

# Взаимосвязь содержания эндотелина 1-21 в сыворотке крови и показателей суточного мониторирования артериального давления с диабетической нефропатией у детей и подростков, больных сахарным диабетом типа 1

Энерт А.В.<sup>1</sup>, Иванов С.Н.<sup>2</sup>, Самойлова Ю.Г.<sup>1</sup>

## Interrelation of the maintenance endotehelin 1-21 in serum of blood and indicators of daily monitoring of arterial pressure with diabetic nephropathy in children and the teenagers of diabetes mellitus type 1

*Enert A.V., Ivanov S.N., Samoiloa Yu.G.*

<sup>1</sup> Сибирский государственный медицинский университет, г. Томск

<sup>2</sup> НИИ патологии кровообращения им. Е.Н. Мешалкина Росздрава, г. Новосибирск

© Энерт А.В., Иванов С.Н., Самойлова Ю.Г.

Проведено суточное мониторирование артериального давления (СМАД) аускультативным методом на аппарате Shiller BR-102 plus и определение эндотелина 1-21 иммуноферментным методом у 79 детей и подростков с сахарным диабетом типа 1 (СД-1) в возрасте от 10 до 18 лет с длительностью заболевания от 2 до 16 лет. В зависимости от степени выраженности диабетической нефропатии (ДН) больные были распределены на три группы: 1-я — нормоальбуминурия (31 человек), 2-я — микроальбуминурия (32), 3-я — протеинурия (16 человек) и 16 человек — контрольная группа, сопоставимая по полу и возрасту. У детей и подростков с СД-1, по данным СМАД, признаки лабильной артериальной гипертонии (АГ) встречались у 34,1%, стабильной — у 25,5%. Частота выявления стабильных форм АГ зависела от выраженности ДН. Суточный ритм АД у больных СД-1 характеризовался низкой степенью ночного снижения АД: 47,1% больных 1-й группы, 72,7% больных 2-й и 75% больных 3-й группы не имели адекватного снижения АД ночью. Выявлена связь между повышенным уровнем эндотелина 1-21 с развитием и прогрессированием диабетической нефропатии, а также с показателями диастолического АД.

**Ключевые слова:** сахарный диабет типа 1, диабетическая нефропатия, артериальная гипертония, эндотелин 1-21, дети.

Daily monitoring arterial pressure (DMAP) and definition endotehelin 1-21 immunofermentat a method was performed in 79 children and teenagers with type 1 diabetes mellitus (DM1) in the age 10—18 years, with duration of disease 2—16 years auscultative a method on the apparatus "Shiller BR-102 plus" (Switzerland). Depending on a degree of expressiveness diabetic nephropathy (DN) patients have been distributed on three groups: 1<sup>st</sup> — normalalbuminuria ( $n = 31$ ), 2<sup>nd</sup> — microalbumiuria ( $n = 32$ ), 3<sup>rd</sup> — proteinuria ( $n = 16$ ) and 16 person the control group comparable on a floor and age. At children and teenagers with DM1 according to DMAP, attributes of a labile arterial hypertension (AH), met at 34,1%, stable at 25,5%. Frequency of revealing of stable forms АГ depend on expressiveness DN. The daily rhythm the AP at patients DM1 was characterized by a low degree of night decrease the AP. 47,1% patients 1<sup>st</sup> groups, 72,7% patients 2<sup>nd</sup> and 75% patients 3<sup>rd</sup> had no adequate decrease the AP at night. Communication between the raised level endotehelin 1-21 with development and progressing diabetic nephropathy, and also with indicators diastolic AP is revealed.

**Key words:** diabetes mellitus of type 1, diabetic nephropathy, an arterial hypertension, endotehelin 1-21, children.

УДК 616.379-008.64-053.2/.6:612.466.21:616.61-06:616.12-008.331-047.36

### Введение

Сахарный диабет (СД) является одной из наиболее важных и сложных проблем современной медицины, что обусловлено его широким распространением,

клиническим полиморфизмом и тяжестью осложнений.

