

18. Kishimoto T., Misawa Y., Kaetu A. et al. eNOS Glu298Asp polymorphism and hypertension in a cohort study in Japanese // *J. Prevent. Med.* – 2004. – Vol. 39(5). – P. 927–931.
19. Lustberg M. E., Schwartz B. S., Lee B. K. et al. The G(894)-T(894) polymorphism in the gene for endothelial nitric oxide synthase and blood pressure in lead-exposed workers from Korea // *J. of Occup. Environ. Med.* – 2004. – Vol. 46(6). – P. 584–590.
20. Benjafeld A.V., Morris B. J. Association analyses of endothelial nitric oxide synthase gene polymorphisms in essential hypertension // *Am. J. Hypertension.* – 2000. – Vol. 13. – P. 994–998.
21. Djuric T., Zivkovic M., Stankovic A. et al. Endothelial NOS G894 T and MMP-3 5A/6A gene polymorphisms and hypertension in Serbian population // *J. Clin. Lab. Anal.* – 2005. – Vol. 19(6). – P. 241–246.
22. Karvonen J., Kauma H., Kervinen K. et al. Endothelial nitric oxide synthase gene Glu298Asp polymorphism and blood pressure, left ventricular mass and carotid artery atherosclerosis in a population-based cohort // *J. Int. Med.* – 2002. – Vol. 251(2). – P. 102–110.
23. Tsujita Y., Baba S., Yamauchi R. et al. Association analyses between genetic polymorphisms of endothelial nitric oxide synthase gene and hypertension in Japanese: The Suita Study // *Hypertension.* – 2001. – Vol. 19(11). – P. 1941–1948.
24. Khawaja M. R., Taj F., Ahmad U. et al. Association of endothelial nitric oxide synthase gene G894T polymorphism with essential hypertension in an adult Pakistani Pathan population // *Int. J. Cardiol.* – 2007. – Vol. 116(1). – P. 113–115.
25. Chen W., Srinivasan S. R., Bond m. G. et al. Nitric oxide synthase gene polymorphism (G894T) influences arterial stiffness in adults: The Bogalusa Heart Study // *Am. J. Hypertension.* – 2004. – Vol. 17(7). – P. 553–559.
26. Czarnecka D., Kawecka-Jaszcz K., Stolarz K. et al. Ambulatory blood pressure, left ventricular mass and vascular phenotypes in relation to the endothelial nitric oxide synthase gene Glu298Asp and intron 4 polymorphisms in a population-based family study // *J. Hum. Hypertension.* – 2005. – Vol. 19(5). – P. 413–420.
27. Lembo G., De Luca N., Battagli C. et al. A common variant of endothelial nitric oxide synthase (Glu298Asp) is an independent risk factor for carotid atherosclerosis // *Stroke.* – 2001. – Vol. 32(3). – P. 735–40.
28. Leoncini G., Ratto E., Viazzi F. et al. Increased ambulatory arterial stiffness index is associated with target organ damage in primary hypertension // *Hypertension.* – 2006. – Vol. 48(3). – P. 397–403.
29. Paradossi U., Ciofini E., Clerico A. et al. // Endothelial function and carotid intima-media thickness in young healthy subjects among endothelial nitric oxide synthase Glu298→Asp and T-786→C polymorphisms // *Stroke.* – 2004. – Vol. 35(6). – P. 1305–1309.
30. Wolff B., Braun C., Schlyter C. et al. // Endothelial nitric oxide synthase Glu(298)→Asp polymorphism, carotid atherosclerosis and intima-media thickness in a general population sample // *Clinical Science.* – 2005. – Vol. 109(5). – P. 475–481.
31. Lapu-Bula R., Quarshie A., Lyn D. et al. The 894T allele of endothelial nitric oxide synthase gene is related to left ventricular mass in African Americans with high-normal blood pressure // *J. Nat. Med. Assoc.* – 2005. – Vol. 97(2). – P. 197–205.
32. Минушкина Л.О., Затеищиков Д.А., Затеищикова А.А., и др. Полиморфизм гена эндотелиальной NO синтазы и гипертрофия миокарда у больных артериальной гипертензией // *Кардиология.* – 2002. – №3. – С. 30–34.
33. Zhu H., Wang X., Dong Y. et al. Influence of the eNOS gene on development of blood pressure and left ventricular mass: longitudinal findings in multiethnic youth // *Pharmacogen. Genom.* – 2005. – Vol. 15(9). – P. 669–675.
34. Dell’Omo G., Penno G., Pucci L. et al. Lack of association between endothelial nitric oxide synthase gene polymorphisms, microalbuminuria and endothelial dysfunction in hypertensive men // *Hypertension.* – 2007. – Vol. 25(7). – P. 1389–95.

