

ЛИПОПРОТЕИДЫ ВЫСОКОЙ ПЛОТНОСТИ КАК ПОКАЗАТЕЛЬ СОСУДИСТОЙ ДИСФУНКЦИИ У ДЕТЕЙ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 1 ТИПА

В. Н. Панфилова — ГБОУ ВПО Красноярский ГМУ им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого Минздравсоцразвития, доцент кафедры педиатрии ИПО, кандидат медицинских наук; **Т. Е. Таранушенко** — ГБОУ ВПО Красноярский ГМУ им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого Минздравсоцразвития, заведующая кафедрой педиатрии ИПО, профессор, доктор медицинских наук; **А. Б. Салмина** — ГБОУ ВПО Красноярский ГМУ им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого Минздравсоцразвития, заведующая кафедрой биологической химии с курсами медицинской, фармацевтической и токсикологической химии, профессор, доктор медицинских наук; **С. М. Лобанова** — Краевое государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Красноярская краевая детская больница», заведующая клинико-диагностической лабораторией; **Л. В. Скучаева** — ГБОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского Минздравсоцразвития России, аспирант кафедры пропедевтики детских болезней, детской эндокринологии и диабетологии.

HIGH DENSITY LIPOPROTEINS AS INDICATORS OF ENDOTHELIAL DYSFUNCTION IN CHILDREN WITH DIABETES TYPE I

V. N. Panfilova — Krasnoyarsk State Medical University n.a. V. E. Voyno-Yasenetskiy, Department of Pediatrics, Assistant Professor, Candidate of Medical Science; **T. E. Taranushkina** — Krasnoyarsk State Medical University n.a. V. E. Voyno-Yasenetskiy, Head of Department of Pediatrics, Professor, Doctor of Medical Science; **A. B. Salmina** — Krasnoyarsk State Medical University n.a. V. E. Voyno-Yasenetskiy, Head of Department of Biological Chemistry with Courses of Pharmaceutical and Toxicological Chemistry, Professor, Doctor of Medical Science; **S. M. Lobanova** — Krasnoyarsk Regional Children Clinical Hospital, Head of Diagnostic Laboratory; **L. V. Skuchaeva** — Saratov State Medical University n.a. V. I. Razumovsky, Department of Propaedeutics of Children Diseases, Children Endocrinology and Diabetology, Post-graduate.

Дата поступления — 19.07.2011 г.

Дата принятия в печать — 08.12.2011 г.

Панфилова В. Н., Таранушенко Т. Е., Салмина А. Б., Лобанова С. М., Скучаева Л. В. Липопротеиды высокой плотности как показатель сосудистой дисфункции у детей с сахарным диабетом 1 типа // Саратовский научно-медицинский журнал. 2011. Т. 7, № 4. С. 972–975.

Цель исследования заключалась в оценке показателей липопротеидов высокой плотности в группах детей с разным стажем сахарного диабета 1 типа для уточнения их взаимосвязи с особенностями течения и осложнениями диабета. **Материалы и методы.** Исследованы фракции липопротеидов высокой плотности (ЛПВП), с учетом продолжительности СД1, возраста и адекватности полового развития больных, стадии диабетической нефропатии и уровня плазменного эндотелина-1 (Э-1). **Результаты.** Выявлено снижение показателей ЛПВП по мере увеличения продолжительности СД1 у пациентов препубертатного возраста, при более высоких значениях анализируемых липидов у лиц женского пола, особенно при задержке полового развития, а также в протеинурической стадии диабетической нефропатии и при гиперэндотелинемии. **Заключение.** Выявленные изменения рассмотрены с позиции дисрегуляции сосудистого эндотелия, как проявление начальных этапов развития эндотелиальной дисфункции.

Ключевые слова: сахарный диабет типа 1, дети, липиды, ЛПВП, эндотелин.