С увеличением продолжительности жизни больных диабетом возникла новая проблема, связанная с сосудистыми осложнениями СД. Формирование осложнений сахарного диабета типа 1 (СД-1) начинается в детском возрасте. Одним из наиболее грозных сосудистых осложнений является диабетическая нефропатия (ДН). Коварство данного осложнения состоит в том, что, развиваясь достаточно медленно, диабетическое поражение почек долгое время остается незамеченным, так как на начальных стадиях ДН протекает бессимптомно [1, 2].

Поражение почек приводит к активации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) и, как следствие, к развитию артериальной гипертензии (АГ). Среди больных СД-1 частота АГ превышает общепопуляционную и достигает 10—30% [4]. Появление АГ у пациентов с СД-1 может свидетельствовать о развитии ДН; увеличение частоты гипертензии наблюдается по мере нарастания тяжести поражения почек, в основном на стадии протеинурии (ПУ). С другой стороны, развитие АГ само по себе выступает фактором, способствующим прогрессированию поражения почек. Имеются данные о том, что показатели артериального давления (АД) при СД-1 могут повышаться еще до развития явной ДН, на стадии микроальбуминурии (МАУ) и даже при нормальной экскреции альбумина с мочой [2, 8]. Недостаточная изученность и противоречивость данных о ранних изменениях АД и их взаимосвязи с состоянием почек у детей и подростков при СД-1 делают проблему актуальной на современном этапе.

В последние годы в патогенезе поражений сердечно-сосудистой системы доминирующее место отводят эндотелиальной дисфункции (ЭД) [10]. На протяжении ряда лет пристальное внимание исследователей обращено к изучению состояния эндотелиальных клеток сосудов не только как клеток-мишеней, страдающих при развитии различных заболеваний, но и как мощного эндокринного органа, способного продуцировать биологически активные вещества (БАВ).

Многими авторами нарушение свойств эндотелия рассматривается как основной механизм становления АГ, что было установлено для периферических, коронарных и почечных артерий [6, 10]. В развитии этого патологического состояния играет роль не только уменьшение высвобождения оксида азота сосудистой

стенкой, но также активная локальная секреция эндотелина-1 или нарушение его утилизации [5, 10].

Цель настоящего исследования — выявление маркеров повреждения сосудистой стенки и оценка показателей артериального давления по данным суточного мониторирования артериального давления (СМАД) на разных стадиях диабетической нефропатии у детей и подростков с сахарным диабетом типа 1.

## **Материал и методы**

Обследовано 79 больных с СД-1 (44 мальчика, 35 девочек), госпитализированных в эндокринологическое отделение МЛПУ «Детская больница № 1» г. Томска и наблюдавшихся в поликлиниках по месту жительства или в эндокринологическом диспансере, в возрасте от 10 до 18 лет (средний  $(15,9 \pm 2,17)$  года) с длительностью заболевания от 2 до 16 лет (средняя  $(7,1 \pm 3,8)$  года), не имеющих хронических заболеваний со стороны мочевыделительной и сердечно-сосудистой систем.

В зависимости от степени выраженности ДН больные были распределены на три группы: в 1-ю вошли дети и подростки с нормоальбуминурией (31 человек), 2-ю группу составили 32 пациента с МАУ, 3-ю — 16 человек с протеинурией (ПУ). Только 12 пациентов из 2-й группы и 7 из 3-й получали терапию ингибиторами ангиотензин-превращающего фермента (иАПФ) (энап, эналаприл) с нефропротективной целью 2,5—5 мг в сутки. Связано это с тем, что часть пациентов самостоятельно прекращали прием препаратов, назначенных врачом. Контрольная группа представлена здоровыми сверстниками (16 человек) — учащимися школ № 76, 90 г. Северска в возрасте от 11 до 18 лет (средний  $(14,6 \pm 0,78)$  года), сопоставимыми по полу, возрасту, месту проживания и не имеющими хронических заболеваний. Клинико-лабораторное обследование больных СД-1 включало анализ анамнестических данных, жалоб, оценку общего состояния пациентов, объективного статуса, определение гликемии, среднесуточного колебания гликемического профиля, показателей гликированного гемоглобина HbA<sub>1c</sub>, глюкозурического профиля, биохимического анализа крови, исследование микроальбуминурии, липидного спектра крови, а также СМАД и консультацию узких специалистов. Мониторинг АД осуществляли аускультативным методом на аппарате Shiller BR-102 plus (Швейцария). Измере-