Поступила 26.02.2010

УДК 616.12:616.379-008.6-053.2/6

РОЛЬ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ В РАЗВИТИИ И ПРОГРЕССИРОВАНИИ СОСУДИСТЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ САХАРНОГО ДИАБЕТА 1-ГО ТИПА У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ

А.В. Энерт¹, С.Н. Иванов², Ю.Г. Самойлова¹

¹ГОУ ВПО Сибирский государственный медицинский университет Росздрава, Томск

²ФГУ НИИ патологии кровообращения им. акад. Е.Н. Мешалкина Росмедтехнологий, Новосибирск

E-mail: anastasiya_ener@mail.ru

ROLE OF ENDOTHELIAL DYSFUNCTION IN THE DEVELOPMENT AND PROGRESSING OF VASCULAR EVENTS OF 1 TYPE DIABETES MELLITUS IN CHILDREN AND TEENAGERS

A.V. Enert¹, S.N. Ivanov², Yu.G. Samoilo¹

¹Siberian State Medical University, Tomsk

²Blood Circulation Pathology Research Institute n. a. E.N. Meshalkin, Novosibirsk

Проведено исследование уровня эндотелина 1–21 в сыворотке крови у пациентов с сахарным диабетом 1-го типа. Анализ полученных данных свидетельствует о диагностически значимом повышении уровня эндотелина 1–21 при длительности сахарного диабета 1-го типа более 5 лет. При повышенных значениях эндотелина 1–21 частота

развития диабетической нефропатии, ретинопатии и полинейропатии возрастает по сравнению с пациентами, имеющими нормальный уровень данного гормона. Выявлена связь между развитием и прогрессированием диабетической нефропатии и повышенным уровнем эндотелина 1–21 уже на стадии микроальбуминурии со статистически значимым повышением на стадии протеинурии.

Ключевые слова: дети и подростки, сахарный диабет 1-го типа, эндотелиальная дисфункция, эндотелин 1–21, сосудистые осложнения.

A study of endothelin 1–21 level in blood serum in patients with I type diabetes mellitus patients was carried out. The analysis of the received data testifies to the diagnostically significant increase in the level of endothelin 1–21 when duration of I type diabetes is more than 5 years. When the values of endothelin 1–21 are elevated the frequency of diabetic nephropathy, retinopathy and polyneuropathy development increases compared to patients having normal level of the given hormone. The connection between development and progression of diabetic nephropathy and elevated level of endothelin 1–21 was revealed already at the stage of microalbuminuria with the statistically significant increase at the stage of proteinuria.

Key words: children and teenagers, 1 type diabetes mellitus, endothelial dysfunction, endothelin 1–21, vascular events.

Введение

Сахарный диабет 1-го типа (СД1) – одна из наиболее актуальных проблем современной эндокринологии. Широкое распространение хронических микрососудистых осложнений при СД1 у детей и подростков значительно ухудшает качество жизни, способствует ранней инвалидизации и преждевременной смерти, в том числе лиц молодого возраста [1, 2]. По данным различных авторов [1, 3–5] распространенность сосудистых осложнений среди детей и подростков с СД1 составляет от 60 до 80%, поэтому поиск новых факторов, способствующих развитию и прогрессированию хронических сосудистых осложнений СД1 с целью их коррекции и своевременной профилактики, остается актуальным.

Последнее время все больше внимания стали уделять роли эндотелия в развитии микро- и макрососудистых осложнений сахарного диабета [2, 4, 6–8]. Существенно изменилось представление о роли эндотелия сосудов в общем гомеостазе. Эндотелий, являясь эндокриноподобным органом, синтезирует огромное количество биологически активных веществ (БАВ), играющих важную роль во многих метаболических процессах [9, 10]. Дисфункция эндотелия (ДЭ) возникает при воздействии повреждающих агентов, характерных для СД1 (хроническая гипергликемия, окислительный стресс, дислипидемия и др.), изменяется функциональная активность эндотелия, которая приводит к дисбалансу выработки БАВ, нарушению регуляции сосудистого тонуса, гемостаза, неоангиогенеза, развитию патологических иммунных процессов и др. [2, 5, 8–10].

Открытие эндотелинов в 1988 г. позволило объяснить ряд феноменов гемостаза в норме и патологии. Эндотелин 1–21 (ЭТ 1–21) является мощным вазоконстрикторным фактором, маркером эндотелиальной дисфункции, поражений печени и почек, а также артериальной гипертензии. По данным различных авторов при СД как 1-го, так и 2-го типов обнаружены высокие концентрации ЭТ 1–21, превышающие нормальные значения приблизительно в 3–3,5 раза [11, 12]. Предполагают, что ЭТ 1–21 является предиктором развития сосудистых осложнений как при СД 1-го, так и 2-го типов [2, 6, 7].