Panfilova V. N., Taranushkina T. E., Salmina A. B., Lobanova S. M., Skuchaeva L. V. High density lipoproteins as indicators of endothelial dysfunction in children with diabetes type I // Saratov Journal of Medical Scientific Research. 2011. Vol. 7, № 4. P. 972–975.

*The aim of the investigation was to study the level of blood high density lipoproteins (HDL) in the groups of children with different course of diabetes type I in order to find out the dependence of course and complications of diabetes on that level. **Materials and methods:** Blood high density lipoprotein (HDL) levels were investigated in children and adolescents with diabetes type I, depending on the duration of diabetes type I, age, stage of sexual development, the stage of diabetic nephropathy and levels of plasma endothelin-1 (E-1). **Results:** Decrease in HDL level with increasing duration of diabetes type I in prepubertate patients, higher indices of HDL cholesterol were determined in girls, especially with impaired puberty. HDL cholesterol was higher in diabetic nephropathy at the stage of proteinuria and high level of blood endothelin-1. **Conclusion:** The revealed changes were considered to cause deregulation of vascular endothelium as a manifestation of the initial stages of endothelial dysfunction.*

Key words: diabetes type I, children, lipids, high density lipoproteins HDL, endothelin-1.

Введение. У детей с сахарным диабетом 1 типа абсолютный инсулиновый дефицит приводит к нарушению не только углеводного, но и липидного обмена, поэтому оценка уровня липидов является важной составляющей в метаболическом контроле заболевания и определении риска развития сосудистых осложнений. Состояние липидного обмена при СД1 в детском возрасте изучено недостаточно, нарушения липидного обмена диагностируются редко,

основное неблагоприятное воздействие отводится липидам низкой плотности [1]. Фракции липопротеидов высокой плотности, напротив, относятся к защитным, препятствующим накоплению холестерина в стенке сосудов и способствующим снижению риска сердечно-сосудистых заболеваний вне зависимости показателей ЛПНП [2]. Исследованием UKPDS доказано, что снижение ЛПВП всего на 0,1 ммоль / л у больных с сахарным диабетом 2 типа увеличивает риск развития коронарной патологии в 1,15 раза [3]. Наряду с тем, имеются исследования, указывающие на участие ЛПВП в развитии атеросклероза путем

Ответственный автор — Скучаева Любовь Валерьевна.
Адрес: 410069 г. Саратов, ул. Ипподромная, 15, кв. 17.
Тел.: 8 (8452) 481–480.
E-mail: Lubov-SK@mail.ru

взаимодействия с гормональными и ростовыми сосудистыми факторами [4]. Доказано, что антиатерогенный эффект ЛПВП может снижаться под влиянием инсулина и ИФР-1 [5], кроме того, имеются сведения о стимуляции липопротеидами высокой плотности продукции мощного вазоконстриктора — эндотелина-1 (Э-1) [6]. Мы сочли важным изучить показатели ЛПВП у пациентов детского возраста с сахарным диабетом во взаимосвязи с состоянием метаболического контроля и обсудить возможные взаимодействия указанной фракции липидов с плазменным эндотелином-1.

Целью настоящего исследования была оценка показателей липопротеидов высокой плотности в группах у детей с разным стажем сахарного диабета 1 типа для уточнения их взаимосвязи с особенностями течения и осложнениями диабета.

