УДК 616.379-008.64-053.2

Богомолова И.К., Михно В.А.

НЕКОТОРЫЕ ВЗАИМОСВЯЗИ КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ САХАРНОГО ДИАБЕТА ПЕРВОГО ТИПА И УРОВНЯ ДЕСКВАМИРОВАННЫХ ЭНДОТЕЛИОЦИТОВ У ДЕТЕЙ

ГОУ ВПО Читинская государственная медицинская академия, г. Чита

Эндотелиальная дисфункция считается ключевым звеном в патогенезе микрососудистых осложнений сахарного диабета. В качестве маркера дисфункции эндотелия при сахарном диабете 1 типа у детей определялось количество десквамированных эндотелиоцитов по методу Hladovec. Под наблюдением находились 137 детей с сахарным диабетом 1 типа в возрасте от 1 до 17 лет. Пациенты разделены на группы в зависимости от длительности заболевания. В контрольную группу вошли 31 клинически здоровый ребенок, сопоставимые по полу и возрасту. У 34 детей определено содержание десквамированных эндотелиоцитов в сыворотке крови. Выявлено достоверное повышение уровня десквамированных эндотелиоцитов у детей, болеющих сахарным диабетом 1 типа.
Ключевые слова: *дисфункция эндотелия, сахарный диабет, десквамированные эндотелиоциты, дети.*

Bogomolova I.K., Mikhno V.A.

SOME INTERRELATIONS OF THE CLINICAL CURRENT OF TYPE 1 DIABETES MELLITUS AND LEVEL OF DESQUAMATED ENDOTHELIOCYTES AT CHILDREN

Endothelium dysfunction is considered a key link in pathogenesis of microvascular complications of diabetes mellitus. Desquamated endotheliocytes as indicator of endothelium dysfunction were evaluated in the blood by Hladovec?s method in children with type 1 diabetes mellitus. 137 children with type 1 diabetes mellitus at the age of 1-17 years old were examined. Patients were divided into some groups depending on duration of the disease. The control group consisted of 31 clinically healthy children at the same age and sex. Desquamated endotheliocytes in blood serum was revealed in 34 children. Increase of desquamated endotheliocytes levels was noted in children with type 1 diabetes mellitus.
Key words*: endothelium dysfunction, diabetes mellitus, desquamated endotheliocytes, children.*

Введение

Эндотелий сосудов представляет собой паракринный орган весом 1,5-1,8 кг, распределенный по всему организму человека. Путем выработки биологически активных веществ эндотелий осуществляет поддержание тонуса, анатомического строения сосудов, участвует в процессах свертывания крови, образования тромба и регуляции местной воспалительной реакции [2].

В последнее время уделяется большое внимание роли дисфункции эндотелия (ДЭ) в формировании васкулопатий различного генеза. Дисфункция эндотелия - это дисбаланс между продукцией ангиопротективных, протромботических, пролиферативных факторов, а также веществ, регулирующих тонус сосудов, который проявляется вазоконстрикцией, активацией тромбообразования и воспаления в стенке сосуда, а также ремоделированием сосудов [3, 5].

Клиническими и экспериментальными исследованиями продемонстрирована роль ДЭ в патогенезе многих заболеваний: ише-

мической болезни сердца, ишемического инсульта, энцефалитов, сахарного диабета (СД), острого панкреатита, патологии сетчатки глаза, хронических заболеваний печени, гестозов, ДВС-синдрома при отравлении уксусной кислотой и др. [7, 10, 13, 18]. Так, исследованиями Ивановой И.А. (2005) выявлены нарушения функционального состояния эндотелия у больных ишемической болезнью сердца, характеризующиеся снижением эндотелийзависимой вазодилатации плечевой артерии и увеличением количества циркулирующих в крови десквамированных эндотелиоцитов (ДЭЦ) [9]. Аналогичные результаты получены у больных инфекционным эндокардитом, у которых количество ДЭЦ увеличено в 3 раза [1].

Одним из методов оценки эндотелиальной дисфункции служит определение содержания в крови биологически активных веществ, отражающих состояние эндотелия, его биосинтетические свойства. В научной медицинской практике наиболее широко применяется изучение уровня конечных метаболитов оксида азота, эндотелина-1, фактора Виллебранда и некоторых других маркеров, с применением достаточно трудоемких методик, требующих использования дорогостоящих реагентов [6, 8].

