

С.В. Сурикова, Л.А. Кривцова, О.А. Сальникова, А.Г. Назаров, Н.Н. Власенко,
О.А. Приходина, Д.А. Рябиков, О.Н. Атаманенко, Л.В. Шумилова

Омская государственная медицинская академия,
МУЗ Областная детская клиническая больница,
ГУЗОО Клинический диагностический центр,
г. Омск

СОСУДОДВИГАТЕЛЬНАЯ ФУНКЦИЯ ЭНДОТЕЛИЯ У ДЕТЕЙ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 1 ТИПА, НЕ ИМЕЮЩИХ СОСУДИСТЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ: СОСТОЯНИЕ И ВОЗМОЖНЫЕ ПУТИ КОРРЕКЦИИ

Исследовалось состояние сосудодвигательной функции эндотелия у детей с сахарным диабетом 1 типа (СД 1) до развития у них клинико-инструментальных признаков микроангиопатий. Оценка функционального состояния эндотелия проводилась с помощью определения биохимических маркеров эндотелия: оксида азота (NO), эндотелина-1 (ЭТ-1), фактора Виллебранда (vWf). У детей с выявленным снижением уровня NO была оценена эндотелийзависимая вазодилатация (ЭЗВД) плечевой артерии методом ультразвуковой доплерографии (при проведении пробы с реактивной гиперемией). Установлено, что нарушение вазомоторной функции эндотелия у детей с СД 1 появляется до развития у них признаков диабетической васкулопатии. Основными признаками этого нарушения являются: снижение уровня NO, повышение ЭТ-1, снижение ЭЗВД в процентном выражении при проведении пробы с реактивной гиперемией. Нарушение функционального состояния эндотелия на данном этапе носит функциональный характер, о чем свидетельствует нормальный уровень vWf у всех исследуемых детей с СД 1. Группой риска по развитию дисфункции эндотелия являются дети с гликированным гемоглобином более 9 %.

Ключевые слова: сахарный диабет 1 типа, дети, дисфункция эндотелия.

It Was Researched the condition an vasomotorice to functions endothelium beside children with sugar diabetes 1 type (DM 1) before development beside them clinic-instrumental signs microangiopatie. The Estimation of functional condition endothelium was conducted by means of studies of biochemical markers endothelium: oxides of nitrogen (NO), Endothelin-1 (ЭТ-1), factor von Willebrand (vWf). Beside children with revealed by reduction of level NO is evaluated endothelium-dependent vasodilation shoulder artery by method ultrasonic dopplerografie (when undertaking the test with reactive giperemie). It is Stated that breach an vasomotorice to functions endothelium beside children with diabetes melitus 1 appears before development beside them signs diabetic vasculopastie. The Main signs of this breach are: reduction of level NO, increasing ЭТ-1, reduction of percent of increase of diameter of shoulder artery when undertaking the test with reactive hyperemie. The Breach of functional condition endothelium at the point carries the functional nature, about than witnesses the normal level vWf beside all under investigation children with СД 1. The Group of risk on development of dysfunctions endothelium are a children with HbA_{1c} more than 9 %.

Key words: diabetes 1 type, children, dysfunction endothelium.

Сахарный диабет (СД) остается важнейшей медико-социальной проблемой, что связано с прогрессирующим ростом числа заболев-

ших, высокой степенью инвалидизации пациентов и преждевременной смертью, в том числе лиц молодого возраста. Такое неблагоприятное течение за-

болевания обусловлено развитием хронических сосудистых осложнений. Специфичными для диабета являются микроангиопатии (МАП), среди которых наибольшее значение имеют поражения глаз, почек и нервной системы. В детском возрасте доминирующее положение занимает сахарный диабет 1 типа (СД 1), характеризующийся наиболее широким распространением микроангиопатий [1].

