типографской краской.

У детей поражения костной ткани только начинают формироваться, поэтому мы провели исследование биохимических параметров в зависимости от длительности СД. В 1-й и 2-й группах детей проводили оценку степени компенсации углеводного обмена с учетом уровня HbA_{1c} . Во 2-й группе больных HbA_{1c} находился в пределах нормы и составил $6,2 \pm 0,5\%$. 1-я группа детей характеризовалась достаточно высоким уровнем HbA_{1c} — $10,2 \pm 1,3\%$, что явилось отражением неудовлетворительной компенсации СД. Таким образом, имеет место прямая корреляционная зависимость между неудовлетворительной компенсацией СД, частотой встречаемости и выраженностью изменений опорно-двигательного аппарата у больных детей и подростков.

У детей с СД была отмечена тенденция к снижению показателей общего и ионизированного Ca^{2+} сыворотки крови при нормальном среднем уровне неорганического P^+ (табл. 2). В 1-й группе детей с СД 1-го типа в процессе исследований выделились 2 подгруппы. У детей 1-й подгруппы уровень Ca^{2+} был значительно снижен ($2,03 \pm 0,034$ ммоль/л) и достоверно отличался от такового в контрольной группе ($2,4 \pm 0,026$ ммоль/л) и во 2-й группе ($2,32 \pm 0,044$ ммоль/л), а также достоверными были и межподгрупповые различия. Именно эта группа боль-

ных характеризовалась многообразием и тяжестью клинических проявлений поражений опорно-двигательной системы. Во 2-й подгруппе содержание Ca^{2+} было несколько выше ($2,20 \pm 0,018$ ммоль/л), но, тем не менее, достоверно отличалось от уровня Ca^{2+} в группе контроля и во 2-й группе. 2-я группа детей с СД характеризовалась стандартными значениями уровня Ca^{2+} ($2,32 \pm 0,044$ ммоль/л) и достоверно от контрольной группы не отличалась. Значения ионизированного Ca^{2+} в сыворотке крови у пациентов 1-й группы составили $0,97 \pm 0,016$ ммоль/л и $1,05 \pm 0,011$ ммоль/л в 1-й и 2-й подгруппах соответственно (межподгрупповые различия достоверны). У детей 2-й группы уровень ионизированного Ca^{2+} достигал $1,16 \pm 0,014$ ммоль/л и достоверно не отличался от контрольной группы ($1,21 \pm 0,026$ ммоль/л). Значения P^+ у детей всех групп находились в пределах нормативных значений, достоверных межгрупповых различий выявлено не было. При оценке различий между уровнями общего Ca^{2+} , P^+ , ионизированного Ca^{2+} и половой принадлежностью больных достоверных различий не выявлено.

В числе биохимических маркеров костного метаболизма традиционно различают маркеры формирования и резорбции кости, среди которых наиболее доступным в клинике является определение ЩФ, хотя большей достоверностью сопровождается исследование уровня активности костного изофермента ЩФ [11, 12, 14]. При исследовании активности ЩФ в сыворотке крови у больных всех групп уровни фермента не выходили за пределы нормативных значений. Тем не менее, учитывая достаточно широкий нормативный диапазон значений ЩФ, были получены достоверные различия между уровнями ЩФ детей контрольной группы и больных СД (табл. 2). У детей с впервые выявленным СД значения ЩФ были несколько выше по сравнению с другими группами больных ($548 \pm 21,06$ ЕД/л). По всей видимости, в начальном периоде заболевания возрастает скорость ремоделирования кости. Снижение в дальнейшем активности ЩФ, которая является маркером образования костной

Таблица 2

Показатели кальций-фосфорного обмена у наблюдаемых больных

Группы наблюдения	Ca^{2+} общий, ммоль/л	Ca^{2+} ионизированный, ммоль/л	P^+ неорганический, ммоль/л	Общая ЩФ, ЕД/л
СД, 1-я группа:				
1-я подгруппа (n=24)	$2,03 \pm 0,034^{1),2),3)}$	$0,97 \pm 0,016^{1),2),3)}$	$1,9 \pm 0,051$	$181 \pm 19,51^{1),2),3)}$
2-я подгруппа (n=8)	$2,20 \pm 0,018^{1),2)}$	$1,05 \pm 0,011^{1),2)}$	$1,6 \pm 0,044$	$292 \pm 17,7^{1),2)}$
СД, 2-я группа (n=23)	$2,32 \pm 0,044$	$1,16 \pm 0,014$	$1,7 \pm 0,037$	$548 \pm 21,06^{1)}$
Контрольная (n=25)	$2,40 \pm 0,026$	$1,21 \pm 0,026$	$1,8 \pm 0,042$	$378 \pm 11,3$

Здесь и в табл. 3: $p < 0,05$: ¹⁾ при сравнении показателей с контрольной группой, ²⁾ при сравнении показателей со 2-й группой больных, ³⁾ при сравнении показателей между 1-й и 2-й подгруппами детей 1-й группы больных.