ния проводили с 15-минутным интервалом днем и 30-минутным интервалом ночью [3, 6, 7]. Во время измерения никаких дополнительных инвазивных процедур не проводили, кроме введения инсулина. Пациентам, получавшим иАПФ, препараты отменяли не менее чем за 1 сут до проведения СМАД. Обследуемые вели дневник активности, что позволило анализировать показатели СМАД с учетом индивидуального времени отхода ко сну и пробуждения. Оценивали следующие показатели: среднее систолическое артериальное давление (САД) и диастолическое артериальное давление (ДАД) за сутки, день и ночь, максимальное САД и ДАД в течение дня и ночи, индекс времени АГ (процент измерений, превышающих 95-й перцентиль в зависимости от пола и роста), вариабельность АД (стандартное отклонение от средних показателей за сутки, день и ночь) и суточный индекс АД (процентное отношение разности среднего дневного и ночного АД к среднему дневному АД) [6, 7]. Уровень АД оценивался с учетом пола, возраста и перцентилей роста по стандартным таблицам. Артериальная гипертензия определялась как состояние, при котором уровень САД и (или) ДАД был равным или превышал 95-й перцентиль кривой распределения АД в популяции для соответствующего пола, возраста и роста. Стабильная АГ диагностировалась при индексе времени (ИВ) гипертензии более 50% в дневное и ночное время, лабильная АГ — при ИВ 25—49%. В зависимости от величины суточного индекса выделяли следующие группы больных: *dipper* — с нормальными колебаниями АД, имеющими двухфазный ритм с ночным снижением АД, составляющим 10—20% от дневных показателей; *non-dipper* — с недостаточным (менее 10%) снижением АД в ночное время; *over-dipper* — с повышенной степенью ночного снижения АД (более 20%); *night-peaker* — лица с ночной гипертонией, у которых показатели в ночное время превышали дневные и суточный индекс имел отрицательное значение. В настоящем исследовании лиц группы *night-peaker* не встречалось. Границы значений для вариабельности составили за день: САД < 15, ДАД < 14, за ночь: САД < 15, ДАД < 12.

Уровень ЭТ 1-21 определяли количественным иммуноферментным методом в сыворотке крови с помощью наборов фирмы Biomedica, кат. № BI-20052 на ап-

парате LabSystems Мультискан MS № 35200 7588. Нормальное значение медианы по данным, представленным в инструкции к реактиву, составляет 0,26 фмоль/мл.

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  $M$  и ошибка среднего  $m$ . Нормальность распределения устанавливали по критерию Шапиро—Уилки. При нормальном распределении достоверность различий вычисляли по  $t$ -критерию Стьюдента, в остальных случаях использовались непараметрические методы (Манна—Уитни, Колмогорова—Смирнова). Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез в данном исследовании принимался равным 0,05.

## Результаты

У большинства пациентов (54,2%) показатели углеводного обмена свидетельствовали о неудовлетворительной компенсации процесса (среднее значение HbA1c  $(8,94 \pm 1,52)\%$ ). Средняя длительность заболевания среди пациентов с декомпенсацией составила  $(7,42 \pm 3,26)$  года, причем у 23,1% менее 5 лет, у 50,0% — от 5 до 10 лет и у 26,9% давность заболевания составила более 10 лет. В состоянии компенсации СД находились 37,5% детей и подростков (средний уровень HbA1c  $(6,15 \pm 0,57)\%$ ). Длительность СД менее 5 лет у детей данной группы отмечалась у 50,0%, у 27,8% длительность изучаемой патологии составила от 5 до 10 лет и у 22,2% детей — более 10 лет. Больных с кетозом и кетоацидотической комой не было. Характеристика обследованных пациентов представлена в табл. 1.