Исследования по уточнению причин и механизмов патогенеза диабетических МАП позволили установить ключевую роль дисфункции эндотелия (ДЭ) в их развитии и прогрессировании [2, 3]. Регуляция системного кровотока происходит за счет выработки эндотелием вазоактивных веществ (оксида азота, эндотелина-1 и др.), которые регулируют не только сосудистый тонус, но и пролиферацию, изменение фенотипических характеристик гладкомышечных клеток (ГМК), реологические свойства крови [4, 5]. Ключевым медиатором эндотелиальных клеток является оксид азота (NO), который контролирует сосудистый тонус, гемостаз, нейрональные и иммунные функции [6, 7, 8, 9, 10]. При СД, начиная с дебюта заболевания, клетки эндотелия подвергаются атаке многочисленных патогенных факторов, таких как гипергликемия, необратимые продукты гликозилирования, продукты окислительного стресса, гиперлипидемия и др. В итоге это приводит к нарушению сбалансированной секреции эндотелием биологически активных веществ (БАВ), регулирующих тонус сосудов, систему гемостаза, процессы межклеточного взаимодействия [11].

После открытия роли эндотелия в регуляции тонуса сосудов стали появляться тесты для исследования и оценки этой функции. Основными биохимическими маркерами нарушения сосудодвигательной функции эндотелия являются снижение концентрации в крови NO и повышение эндотелина-1 (ЭТ-1). Из функциональных методов оценки вазомоторной функции эндотелия в настоящее время наибольшее распространение получил неинвазивный тест, предложенный в 1992 г. D. Celermajer и соавт. [12, 13]. Этот метод основан на изучении реакции эндотелия в ответ на различные стимулы при помощи высоко-разрешающей ультразвуковой доплерографии. Такой ответ получил название эндотелийзависимой вазодилатации (ЭЗВД), и он определяется, прежде всего, способностью эндотелия продуцировать и высвобождать NO.

Работы по изучению функционального состояния эндотелия при различных заболеваниях, в том числе при СД, свидетельствуют, с одной стороны, о чрезвычайной ранимости эндотелиальных клеток, а с другой — об огромных компенсаторных возможностях в условиях патологии. Поэтому профилактика развития сосудистых осложнений во многом должна базироваться на использовании методов, направленных на защиту эндотелия и поддержание его функций [14]. Уже доказана эндотелийпротективная эффективность ряда препаратов: ингибиторов АПФ, гиполипидемических препаратов, некоторых антиоксидантов (витаминов С и Е) [15]. В настоящее вре-

мя ведутся активные поиски новых возможностей медикаментозной коррекции эндотелиальной дисфункции при метаболических заболеваниях и атеросклерозе [14].

Сведения о состоянии сосудистой реактивности у детей с СД 1 типа ограничиваются единичными публикациями, а полученные данные нередко противоречивы [1, 16, 17].

Вышеизложенное определило **цель работы** — изучение сосудодвигательной функции эндотелия у детей с СД 1 в зависимости от степени компенсации углеводного обмена до развития у них сосудистых осложнений.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование были включены 75 пациентов с СД 1 в возрасте от 3 до 12 лет — 40 мальчиков (53,3 %) и 35 девочек (46,6 %). Средний возраст пациентов составил $10,6 \pm 0,2$ лет. Средняя длительность заболевания — $4,3 \pm 0,4$ года. Контрольную группу составили 24 практически здоровых ребенка в возрасте от 8 до 13 лет. Исследуемая и контрольная группы были сопоставимы по полу и возрасту.

Дети с СД получали лечение генноинженерными препаратами инсулина в течение всего периода заболевания по интенсифицированной базисно-болоусной схеме. Критериями включения в исследование были: отсутствие клинических и инструментальных признаков ангиопатий, продолжительность заболевания менее 8 лет, отсутствие в течение года диабетического кетоацидоза и тяжелых гипогликемий. Критериями исключения являлись: нежелание пациентов и их родителей участвовать в исследовании, пубертатный возраст, а также прием препаратов, возможно влияющих на функциональную активность эндотелия (ИАПФ, витамины А и Е, Магне В6).

Для достижения поставленной цели дети с СД 1 были разделены на три группы, в зависимости от степени компенсации углеводного обмена, которая оценивалась по уровню гликозилированного гемоглобина (HbA1c — норма до 6,4 %) в соответствии с критериями Consensus Guidelines for management of type 1 diabetes mellitus in children and adolescents (ISPAD 2000). Первую группу составили пациенты с компенсированным состоянием углеводного обмена (HbA1c < 7,6 %) — 24 человека; вторую группу — дети в стадии субкомпенсации углеводного обмена (HbA1c = 7,6-9 %) — 26 человек. В третью группу вошли дети в стадии декомпенсации углеводного обмена (HbA1c > 9 %) — 25 человек.