При различных патологических состояниях, таких как ишемия и гипоксия тканей, гипертензия, гипергликемия, возрастные изменения, эндогенные и экзогенные интоксикации, действие цитокинов и др., функция эндотелия нарушается, что вызывает спазм сосудов, усиленное тромбообразование и адгезию лейкоцитов к эндотелию [17]. 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 [4], что позволяет использовать этот показатель в качестве маркера ДЭ. Опубликованы данные о содержании эндотелиоцитов в крови здоровых взрослых людей (2,7 - 3,5х104) [11], однако в доступной литературе отсутствуют аналогичные исследования у детей.

Гипергликемия при СД усиливает десквамацию эндотелия, снижает пролиферативную активность, замедляет мобилизацию и ускоряет старение предшественников эндотелиальных клеток из костно-мозгового депо, причем выраженность этих процессов зависит от степени гипергликемии [12]. Вотяковой О.И. с соавторами (2007) получены данные, подтверждающие неблагоприятное влияние нестабильности гликемии и хронической гипергликемии на функциональное состояние эндотелиальной выстилки сосудов. Показано, что усиление десквамативных процессов в эндотелии у детей с СД отмечается уже на первом году манифестации заболевания. При стаже заболевания более года выявлено снижение эндотелийзависимой вазодилатации, а при давности процесса свыше трех лет появляются признаки деэндотелизации стенки сосудов, что становится причиной нарушения регионарной гемодинамики и является одним из патогенетических механизмов формирования диабетических ангиопатий различной локализации. Кроме того, показано, что в ряде случаев при адекватном контроле гликемии невозможно устранить ДЭ у пациентов с СД [14], что подчеркивает важность поиска дополнительных факторов, поддерживающих этот процесс.

Актуальность изучения маркёров ДЭ объясняется значимой ролью данного процесса в патогенетических механизмах развития многих заболеваний, в том числе формировании микроангиопатий при СД. Широкое распространение микрососудистых осложнений при диабете значительно ухудшает качество жизни пациентов, способствует ранней инвалидизации и преждевременной смерти, в том числе лиц молодого возраста. Применение простой в исполнении, доступной для широкого использования методики подсчета слущенных эндотелиоцитов путем фазово-контрастной микроскопии [11, 16] позволяет

оценить клеточную реакцию эндотелия при различных патологических состояниях, выявить зависимость количественного показателя циркулирующих эндотелиоцитов от других изучаемых факторов.

Целью настоящей работы являлось выявление взаимосвязи между клиническими особенностями течения заболевания и уровнем циркулирующих эндотелиоцитов в кровотоке у детей больных сахарным диабетом 1 типа.

Материалы и методы. Обследовано 137 детей (65 (47,5 %) девочек и 72 (52,5 %) мальчика) с СД 1 типа в возрасте от 1 до 17 лет, из них 22 ребёнка с впервые выявленным СД (1 группа), 72 ребенка с длительностью заболевания от 1 года до 5 лет (2 группа) и 43 пациента со стажем заболевания более 5 лет (3 группа). Законные представители всех больных дали добровольное информированное согласие на проведение исследования.

Критериями включения в исследование являлись установление диагноза СД 1 типа; отсутствие тяжелых кетоацидотических и гипогликемических состояний в течение последних 6 месяцев; информированное согласие родителей пациентов на участие в исследовании.

Критерии исключения из исследования: обострение хронических очагов инфекции или появление острых воспалительных заболеваний; наличие тяжелого кетоацидотического или гипогликемического состояния в предшествующие шесть месяцев; сопутствующая органическая патология сердечно-сосудистой системы; сопутствующие заболевания обмена веществ, не имеющие отношения к СД 1 типа; наличие в анамнезе всех форм симптоматической артериальной гипертензии; прием препаратов, возможно влияющих на функциональную активность эндотелия (ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента, витаминов группы А и Е, Магне В6).

Контрольную группу составил 31 практически здоровый ребёнок в возрасте от 1 до 17 лет.

