УДК 616.37-008.64-053.2

Михно В.А., Богомолова И.К., Баранова Т.И., Знаменская Т.Е., Ракова М.А.

ПОКАЗАТЕЛИ ФУНКЦИИ ЭНДОТЕЛИЯ У ДЕТЕЙ, СТРАДАЮЩИХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 1 ТИПА ОТ ОДНОГО ГОДА ДО ПЯТИ ЛЕТ

ГБОУ ВПО Читинская государственная медицинская академия, г. Чита ГУЗ Краевая детская клиническая больница, г. Чита

Резюме. В качестве маркера функции эндотелия у детей с сахарным диабетом 1 типа определялось количество десквамированных эндотелиоцитов, метаболитов оксида азота, эндотелина-1, асимметричного диметиларгинина. Под наблюдением находились 74 ребенка с сахарным диабетом 1 типа в возрасте от 1 до 17 лет. Контрольную группу составили 35 клинически здоровых детей, сопоставимые по полу и возрасту. Не выявлено диагностического значения определения уровня метаболитов оксида азота, эндотелина-1, асимметричного диметиларгинина у детей с сахарным диабетом 1 типа. Установлено повышение содержания десквамированных эндотелиоцитов у детей с сахарным диабетом 1 типа.

Ключевые слова: сахарный диабет, дисфункция эндотелия, десквамированные эндотелиоциты, метаболиты оксида азота, эндотелин-1, асимметричный диметиларгинин, дети.

Mikhno V. A., Bogomolov, K. I., Baranova T. I., Znamenskaya T. E., Rakov M. A. INDICATORS OF ENDOTHELIAL FUNCTION IN CHILDREN WITH DIABETES TYPE 1 FROM ONE YEAR TO FIVE YEARS

Summary. Desquamated endotheliocytes, nitrogen monoxide derivatives, endothelin-1, asymmetrical dimethylarginine as indicator of endothelium function were evaluated in the blood at children with type 1 diabetes mellitus. 74 children with type 1 diabetes mellitus at the age of 1-17 years old were examined. The control group consisted of 35 clinically healthy children at the same age and sex. It is not revealed diagnostic value of definition of levels nitrogen monoxide derivatives, endothelin-1, asymmetrical dimethylarginine at children with type 1 diabetes mellitus. Showed increased desquamated endotheliocytes content in children with type 1 diabetes.

Keywords: diabetes mellitus, dysfunction of endothelium, desquamated endotheliocytes, nitrogen monoxide derivatives, endothelin-1, asymmetrical dimethylarginine, children.

Введение. В настоящее время отмечается резкий рост заболеваемости сахарным диабетом (СД). В детском возрасте данная патология обычно обусловлена дефицитом инсулина. При СД 1 типа высока частота развития микрососудистых осложнений, значительно ухудшающих качество жизни пациентов, способствующих ранней инвалидизации и преждевременной смертности [4]. В связи с этим одной из задач детской диабетологии является ранняя диагностика специфических микроангиопатий при СД 1 типа и их оптимальная медикаментозная коррекция. К сожалению, эти задачи остаются нерешенными. Большинство поздних осложнений заболевания выявляются в клинической стадии, когда изменения носят необратимый характер. Учитывая вышесказанное, целесообразно продолжить исследования состояния сосудистой стенки у пациентов с впервые выявленным СД 1 типа для поиска наиболее надежных превентивных маркеров микроангиопатий. Не вызывает сомнения важная роль дисфункции эндотелия (ДЭ) в патогенезе микрососудистых осложнений СД. ДЭ – локальная неспецифическая реакция сосудов, которая выражается дисбалансом биологически активных веществ, вызывающих сужение или расширение сосудов, а так же сдвигами протромбогенных факторов [1, 3, 5]. По содержанию слущенных эндотелиоцитов, фактора Виллебранда, эндотелина-1 и других веществ в плазме можно судить о функции эндотелия.