На сегодняшний день имеются лишь единичные работы зарубежных [11, 13] и российских авторов [4, 12, 14], посвященные исследованию функции эндотелия у

детей и подростков с СД1. Полученные результаты противоречивы, что делает данную проблему актуальной и значимой.

Целью настоящего исследования явилось изучение роли эндотелина 1–21 у детей и подростков с сахарным диабетом 1-го типа в развитии и прогрессировании сосудистых осложнений с различной длительностью заболевания.

Материал и методы

Исследование уровня ЭТ 1–21 проведено у 71 пациента с СД1 (39 мальчиков, 32 девочки; 30 детей – средний возраст $11,9 \pm 0,23$ лет, 41 подросток – средний возраст $16,9 \pm 0,16$ лет), состоящих на диспансерном учете в эндокринологическом диспансере г. Томска, а также наблюдающихся в поликлиниках по месту жительства. Длительность сахарного диабета варьировала от 1 до 16 лет (средняя длительность заболевания – $6,2 \pm 0,44$ лет). Больные не имели хронических заболеваний со стороны мочевыделительной и сердечно-сосудистой систем, острых осложнений сахарного диабета.

Пациенты с СД1 в зависимости от длительности заболевания были разделены на четыре группы: 1 – больные с длительностью заболевания до 3 лет (13 человек), 2 – от 3 до 5 лет (17 пациентов), 3 – от 5 до 10 лет (28 больных) и 4 группу составили 13 пациентов со стажем заболевания более 10 лет. Контрольная группа представлена здоровыми сверстниками (16 человек) – учащимися школ №76 и 90 г. Северска в возрасте от 11 до 18 лет (средний возраст – $14,6 \pm 0,78$ лет), сопоставимыми по полу, возрасту, месту проживания с пациентами основной группы и не имеющими острых и хронических заболеваний на момент обследования.

Клинико-лабораторное обследование больных СД1 включало: оценку анамнестических данных, жалоб, общего состояния пациентов, объективного статуса, определение тактильной, температурной и вибрационной чувствительности нижних конечностей, анализ показателей гликемии, среднесуточного колебания гликемического профиля. Проводился осмотр глазного дна, ультразвуковое исследование нижних конечностей.

Уровень ЭТ 1–21 определяли количественным иммуноферментным методом в сыворотке крови с помощью наборов фирмы «BIOMEDICA», кат. №BI-20052 на аппа-

рате «LABSYSTEMS Мультискан MS №35200 7588». Нормальное значение медианы по данным, представленным в инструкции к реактиву, составляет 0,26 фмоль/мл.

Содержание гликированного гемоглобина (HbA1c) в капиллярной крови определяли иммунологическим методом на автоматическом клиническом химическом анализаторе «Hitachi-911» (Германия, 1996 г.) с помощью набора «Roche». Микроальбуминурию определяли иммуно-турбодиметрическим количественным методом в моче («Hitachi -911», Roche). Оценку липидного спектра плазмы крови определяли с помощью ферментативного колориметрического теста.

Полученные результаты обработаны с помощью стандартных методов вариационной статистики в программе Microsoft Excel (2007), а также с использованием программы STATISTICA 6.0 (StatSoft, США). Данные представлены как выборочное среднее и стандартная ошибка среднего ($M \pm m$). Нормальность распределения устанавливали по критерию Шапиро–Уилка. При нормальном распределении статистическую значимость различий вычисляли по критерию Стьюдента, в остальных случаях использовались непараметрические методы (Манна–Уитни, Колмогорова–Смирнова). Для изучения характера взаимосвязи между признаками вычисляли коэффициент корреляции Спирмена (r). Для опровержения гипотезы независимости по качественным признакам в таблицах сопряженности определяли критерий χ^2 (Хи-квадрат) по Пирсону, при абсолютных частотах менее 10 рассчитывали точный критерий Фишера. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез в данном исследовании принимался 0,05.