Клинико-лабораторная характеристика пациентов с сахарным диабетом типа 1 и уровень эндотелина 1-21 в зависимости от выраженности диабетической нефропатии

Показатель	Контрольная группа	Группа пациентов с сахарным диабетом типа 1 в зависимости от стадии ДН		
		НАУ	МАУ	ПУ
Пол, мужской/женский	8/8	19/12	17/15	8/8
Возраст, лет	14,1 ± 2,6	12,9 ± 0,44	16,0 ± 0,37 <sup>#</sup>	17,4 ± 0,38 <sup>#</sup>
Длительность СД, годы	—	4,0 ± 0,45	7,2 ± 0,63 <sup>#</sup>	10,1 ± 1,23 <sup>#</sup>
HbA1c, %	—	6,5 ± 0,17	7,5 ± 0,29	9,3 ± 0,94 <sup>#</sup>
Офисное САД, мм рт. ст	—	112,1 ± 1,87	119,6 ± 1,9 <sup>#</sup>	124,3 ± 3,27 <sup>#</sup>
Офисное ДАД, мм рт. ст	—	68,8 ± 1,32	72,8 ± 1,7	77,9 ± 2,55 <sup>#</sup>
Эндотелин 1-21, фмоль/мл	0,526 ± 0,07	0,717 ± 0,08	0,876 ± 0,09	1,914 ± 0,45
Критический уровень значимости для эндотелина 1-21	$p_{1-2} = 0,178; p_{1-3} = 0,005^*;$ $p_{1-4} = 0,001^*$	$p_{2-3} = 0,022^*$ $p_{2-4} = 0,001^*$	$p_{3-4} = 0,023^*$	—

Примечание.  $p$  — статистические различия между группами; \* — достоверность ( $p < 0,05$ ) различий; <sup>#</sup> — достоверность ( $p < 0,05$ ) различий с контрольной и НАУ группами;  $p_{1-2}$  — контрольной и НАУ группами;  $p_{1-3}$  — контрольной и МАУ группами;  $p_{1-4}$  — контрольной и ПУ группами;  $p_{2-3}$  — НАУ и МАУ группами;  $p_{2-4}$  — НАУ и ПУ группами;  $p_{3-4}$  — МАУ и ПУ группами.

Сравнительная характеристика групп продемонстрировала, что показатели углеводного обмена, длительности заболевания, офисного САД и ДАД у пациентов с прогрессированием ДН были достоверно выше (табл. 1).

При обследовании некоторые пациенты предъявляли жалобы на частые приступы сердцебиения (14 человек), периодические головные боли (11 человек), повышение артериального давления (6 человек). АГ, по данным разовых регистраций АД была зафиксирована у 3 пациентов 2-й группы и 5 пациентов 3-й группы.

По данным СМАД АГ диагностирована чаще, чем при измерении АД по общепринятому методу С.Н. Короткова. При комплексной оценке результатов СМАД признаки стабильной АГ выявлены у 25,5% больных СД-1, лабильной у 34,1%, что согласуется с данными литературы [2]. Количество детей со стабильной АГ увеличивалось по мере прогрессирования ДН. Признаки стабильной АГ у пациентов 1-й группы не обнаружены, у 34,8% выявлены во 2-й группе и у 50,0% — в 3-й группе. Признаки лабильной АГ обнаружены у 11,7% у больных СД-1 с НАУ, у 50,0% с МАУ и у 37,5% с ПУ. Обращает на себя внимание то, что признаки лабильной АГ появляются при отсутствии поражения почек, и число таких детей увеличивалось на

стадии МАУ, что, возможно, связано с развитием при СД-1 дисрегуляции вегетативной нервной системы и как следствие кардиальной автономной нейропатии.

Анализ результатов СМАД с различной степенью ДН показал, что больные с МАУ и ПУ имеют более высокие среднесуточные, дневные и ночные показатели САД и ДАД по сравнению с контрольной группой и пациентами с нормальной экскрецией белка с мочой. Показатели максимального САД днем и ночью и ДАД ночью у пациентов с МАУ и ПУ данные показатели достоверно отличались от таковых в контрольной группе и у пациентов без поражения почек. Количество измерений, при которых АД было выше нормативных показателей (индекс времени АГ), у больных с СД-1 по мере прогрессирования поражения почек имело статистически значимые межгрупповые различия при анализе САД и ДАД за сутки, день и ночь (табл. 2).