Таблица 3

Уровни кальций-регулирующих гормонов в сыворотке крови у наблюдаемых больных

Группы наблюдения	ПТГ, пг/мл	КТ, пг/мл
СД, 1-я группа:		
1-я подгруппа (n=24)	17,56±1,21 ^{(1),(2),(3)}	12,9±1,04 ^{(1),(2),(3)}
2-я подгруппа (n=8)	68,13±2,78 ^{(1),(2)}	1,31±0,53 ^{(1),(2)}
СД, 2-я группа (n=23)	29,6±1,02	5,8±0,36
Контрольная (n=25)	26,1±3,30	4,8±0,74

ткани, косвенно может служить показателем снижения интенсивности костного формирования и постепенного преобладания процессов костной резорбции в организме. Показательным является тот факт, что более значительное торможение процессов ремоделирования характерно именно для 1-й подгруппы детей, у которых наиболее были выражены клинические признаки ОПС кистей рук, а также другие изменения костно-суставной системы.

Регуляция костного ремоделирования является сложным процессом, на который влияет множество факторов, среди которых наиболее важное значение имеет гормональная регуляция фосфорно-кальциевого обмена. Основными регуляторными гормонами являются ПТГ и КТ. Уровни ПТГ и КТ в группе детей с впервые выявленным СД (2-я группа) достоверно не отличались от контрольных, что свидетельствует об относительно сохранной гормональной регуляции на начальных этапах формирования болезни (табл. 3). Среди детей с длительно текущим СД (1-я группа) также были выделены 2 подгруппы детей. Достаточно интересным является тот факт, что у детей 2-й подгруппы, имеющих значения Ca^{2+} $2,20 \pm 0,018$ ммоль/л, уровень ПТГ был достаточно высоким и составил $68,13 \pm 2,78$ пг/мл, что можно рассматривать как компенсаторный гиперпаратиреоз. Высокий уровень ПТГ способствует поддержанию допустимого уровня Ca^{2+} в крови за счет стимуляции активности остеокластов и торможения экскреции Ca^{2+} с мочой. В этой подгруппе детей клинические проявления ОПС встречались реже, чем в 1-й подгруппе, и имели умеренную степень выраженности. Содержание КТ, который считается функ-

циональным антагонистом ПТГ, составило $1,31 \pm 0,53$ пг/мл, что приближалось к нижней границе нормы. Низкий уровень КТ не оказывает достаточного тормозящего действия на костную резорбцию, оставляя остеокласты активными [13]. У детей 1-й подгруппы концентрация ПТГ составила $17,56 \pm 1,21$ пг/мл, что было достоверно ниже, чем во 2-й подгруппе ($68,13 \pm 2,78$ пг/мл) при низком исходном уровне Ca^{2+} ($2,03 \pm 0,034$ ммоль/л). Можно говорить о недостаточной ответной реакции ПТГ на гипокальциемию, зарегистрированную в этой подгруппе детей, либо фазовое нарушение его секреции. Снижение уровня ПТГ приводит к подавлению активности остеобластов и остеокластов, уменьшению обмена и скорости образования костной ткани, биосинтеза коллагена и хрящевой ткани [8, 10]. Кроме того, в условиях неудовлетворительной компенсации СД (НВА_с $10,2 \pm 1,3\%$) активно тормозятся размножение и активность остеобластов, нарушается формирование костной ткани, развивается ее деминерализация.

На настоящий момент не представляется возможным однозначно объяснить полученные данные, так как уровни Ca^{2+} и кальций-регулирующих гормонов в организме определяются содержанием и других активных веществ, магнием, метаболическим ацидозом, инсулинопенией, состоянием функции почек и многими другими факторами, комплексное влияние которых требует дополнительных исследований. Тем не менее депрессия костного метаболизма при длительно текущем СД не вызывает сомнений.

Заключение

Таким образом, СД 1-го типа в 100% случаев сопровождается нарушениями кальций-фосфорного обмена. Имеется прямая корреляционная зависимость между ОПС, выраженностью гипокальциемии, длительностью СД и показателями компенсации углеводного обмена (дети с диабетическим поражением костной ткани имеют НВА_с $10,2 \pm 1,3\%$). В начальном периоде СД возрастает скорость ремоделирования кости, в дальнейшем интенсивность костного формирования снижается и постепенно преобладают процессы костной резорбции в организме. Изменения уровня кальций-регулирующих гормонов при СД неоднозначны и требуют дальнейших исследований для уточнения их значения в костном метаболизме при этом заболевании у детей.

ЛИТЕРАТУРА

1. Remizov O.V., Match E.S., Kouraeva T.L. et al. // Diabetologia. — 1997. — Vol. 40. — P. 580.
2. Remizov O.V., Match E.S., Kouraeva T.L. et al. // First International Conference on Children's Bone Health. — Maastricht, 1999. — P. 85.
3. Мкртумян А.М. // Остеопороз и остеопатии. — 2000. — № 1. — С. 27—30.
4. Чечурин Р.Е., Аметов А.С. // Остеопороз и остеопатии. — 1999. — № 1. — С. 2—5.
5. Kemink S.A., Hermus A.R., Swinkels L.M. et al. // J. Endocrinol. Invest. — 2000. — Vol. 23, № 5. — P. 295—303.
6. Seino Y., Ishida H. // Diabetes and Clinical Reviews. — 1995. — Vol. 11, № 1. — P. 21—35.
7. Ремизов О.В., Мач Э.С., Пушкова О.В. // Остеопороз и остеопатии. — 1999. — № 3. — С. 18—22.
8. Ersoy B., Goksen D., Darcan S. // Pediatr. — 1999. — Vol. 66. — P. 375—379.