К маркерам дисфункции эндотелия относится оксид азота (NO). NO вызывает расслабление гладкомышечных клеток в стенках сосудов, снижает адгезию тромбоцитов и моноцитов к сосудистой стенке [1, 2]. К сожалению, это вещество обладает коротким периодом жизни (в водной среде оно составляет несколько секунд). Поэтому при различных исследованиях используют определение содержания стабильных метаболитов молекулы – нитритов (NO₂) и нитратов (NO₃) [1]. Угнетает синтез NO асимметричный диметиларгинин (АДМА), повышение содержания которого указывает на развитие ДЭ. Для оценки функции эндотелия также используют определение содержания эндотелина-1 (Э-1) в сыворотке крови. Э-1 – вазоконстрикторный пептид, относительно специфичный для эндотелиальных клеток. В норме Э-1 способствует выделению NO и простациклина, что приводит к вазодилятации. Высокое содержание Э-1 вызывает вазоконстрикцию и пролиферацию гладкомышечных клеток сосудов [6, 8]. Одним из показателей ДЭ служит количество десквамированных эндотелиоцитов (ДЭЦ). Неблагоприятные воздействия на эндотелий способствуют не только нарушению функции, но и гибели отдельных эндотелиальных клеток, их усиленному слущиванию, и соответственно, увеличению количества ДЭЦ в кровотоке [2].

Таким образом, все вышеперечисленное свидетельствует об актуальности комплексного изучения состояния функции эндотелия у детей с СД 1 типа.

Цель исследования. Изучить концентрацию стабильных метаболитов оксида азота, асимметричного диметиларгинина, эндотелина-1, содержание слущенных эндотелиоцитов в сыворотке крови детей, больных СД 1 типа от одного года до пяти лет.

Материалы и методы. Обследовано 74 ребёнка с СД 1 типа (длительность заболевания 1-5 лет) в возрасте от 1 до 17 лет. Контрольную группу составили 35 здоровых детей в возрасте от 1 до 17 лет. Критериями включения в исследование являлись установленный диагноз сахарного диабета 1 типа; стаж заболевания 1-5 лет; отсутствие тяжелых кетоацидотических и гипогликемических состояний в течение последних 6 месяцев; отсутствие сопутствующих заболеваний; информированное согласие родителей больных до 14 лет и согласие пациентов старше 14 лет на участие в исследовании. Всем больным проведено общеклиническое обследование, скрининг сосудистых осложнений, определение гликемического профиля, гликированного гемоглобина. Содержание эндотелина-1 установлено методом твердофазного ИФА с помощью наборов реагентов фирмы «BIOMEDICA GROUP» (Германия), уровень стабильных метаболитов оксида азота (нитритов и нитратов) наборами реактивов «ParameterTM» (R&D Systems США), концентрация асимметричного диметиларгинина в сыворотке крови набором реактивов "ADMA ELISA Kit" Immundiagnostik в соответствии с инструкцией производителя, десквамированные эндотелиоциты определялись по методу Наdovec в модификации Н.Н. Петрищева [7, 9]. Полученные данные обработаны методом вариационной статистики для несвязанных между собой наблюдений с помощью пакета программ "Statistica" ver.6 (Stat Soft Inc., США). Описательная статистика представлена в виде медианы (Ме) и межквартильного интервала [25-го; 75-го]. Для идентификации законов распределения использовали Shapiro-Wilk's W тест. Распределение признаков в каждой группе отличалось от нормального, поэтому для оценки статистической значимости полученных результатов использовали методы непараметрической статистики (определение критерия Манна-Уитни). При сравнении нескольких групп проводился однофакторный дисперсионный анализ, а затем группы попарно сопоставлялись. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимался равным 0,05.