Методы. Изучены липидные фракции плазмы крови в течение 9-летнего наблюдения у детей с СД1 (n=356). Пациенты распределены на 4 группы: 1 группу (n=106) составили дети, болеющие СД1 не более 3 лет; 2 группа (n=85) — пациенты с продолжительностью заболевания 3–5 лет; 3 группа (n=124) — больные со стажем 5–10 лет; и 4 группа (n=41) — стаж СД1 более 10 лет. Контрольные группы составили здоровые дети с нормальной массой тела (группа К-1) и дети без соматических заболеваний с ожирением 1–2 степени (группа К-2). Группы сопоставимы по полу и возрасту. Помимо обязательного общеклинического обследования исследовались липидные фракции и плазменный маркер вазоконстрикции — эндотелин-1. Исследования липидов проводились на биохимическом анализаторе «HITACHI 902» (F. Hoffman-la-Roche Ltd, Switzerland), показатели жирового обмена оценивались в соответствии с рекомендациями ADA 2002 г. и ISPAD 2009 г. Эндотелин-1 исследован в ЭДТА-плазме венозной крови иммуноферментным методом с использованием набора «Эндотелин 1–21» («Biomedica Medizinprodukte GmbH & Co», кат № BI-20052, Австрия), медиана нормальных значений — 0,34 фмоль / мл.

При статистической обработке результатов характер распределения количественных показателей оценивался при помощи гистографических данных. Если показатель имел нормальное распределение, то использовались методы параметрической статистики (средняя арифметическая, стандартное отклонение). Для показателей, не имеющих нормального распределения, вычислялась медиана. Выбор метода статистического анализа проводился после проверки нормальности ($p < 0,01$, критерий Шапиро — Уилка), преимущественно использовались непараметрические критерии (хи-квадрат, Краскела — Уоллиса, Колмогорова — Смирнова, Спирмена), различия считались статистически значимыми при значениях $p < 0,05$.

Результаты. Дислипидемия регистрировалась во всех группах больных сахарным диабетом 1 типа, при этом стойкие нарушения липидного обмена, сохранявшиеся более 2 лет, отмечены у 17–40% детей со стажем заболевания менее 5 лет, и более чем у половины больных при продолжительности СД1 свыше 5 лет. Патологические отклонения касались преимущественно атерогенных фракций липидов (общего холестерина, липопротеидов низкой плотности, триглицеридов), в особенности у больных со стажем более 10 лет, тогда как значения ЛПВП были сопоставимыми как в группах больных СД1, так и в

контрольных группах. С общепринятой точки зрения этот факт может свидетельствовать о стабильности защитных механизмов у детей, препятствующей ранней манифестации кардиоваскулярных расстройств.

Нами проведена оценка липидных фракций в зависимости от ряда клинико-анамнестических факторов (возраст, пол, уровень физического и полового развития, а также показатели метаболического контроля сахарного диабета).

В разных возрастных категориях детей (до 3 лет, 3–7 лет, 7–12 лет и старше 12 лет) показатели обмена липидов различались только по уровню триглицеридов, существенно сниженным у дошкольников в сравнении с подростками. Липопротеиды высокой плотности оказались менее зависимыми от возраста — значимо меньшие уровни ЛПВП отмечены только у больных препубертатного возраста. Продолжительное течение СД1 (более 5–10 лет) сопровождалось нарастанием концентраций всех атерогенных фракций липидов у детей старше 7 лет и снижением ЛПВП у пациентов старше 12 лет (рис. 1). Следовательно, в развитии дислипидемии у детей с СД1 более значим не столько возраст больных, сколько продолжительность заболевания. Из всех липидных фракций липопротеиды высокой плотности являются наиболее стабильными.

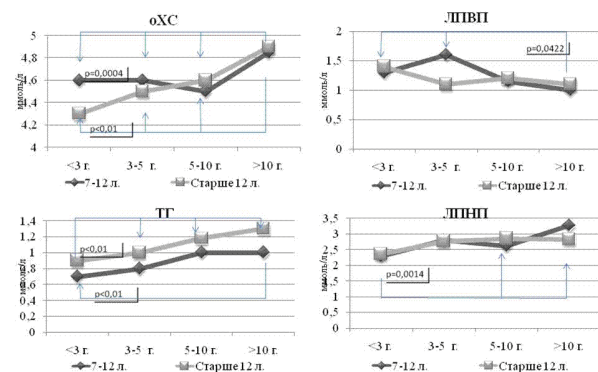


Рис. 1. Показатели липидов крови в зависимости от продолжительности СД1 у подростков

Изучение гендерных особенностей липидного обмена позволило установить более выраженную атерогенную направленность липидных фракций (холестерина, триглицеридов, липопротеидов низкой плотности) у лиц женского пола, особенно при продолжительности сахарного диабета свыше 10 лет. Вместе с тем, уровень липопротеидов высокой плотности у девочек с аналогичным стажем СД1 оказался значимо выше (медиана 1,29 ммоль / л, против 1,05 ммоль / л у мальчиков, $p = 0,0247$).