Средние показатели вариабельности АД у обследованных пациентов находились в пределах нормы и не различались у больных СД-1 на разных стадиях ДН и в контрольной группе. Количество больных с превышающими норму индивидуальными значениями

Таблица 2

Результаты СМАД у детей и подростков, больных СД-1, в зависимости от выраженности диабетической нефропатии

Параметр	Период	Группа			
		Контроль	1-я	2-я	3-я
Среднее САД, мм рт. ст.	Сутки	105,40 ± 2,41	110,70 ± 1,42	117,00 ± 1,50**	124,40 ± 2,95***
	День	108,90 ± 2,37	113,50 ± 1,28	119,80 ± 1,50**	128,40 ± 3,20***
	Ночь	97,30 ± 2,55	102,90 ± 1,56	109,70 ± 1,40**	114,00 ± 2,91**
Среднее ДАД, мм рт. ст.	Сутки	62,10 ± 1,59	63,90 ± 1,07	69,10 ± 1,00**	75,70 ± 2,46***
	День	65,60 ± 1,59	67,20 ± 1,17	71,60 ± 1,00**	77,40 ± 2,59***
	Ночь	53,80 ± 1,71	56,90 ± 1,26	61,50 ± 1,20**	69,70 ± 2,22***
Максимальное САД, мм рт. ст.	День	139,30 ± 4,56	143,80 ± 3,06	157,40 ± 3,70**	160,10 ± 5,93**

	Ночь	111,80 ± 3,55	123,30 ± 2,68*	130,30 ± 1,90**	135,60 ± 3,74**
Максимальное ДАД, мм рт. ст.	День	101,00 ± 5,57	103,50 ± 3,59	107,00 ± 3,80	109,30 ± 4,55
	Ночь	67,80 ± 2,43	77,80 ± 3,79	79,00 ± 1,70*	89,30 ± 3,98***
Индекс времени гипертензии САД, %	Сутки	3,00 ± 1,46	8,80 ± 1,34*	20,90 ± 2,27**	38,90 ± 8,12***
	День	2,90 ± 1,29	8,00 ± 1,49*	18,40 ± 2,60**	38,30 ± 8,33***
	Ночь	3,60 ± 2,34	10,30 ± 2,18*	31,20 ± 2,91**	39,40 ± 9,58**
Индекс времени гипертензии ДАД, %	Сутки	4,00 ± 1,16	8,40 ± 1,26*	17,90 ± 2,21**	41,00 ± 6,97***
	День	4,90 ± 1,42	7,10 ± 0,93	13,70 ± 2,18**	33,10 ± 7,28***
	Ночь	1,80 ± 0,86	13,50 ± 2,91*	31,50 ± 4,68**	60,40 ± 7,84***
Вариабельность САД, мм рт. ст.	День	11,80 ± 1,06	13,40 ± 0,67	14,20 ± 0,81	13,30 ± 0,94
	Ночь	8,80 ± 0,75	10,00 ± 0,41	10,50 ± 0,65	10,00 ± 0,69
Вариабельность САД, мм рт. ст.	День	12,20 ± 1,43	12,60 ± 0,53	13,10 ± 0,84	13,80 ± 1,19
	Ночь	6,90 ± 0,59	9,60 ± 0,96	9,20 ± 0,50	9,10 ± 0,97
Суточный индекс, %	САД	10,80 ± 1,71	9,40 ± 1,15	8,40 ± 0,80	10,90 ± 1,54
	ДАД	18,10 ± 2,07	15,30 ± 1,59	14,00 ± 1,40	9,70 ± 0,97**

Примечание. Достоверность различий показателей: \* — с контрольной группой ( $p < 0,05$ ), \*\* — с 1-й и контрольной группами ( $p < 0,05$ ), \*\*\* — с контрольной, 1-й и 2-й группами ( $p < 0,05$ ).

