

вует, очевидно, о наличии у них диабетической макроангиопатии сосудов системы легочной артерии. Морфологическое подтверждение этого предположения представили А. С. Ефимов и соавт. [3].

Полученные нами данные полностью согласуются с результатами Н. К. Фуркало и соавт. [5] и Ю. Ф. Некласова и соавт. [4], которые сравнили данные, полученные, как и нами, расчетным способом с помощью неинвазивных методов исследования, с показателями, полученными при коронарографии и зондировании правых полостей сердца, и не получили статистически значимых различий.

Таким образом, широкое внедрение неинвазивных методов исследования субэндокардиального кровотока и определения давления в системе легочной артерии у больных СД открывает пути для ранней диагностики и лечения микроангиопатий сосудов сердца и сосудов системы легочной артерии, что является одновременно и профилактикой макроангиопатий коронарных артерий — ишемической болезни сердца и крупных сосудов системы легочной артерии. Это улучшает качество жизни больных СД, предотвращает такие серьезные осложнения, как инфаркт миокарда, тромбоз легочной артерии и ее ветвей, ампутацию нижних конечностей, слепоту и др.

Выводы

1. Раннее выявление нарушений субэндокардиального кровотока (диабетических микроангиопатий) возможно расчетным способом с помощью записи ЭКГ, ФКГ, левожелудочковой кардиограммы (апекскардиограммы) и осциллограммы.

2. Раннее выявление диабетических микроангиопатий сосудов системы легочной артерии возможно расчетным неинвазивным способом с помощью записи ЭКГ, ФКГ, яремной флебограммы, правожелудочковой кардиограммы.

3. Раннее выявление диабетических микроангиопатий сосудов сердца и сосудов системы легочной артерии открывает пути своевременного лечения и профилактики диабетических ангиопатий, что улучшает качество жизни больных СД.

ЛИТЕРАТУРА

1. Балаболкин М. И. Диабетология. — М., 2000.
2. Душанин С. А. // Тер. арх. — 1980. — № 2. — С. 121—125.
3. Ефимов А. С., Шербак А. В. // Лікарська справа. — 1994. — № 3—4. — С. 14—24.
4. Некласов Ю. Ф., Филипенко А. В. Хронические бронхиты и легочное сердце. — Л., 1983. — С. 131—132.
5. Фуркало Н. К., Хоменко В. М. // Кардиология. — 1982. — № 1. — С. 5—7.
6. Burstein J. // Am. J. Physiol. — 1923. — Vol. 65, N 1. — P. 158—161.

Поступила 22.01.04

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2005

УДК 616.61-02:616.379-008.64]-053.2-092

Е. И. Кондратьева¹, В. П. Пузырев², Г. А. Суханова¹, Е. Б. Кравец¹, Л. В. Спирина¹,
Т. В. Косянцева², Н. В. Тарасенко², Т. В. Ваганова¹

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ И БИОХИМИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ ФОРМИРОВАНИЯ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ НЕФРОПАТИИ У ДЕТЕЙ*

Сибирский медицинский университет¹, НИИ медицинской генетики ТНЦ СО РАМН², Томск

Механизмы развития микроангиопатий при сахарном диабете типа 1 (СД1) сложны и активно изучаются. Новые данные о патогенезе СД1 позволяют наметить реальные пути исследования, направленные на профилактику осложнений данного заболевания. Цель работы заключалась в изучении вклада полиморфных вариантов VNTR-полиморфизма гена эндотелиальной NO-синтазы (NOS3) и I/D-полиморфизма ангиотензинпревращающего фермента (ACE), состояния систем протеолиза и нарушений липидного обмена в развитие диабетической нефропатии (ДН). Обследовано 197 детей, больных СД1, за 1996—2002 гг. (средний возраст 13,1 ± 0,3 года). Контрольную группу составили 32 практически здоровых ребенка, средний возраст 12,8 ± 0,1 года. ДН имела место у 44 детей (19 мальчиков и 25 девочек). Установлено, что аллель А эндотелиальной NO-синтазы реже встречается у больных СД с нефропатией ($p < 0,05$) и является фактором, достоверно, хотя и незначительно, уменьшающим риск ($RR = 0,13$) развития последней. Анализ на ассоциацию с патологией с помощью теста на неравновесие (Transmission/Disequilibrium Test) показал ассоциацию аллеля В гена NOS3 ($TDT = 4,5$, $p = 0,034$) и аллеля D гена ACE ($TDT = 3,6$, $p < 0,05$) с ДН. Активность калликреина плазмы крови повышена на ранних стадиях развития нефропатии (гиперфункции). Увеличение активности ангиотензинпревращающего фермента (при нефропатии $57,0 \pm 2,9$ мкмоль/мин · л против $38,1 \pm 2,8$ мкмоль/мин · л у больных без нефропатии) при существенном угнетении α_1 -протеиназного ингибитора (при нефропатии в стадии протеинурии $21,1 \pm 1,2$ ИЕ/мл против $27,6 \pm 1,6$ ИЕ/мл без нефропатии) вносит вклад в развитие нефропатии на стадиях микроальбуминурии и протеинурии. Показано, что одним из механизмов формирования ДН при СД1 может быть наличие гиперлипидемии, которая проявляется повышением уровня ХС, ТГ, ХС ЛПНП и снижением ХС ЛПВП.