Качество гликемического контроля в нашем исследовании незначительно влияло на уровень изучаемых липопротеидов высокой плотности, значимые изменения выявлены преимущественно по показателю триглицеридов, с увеличением нарастанием ТГ при плохой компенсации углеводного обмена, начиная с ранних сроков заболевания.

Из осложнений сахарного диабета в наибольшей степени взаимосвязана с дислипидемией нефропатия, наш анализ подтвердил повышенные уровни холестерина и триглицеридов при указанном осложнении, и особенно в его более поздней стадии — протеинурической. Наряду с повышением атерогенных

липидов у больных с протеинурией, ЛПВП показали более высокие значения в сравнении с пациентами, имеющими непостоянную альбуминурию (рис. 2), что, с нашей точки зрения, может отражать участие исследуемой липидной фракции в патогенезе диабетической нефропатии, и прежде всего в развитии эндотелиальной дисфункции, имеющей место при прогрессировании поражения почек.

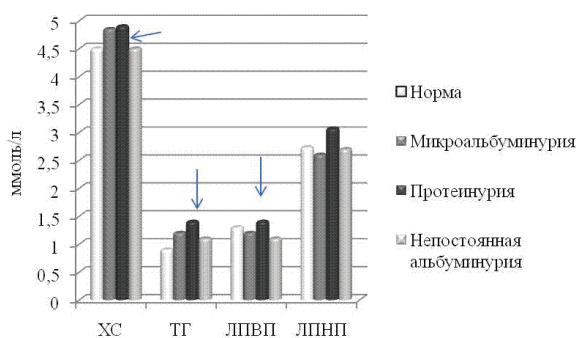


Рис. 2. Концентрации липидов крови, ммоль / л (Me), в зависимости от уровня экскреции альбумина с мочой ($p < 0,001$)

При сопоставлении показателей липидограммы и эндотелина-1 (рис. 3) липопротеиды высокой плотности показали более высокие значения при нарастании уровней Э-1 у пациентов 1 группы и в общей выборке больных, что дополнительно подтверждает высказанное нами предположение о роли ЛПВП в генезе дисрегуляции секреторной активности эндотелия и стартовом этапе эндотелиальной дисфункции при СД1.

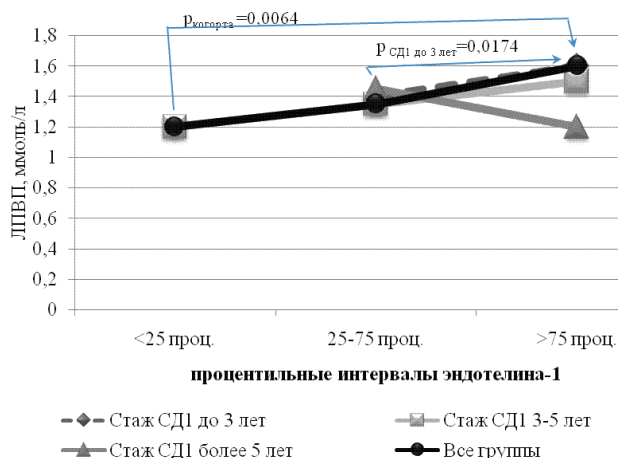


Рис. 3. Распределение показателей ЛПВП, ммоль / л (Me), в зависимости от процентильных интервалов эндотелина-1

Отмеченная нами тесная взаимосвязь показателей ЛПВП и Э-1 и предполагаемая роль в развитии дисфункции эндотелия может быть поводом для более пристального внимания к значениям липопротеидов высокой плотности при регулярном метаболическом контроле детей с диабетом.