Результаты и обсуждение

Анализ клинико-лабораторной характеристики пациентов с СД1 свидетельствует о том, что с увеличением длительности заболевания ухудшаются показатели компенсации углеводного обмена. Большинство пациентов находятся в состоянии хронической декомпенсации – 48 человек (67,6%, среднее значение HbA1c $8,09 \pm 0,25\%$), стадия субкомпенсации регистрировалась в 6 случаях (8,5%, HbA1c $6,18 \pm 0,07\%$). У 17 человек (23,9%) отмечалась хорошая компенсация (HbA1c $5,6 \pm 0,09\%$), при этом длительность заболевания СД1 составляла преимущественно до 3 лет. Представленные в таблице 1 данные свидетельствуют также и об усугублении в зависимости от стажа диабета выраженности дислипидемии (повышение атерогенных фракций холестерина, триглицеридов и липопротеидов низкой плотности), которая является одним из факторов риска развития эндотелиальной дисфункции. Диабетическая нефропатия (ДН) встречалась у 40 (56,3%) детей и подростков, из них у 32 (45,1%) диагностировалась стадия микроальбуминурии (МАУ) и у 8 (11,2%) больных – протеинурии (ПУ). Диабетическая ретинопатия имела место у 51 (71,8%) больного, периферическая полинейропатия – у 23 (32,4%) больных.

Был проведен анализ корреляционной зависимости уровня ЭТ 1–21 от возраста по группам. Статистически значимых корреляций не получено, в связи с чем можно говорить об отсутствии связи уровня ЭТ 1–21 с возрастом (табл. 2).

Отсутствовали значимые различия в содержании изучаемого показателя между детьми и подростками как в контрольной группе, так и в группе больных СД1. Так же не отмечено статистически значимых отличий между уровнем данного показателя и полом (табл. 3). Полученные нами результаты позволили не делить пациентов на подгруппы по возрасту.

На момент обследования кроме определения уровня ЭТ 1–21 одномоментно измеряли уровень гликированного гемоглобина. С однократно измеренным HbA1c была обнаружена статистически значимая положительная корреляционная связь только при стаже диабета более 10 лет (табл. 4). В работах Суриковой С.В. и соавт. (2008), Schneider J.G. и соавт. (2002) также не получены ожидаемые результаты между уровнями эндотелина и гликированного гемоглобина у детей и подростков, больных са-

Таблица 1

Клинико-лабораторная характеристика детей и подростков с сахарным диабетом 1-го типа при различной длительности заболевания и контрольной группы

Показатели	Контрольная группа	Группы пациентов с СД 1-го типа в зависимости от длительности заболевания			
		1-я группа	2-я группа	3-я группа	4-я группа
Всего	n=16	n=13	n=17	n=28	n=13
Пол, м/ж	8/8	9/2	7/10	15/13	8/5
Возраст, лет	$14,6 \pm 0,78$	$11,4 \pm 0,38$	$15,2 \pm 0,53$	$15,0 \pm 0,49$	$17,3 \pm 0,26$
Длительность СД, годы	–	$1,8 \pm 0,17$	$3,7 \pm 0,12$	$6,6 \pm 0,22$	$12,5 \pm 0,51$
HbA1c, %	–	$6,3 \pm 0,22$	$6,8 \pm 0,50$	$7,9 \pm 0,38$	$7,5 \pm 0,46$
Триглицериды, ммоль/л	$0,5 \pm 0,06$ $p_{1-4} = 0,01^*$ $p_{1-5} = 0,006^*$	$0,6 \pm 0,09$ $p_{2-4} = 0,015^*$ $p_{2-5} = 0,009^*$	$0,91 \pm 0,17$ $p_{3-5} = 0,025^*$	$1,0 \pm 0,07$	$1,5 \pm 0,33$
ЛПВП	$1,3 \pm 0,15$	$1,6 \pm 0,14$	$1,6 \pm 0,14$	$1,6 \pm 0,06$	$1,4 \pm 0,13$
ЛПНП	$1,8 \pm 0,22$ $p_{1-4} = 0,014^*$ $p_{1-5} = 0,014^*$	$2,2 \pm 0,31$	$2,6 \pm 0,24$	$2,7 \pm 0,12$	$2,7 \pm 0,28$
ЛПОНП	$0,6 \pm 0,45$	$0,6 \pm 0,5$	$0,6 \pm 0,14$	$0,5 \pm 0,03$	$0,8 \pm 0,17$
Кoeffици-т атерогенности	$1,6 \pm 0,33$	$1,6 \pm 0,28$	$2,1 \pm 0,19$	$2,0 \pm 0,10$	$2,3 \pm 0,24$

p – достигнутый уровень статистической значимости критерия различия между группами, * – статистически значимые различия ($p < 0,05$): p_{1-4} – контрольной и 3-й группами, p_{1-5} – контрольной и 4-й группами, p_{2-4} – 1-й и 3-й группами, p_{2-5} – 1-й и 4-й группами, p_{3-5} – 2-й и 4-й группами.