вариабельности САД и ДАД возрастало в группах детей с микроальбуминурией и протеинурией. Увеличенные индивидуальные значения вариабельности САД зафиксированы у 17,6% в группе с НАУ, у 39,1% в группе с МАУ и у 42,9% в группе с ПУ, ДАД — у 11,8; 34,8 и 42,9% пациентов соответственно.

Из 79 обследованных суточный профиль типа *dipper* наблюдался только в 25,5% случаев. Пациентов с профилем АД по типу *night-peaker* не было. С прогрессированием ДН больных, не имеющих адекватного снижения АД ночью, т.е. относящихся к типу *non-dipper*, было значительно больше: 47,1% детей и подростков 1-й группы, 72,7% — 2-й группы и 75,0% — 3-й группы не имели адекватного снижения артериального давления ночью. Средняя разность между ночным и дневным ДАД имела тенденцию к снижению с прогрессированием ДН по сравнению с контрольной группой (табл. 2).

С учетом отсутствия нормативных показателей эндотелина 1-21 среди здоровых детей и подростков проведено ранжирование данного показателя в зависимости от перцентильных рядов. Среди контрольной группы 25-му и 75-му перцентилем соответствовали следующие показатели эндотелина 1-21 — 0,205 и 0,802 фмоль/мл соответственно. Согласно полученным результатам повышенным уровнем эндотелина 1-21 считали, если данный показатель превышал 75-й перцентиль (более 0,802 фмоль/мл).

Одним из наиболее грозных осложнений СД-1 является диабетическая нефропатия. Микроальбуминурия, как начальная стадия, развивается в среднем

через 5 лет от дебюта заболевания. Проанализирована взаимосвязь уровня ЭТ 1-21 с диабетическим поражением почек в зависимости от уровня альбуминурии.

Анализ показателя эндотелина 1-21 в сыворотке крови больных СД-1 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 СД-1, не имеющих ДН, и при наличии ДН на стадии МАУ. Более высокий уровень ЭТ 1-21 свидетельствует о прогрессировании эндотелиальной дисфункции у больных СД-1 по мере формирования ДН с преобладанием процессов вазоконстрикции. Уровень ЭТ 1-21 достоверно различался у пациентов с микроальбуминурией по сравнению с пациентами, имеющими нормальную экскрецию альбумина с мочой, и контрольной группой (см. табл. 1).

Для оценки значимости повышенного уровня ЭТ 1-21 в развитии начальных проявлений нарушений суточного ритма АД проведено сравнение показателей СМАД в зависимости от содержания ЭТ 1-21. Отмечается общая тенденция к увеличению среднего и максимального индекса времени гипертензии САД и ДАД за сутки, в течение дня и ночи. Достоверные различия получены в отношении ночных показателей ДАД, таких как максимальное ДАД в ночное время и индекса времени гипертензии ДАД (табл. 3).

Таблица 3

Результаты СМАД у детей и подростков, больных сахарным диабетом типа 1, в зависимости от уровня эндотелина 1-21

Показатель	Период	Уровень эндотелина 1-21	Достигнутый уровень
------------	--------	-------------------------	---------------------

		Нормальный (44 человека)	Повышенный (27 человек)	значимости <i>p</i>
Среднее САД, мм рт. ст.	Сутки	114,3 ± 1,92	117,2 ± 1,85	Н/д
	День	117,1 ± 1,81	120,2 ± 2,11	Н/д
	Ночь	106,3 ± 2,06	108,2 ± 1,48	Н/д
Среднее ДАД, мм рт. ст.	Сутки	66,9 ± 1,40	69,4 ± 1,65	Н/д
	День	69,7 ± 1,30	71,4 ± 1,64	Н/д
	Ночь	59,1 ± 1,44	62,6 ± 1,83	Н/д
Максимальное САД, мм рт. ст.	День	147,8 ± 3,31	156,6 ± 4,50	Н/д
	Ночь	124,8 ± 2,42	131,7 ± 2,37	Н/д
Максимальное ДАД, мм рт. ст.	День	102,4 ± 3,07	105,7 ± 4,17	Н/д
	Ночь	76,5 ± 2,30	83,3 ± 2,96	0,0333
Индекс времени гипертензии САД, %	Сутки	17,2 ± 3,76	21,5 ± 3,89	Н/д
	День	15,2 ± 3,45	20,0 ± 4,38	Н/д
	Ночь	23,1 ± 4,76	25,9 ± 3,90	Н/д
Индекс времени гипертензии ДАД, %	Сутки	14,6 ± 3,13	21,6 ± 4,21	Н/д
	День	11,8 ± 2,71	16,5 ± 4,02	Н/д
	Ночь	22,5 ± 4,60	36,7 ± 6,29	0,0491

Примечание. Н/д — не достоверно.