Ключевые слова: сахарный диабет типа 1, диабетическая нефропатия, гены NOS3 и ACE, калликреин, ангиотензинпревращающий фермент, α_1 -протеиназный ингибитор, α_2 -макрглобулин, липиды

The mechanisms responsible for the development of microangiopathies in type diabetes mellitus (DM1) are complex and under extensive study. Fresh data on the pathogenesis of DM1 make it possible to direct actual ways to the studies aimed at preventing the complications of this disease. The purpose of this study was to examine the contribution of the polymorphic types of the VNTR polymorphism of endothelial NO-synthase gene (NOS3) and the I/D polymorphism of angiotensin-converting enzyme (ACE), the status of the proteolytic systems and lipid metabolic disturbances to the development of diabetic neuropathy (DN). A total of 197 children

*Работа выполнена при финансовой поддержке гранта РФФИ № 00-06-00-162а.

who had DM1 in 1996–2002 were examined. Their mean age was 13.1 ± 0.3 years. A control group comprised 32 apparently healthy children whose mean age was 12.8 ± 0.1 years. DN was present in 44 children (19 boys and 25 girls). It has been established that allele A of endothelial NO-synthase is less common in diabetic patients with nephropathy ($p < 0.05$) and that it is a factor that reduces, while insignificantly, the risk for nephropathy ($RR = 0.13$). Analyzing the association with pathology by using the transmission/disequilibrium test has indicated the association of allele B of the gene NOS3 ($TDT = 4.5$, $p = 0.034$) and allele D of the gene ACE ($TDT = 3.6$, $p < 0.05$) with DN. The activity of plasma kallikrein was increased at the early stages of nephropathy (hyperfunction). The higher activity of angiotensin-converting enzyme ($57.0 \pm 2.9 \mu\text{mol/min} \cdot \text{l}$ in the patients with nephropathy versus $38.1 \pm 2.8 \mu\text{mol/min} \cdot \text{l}$ in those without this disease) and the substantial suppression of α_1 -proteinase inhibitor ($21.1 \pm 1.2 \text{ IU/ml}$ in nephropathy at the stage of proteinuria versus $27.6 \pm 1.6 \text{ IU/ml}$ without nephropathy) make a contribution to the development of nephropathy at the stages of microalbuminuria and proteinuria. Hyperlipidemia that manifests itself by the increased levels of cholesterol, triglycerides, and low-density lipoprotein cholesterol and by the decreased levels of high-density lipoprotein cholesterol is one of the mechanisms responsible for the development of DN in DM1.

Key words: type 1 diabetes mellitus, diabetic neuropathy, NOS3 and ACE genes, kallikrein, angiotensin-converting enzyme, α_1 -proteinase inhibitor, α_2 -macroglobulin, lipids

Проблема профилактики сахарного диабета типа 1 (СД1), его сосудистых осложнений связана с изучением процессов, которые происходят в организме задолго до возникновения клинических признаков заболевания. В детском возрасте "дебютируют" диабетические ретино- и нефропатия (ДН), которые определяют в дальнейшем инвалидизацию больных и большую социальную значимость заболевания. В разных странах ДН в детском и подростковом возрасте регистрируется в 5–33% случаев [6, 9, 14]. Механизмы развития микроангиопатий при СД1 сложны и активно изучаются [1, 4]. Новые данные о роли генетических факторов в формировании ДН позволят наметить реальные пути исследования, направленные на профилактику осложнений данного заболевания.

Цель работы заключалась в изучении вклада полиморфных вариантов генов NOS3 и ACE, состояния систем протеолиза и нарушений липидного обмена в развитие ДН.

Материалы и методы

Обследовано 197 детей, больных СД1 (средний возраст $13,1 \pm 0,3$ года; мальчиков — 100, девочек — 97), находившихся на стационарном лечении в детской больнице № 1 Томска (главный врач В. А. Карташов), обратившихся для консультации в генетическую клинику (главный врач — проф. Л. П. Назаренко) НИИ медицинской генетики ТНЦ СО РАМН в 1996–2002 гг. В генетической клинике НИИ медицинской генетики РАМН проведено клинко-генеалогическое и молекулярно-генетическое обследование родственников пробанда из 163 семей.