Таблица 2

Зависимость уровня ЭТ 1–21 от возраста в исследуемых группах пациентов

Кoeffициент корреляции	Возраст			
	1-я группа	2-я группа	3-я группа	4-я группа
Эндотелин 1–21	$r = -0,3$ $p = 0,34$	$r = 0,3$ $p = 0,27$	$r = -0,1$ $p = 0,54$	$r = -0,5$ $p = 0,05$

r – коэффициент корреляции Спирмена, p – достигнутый уровень значимости критерия проверки гипотезы об отсутствии статистической взаимосвязи (корреляция статистически значима при $p \leq 0,05$).

Таблица 3

Уровень эндотелина 1–21 у детей и подростков с сахарным диабетом 1-го типа в зависимости от пола и возраста

Показатель	Распределение пациентов по возрасту		p	Распределение пациентов по половой принадлежности		p
	Дети	Подростки		Мальчики	Девочки	
	n=30	n=41		n=41	n=30	
Уровень ЭТ 1–21, фмоль/мл	0,728±0,05	1,067±0,14	0,639	0,863±0,11	1,007±0,14	0,111

p – достигнутый уровень значимости критерия различий.

Таблица 4

Зависимость уровня ЭТ 1–21 от уровня гликированного гемоглобина в исследуемых группах пациентов

Коэффициент корреляции	HbA1c, %			
	1-я группа	2-я группа	3-я группа	4-я группа
Эндотелин 1–21, фмоль/мл	r = -0,3 p = 0,45	r = 0,3 p = 0,29	r = 0,19 p = 0,36	r = 0,6* p = 0,036

r – коэффициент корреляции Спирмена, p – достигнутый уровень значимости критерия проверки гипотезы об отсутствии статистической взаимосвязи, * – корреляция статистически значима (p<0,05).

харным диабетом 1-го типа. Отсутствие четкой корреляционной взаимосвязи возможно связано с тем, что развитие эндотелиальной дисфункции происходит более медленно, с постепенным прогрессированием и связано с более длительной декомпенсацией процесса, и в данном случае оценивать стоит не однократно измеренный уровень гликированного гемоглобина, а возможно средний показатель за последние 2–3 года.

В проведенном исследовании у детей и подростков, больных СД1, с увеличением длительности заболевания отмечался рост уровня ЭТ 1–21. Средний уровень ЭТ 1–21 в сыворотке у больных 1-й и 2-й групп (0,674±0,05 и 0,634±0,06 фмоль/мл соответственно) статистически значимо не отличался от показателей обследованных контрольной группы (0,526±0,07 фмоль/мл). Таким образом, при длительности СД1 менее 5 лет имеют место начальные проявления эндотелиальной дисфункции, которые в комплексе с другими факторами прогрессируют. Это подтверждается тем, что в наиболее многочисленной 3-й группе пациентов средний уровень ЭТ 1–21 был статистически значимо выше по сравнению с пациентами контрольной и 2-й групп (p<0,006 и p<0,037 соответственно), составляя в среднем 0,970±0,12 фмоль/мл. В связи с чем можно предполагать, что повышение уровня ЭТ 1–21 и, как следствие, развитие эндотелиальной дисфункции играет важную роль в патогенезе СД1 при длительности заболевания более 5 лет. Необходимо отметить, что с увеличением стажа прогрессируют микрососудистые осложнения СД1, возможно в их развитии играет определенную роль повышение уровня ЭТ 1–21. В группе больных с длительностью заболевания более 10 лет ЭТ 1–21 в среднем составил 1,427 ± 0,34 фмоль/мл и был статистически значимо выше по сравнению с 1-й, 2-й и контрольной группами (p<0,019, p<0,016 и p<0,004 со-

Таблица 5

Уровень эндотелина 1–21 у пациентов с сахарным диабетом 1-го типа в зависимости от длительности заболевания

Показатель	Контрольная группа n=16	Группы пациентов с сахарным диабетом 1-го типа в зависимости от длительности заболевания				уровень значимости (p)
		1-я группа n=13	2-я группа n=17	3-я группа n=28	4-я группа n=13	
Эндотелин 1–21, фмоль/мл	0,526±0,07	0,674±0,05	0,634±0,06	0,970±0,12	1,427±0,34	
Критический различий: p ₁₋₂ =0,291 p ₁₋₃ =0,291 p ₁₋₄ =0,006* p ₁₋₅ =0,004*	p ₁₋₂ =0,291 p ₂₋₄ =0,247 p ₂₋₅ =0,019*	p ₂₋₃ =0,645 p ₃₋₅ =0,016*	p ₃₋₄ =0,037*	p ₄₋₅ =0,178		

p – достигнутый уровень значимости критерия различия между группами, * – различия статистически значимы (p<0,05). Уровни значимости различий: p₁₋₂ – контрольной и 1-й группы, p₁₋₃ – контрольной и 2-й группы, p₁₋₄ – контрольной и 3-й группы, p₁₋₅ – контрольной и 4-й группы, p₂₋₃ – 1-й и 2-й групп, p₂₋₄ – 1-й и 3-й групп, p₂₋₅ – 1-й и 4-й групп, p₃₋₄ – 2-й и 3-й групп, p₃₋₅ – 2-й и 4-й групп, p₄₋₅ – 3-й и 4-й групп.