## Обсуждение

Известно, что причиной АГ при СД-1 является активация РААС. Большинство исследователей отмечают, что появление АГ у пациентов с СД-1 свидетельствует о развитии ДН; увеличение частоты АГ наблюдается по мере нарастания тяжести поражения почек [2]. Полученные результаты подтверждают роль патологии почек при СД-1 у детей и подростков в развитии и прогрессировании АГ, о чем свидетельствует достоверное превышение среднесуточных показателей АД во 2-й и 3-й группах по сравнению с контрольной и 1-й группами.

К тому же полученные данные свидетельствуют о том, что показатели СМАД у значительного количества больных СД-1, не имеющих ПУ, отличаются от нормальных и взаимосвязаны с наличием МАУ и, возможно, вегетативной дисфункции. Полученные результаты и данные литературы свидетельствуют, что АГ, диагностированная по критериям СМАД, встречается значительно чаще у пациентов с МАУ, чем у больных с НАУ [2]. АГ как важный фактор риска поражения почек присутствует на ранних стадиях ДН, что согласуется с результатами других исследований. Установлено, что показатели СМАД при СД-1 связаны с экскрецией альбумина с мочой даже в тех случаях, когда последняя находится еще в рамках нормального диапазона [8, 9]. Увеличение экскреции альбумина с мочой и развитие МАУ сопровождаются отрицательной динамикой показателей СМАД. С учетом полученных данных показатели СМАД могут рас-

сматриваться как возможные предикторы развития и прогрессирования ДН.

Важнейшим показателем, который можно оценить только с помощью СМАД, является суточный профиль АД. Известно, что тип non-dippers чаще встречается при эссенциальной АГ, но в наибольшей степени он характерен для симптоматических гипертензий, в частности почечных. Существуют данные, что тип non-dippers выступает фактором прогрессирования нефропатий, а также фактором риска развития АГ [2, 4, 11].

Таким образом, метод СМАД позволяет своевременно определять лабильные формы АГ у больных с СД-1, особенно при начальных стадиях поражения почек. СМАД целесообразно включать в алгоритм обследования детей и подростков, больных СД-1, с начинающейся нефропатией для максимально раннего выявления АГ и предотвращения прогрессирования сосудистых осложнений.

Полученные данные демонстрируют, что повышенный уровень ЭТ 1-21 имел место у больных уже на ранних стадиях ДН, степень повышения носила умеренный характер и увеличивалась по мере прогрессирования диабетической нефропатии. ЭТ 1-21 как маркер ДЭ ассоциирован с таким показателем, как альбуминурия. Аналогичные результаты получены в работах зарубежных и российских авторов [5, 10]. Таким образом, эндотелиальная дисфункция играет важную роль при развитии начальных стадий диабетической нефропатии и совместно с артериальной гипертензией участвует в течении и прогрессировании данного осложнения.

## Выводы

1. У детей и подростков с сахарным диабетом типа 1, по данным суточного мониторирования артериального давления, признаки лабильной артериальной гипертензии встречаются в 34,1% случаев, стабильной — в 25,5%. Частота выявления стабильных форм АГ зависит от выраженности диабетической нефропатии. Суточный ритм артериального давления у больных СД-1 характеризуется низкой степенью ночного снижения: 47,1% больных с нормальной экскрецией альбумина с мочой, 72,7% больных с микроальбуминурией и 75,0% больных с протеинурией не имеют адекватного снижения АД ночью. Тип non-dippers является фактором риска развития артериальной гипертензии, а также фактором прогрессирования диабетической нефропатии.