Обследование детей с СД 1 включало: проведение общеклинических методов исследования с оценкой физического и полового развития, определение состояния метаболического контроля диабета, скрининг специфических микрососудистых осложнений. Пациентам всех групп, включая контрольную, определяли биохимические вазоактивные маркеры эндотелия: эндотелин-1 (ЭТ-1) и оксид азота (NO). В качестве маркера повреждения эндотелия определял-

ся фактор Виллебранда (vWf). Детям с выявленным снижением уровня NO было проведено функциональное исследование сосудодвигательной функции эндотелия, так как именно NO является основным фактором, определяющим тонус сосудов. В эту группу вошли 16 пациентов: 11 детей из 3-й группы (HbA1c > 9 %), 4 ребенка из 2-й группы (HbA1c = 7,6-9 %) и 1 больной из 1-й группы (HbA1c < 7,6 %).

Оценку физического развития проводили на основании сравнения показателей длины и массы тела детей с перцентильными таблицами соответствующего пола и возраста. Состояние питания оценивалось по индексу массы тела (ИМТ). Для оценки полового развития использовали классификацию Tanner (1968). Уровень глюкозы крови определялся глюкозооксидационным способом на аппарате Biosen 5030. Исключение ранних стадий нефропатии осуществляли, исследуя альбумин в моче (в норме не более 30 мг/л) на биохимическом анализаторе DCA 2000. Скрининг диабетической ретинопатии включал исследование глазного дна методом прямой офтальмоскопии. Диабетическая полинейропатия исключалась на основании отсутствия жалоб и данных осмотра невролога. При необходимости проводилась электромиография.

Сывороточные маркеры дисфункции эндотелия определялись иммуноферментным методом на автоматическом анализаторе для ИФА «Elisys Quattro» с использованием коммерческих реактивов для NO и для ЭТ-1. Уровень vWf определяли, оценивая ристоцетин-кофакторную активность vWf на анализаторе-агрегометре Viola Ltd.

Оценку вазомоторной функции эндотелия проводили по измерению ЭЗВД в пробе с реактивной гиперемией, вызванной окклюзией плечевой артерии в течение 4,5 минут с помощью пневмоманжеты. В режиме двухмерного сканирования фиксировали изменения диаметра плечевой артерии (ПА). Для получения изображения ПА, измерения ее диаметра и скорости кровотока использовали систему «Vivid 4», оснащенную линейным датчиком с фазированной решеткой с частотой 10 МГц. Плечевая артерия лоцировалась в продольном сечении на 3-10 см выше локтевого сгиба. Изображение синхронизировали с зубцом R на ЭКГ. Исходно измеряли диаметр плечевой артерии и скорость кровотока в покое. Затем на плечо накладывали манжету тонометра и создавали в ней давление на 30 мм рт. ст. выше систолического. Через 4,5 мин манжету снимали и трижды измеряли скорость кровотока и диаметр плечевой артерии: сразу после декомпрессии, через 30 с и 60 с. Изменение диаметра плечевой артерии и скорость кровотока оценивали в процентном отношении к исходным величинам. Эндотелийнезависимую вазодилатацию (ЭНВД) изучали при проведении нитроглицериновой пробы. Контрольную группу составили 12 пациентов без СД в возрасте до 12 лет.

Статистическая обработка полученных результатов проводилась с применением методов вариационной статистики при помощи пакета программ Microsoft Excell 2002, программы «Biostat 4.03», «STATISTICA 6.0», «Static2». Достоверность различий сравниваемых показателей устанавливали с использованием t-критерия Стьюдента для независимых выборок в случаях, когда распределение подчинялось нормальному закону. В случае распределения, отличающегося от нормального, использовался непараметрический критерий Манна-Уитни. Для оценки взаимосвязи показателей использовался критерий ранговой корреляции Спирмена. Результаты считались достоверными при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Несмотря на различную степень гликемического контроля, на момент обследования все дети с СД 1 находились в состоянии клинической компенсации. Исследуемые группы пациентов различались по длительности заболевания и были сопоставимы по возрасту и полу, включая детей контрольной группы. Клиническая характеристика исследуемых групп представлена в таблице 1.