ответственно). Данные, представленные в таблице 5, свидетельствуют о том, что уровень ЭТ 1–21 увеличивается в зависимости от длительности заболевания, усугубляя проявления эндотелиальной дисфункции. Полученные нами данные согласуются с результатами других исследователей [11, 12].

С учетом отсутствия нормативных показателей эндотелина 1–21 среди здоровых детей и подростков нами проведено ранжирование данного показателя в зависимости от перцентильных рядов. Среди контрольной группы 25 и 75 перцентилем соответствовали следующие показатели эндотелина 1–21 – 0,205 и 0,802 фмоль/мл соответственно. Согласно полученным результатам, уровень эндотелина 1–21 считали повышенным в том случае, если данный показатель превышал 75 перцентилей (более 0,802 фмоль/мл). Среди детей и подростков с СД1 в 1-й группе пациентов повышенный уровень ЭТ 1–21 встречался у 15%, во 2-й группе – у 25%, в 3-й группе – у 48%, и в 4-й – у 54% больных сахарным диабетом 1-го типа.

В нашем исследовании была проведена оценка зависимости частоты микрососудистых осложнений от уровня ЭТ 1–21. Согласно ранжированию показателя у обследованных контрольной группы, пациенты с СД1 были разделены по уровню ЭТ 1–21 на две группы: с нормальным уровнем эндотелина 1–21 (44 человека) и повышенным (27 человек). Пациентов с СД1 с низким уровнем ЭТ 1–21 (менее 0,205 фмоль/мл) в нашем исследовании не встречалось.

Результаты частотного анализа сосудистых осложнений сахарного диабета 1-го типа у детей и подростков в зависимости от содержания ЭТ 1–21 представлены в таблице 6. Полученные данные свидетельствуют о том, что частота развития осложнений в несколько раз выше среди пациентов с повышенным уровнем ЭТ 1–21 по сравнению с больными, имеющими значения показателя между 25 и 75 перцентилем, что указывает на влияние уровня ЭТ 1–21 в развитии и прогрессировании хронических осложнений СД1 (табл. 6).

Таблица 6

Частота встречаемости хронических осложнений сахарного диабета 1-го типа среди детей и подростков в зависимости от уровня эндотелина 1–21

Осложнения	Нормальный уровень ЭТ 1–21 (0,205–0,802 фмоль/мл)		Повышенный уровень ЭТ 1–21 (>0,802 фмоль/мл)		χ^2 (при p)	Точный критерий Фишера
	n=44		n=27			
	n	%	n	%		
Диабетическая нефропатия	18	40,9	22	81,5	11,2 (p=0,0008)	p=0,0008
Диабетическая ретинопатия	28	63,6	23	85,2	3,8 (p=0,048)	p=0,043
Диабетическая периферическая полинейропатия	11	22,7	12	44,4	7,1 (p=0,008)	p=0,006

χ^2 – хи-квадрат Пирсона, p – достигнутый уровень значимости критерия проверки гипотезы о статистической независимости.

По данным различных авторов, получены неоднозначные результаты, касающиеся роли эндотелиальной дисфункции в развитии и прогрессировании сосудистых осложнений СД1. Часть исследователей обнаружили более высокие концентрации этого гормона в крови у больных с диабетическими микро- и макроангиопатиями по сравнению с пациентами без осложнений, что предполагает участие этого фактора в развитии поздних сосудистых осложнений сахарного диабета [11, 16]. В работе В.Н. Панфиловой и соавт. (2008) сравнение значений эндотелина в зависимости от изменений на глазном дне детей и подростков с СД1 не выявило статистических различий. Также не были выявлены различия при распределении концентраций эндотелина в зависимости от стадии диабетической полинейропатии. По данным Roldán-Pallarés M. и соавт. (2007) у пациентов с СД1 при наличии диабетической ретинопатии уровень эндотелина был значительно выше по сравнению с контрольной группой. Авторы пришли к выводу, что ДЭ принимает участие в развитии диабетической ретинопатии. В работе А.А. Афонина и соавт. были получены противоположные данные, выявлена зависимость ЭД в возникновении, развитии и прогрессировании периферической полинейропатии.