2. Исследование показало, что имеется связь между развитием и прогрессированием диабетической нефропатии и повышенным уровнем эндотелина 1-21 уже на стадии микроальбуминурии с достоверным повышением на стадии протеинурии.

3. Выявлена взаимосвязь между уровнем эндотелина 1-21 и показателями диастолического артериального давления преимущественно в ночное время, что указывает на роль эндотелиальной дисфункции в развитии не только диабетической нефропатии, которая сама по себе выступает причиной повышения АД, но и в развитии начальных изменений в суточном профиле артериального давления.

## Литература

1. Алимова И.Л., Козлова Л.В. Роль кардиальной автоном-

ной нейропатии в нарушении циркадного профиля АД при сахарном диабете 1-го типа у детей // Сиб. мед. журн. 2005. № 3. С. 75.

2. Бондарь И.А., Климонтов В.В., Рогова И.П., Надеев А.П. Почка при сахарном диабете: патоморфология, патогенез, ранняя диагностика, лечение. Новосибирск: Изд-во НГТУ, 2008. 272 с.

3. Панфилова В.Н., Таранушенко Т.Е., Голубенко Н.К. и др. Вазоконстрикторный пептид эндотелин-1 у детей и подростков с сахарным диабетом 1-го типа // Проблемы эндокринологии. 2008. Т. 54, № 5. С. 12—16.

4. Ледаев М.Я., Сафанеева Т.А., Жуков Б.И. Значение суточного мониторирования артериального давления у детей в ранней диагностике артериальной гипертензии // Актуал. вопр. педиатрии, перинатологии и репродуктологии. 2006. № 3. С. 178—182.

5. Мутафьян О.А., Маларова М.Ш. Обменные и эндокринные кардиомиопатии у детей и подростков // Рос. сем. врач. 2003. Т. 7, № 1. С. 37—41.

6. Плотникова И.В., Трушкина И.В., Филиппов Г.П. и др. Артериальная гипертензия у детей и подростков: Учебное пособие. Томск: STT, 2006. 134 с.

7. Профилактика, диагностика и лечение артериальной гипертензии. Российские рекомендации (второй пересмотр) // Профилактика заболеваний и укрепления здоровья. 2005. № 6. С. 7—21.

8. Gallego H.H., Gilbey A.J., Grant M.T. et al. Early changes in 24-hour ambulatory blood pressure are associated with high normal albumin excretion rate in children with type 1 diabetes mellitus // J. Pediatr. Endocrinol. Metab. 2005. Sep. № 18 (9). P. 879—885.

9. Pietrzak I., Szadkowska A., Czerniawska E. et al. Prehypertension risk factors in children and adolescents with type 1 diabetes // Przegl Lek. 2006. V. 63. Suppl 3. P. 111—114.

10. Szadkowska A., Pietrzak I., Mianowska B. et al. Prehypertension in type 1 diabetic children and adolescents // Endocrinol. Diabetol. Chor. Przemiany Materii Wieku Rozw. 2006. Vol. 12(4). P. 286—291.

11. Shestakova M.V., Jarek-Martynowa I.R., Ivanishina N.S. et al. Role of endothelial dysfunction in the development of cardiorenal syndrome in patients with type 1 diabetes mellitus // Diabetes Res Clin. Pract. 2005. Jun. № 68 (11). P. 65—72.

Поступила в редакцию 11.11.2009 г.

Утверждена к печати 22.12.2009 г.

## Сведения об авторах

**А.В. Энерт** — ординатор кафедры эндокринологии и диабетологии СибГМУ (г. Томск).

**С.Н. Иванов** — д-р мед. наук, профессор, ведущий научный сотрудник лаборатории врожденных пороков сердца центра детской кардиохирургии и хирургии новорожденных детей НИИ патологии кровообращения им. акад. Е.Н. Мешалкина (г. Новосибирск).

**Ю.Г. Самойлова** — канд. мед. наук, доцент кафедры эндокринологии и диабетологии СибГМУ (г. Томск).

## Для корреспонденции

**Энерт Анастасия Витальевна**, тел.: (382-2) 53-01-27, 8-905-990-62-98, e-mail: anastasiya\_ener@mail.ru