У 22 детей (29,3 %) определялась 2-я степень полового развития, у 53 (70,6 %) – 1-я степень, что соответствовало возрасту исследуемых пациентов. В контрольной группе у 16 детей (68 %) отмечалась 2-я степень полового развития, у 8 (32 %) – 1-я степень.

Оценка параметров физического развития показала, что у большинства обследуемых пациентов с СД 1 при удовлетворительной компенсации углеводного обмена (40 детей или 55,6 %) они соответствовали средним для соответствующего пола и возраста, что подтверждает выводы, полученные в ходе других исследований (И.И. Дедов, О.В. Папышева, 2000). По мере ухудшения показателей компенсации углеводного обмена увеличивалось число детей, развитие которых было ниже среднего уровня (в 1-й группе – 7 человек, во 2-й – 8, в 3-й – 12).

Биохимическая оценка функционального состояния эндотелия включала оценку уровня сывороточных маркеров: NO, ЭТ-1, vWf.

Одним из них является фактор Виллебранда, который впервые был использован в этом качестве В. Во-

Таблица 1
Общая характеристика больных СД 1 типа и детей контрольной группы (M ± m)

| Показатели | Группа 1 (n = 24) | Группа 2 (n = 26) | Группа 3 (n = 25) | Контрольная группа (n = 24) |
|--------------------------------|----------------------|----------------------|----------------------|--------------------------------|
| Длительность заболевания, годы | 3,5 ± 0,4 | 4,3 ± 0,4 | 4,3 ± 0,5 | |
| Пол: мальчики | 16 (67 %) | 16 (67 %) | 8 (33 %) | 9 (38 %) |
| девочки | 8 (33 %) | 8 (33 %) | 16 (67 %) | 15 (62 %) |
| HbA1c % | 7,03 ± 0,14* | 8,42 ± 0,67* | 10,47 ± 0,27* | 6,25 ± 0,05 |
| Средний возраст | 10,0 ± 0,4 | 9,8 ± 0,4 | 10,8 ± 0,4 | 10,7 ± 0,3 |

Примечание: * Статистически значимые различия между здоровыми детьми и детьми с ИЗСД ($p < 0,0001$).

пеи и соавт. [18]. Фактор Виллебранда (vWf) – гликопротеин, который синтезируется в основном эндотелиальными клетками и считается достоверным маркером повреждения эндотелия. Исследование vWf в сыворотке крови у детей с СД 1 не выявило его повышения ни в одной из групп (средний уровень составил $76,4 \pm 3,3$ %). Данное обстоятельство связано, вероятно, с тем, что ДЭ у детей с СД 1 типа на ранних этапах заболевания носит функциональный характер и не сопровождается повреждением эндотелиальных клеток. В исследовании R.C. Cogea, A.V. Alfieri [19] были получены аналогичные результаты, указывающие на отсутствие повышения vWf у детей на начальных этапах заболевания, до развития у них диабетических МАП.

Результаты исследования биохимических маркеров сосудодвигательной функции эндотелия представлены в таблице 2.

Таблица 2
Уровень вазоактивных маркеров эндотелия у больных сахарным диабетом и детей контрольной группы ($M \pm m$)

| Показатель | Группа 1 (n = 24) | Группа 2 (n = 26) | Группа 3 (n = 25) | Контроль (n = 24) |
|------------|-----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|
| NO | $83,40 \pm 2,87^{*a}$ | $72,14 \pm 3,07$ | $67,93 \pm 2,24$ | $79,25 \pm 3,95$ |
| E1 | $3,30 \pm 1,08^+$ | $3,31 \pm 1,19^+$ | $4,10 \pm 1,80^{++}$ | $0,34 \pm 0,10$ |

Примечание: Достоверность различий: * - между группами 1 и 2, 2 и 3 ($p < 0,05$), + - между группой 1 и контролем, группой 2 и контролем ($p < 0,05$), ++ - между группой 3 и контролем ($p < 0,005$), ^a - между группами 1 и 3 ($p < 0,05$).