Всем больным проведено общеклиническое обследование, включавшее опрос с выявлением факторов риска СД, анкетирование, изучение анамнеза, ретроспективный анализ медицинской документации (карты индивидуального развития (форма № 025/у-04); истории болезней детей (форма № 003/у), находившихся на лечении в кардиоэндокринологическом отделении ГУЗ КДКБ (главный врач - В.В. Комаров) с 2008 по 2010 годы), осмотр, антропометрические измерения, скрининг сосудистых осложнений (консультация окулиста, невролога, нефролога), оценка степени компенсации углеводного обмена (определение гликемического профиля, гликированного гемоглобина), ультразвуковое исследование печени, электромиография (по показаниям), определение микроальбуминурии (по показаниям).

У 34 детей определялись ДЭЦ по методу Hladovec в модификации Н.Н. Петрищева [11, 16], основанном на изоляции эндотелия вместе с тромбоцитами с последующим осаждением тромбоцитов с помощью аденозиндифосфата.

Полученные данные обработаны методом вариационной статистики для несвязанных между собой наблюдений с помощью пакета программ "Statistica" ver.6 (Stat Soft Inc., США). При нормальном распределении вариационных рядов применяли t-критерий Стьюдента, критерий Фишера, коэффициент корреляции Пирсона. Для оценки качественных переменных и количественных, распределение которых не соответствовало нормальному, использовали определение корреляции Спирмена, критерий 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

Сравнительная характеристика клинического течения СД представлена в таблице 1.

Таблица 1

Сравнительная характеристика клинического течения сахарного диабета 1 типа в зависимости от стажа заболевания (M ±σ)

Группы больных / Показатели	1 группа (n=22)	2 группа (n=72)	3 группа (n=43)
Средний возраст, годы	10,00±4,95[2]	11,29±3,51[2]	13,65±2,95
Осложнения, %	4,6[1; 2]	57,1[2]	90,7
Полинейропатия, %	4,6; [2]	50[2]	81,4
Жировая инфильтрация печени, %	0	11,1	20,9
Компенсация углеводного обмена, %	20	8,6	10,3
Субкомпенсация углеводного обмена, %	10	25,7	12,8
Декомпенсация углеводного обмена, %	70	65,7	76,9
Потребность в инсулине, ЕД/кг	0,59±0,44[2]	0,77±0,24[2]	0,98±0,28

Примечание: 1 - p<0,05 - статистически значимые различия со 2-й группой;
2 - p<0,05 - достоверные различия с 3-й группой

При изучении клинических особенностей течения СД у детей установлено, что средние показатели гликемии в 1 группе составили 10,17±4,18 ммоль/л, уровень гликозилированного гемоглобина (HbA1c) 8,03±2,30%. Нами выявлено, что 14 (70%) детей находились в состоянии декомпенсации углеводного обмена без признаков кетоацидоза. У 1 (4,6%) ребенка с впервые выявленным СД имели место осложнения заболевания в виде полинейропатии на фоне задержки физического развития и катаракты. Средняя потребность в инсулине равнялась 0,59±0,44 ЕД/кг. Количество ДЭЦ составило 13,80±6,42x10^4/л, что в 5,7 раза выше по сравнению со здоровыми лицами (2,43±1,51x10^4/л, p=0,002). Высокое содержание ДЭЦ в данной группе может быть связано с тем, что практически у всех детей заболевание впервые диагностировалось в стадии кетоацидотической декомпенсации. О позднем выявлении СД свидетельствовали данные анамнеза: похудение, полидипсия, полиурия наблюдались на протяжении, как минимум, месяца до обращения к врачу. Декомпенсация углеводного обмена могла сохраняться длительное время до постановки диагноза, что подтверждает наличие у одного ребенка таких осложнений, как катаракта и задержка физического развития (при отсутствии сопутствующей патологии), формирование которых требует длительной гипергликемии. Возможно, сохранялось остаточное влияние кетоза, несмотря на то, что забор крови проводился не ранее, чем через 6 месяцев после стихания кетоацидотического состояния.