Проведенные собственные исследования и данные литературы позволяют заключить, что в центре запуска патологических реакций, приводящих к развитию сосудистых осложнений, находится поврежденная клетка эндотелия сосудов. В патогенезе эндотелиальной дисфункции при сахарном диабете играют роль факторы прогрессирования ДН (гипергликемия, дислипидемия, внутриклубочковая гипертензия и цитокины), которые вызывают глубокое повреждение сосудистого эндотелия и приводят к выбросу «медиаторов» повреждения (ангиотензины, эндотелины, цитокины, С-реактивный белок, фактор некроза опухоли и др.), способствуя инициации и прогрессированию диабетических микроангиопатий [5].

Одним из наиболее грозных осложнений СД1 явля-

Таблица 7

Клинико-лабораторная характеристика пациентов с СД1 и уровень эндотелина 1–21 в зависимости от выраженности диабетической нефропатии

Показатели	Контрольная группа n=16	Группы пациентов с сахарным диабетом 1-го типа в зависимости от стадии ДН		
		НАУ n=31	МАУ n=32	ПУ n=8
Пол, м/ж	8/8	19/12	17/15	5/3
Возраст, лет	14,6±0,78	12,9±0,44	16,0±0,37	17,4±0,38
Длительность СД, годы	–	4,0±0,45	7,2±0,63	10,1±1,23
HbA1c, %	–	6,5±0,17	7,5±0,29	9,3±0,94
Эндотелин 1–21, фмоль/мл	0,526 ± 0,07	0,717±0,08	0,876±0,09	1,914± 0,45
Критический уровень значимости	p ₁₋₂ =0,178 p ₁₋₃ =0,005* p ₁₋₄ =0,001*	p ₂₋₃ =0,022* p ₂₋₄ =0,001*	p ₃₋₄ =0,023*	–

p – достигнутый уровень значимости критерия различия между группами, * – различия статистически значимы (p<0,05). Уровни значимости различий: p₁₋₂ – контрольной и НАУ групп, p₁₋₃ – контрольной и МАУ групп, p₁₋₄ – контрольной и ПУ групп, p₂₋₃ – НАУ и МАУ групп, p₂₋₄ – НАУ и ПУ групп, p₃₋₄ – МАУ и ПУ групп.

ется диабетическая нефропатия. Микроальбуминурия, как начальная стадия, развивается в среднем через 5 лет от дебюта заболевания. Нами проанализирована взаимосвязь уровня ЭТ 1–21 с диабетическим поражением почек в зависимости от уровня альбуминурии. Для этого пациенты с СД1 были разделены на группы следующим образом: пациенты с нормальной экскрецией альбумина с мочой (НАУ) – 31 человек, с микроальбуминурией (МАУ) – 32 больных, с протеинурией (ПУ) – 8 обследованных, их характеристика представлена в таблице 7.

Анализ показателя эндотелина 1–21 в сыворотке крови больных СД1 с учетом развития у них диабетической нефропатии выявил более выраженную ДЭ у пациентов с поражением почек на стадии протеинурии не только по сравнению с контрольными данными, но и относительно больных СД1, не имеющих ДН, и при наличии ДН на стадии МАУ. Более высокий уровень ЭТ 1–21 свидетельствует о прогрессировании эндотелиальной дисфункции у больных СД1 по мере формирования ДН с преобладанием процессов вазоконстрикции.

Уровень ЭТ 1–21 статистически значимо различался у пациентов с микроальбуминурией по сравнению с пациентами, имеющими нормальную экскрецию альбумина с мочой, и контрольной группой. Полученные данные демонстрируют, что повышенный уровень ЭТ 1–21 выявлялся у больных уже на ранних стадиях ДН, степень повышения носит умеренный характер и увеличивалась по мере прогрессирования диабетической нефропатии. ЭТ 1–21, как маркер ДЭ, ассоциирована с таким показателем как альбуминурия. Аналогичные результаты получены в работах зарубежных и российских авторов [12, 17]. Таким образом, эндотелиальная дисфункция играет важную роль при развитии начальных стадий диабетической нефропатии и совместно с другими факторами

участвует в течении и прогрессировании данного осложнения.

Роль влияния эндотелиальной дисфункции на функцию почек в настоящее время изучена недостаточно. Участие ЭТ 1–21 в патогенетических механизмах развития диабетической нефропатии подчеркивается различными авторами [2, 4, 17]. Факторы эндотелия относятся к «медиаторам» прогрессирования гломерулосклероза. ЭТ 1–21 обладает митогенным и ростстимулирующим действием, вызывая пролиферацию мезангиальных клеток и гиперпродукцию мезангиального матрикса. Именно эти процессы лежат в основе развития гломерулосклероза [2, 4].