Диагностику ДН осуществляли по классификации С. Mogensen [4] в модификации, принятой в Российской Федерации [5]. Стадию микроальбуминурии диагностировали при содержании альбумина в моче 30–300 мг/сут, стадию протеинурии выявляли при уровне белка в моче более 300 мг/сут. В группу детей без осложнений СД1 не вошли дети с впервые выявленным диабетом. Контрольную группу составили 32 практически здоровых ребенка, средний возраст $12,8 \pm 0,1$ года.

Выделение тотальной ДНК проводили с помощью неэнзиматического метода с некоторыми модификациями [16]. Для генотипирования I/D-полиморфизма гена ACE и VNTR-полиморфизма гена NOS3 разделение продуктов амплификации проводили путем электрофореза в 2% агарозном ге-

ле с последующей визуализацией в ультрафиолетовом свете. Применяли следующую номенклатуру аллелей: для гена ACE — аллель I (490 п. н.) — наличие (инсерция) Alu-повтора, аллель D (190 п. н.) — его отсутствие; для VNTR-полиморфизма аллель A соответствовал длине 393 п. н., аллель B — 420 п. н. В работе использовали реактивы, произведенные фирмами "Sigma" (США), "Медиген" (Новосибирск), "Сибэнзим" (Новосибирск).

Активность калликреина (КК) и его предшественника калликреиногена (ККГ) плазмы крови оценивали по скорости гидролиза N- α -бензоил-L-аргининэтилового эфира ("Reanal", Венгрия), выражали в миллиединицах (МЕ/мл) [11]. Для определения активности α_1 -протеиназного ингибитора (α_1 -ПИ) и α_2 -макроглобулина (α_2 -МГ) плазмы крови использовали метод В. Ф. Нартиковой и Т. С. Пасхиной [10]. Активность ингибиторов выражали в ингибиторных единицах (ИЕ/мл). Активность ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) сыворотки крови изучали по кинетике гидролиза фуроил-акилолфенилаланилглицилглицина (FAPGG, "Sigma", США) в мкмоль/мин · л [3]. Содержание белка в моче определяли иммунотурбидиметрическим методом с помощью наборов фирмы RANDOX (Великобритания).

Исследовали содержание общего холестерина (ХС), холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП) и триглицеридов (ТГ) в сыворотке крови с помощью наборов фирмы "Bioscop" (Франция). Определение изучаемых показателей проводили на биохимическом автоанализаторе FP-900 ("Labsystems", Финляндия). Содержание ХС липопротеинов очень низкой плотности (ХС ЛПОНП), ХС липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП), холестерин коэфффициент атерогенности (ИА) вычисляли по общепринятой методике [7].

Статистический анализ проводили с применением программ STATISTICA 5.0, Microsoft Excel-97. Тестирование распределения генотипов на равновесие Харди–Вайнберга проводили с помощью точного теста Фишера, сравнение распределения генотипов и частот аллелей — с помощью критерия χ^2 с поправкой Йетса на непрерывность [12]. Для оценки ассоциаций полиморфных вариантов генов с патологическим фенотипом рассчитывали относительный риск (RR) по формуле

$$RR = ad/bc,$$

Таблица 1

Распределение генотипов и частот аллелей VNTR-полиморфизма гена эндотелиальной синтазы оксида азота (NOS3) у больных СД1 в зависимости от наличия нефропатии

Больные СД1	Генотипы, абс. число			Аллели, %		χ^2/p	RR
	AA	AB	BB	A	B		
С нефропатией ($n = 21$), возраст $15,48 \pm 0,61$ года*	0	1	20	2,38	97,62	4,189/0,041	0,13
Без нефропатии ($n = 89$), возраст $12,54 \pm 0,31$ года	5	18	66	15,73	84,24		

Примечание. * — $p > 0,05$ в группах сравнения.

где a — частота анализируемого аллеля у больных; b — частота анализируемого аллеля в контрольной выборке; c и d — суммарная частота остальных аллелей у больных и в контроле соответственно [18]. $RR = 1$ рассматривали как отсутствие ассоциации, $RR > 1$ — как положительную ассоциацию ("фактор риска") и $RR < 1$ — как отрицательную ассоциацию аллеля с заболеванием. Для поиска ассоциации патологии с генетическими маркерами использовали тест на неравновесие по сцеплению — Transmission/Disequilibrium Test (TDT) [13]: $TDT = (b - c)/(b + c)$, где b и c — наследуемые аллели от гетерозиготных родителей.