Уровень NO в сыворотке крови у больных СД 1 был различным во всех исследуемых группах. У пациентов, имеющих компенсированное состояние углеводного обмена, выявлен наиболее высокий уровень NO, который превышал показатели у здоровых детей, хотя эта разница была статистически недостоверна. Данный феномен, вероятно, связан с компенсаторным повышением уровня NO в ответ на неблагоприятные воздействия метаболических факторов при СД 1. Наши данные сопоставимы с результатами исследований R.C. Cogea и A.V. Alfieri [19], в которых у детей с СД 1, не имеющих микрососудистых осложнений, не выявлено снижения уровня NO. Аналогичные результаты получены в исследовании А.Ю. Танеевой (2005), где продемонстрировано, что у больных диабетом с хорошим гликемическим контролем и у здоровых уровень оксида азота не имел различий.

По мере ухудшения показателей компенсации углеводного обмена наблюдалось снижение концентрации NO в сыворотке крови больных диабетом, и самый низкий его уровень был зафиксирован в 3-й исследуемой группе. Причем, параметры NO имели статистически значимое различие между 1-й и 3-й, а также 2-й и 3-й группами пациентов с СД 1 типа. Наши результаты не совпадают с выводами А.Ю. Танеевой (2005, Иваново), которая получила повышение уровня NO при ухудшении состояния углеводного обмена, что нуждается в дополнительных комментариях.

Концентрация ЭТ-1 в плазме у детей с диабетом всех групп была выше, чем в контрольной. Причем, увеличение концентрации ЭТ-1 происходило по мере ухудшения контроля гликемии, и максимальные его значения были зафиксированы в 3-й исследуемой группе детей с СД 1. Достоверным было различие уровня ЭТ-1 между 2-й и 3-й, а также 3-й и контрольной группами. Результаты исследования уровня ЭТ-1 в сыворотке крови у взрослых пациентов с СД 1 типа также демонстрируют его повышение в сравнении с уровнем здоровых людей (М.В. Шестакова, И.Р. Ярик-Мартьянова, И.С. Иванишина, 2005). Сведений об уровне ЭТ-1 при СД 1 у детей, не имеющих сосудистых осложнений, не найдено. При корреляционном анализе зависимости уровня E-1 от пола, возраста, длительности заболевания не выявлено.

У детей больных диабетом с выявленным снижением уровня NO была изучена ЭЗВД, характеризующая способность эндотелиальных клеток синтезировать сосудорасширяющую молекулу NO в ответ на различные факторы с помощью ультразвуковой доплерографии. В нашем исследовании этим фактором выступала реактивная гиперемия. В группу вошли 16 пациентов с СД 1 типа: 11 детей из 3-й группы ($HbA1c > 9$ %), 4 ребенка из 2-й группы ($HbA1c = 7,6-9$ %) и 1 ребенок из 1-й группы ($HbA1c < 7,6$ %). Средний возраст в группе составил $10,4 \pm 0,2$ лет, длительность заболевания – $4,5 \pm 0,4$ года, уровень $HbA1c$ – $8,29 \pm 0,5$ %. Оценку результатов проводили в сравнении с результатами контрольной группы (n = 12 практически здоровых детей).

В покое диаметр плечевой артерии в группах, включая контрольную, достоверно не различался, и составил $2,69 \pm 0,05$ мм у детей с диабетом и $2,7 \pm 0,08$ мм у здоровых детей. В обеих группах при проведении пробы с реактивной гиперемией отмечалось расширение исследуемой артерии, но прирост диаметра ПА в контрольной группе был выше, чем у детей с диабетом (соответственно, $3,03 \pm 0,08$ мм и $2,88 \pm 0,05$ мм), однако разница была статистически недостоверной. В данной ситуации более важной представлялась оценка прироста диаметра сосуда в процентном выражении, так как расширение сосуда зависит от его исходного диаметра. Процент прироста диаметра ПА у пациентов с диабетом был статистически достоверно ниже, чем у здоровых детей, и составил менее 10 %, что является показателем недостаточности сосудодвигательной функции эндотелия. Полученные результаты, на наш взгляд, были ожидаемы, учитывая уровень нитрат-ионов в сыворотке крови у детей с диабетом. Расширение диаметра ПА в обеих группах наблюдалось на протяжении всего периода исследования. Однако максимальное расширение ПА у пациентов с СД 1 происходило медленнее, чем у детей контрольной группы. По скорости кровотока в покое группы не различались. Процент прироста скорости кровотока при макси-

мальной дилатации ПА в контрольной группе был достоверно выше, чем у детей с диабетом ($154,74 \pm 8,35$ и $102,85 \pm 16,62$, $p < 0,05$).