Во 2-ой группе средние показатели гликемии составили 9,75±2,93 ммоль/л, а уровень HbA1c 8,31±1,99%. Полученные данные свидетельствуют об отсутствии полной компенсации сахарного диабета на фоне проводимого лечения, что подтверждалось высокой частотой (в 40 случаях - 57,1%) осложнений заболевания в виде периферической диабетической нейропатии у 36 (50%) больных, жировой инфильтрации печени у 8 (11,1%) пациентов. Частота осложнений во второй группе в 12,6 раза выше, чем у пациентов 1 группы (p=0,0003). Потребность в инсулине так же увеличилась и составила 0,77 ± 0,24 ЕД/кг. Полной компенсации углеводного обмена удалось достичь только в 8,6% случаев, в состоянии декомпенсации находилось 65,7% больных.

Количество ДЭЦ (10,65±4,58 104/л) повышено по сравнению со здоровыми лицами в 4,4 раза (p=0,00004), что обусловлено агрессивным действием гипергликемии на эндотелиоциты при отсутствии компенсации углеводного обмена.

У пациентов со стажем заболевания свыше 5 лет средние показатели гликемии составили 11,09±2,94 ммоль/л, что выше, чем во второй группе (p=0,012). Уровень HbA1c (8,75±1,59%) соответствовал аналогичным показателям предыдущих групп. Отсутствие компенсации сахарного диабета в течение длительного времени способствовало дальнейшему росту числа осложнений заболевания. В данной группе в 39 (90,7%) случаях выявлены осложнения, в том числе периферическая диабетическая нейропатия у 35 (81,4%) детей, а также жировая инфильтрация печени - у 9 (20,9%) пациентов. Частота осложнений в третьей группе в 1,6 раза выше, чем во второй (p=0,0017) и в 19 раз выше, чем в первой (p=0,0035). Полной компенсации углеводного обмена удалось достичь лишь в 10,3% случаев, 76,9% больных находились в состоянии декомпенсации. Количество ДЭЦ составило 10,92±2,91 104/л, что выше уровня здоровых лиц в 4,5 раза (p=0,00033) и указывает на продолжающуюся усиленную десквамацию эндотелия под влиянием хронической гипергликемии (таблица 2).

Количество ДЭЦ у девочек и мальчиков отличалось незначительно (11,85±3,72 и 11,79±3,95 соответственно, p=0,99). Количество ДЭЦ у детей с осложнениями СД составило 12,28±2,78, тогда как при не осложненном течении заболевания данные показатели равнялись 10,00±5,5, соответственно, данные различия статистически незначимы (p=0,13).

Для уточнения взаимосвязи дисфункции эндотелия и параметров углеводного обмена проведен корреляционный анализ, результаты которого показали наличие умеренной положительной корреляционной связи между содержанием ДЭЦ и уровнем гликемии (r=0,37; p<0,05), а также содержанием HbA1c (r=0,37; p<0,05), что, вероятно, связано с агрессивным действием гипергликемии. Полученные нами данные согласуются с литературными [14].

Таким образом, сведения литературы и собственные данные позволяют полагать, что дисфункция эндотелия, возникающая при гипергликемии, кетоацидозе принимает участие в развитии тканевого повреждения. Осложнения при СД 1 типа регистрируются обычно после явной гипергликемии [15]. У детей, больных СД выявлено повышение количества ДЭЦ, что свидетельствует о наличии эндотелиальной дисфункции, которая возникает в первые месяцы заболевания и, по нашему мнению, зависит от степени компенсации углеводного обмена. Зависимости выраженности ДЭ от длительности заболевания, наличия осложнений не установлено. Высокое содержание ДЭЦ

Таблица 2

Состояние функции эндотелия и углеводного обмена у больных СД 1 типа в зависимости от стажа заболевания (M ± σ)

Группы детей Показатели	Группы больных			Контрольная группа (n=31)
	1 группа (n=5)	2 группа (n=17)	3 группа (n=12)	
ДЭЦ, x 10^4/л	13,80±6,42*	10,65±4,5*	10,92±2,91*	2,43±1,51
Средние показатели гликемии, ммоль/л	10,17±4,18*	9,75±2,93*	11,09±2,94*	4,56±1,03
HbA1c, %	8,03±2,30*	8,31±1,99*	8,75±1,59*	5,04±0,58