Результаты исследования и их обсуждение. В группу вошли 33 (44,6%) мальчика и 41 (55,4%) девочка, возраст 11,65 лет [10,85; 11,80]. Показатели гликемии держались на уровне 9,52 ммоль/л [9,42; 10,27], содержание HbA1c - 8,18% [8,12; 8,69]. Полной компенсации углеводного обмена удалось достичь только в 7 (9,7%) случаях, 48 (66,7%) больных находились в состоянии декомпенсации. Отсутствие полной компенсации сахарного диабета на фоне проводимого лечения, так же подтверждалось высокой частотой (у 40 детей – 54,1%) осложнений заболевания в виде периферической диабетической нейропатии у 36 (48,7%) больных, жировой инфильтрации печени у 8 (10,2%) пациентов. Потребность в инсулине составила 0,78 EД/кг [0,73; 0,82].

В качестве показателей липидного обмена оценивалось содержание ОХС, ХС ЛПВП, ТГ, ХС ЛПНП, ХС ЛПОНП и коэффициент атерогенности. Как известно, окисленные ЛПНП обладают высокой токсичностью, вызывают апоптоз сосудистых клеток, вазоконстрикторные реакции, то есть способствуют развитию дисфункции эндотелия. У детей, страдающих

СД 1 типа в течение одного года – пяти лет насыщенность сыворотки крови ОХС составила 4,60 ммоль/л, [4,58; 4,88], что выше, чем у лиц контрольной группы (p=0,000008), но в пределах допустимых значений. Содержание ТГ равнялось 1,15 ммоль/л, [1,12; 1,27], что значительно ниже контрольных параметров (p=0,04). Концентрация ХС ЛПНП превышала таковую контрольной группы (2,68 ммоль/л, [2,55; 2,95]; p=0,04). Уровень ХС ЛПОНП и ХС ЛПВП не отличался от контрольных параметров (0,59 ммоль/л, [0,55; 0,62]; p=0,7 и 0,78 ммоль/л, [0,77; 1,01]; p=0,5 соответственно). Коэффициент атерогенности находился в пределах показателей контрольной группы (4,83, [4,25; 5,46], p=0,2). Выявленное повышение уровня ОХС и ЛПНП, а также снижение содержания ТГ у детей с длительностью заболевания СД от 1 до 5 лет по сравнению с группой контроля, не указывают на нарушение липидного обмена, так как находятся в пределах допустимых значений.

Показатели функции эндотелия у детей с длительностью СД 1 типа от 1 до 5 лет представлены в таблице.

Показатели функции эндотелия при сахарном диабете 1 типа у детей с длительностью заболевания от 1 года до 5 лет (Ме, [25й; 75й] перцентили)

Показатели Группа детей	ДЭЦ, ×10 ⁴ /л	NO ₂ , мкмоль/л	NO ₃ , мкмоль/л	АДМА, мкмоль/л	Э-1, фмоль/л
Дети, больные	12,00*	4,71,	15,11,	0,49,	9,78,
СД 1 типа	[9,65; 12,24]	[4,10; 4,95]	[12,74; 16,11]	[0,45; 0,54]	[8,62; 12,16]
Контрольная	1,60,	4,29,	12,85,	0,47,	10,70,
группа	[1,55; 1,97]	[3,89; 4,65]	[11,92; 14,41]	[0,46; 0,49]	[9,70; 11,00]

*Примечание:** - p<0,005 – статистически значимые различия между группами.

Как видно из таблицы, количество циркулирующих в крови эндотелиальных клеток у детей с длительностью СД 1 типа от 1 до 5 лет составило $12,00\times10^4$ /л [9,65; 12,24], что в 7,5 раз выше, чем у здоровых лиц (p=0,000003). Содержание NO_2 колебалось в пределах 4,71 мкмоль/л [4,10; 4,95] и не выходило за границы контрольных параметров (p=0,47). При исследовании сыворотки крови больных сахарным диабетом 1 типа не отмечалось каких-либо отличий уровня NO_3 (15,11 мкмоль/л, [12,74; 16,11]) по сравнению со здоровыми детьми (p=0,39). В содержании АДМА и Э-1 не установлено отличий от контрольных параметров (0,49 мкмоль/л, [0,45; 0,54]; p=0,6 и 9,78 фмоль/л, [8,62; 12,16]; p=0,26 соответственно). Все исследуемые показатели функции эндотелия у детей с СД 1 типа не отличались от соответствующих данных у здоровых детей. При этом содержание десквамированных эндотелиоцитов у детей, страдающих СД 1 типа от 1-5 лет, существенно выше контрольных параметров (p<0,000005), что указывает на повреждение сосудистой стенки.