Обсуждение. При зарегистрированной значимой атерогенной направленности липидемии у лиц женского пола, повышенные уровни ЛПВП выглядят противоречиво. Учитывая известное протекторное антиатеросклеротическое действие липопротеидов высокой плотности и увеличение их выработки

эстрогенами, можно было бы объяснить их нарастание у девушек-подростков именно этими фактами. Однако отмеченное повышение показателей изучаемых липопротеидов у девушек с нарушенным пубертатом в сравнении с пациентками, имеющими достаточный уровень эстрогенов для обеспечения адекватного течения полового развития, не согласуется с высказанным предположением. Иным объяснением выявленной особенности липидного обмена может быть причастность ЛПВП к патоморфозу эндотелиальной дисфункции, имеющей место при сахарном диабете. В литературе имеются сведения о способности ЛПВП подавлять активность синтазы оксида азота, тем самым участвуя в начальных процессах дисрегуляции функции сосудистого эндотелия [7]. Мы полагаем, что выявленное увеличение уровня ЛПВП после 3 лет заболевания может отражать его патологическое воздействие на эндотелий у детей с диабетом.

Эндотелин является наиболее сильным вазоконстриктором, способным повышать артериальное давление даже в количестве 10^{-9} мг. Доказано, что эндотелин-1 стимулирует секрецию альдостерона, снижает почечный кровоток и скорость гломерулярной фильтрации, а также является маркером и предиктором сосудистых патологий — ишемии миокарда, атеросклероза, гипертензии, гломерулонефрита, диабета [8]. В эксперименте выявлена взаимосвязь между уровнем инсулина и экспрессией гена эндотелина-1, что неблагоприятно влияет на функцию сосудов у больных диабетом [9].

Известны данные экспериментальных исследований о стимулирующем влиянии ЛПВП на продукцию эндотелина-1 клетками эндотелия [6].

Взаимосвязь между уровнями липидов и эндотелина-1 отмечена в исследованиях по изучению дисфункции эндотелия при СД 2 типа у взрослых больных [10], но у детей с СД1 подобный анализ не проводился. Вместе с тем, изучение влияния дислипидемии на функцию эндотелия поможет своевременно решить вопрос терапевтической коррекции для предупреждения поражения сосудов.

Заключение. Таким образом, проведенное исследование позволило установить, что показатели липопротеидов высокой плотности снижаются по мере увеличения продолжительности сахарного диабета у пациентов препубертатного возраста, без существенных изменений у младших детей, в отличие от атерогенных фракций липидов.

Отмеченные гендерные различия с более высокими уровнями высокоплотных липопротеидов у лиц женского пола, и особенно при нарушенном течении полового развития, рассмотрены с позиции дисрегуляции указанной фракции липидного спектра функции сосудистого эндотелия.

Наиболее выраженные признаки дислипидемии выявлены при протеинурической стадии диабетической нефропатии, что сопровождалось, наряду с увеличением атерогенных фракций, нарастанием показателей липопротеидов высокой плотности, и по нашему мнению, может свидетельствовать о дисрегуляции секреторной активности клеток эндотелия и начале развития эндотелиальной дисфункции.

Дополнительным подтверждением неблагоприятного влияния липопротеидов высокой плотности на сосудистый эндотелий являются зарегистрированные однонаправленные изменения мощного вазоконстриктора — эндотелина-1 и анализируемых липидов у детей с сахарным диабетом 1 типа.