Учитывая выявленные изменения при проведении пробы с РГ, для уточнения степени выраженности вазомоторной функции эндотелия был рассчитан коэффициент чувствительности эндотелия к напряжению сдвига, являющийся важным показателем, характеризующим способность сосуда к дилатации. Установлено, что клетки эндотелия способны реагировать на то напряжение, которое образуется при воздействии на них тока крови (так называемое напряжение сдвига), вырабатывая мощный сосудорасширяющий фактор — NO [20]. В норме, чем больше кровотока, тем больше напряжение сдвига, тем активнее эндотелий секретирует NO и тем более выражено расширение артерии. При патологии постепенно снижается чувствительность эндотелия к напряжению сдвига и адекватного ответа сосуда на усиление кровотока не происходит. Таким образом, коэффициент чувствительности эндотелия к напряжению сдвига позволяет оценить сохранность компенсаторных возможностей эндотелия.

Поскольку напряжение сдвига пропорционально произведению расхода жидкости на ее вязкость, повышение скорости кровотока, увеличивая напряжение сдвига, должно вызывать расширение артерий.

Напряжение сдвига (t) вычисляется по формуле:

$$t = 4h V/D, \text{ где}$$

h — вязкость крови (в среднем, $0,05$ Пз);

V — максимальная скорость кровотока;

D — диаметр артерии.

По этой формуле было вычислено напряжение сдвига в покое и через 30 с после снятия манжеты при проведении пробы с реактивной гиперемией.

КЧЭ рассчитывали по формуле, предложенной О.В. Ивановой и соавт. [18]:

$$КЧЭ = (DD/D0)/(Dt/t0), \text{ где}$$

$D0$ — диаметр артерии исходно;

DD — изменение диаметра плечевой артерии;

$t0$ — напряжение сдвига исходно;

Dt — изменение напряжения сдвига.

В нашем исследовании коэффициент чувствительности плечевой артерии к напряжению сдвига в группе детей с диабетом оказался достоверно выше, чем в контрольной ($0,136 \pm 0,03$ и $0,093 \pm 0,03$, $p < 0,05$), что свидетельствует о сохранении адаптивно-компенсаторной реакции сосудов, направленной на преодоление развивающейся патологии и обратимости нарушений вазомоторной функции эндотелия (табл. 3).

Таким образом, у больных СД 1 типа отмечено достоверное снижение вазомоторной функции эндотелия, оцененной при проведении пробы с реактивной гиперемией. Однако при этом у них сохранены

Таблица 3
Результаты проведения пробы с реактивной гиперемией у больных диабетом и детей контрольной группы

| Показатель | Дети с СД (n = 16) | Контроль (n = 12) |
|--|----------------------|-------------------|
| Толщина комплекса интима-медиа, мм | $0,12 \pm 0,005$ | $0,1 \pm 0,00001$ |
| Диаметр плечевой артерии исходный, мм | $2,69 \pm 0,05$ | $2,7 \pm 0,08$ |
| Скорость кровотока исходная, см/сек | $80,4 \pm 5,38$ | $62,1 \pm 2,02$ |
| Скорость кровотока после РГ, см/сек | $149,33 \pm 4,92$ | $158 \pm 4,54$ |
| Диаметр плечевой артерии после РГ-ЭЗВД, см/сек | $2,88 \pm 0,05$ | $3,03 \pm 0,08$ |
| % прироста диаметра ПА | $7,07 \pm 0,65^{**}$ | $12,29 \pm 0,90$ |
| % прироста скорости кровотока | $102,85 \pm 16,62^*$ | $154,74 \pm 8,35$ |

Примечание: Статистически значимые различия между детьми с СД и здоровыми: * $p < 0,05$, ** $p < 0,0005$.