Примечание: * - p<0,0005 - достоверные различия с группой контроля

у детей, страдающих СД, обусловлено непосредственно влиянием хронической гипергликемии разной степени выраженности. Полученные данные подтверждают важность достижения адекватной компенсации углеводного обмена у детей, страдающих СД 1 типа.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аль-Ганади Абудар Абдо Мохаммед. Состояние функции эндотелия у больных инфекционным эндокардитом: автореф. дис... канд. мед. наук: 14.00.44, 14.00.16 / Аль-Ганади Абудар Абдо Мохаммед. - СПб, 2008. - 17 с.
2. Бувальцев В.И. Дисфункция эндотелия как новая концепция профилактики и лечения сердечно-сосудистых заболеваний. [Электронный ресурс] / В.И. Бувальцев - Режим доступа: www.medlinks.ru. (6 мая 2004).
3. Булатова И.А. Дисфункция эндотелия при хронических диффузных заболеваниях печени / И.А. Булатова, А.П. Щекотова, Ю.И. Третьякова // Казанский медицинский журнал. - 2009. - Том 90, № 1. - С. 46 - 48.
4. Васькина Е.А. Артериальная гипертензия: окислительный стресс и эндотелиальная дисфункция: автореф. дис... д-ра мед. наук: 14.00.06 / Е.А. Васькина. - Новосибирск, 2004. - 35 с.
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. Залесский В.Н. Доклиническая стадия развития атеросклеротического процесса у детей и подростков: роль нутриентологических, фармакологических и других терапевтических воздействий в стратификации влияния факторов риска, детерминирующих прогрессирование этого заболевания [Электронный ресурс] / В.Н. Залесский, Н.В. Великая. - Режим доступа: http://www.medved.kiev.ua/arh_nutr/art_2007/no7_4_3.htm (12 дек. 2010).
7. Затейщиков Д.А. Лекция: Дисфункция эндотелия - есть ли связь с патогенезом атеросклероза и его осложнений? [Электронный ресурс] / Д.А. Затейщиков - Кафедра кардиологии и общей терапии УНЦ МЦ УД Президента РФ. - Режим доступа: www.rusmedserv.com (5 дек. 2008).
8. Зотова И.В. Синтез оксида азота и развитие атеросклероза / И.В. Зотова, Д.А. Затейщиков, Б.А. Сидоренко // Кардиология. - 2002. - № 4. - С. 58 - 67.
9. Иванова И.А. Состояние эндотелиальной функции у больных ишемической болезнью сердца после аортокоронарного шунтирования: автореф. дис... канд. мед. наук: 14.00.06 / И.А. Иванова. - СПб, 2005. - 26 с.
10. Козина О.В. Метаболиты оксида азота и их значение в патогенезе бронхиальной астмы // Клиническая лабораторная диагностика. - 2008. - № 6. - С. 34 - 36.
11. 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.
12. Предшественники эндотелиальных клеток и дисфункция эндотелия у больных ишемической болезнью сердца и сопутствующим сахарным диабетом / М.М. Руда [и др.]. // Кардиологический вестник. - 2008. - Том III (XV) № 1. - С. 53 - 60.
13. Сахарный диабет у детей и подростков / И.И. Дедов [и др.]. - М. : Универсум Паблишинг, 2002. - 391с.
14. Функциональное состояние эндотелиальной выстилки сосудов при сахарном

диабете 1 типа у детей и подростков. [Электронный ресурс] / О.И. Вотякова [и др.]. - Ивановская государственная медицинская академия. - Режим доступа: www.alspb.ru (18 фев. 2008).

15. Шамансурова З.М. Уровень стабильных метаболитов оксида азота в крови при метаболическом синдроме и сахарном диабете // Сахарный диабет. - 2009. - № 3. - С. 71 - 74.
16. Hladovec J. Circulating endothelial cells as sign of vessel wall lesions // Physiol Bohemoslov. - 1978. - № 27. - P. 140 - 144.
17. In vivo induction of endothelial apoptosis leads to vessel thrombosis and endothelial denudation / E. Durand [et all.] // Circulation. - 2004. - Vol. 109. - P. 2503 - 2506.
18. Schmieder R.E. Endothelial dysfunction: how can one intervene at the beginning of the cardiovascular continuum? // J. Hypertens. - 2006. - V. 24 (2). - P. 31 - 35.