Выводы

1. Эндотелиальная дисфункция при сахарном диабете 1-го типа у детей и подростков проявляется повышением вазоконстрикторного пептида эндотелина 1–21, который приобретает диагностическое значение с увеличением длительности заболевания.
2. Установлена зависимость частоты микрососудистых осложнений от уровня эндотелина 1–21. При повышенных значениях данного показателя относительно контрольной группы частота развития диабетической нефропатии, ретинопатии и полинейропатии была выше по сравнению с пациентами, имеющими нормальный уровень данного гормона.
3. Исследование показало, что имеется связь между развитием и прогрессированием диабетической нефропатии и повышенным уровнем эндотелина 1–21 уже на стадии микроальбуминурии, со статистически значимым повышением на стадии протеинурии.

Литература

1. Дедов И.И., Петеркова В.А. Руководство по детской эндокринологии. – М.: Универсум Паблишинг, 2006. – 600 с.
2. Почки при сахарном диабете: патоморфология, патогенез, ранняя диагностика, лечение: монография (текст) / И.А. Бондарь, В.В. Климонтов, И.П. Рогова, А.П. Надеев. – Новосибирск: Издательство НГТУ, 2008. – 272 с.
3. Кравец Е.Б. Клинические лекции по детской эндокринологии: учеб. пос. – Изд. 2-е, стереотип. – Томск: Томск. гос. ун-т систем управления и радиоэлектроники, 2007. – 360 с.

4. Дисфункция эндотелия при сахарном диабете 1 типа у детей и подростков и ее роль в формировании диабетической периферической полинейропатии / А.А. Афонин, М.В. Комкова, Г.А. Галкина и др. // Сахарный диабет. – 2009. – №1. – С. 29–32.
5. Дедов И.И., Шестакова М.В. Диабетическая нефропатия. – М.: Универсум Паблишинг, 2000. – 239 с.
6. Kalani M. The importance of endothelin-1 for microvascular dysfunction in diabetes // Vasc. Health Risk Manag. – 2008. – Vol. 4(5). – P. 1061–1068.
7. Role of endothelial dysfunction in the development of cardio-renal syndrome in patients with type 1 diabetes mellitus / M.V. Shestakova, I.R. Jarek-Martynowa, N.S. Ivanishina et al. // Diabetes Res. Clin. Pract. – 2005, Jun. – [Vol.] 68 (11). – P. 65–72.
8. Endothelial dysfunction in diabetes: from mechanisms to therapeutic targets / M.A. Potenza, S. Gagliardi, C. Nacci et al. // Curr. Med. Chem. – 2009. – [Vol.] 16 (1). – P. 94–112.
9. Лупинская З.А. Эндотелий сосудов – основной регулятор местного кровотока // Вестник КРСУ. – 2003.
10. Марков Х.М. Молекулярные механизмы дисфункции сосудистого эндотелия // Кардиология. – 2005. – №12. – С. 62–68.
11. Endothelin-1 plasma concentration in children and adolescents with atherogenic risk factors / B. Giowińska, M. Urban, A. Hryniewicz et al. // Kardiol. Pol. – 2004, Oct. – [Vol.] 61 (10). – P. 329–338.
12. Вазоконстрикторный пептид эндотелин-1 у детей и подростков с сахарным диабетом 1-го типа / В.Н. Панфилова, Т.Е. Таранушенко, Н.К. Голубенко и др. // Проблемы эндокринологии. – 2008. – Т. 54, №5. – С. 12–16.
13. Elevated plasma endothelin-1 levels in diabetes mellitus / J.G. Schneider, N. Tilly, T. Hierl et al. // Am. J. Hypertens. – 2002, Nov. – [Vol.] 15 (11). – P. 967–972.
14. Сурикова С.В. Особенности функционального состояния эндотелия у детей, больных сахарным диабетом 1 типа, до развития у них микрососудистых осложнений: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Тюмень, 2008. – 24 с.
15. Circulating plasma endothelin-1, plasma lipids and complications in Type 1 diabetes mellitus / B. Sármán, K. Farkas, M. Tóth et al. // Diabetes Nutr. Metab. – 2000, Jun. – [Vol.] 13 (3). – P. 142–148.
16. Immunoreactive endothelin-1 in the vitreous humor and epiretinal membranes of patients with proliferative diabetic retinopathy / M. Roldán-Pallarés, R. Rollín, J.C. Martínez-Montero et al. // Retina. – 2007, Feb. – [Vol.] 27 (2). – P. 222–235.
17. Endothelin system function in diabetic nephropathy / C.M. Zanatta, L.H. Canani, S.P. Silveiro et al. // Arq. Bras. Endocrinol. Metabol. – 2008, Jun. – [Vol.] 52 (4). – P. 581–588.

Поступила 01.10.2009