Библиографический список

1. Дедов И.И., Кураева Т.Л., Петеркова В.А., Щербачева Л.Н. Сахарный диабет у детей и подростков. М.: Универсум паблишинг, 2002. 391 с.
2. Glomset J.A. The plasma lecithins: cholesterol acyltransferase reaction // *J. Lipid Res.* 1986. Vol. 9. P. 155–167.
3. Complications in newly diagnosed type 2 diabetic patients and their association with different clinical and biochemical risk factors / UKPDS Study Group. UKPDS 6 // *Diabetes Res.* 1990. Vol. 13. P. 1–11.
4. Gospodarowicz D., Massoglia S., Cheng J., Fujii D.K. Effect of fibroblast growth factor and lipoproteins on the proliferation of endothelial cells derived from bovine adrenal cortex, brain cortex, and corpus luteum capillaries // *J. Cell. Physiol.* 1986. Vol. 127. P. 121–136.
5. Oppenheimer M. J., Sundquist K., Bierman E. L. Downregulation of high density lipoprotein receptor in human fibroblasts by insulin and IGF-I // *Diabetes.* 1989. Vol. 38. P. 117–122.
6. High Density Lipoproteins Stimulate the Production and Secretion of Endothelin-1 from Cultured Bovine Aortic Endothelial Cells / R.-M. Hu, M.-Y. Chuang, B. Prins [et al.] // *J. Clin. Invest. Inc.* 1994. Vol. 93. P. 1056–1062.
7. Diabetic HDL-associated myristic acid inhibits acetylcholine-induced nitric oxide generation by preventing the association of endothelial nitric oxide synthase with calmodulin / J. White, T. Guerin, H. Swanson [et al.] // *Amer. J. Physiol. Cell. Physiol.* 2008. Vol. 294. P. 295–305.
8. Shreenivas S., Oparil S. The role of endothelin-1 in human hypertension // *Clin. Hemorheol. Microcirc.* 2007. Vol. 37, № 1–2. P. 157–178.
9. Olivert F.J., De la Rubia G., Feener E.P. Stimulation of endothelin-1 gene by insulin in endothelial cells // *J. Biol. Chem.* 1991. Vol. 266. P. 23251–23256.
10. Increased activity of endogenous endothelin in patients with type II diabetes mellitus / C. Cardillo, U. Campia, M.B. Bryant [et al.] // *Circulation.* 2002. Vol. 106. P. 1783–1784.

Translit

1. Dedov I.I., Kuraeva T.L., Peterkova V.A., Werbacheva L.N. Saharnyj diabet u detej i podrostkov. M.: Universum publishing, 2002. 391 s.
2. Glomset J.A. The plasma lecithins: cholesterol acyltransferase reaction // *J. Lipid Res.* 1986. Vol. 9. P. 155–167.
3. Complications in newly diagnosed type 2 diabetic patients and their association with different clinical and biochemical risk factors / UKPDS Study Group. UKPDS 6 // *Diabetes Res.* 1990. Vol. 13. P. 1–11.
4. Gospodarowicz D., Massoglia S., Cheng J., Fujii D.K. Effect of fibroblast growth factor and lipoproteins on the proliferation of endothelial cells derived from bovine adrenal cortex, brain cortex, and corpus luteum capillaries // *J. Cell. Physiol.* 1986. Vol. 127. P. 121–136.
5. Oppenheimer M. J., Sundquist K., Bierman E. L. Downregulation of high density lipoprotein receptor in human fibroblasts by insulin and IGF-I // *Diabetes.* 1989. Vol. 38. P. 117–122.
6. High Density Lipoproteins Stimulate the Production and Secretion of Endothelin-1 from Cultured Bovine Aortic Endothelial Cells / R.-M. Hu, M.-Y. Chuang, B. Prins [et al.] // *J. Clin. Invest. Inc.* 1994. Vol. 93. P. 1056–1062.
7. Diabetic HDL-associated myristic acid inhibits acetylcholine-induced nitric oxide generation by preventing the association of endothelial nitric oxide synthase with calmodulin / J. White, T. Guerin, H. Swanson [et al.] // *Amer. J. Physiol. Cell. Physiol.* 2008. Vol. 294. P. 295–305.
8. Shreenivas S., Oparil S. The role of endothelin-1 in human hypertension // *Clin. Hemorheol. Microcirc.* 2007. Vol. 37, № 1–2. P. 157–178.
9. Olivert F.J., De la Rubia G., Feener E.P. Stimulation of endothelin-1 gene by insulin in endothelial cells // *J. Biol. Chem.* 1991. Vol. 266. P. 23251–23256.
10. Increased activity of endogenous endothelin in patients with type II diabetes mellitus / C. Cardillo, U. Campia, M.B. Bryant [et al.] // *Circulation.* 2002. Vol. 106. P. 1783–1784.