9. Kayath M.J., Tavares E.F., Dib S.A., Vieira J.G. // J. Diabetes Complications. — 1998. — Vol. 12, № 3. — P. 133—139.
10. Krakauer J.C., McKenna M.J., Rao D.S., Whitehouse F.W. // Diabetes Care. — 1997. — Vol. 20. — P. 1339—1340.
11. Аврунин А.С., Корнилов Н.В., Иоффе И.Д. и др. // Остеопороз и остеопатии. — 2000. — № 3. — С. 6—9.
12. Ермакова И.П., Пронченко И.А. // Остеопороз и остеопатии. — 1998. — № 1. — С. 24—27.
13. Касаткина Э.П., Обуд Е.А., Сичинава И.Г. и др. // Пробл. эндокринологии. — 2000. — № 1. — С. 3—6.
14. Childs M., Armstrong D.G., Edelson G.W. // J. Foot Ankle Surg. — 1998. — Vol. 37, № 5. — P. 437—439.

© Коллектив авторов, 2003

О.И. Вотякова, А.И. Рывкин, И.Ю. Новожилова, М.С. Власова,
А.Ю. Тонеева, К.М. Прусова, О.А. Смирнова

ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ СОСУДИСТОГО РУСЛА НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ У ДЕТЕЙ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ

Государственная медицинская академия, Областная клиническая больница, г. Иваново, РФ

Высокая частота неблагоприятных исходов при диабетических ангиопатиях нижних конечностей делает актуальными поиск их доклинических маркеров и активное выявление. С целью изучения особенностей кровообращения в нижних конечностях 50 детям и подросткам, страдающим сахарным диабетом 1-го типа с давностью заболевания от года до 12 лет, и 15 здоровым детям выполнена реовазография. Состояние кровотока оценено в покое и при проведении функциональных проб. Гемодинамические нарушения, отражающие неадекватную реакцию на нагрузку, выявлены у 80% больных диабетом. У 22% из них обнаружено снижение пульсового кровенаполнения в покое. Результаты исследования указывают на высокую частоту встречаемости у детей с сахарным диабетом доклинических форм диабетических ангиопатий нижних конечностей и подтверждают возможность использования для их выявления реовазографии с проведением функциональных проб.

High rate of bad outcome in cases of lower extremities diabetic angiopathy determinates the actuality of its early diagnosis and its preclinical markers search. 50 children with diabetes mellitus type I (duration — 1—12 years) and 15 healthy children were examined by rheovasography in order to study circulation state in lower extremities. Circulation was estimated in rest state and during functional tests. Hemodynamic disorders reflecting inadequate reaction of physical load were diagnosed in 80% of patients with diabetes, and 22% of them had decreases blood filling in rest state. Results of examination show high rate of low extremities diabetic angiopathy preclinical stage in cases of pediatric diabetes mellitus and prove the possibility of its early diagnosis with usage of rheovasography.

Осложнения со стороны сердечно-сосудистой системы являются основной причиной ранней инвалидизации больных сахарным диабетом (СД). К числу часто вовлекающихся в патологический процесс при данной патологии относятся сосуды нижних конечностей. По мнению Ляйфер А.И. и Солун М.Н. [1], изучавших осложнения СД, возникшего в детском и юношеском возрасте, они поражаются раньше и чаще, нежели сосуды других органов. Данные о частоте и исходах диабетических ангиопатий нижних конечностей, несмотря на достижения в изучении этиологических факторов, патогенетических механизмов формирования сосудистых осложнений и современные возможности их лечения, остаются неутешительными. Так, в структуре всех ампутаций нетравматического характера на долю больных СД приходится 50—75% [2]. Поздняя диагностика и неэффективность лечения во многом обусловлены

бессимптомным течением на этапах, когда процесс обратим, что делает актуальным поиск доклинических маркеров и активное выявление данного осложнения у больных СД. Исходя из этого, целью проведенного нами исследования стало изучение функциональных особенностей кровообращения в сосудистом русле нижних конечностей у детей и подростков с СД 1-го типа.

Материалы и методы исследования

Обследовано 50 больных СД 1-го типа в возрасте от 8 до 16 лет с давностью заболевания от года до 12 лет. Контрольную группу составили 15 здоровых детей и подростков соответствующего возраста. Все пациенты с СД получали интенсивную инсулинотерапию, у них отсутствовали признаки кетоза и кетоацидоза, у 46,3% имела место фаза компенсации, у 25,9% — субкомпенсации, у 27,8% — декомпенсации. При обследовании у 18% паци-