Выводы. Резюмируя вышесказанное, следует отметить, что, несмотря на выявленные отклонения показателей липидного обмена (повышение уровня ОХС и ЛПНП, а также снижение содержания ТГ у детей с длительностью заболевания СД от 1 до 5 лет по сравнению с группой контроля), данные изменения не указывают на нарушение липидного обмена, так как находятся в пределах допустимых значений. В тоже время, у детей, страдающих сахарным диабетом 1 типа от одного года до пяти лет, установлено повышение количества циркулирующих в крови эндотелиальных клеток по сравнению с контрольной группой (р<0,005), что, свидетельствует о повреждении эндотелия, которое, возможно, обусловлено агрессивным влиянием хронической гипергликемии на эндотелиоциты при отсутствии компенсации углеводного обмена. В результате исследования не установлено существенных сдвигов изучаемых параметров функции эндотелия у детей с СД 1 типа, что указывает на значительные компенсаторные возможности детского организма.

Литература:

1. Богомолова И.К. Оксид азота и его метаболиты как маркеры дисфункции эндотелия у больных сахарным диабетом [Электронный ресурс] / И.К. Богомолова, В.А. Михно // За-

- байкальский медицинский вестник. 2011. №1. С. 140-146. Режим доступа: http://chitgma.ru/zmv2/journal/2011-1/24.pdf (10 июля 2015).
- 2. Васильева А.И. Нейромаркеры и показатели эндотелиальной дисфункции у пациентов в клинике первого психотического эпизода [Электронный ресурс] / А.И. Васильева, Н.В. Говорин // Забайкальский медицинский вестник. 2011. №1. С. 26-32. Режим доступа: http://chitgma.ru/zmv2/journal/2011-1/4.pdf (11 июля 2015).
- 3. Функциональное состояние эндотелиальной выстилки сосудов при сахарном диабете 1 типа у детей и подростков / О.И. Вотякова [и др.] //. Ивановская государственная медицинская академия. Режим доступа: http://www.airspb.ru/reblek 13.shtml (08 июля 2015).
- 4. Дедов И.И. Российский консенсус по терапии сахарного диабета у детей и подростков / И.И. Дедов, В.А. Петеркова, Т.Л. Кураева // Фарматека. 2010. №3. С. 7-14.
- 5. Заирова А.Р. Разработка новых методов оценки вазомоторной функции эндотелия и изучение факторов риска вазомоторной дисфункции эндотелия у лиц молодого возраста с артериальной гипертонией I степени : автореф. дис... канд. мед. наук : 14.00.06 / А.Р. Заирова. М., 2009. 27 с.
- 6. Физиологические функции сосудистого эндотелия [Электронный ресурс] / А.Х. Каде [и др.] // Фундаментальные исследования. 2011. № 11–3. С. 611-617. Режим доступа: www.rae.ru/fs/?section=content&op=show article&article id=7981850 (19 июня 2015).
- 7. Петрищев Н.Н. Диагностическая ценность определения десквамированных эндотелиальных клеток в крови / Н.Н. Петрищев, О.А. Беркович, Т.Д. Власов // Клиническая лабораторная диагностика. 2001. № 1. С. 50 52.
- 8. Хорева М.А. Диагностическое значение определения маркеров дисфункции эндотелия у больных с дисциркуляторной энцефалопатией І-ІІ стадий / М.А. Хорева, Р.И. Воробьев, Е.В. Нечунаева // Бюллетень Сибирского отделения Российской академии медицинских наук. − 2008. №5 (133). С. 153-157.
- 9. Hladovec J. Circulating endothelial cells as sign of vessel wall lesions // Physiol Bohemoslov. 1978. № 27. P. 140 144.