компенсаторные возможности эндотелия и, следовательно, возможна обратимость процесса.

В нашей работе было проведено исследование влияния фолиевой кислоты на уровень оксида азота. Патогенетическим обоснованием такой терапии явилась способность фолиевой кислоты восстанавливать биологическую активность тетрагидробиоптерина, кофактора оксида азота, а значит, увеличивать его продукцию. В исследование вошли 32 ребенка с диабетом, уровень оксида азота которых был ниже 70 мкмоль/л. Эти дети были разделены слепым методом на две группы. Дети 1-й группы ($n = 17$) получали фолиевую кислоту. Пациенты 2-й группы ($n = 15$) лечение не получали. Назначение фолиевой кислоты пациентам младше 10 лет осуществлялось в дозе 3 мг/сутки, детям старше 10 лет — 4 мг/сутки. Длительность терапии составляла 4 недели. По окончании у детей обеих групп (пролеченных и не получавших лечение) было проведено повторное исследование уровня оксида азота в сыворотке крови. У всех пациентов, получивших фолиевую кислоту, произошло повышение концентрации NO по сравнению с исходным ($95,27 \pm 0,93$ мкмоль/л), в среднем на 39% . В группе детей, не получавших лечения, концентрация NO оставалась на прежнем уровне ($63,89 \pm 2,04$ мкмоль/л и $63,82 \pm 0,99$ мкмоль/л).

Вышеизложенное позволяет констатировать, что нарушение сосудодвигательной функции эндотелия у детей с СД 1 появляется еще до манифестации клинико-инструментальных признаков диабетических микроангиопатий и связано с дисбалансом в выработке основных вазоактивных факторов эндотелия NO и ЭТ-1. Нарушение сосудодвигательной функции эндотелия подтверждается снижением ЭЗВД, полученной в ходе проведения пробы с РГ. Следует отметить, что изменения состояния эндотелия у детей с СД 1 на этапе отсутствия микрососудистых осложнений носят функциональный характер, компенсаторные резервы его сохранены и при улучшении степени компенсации углеводного обмена, а также своевременной коррекции ДЭО, вполне обратимы. Группой риска по раннему развитию ДЭ при СД 1 являются дети с уровнем гликированного гемоглобина выше 9% . Назначение фолиевой кислоты ведет к нормализации уровня NO, а значит улучшает

нию функционального состояния эндотелия, что может быть использовано для профилактики развития диабетической васкулопатии.

ЛИТЕРАТУРА:

- Тонеева, А.Ю. Функциональное состояние эндотелия и особенности микрогемодиализации у детей и подростков, страдающих сахарным диабетом 1 типа /А.Ю. Тонеева: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Иваново, 2005. – 25 с.
- Балаболкин, М.И. Лечение сахарного диабета и его осложнений: Руковод. для врачей /М.И. Балаболкин, Е.М. Клебанова, В.М. Креминская. – М., 2005. – 511 с.
- Шестакова, М.В. Дисфункция эндотелия как ключевое звено в развитии микрососудистых осложнений сахарного диабета /Шестакова М.В. //Итоговая коллегия Минздрава России. – М., 2004.
- Endothelial cells in culture: an experimental model for the study of vascular dysfunctions /Chappey O., Wautier M.F., Boval B., Wautier J.L. //Cell Biol. Toxicol. – 1996. – V. 12. – P. 199-205.
- Вот, Г. Vascular endothelium: physiology, pathology, and therapeutic opportunities /Bot G., Schwartt C. – Stuttgart: Schattauer, 1997.
- Quyyumi, A.A. Endothelial function in health and disease: new insights into the genesis of cardiovascular disease /Quyyumi A.A. //Am. J. Med. – 1998. – N 105. – P. 325-395.
- Бондарь, И.А. Оксид азота и диабетические ангиопатии /Бондарь И.А., Климонтов В.В., Поршенников И.А. //Сахарный диабет. – 1999. – № 4. – С. 24-32.
- Дедов, И.И. Дисфункция эндотелия в развитии сосудистых осложнений СД /Дедов И.И., Шестакова М.В. //Рос. физиол. журн. им. Сеченова. – 2001. – Т. 87, № 8. – С. 1073-1084.
- Ярек-Мартынова, И.П. Сахарный диабет и эндотелиальная дисфункция /Ярек-Мартынова И.П., Шестакова М.В. //Сахарный диабет. – 2004. – № 2. – С. 48-52.
- Folate and Vitamin B6 Rapidly Normalize Endothelial Dysfunction In Children With Type 1 Diabetes Mellitus /Karen E., MacKenzie et al. //Pediatrics. – 2006. – N 118. – P. 242-253.
- Quyyumi, A.A. Endothelial function in health and disease: new insights into the genesis of cardiovascular disease /Quyyumi A.A. //Am. J. Med. – 1998. – N 105. – P. 325-395.
- Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis /Celermajer D.S., Sorensen K.E., Gooch V.M. et al. //Lancet. – 1992. – N 340(8828). – P. 1111-1115.
- Кардиоренальный синдром при сахарном диабете 1-го типа: роль дисфункции эндотелия /Шестакова М.В. Ярек-Мартынова И.П., Иванишина Н.С. и др. //Кардиология. – 2005. – № 4. – С. 42-50.
- Оценка вазомоторной функции эндотелия у больных сахарным диабетом типа 1 на разных стадиях диабетической нефропатии /Шестакова М.В., Ярек-Мартынова И.П., Иванишина И.С. и др. //Тер. архив. – 2003. – № 6. – С. 17-21.
- Biegelsen, E.S. Endothelial dysfunction and atherosclerosis /Biegelsen E.S., Loscalw J. //J. Coron. Artery Dis. – 1999. – N 10. – P. 241-256.
- Peripheral artery tonometry demonstrates altered endothelial function in children with type 1 diabetes /Haller M.J., Stein J., Shuster J. et al. //Pediatr. Diabetes. – 2007. – Aug., N 8(4). – P. 193-198.
- Sugiyama Endothelial function evaluated by flow-mediated dilatation in pediatric vascular disease /Kadono T., Sugiyama H., Hoshiai M. et al. //Pediatr. Cardiol. – 2005. – Jul.-Aug., N 26(4). – P. 385-390.
- Factor VIII complex and endothelial damage /Boneu B., Abbal M., Planete J., Bierme R. //Lancet. – 1975. – Vol. 30. – P. 325-333.
- Correa, R.C. Plasmatic nitric oxide, but not von Willebrand Factor, is an early marker of endothelial damage, in type 1 diabetes mellitus patients without microvascular complications /Correa R.C., Alfieri A.B. //J. Diabetes Complications. – 2003. – Sep.-Oct., N 17(5). – P. 264-268.
- Flow activates an endothelial potassium channel to release an endogenous nitrovasodilator //Cooke J.P., Rossitich E.J., Andon N.A. et al. //J. Clin. Invest. – 1991. – N 88. – P. 1663-1671.



РЕБЕНКУ ВРЕДНО ПРОВОДИТЬ МНОГО ВРЕМЕНИ С ОТЦОМ?

Британские ученые задались вопросом: что может произойти, когда отец присматривает за своими детьми? Согласно результатам проведенного исследования, "мужское" воспитание не дает ребенку (в особенности мальчику) должного уровня интеллектуального развития.

Данное заключение было сделано на основе следующих цифр: если ребенок проводит более 15 часов в неделю исключительно со своим отцом, то в будущем результаты его обучения в школе могут заметно ухудшиться. Данное исследование было проведено во главе с доктором Элизабет Вошбрук (Elizabeth Washbrook) из Бристольского университета, Великобритания. Результаты опубликованы в журнале Research in Public Policy.

Анализ показал, что все чаще дети подвергаются одиночному опекунству со стороны отца, что негативно влияет на уровень их интеллектуального и социального развития. Данный вывод был сделан специалистами на основе анализа более 6 тысяч детей, рожденных в Бристолле и его окрестностях на протяжении 90-х годов. Около 30 % детей воспитываются своим отцом без присутствия матери, по крайней мере, пять часов в неделю. Исследователи также показали, что влияние отцовского воспитания на ребенка во многом зависит от пола и возраста малыша. Так, негативный эффект наиболее заметен у мальчиков дошкольного возраста, отмечают специалисты.

Источник: Health-ua.org