УДК 616.441–006.5–089.168.1–039.35–092 (045)

Оригинальная статья

ПОСЛЕОПЕРАЦИОННЫЙ РЕЦИДИВНЫЙ УЗЛОВОЙ (МНОГОУЗЛОВОЙ) НЕТОКСИЧЕСКИЙ ЗОБ

Ю. В. Коваленко — ГБОУ ВПО Саратовский государственный медицинский университет им. В. И. Разумовского Минздравсоцразвития России, ассистент кафедры хирургии и онкологии ФПК и ППС; **А. С. Толстокоров** — ГБОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского Минздравсоцразвития России, заведующий кафедрой хирургии и онкологии ФПК и ППС, профессор, доктор медицинских наук.

POSTOPERATIVE RECURRENT NONTOKSIC NODULAR (MULTINODULAR) GOITER

Yu. V. Kovalenko — Saratov State Medical University n.a. V. I. Razumovsky, Department of Surgery and Oncology of Raising Skills Faculty, Assistant; **A. S. Tolstokorov** — Saratov State Medical University n.a. V. I. Razumovsky, Head of Department of Surgery and Oncology of Raising Skills Faculty, Professor, Doctor of Medical Science.

Дата поступления — 27. 04. 11 г.

Дата принятия в печать — 08.12.2011 г.

Коваленко Ю. В., Толстокоров А. С. Послеоперационный рецидивный узловой (многоузловой) нетоксический зоб // Саратовский научно-медицинский журнал. 2011. Т. 7, № 4. С. 975–980.

Цель. Настоящее исследование направлено на улучшение отдаленных результатов лечения узлового (многоузлового) нетоксического зоба. **Материал и методы.** В работе представлены результаты обследования 102 пациентов с послеоперационным рецидивом узлового (многоузлового) нетоксического зоба, включенных в основную клиническую группу хирургического лечения, и 102 пациента контрольной группы с узловым (многоузловым) нетоксическим зобом, проходивших лечение в клинике хирургии и онкологии ФПК и ППС Саратовского ГМУ им. В. И. Разумовского в период с 2000 по 2004 г. Исследование проводилось продольно-ретроспективным методом. Статистический анализ включал вычисление средней арифметической величины, среднеквадратичного отклонения, ошибки средней величины. Оценку достоверности средних величин проводили путем вычисления коэффициента достоверности Стьюдента. **Результаты.** Основная масса рецидивов (61,8%) случаев связана с оперативным лечением полинодозного нетоксического зоба. Большинство рецидивов обнаружено там, где объем первичного оперативного вмешательства не превышал резекции одной доли или обеих долей щитовидной железы, т.е. операция носила экономный характер, с неадекватной интраоперационной ревизией сохраняемой ткани, полагаясь лишь на достоверность ультразвуковой диагностики. **Заключение.** Частота послеоперационного рецидива узлового (многоузлового) нетоксического зоба, по данным проведенного исследования, составила 5,6%. Из них у 3,9% больных с послеоперационным рецидивом выявлена новая морфологическая форма заболевания.

Ключевые слова: послеоперационный рецидив зоба, нетоксический зоб, многоузловой зоб, оперативное лечение.