Результаты и их обсуждение

По данным Регистра больных СД1 Томской области, в структуре осложнений нефропатия наблюдается у 12,8%, ретинопатия — 23,2% и нейроангиопатия нижних конечностей — у 19,9% детей. Из 197 детей, находившихся под наблюдением, ДН имела место у 44 (19 мальчиков и 25 девочек). Стадия микроальбуминурии была диагностирована у 20 больных, стадия протеинурии — у 24. Среди больных с ДН преобладали девочки (57%), подростки (средний возраст составил $16,7 \pm 1,3$ года против $13,2 \pm 1,8$ года в группе без нефропатии),

дети с декомпенсированным СД (Hb A_{1c} $14,9 \pm 0,7\%$) и из сельской местности.

Анализ родословных выявил, что у детей с ДН чаще наблюдалась отягощенная наследственность по СД1 (27,6%; $p = 0,409$) и СД типа 2 (СД2) (58,6%; $p = 0,01$), чем у детей без нефропатии (14 и 19,1% соответственно). Высокий риск развития ДН был выявлен у детей с отягощенной наследственностью по СД2 ($RR = 4,798$; $p = 0,0002$), более значимый для лиц женского пола ($RR = 6,049$; $p = 0,002$). Зависимости развития ДН от семейных случаев сердечно-сосудистых заболеваний не выявлено.

Распределение генотипов и частот аллелей VNTR-полиморфизма гена NOS3 у больных СД1 в зависимости от наличия нефропатии представлено в табл. 1. У больных с ДН по сравнению с детьми без данного осложнения выявлено преобладание аллеля В (97,62% против 84,24%) над аллелем А (2,38% против 15,73%) гена NOS3. Генотип ВВ наблюдался у 20 (95,2%) детей с нефропатией и у 66 (74,1%) детей без нее. Не обнаружено ДН у больных с генотипом АА, у гетерозигот АВ она встречалась редко (1 пациент с нефропатией против 18 больных без нефропатии).

Таким образом, аллель А эндотелиальной NO-синтазы реже встречается у больных СД с нефро-

Таблица 2

Активность КК, ККГ, АПФ, α_1 -ПИ и α_2 -МГ у больных СД1 ($\bar{X} \pm m$)

Показатель	Контроль ($n = 32$)	Без осложнений ($n = 51$)	Нефропатия	
			стадия микроальбуминурии ($n = 7$)	стадия протеинурии ($n = 17$)
КК, МЕ/мл	$60,0 \pm 11,0$	$105,2 \pm 8,5$ $p_1 < 0,05$	$87,5 \pm 15,7$ $p_1 > 0,05$ $p_2 > 0,05$	$80,8 \pm 5,7$ $p_1 < 0,05$ $p_2 < 0,05$
ККГ, МЕ/мл	$373,2 \pm 22,6$	$253,5 \pm 17,7$ $p_1 < 0,05$	$228,2 \pm 28,8$ $p_1 < 0,05$ $p_1 > 0,05$	$237,9 \pm 25,5$ $p_1 < 0,05$ $p_1 > 0,05$
АПФ, мкмоль/мин · л	$33,2 \pm 3,5$	$38,1 \pm 2,8$ $p_1 > 0,05$	$51,3 \pm 3,4$ $p_1 < 0,05$ $p_2 < 0,05$	$57,0 \pm 2,9$ $p_1 < 0,05$ $p_2 < 0,05$
α_1 -ПИ, ИЕ/мл	$29,5 \pm 2,1$	$27,6 \pm 1,6$ $p_1 > 0,05$	$22,8 \pm 2,2$ $p_1 < 0,05$ $p_2 > 0,05$	$21,1 \pm 1,2$ $p_1 < 0,05$ $p_2 < 0,05$
α_2 -МГ, ИЕ/мл	$5,1 \pm 1,1$	$5,8 \pm 0,4$ $p_1 > 0,05$ $p_2 > 0,05$	$4,5 \pm 0,4$ $p_1 > 0,05$ $p_2 > 0,05$	$4,3 \pm 0,3$ $p_1 > 0,05$ $p_2 < 0,05$

Примечание. p_1 — достоверность различий показателей с контролем; p_2 — достоверность различий показателей с группой больных без осложнений.

патией ($p < 0,05$) и является фактором, достоверно, хотя и незначительно, уменьшающим риск ($RR = 0,13$) развития последней (см. табл. 1). Наличие ассоциации между микросателлитом NOS3 4a/4b и развитием ДН свидетельствует о вкладе VNTR-полиморфизма гена NOS3 в регуляцию выработки оксида азота, играющего важную роль в патогенезе данного осложнения диабета.

Анализ взаимосвязи изучаемых полиморфизмов с патологией с помощью теста на неравновесие по сцеплению (Transmission/Disequilibrium Test) показал также ассоциацию/сцепление аллеля В с ДН ($TDT = 4,5$; $p = 0,034$). Таким образом, на семейном материале нами была подтверждена роль аллеля В в развитии ДН. Не обнаружено ассоциации ДН с I/D-полиморфизмом гена ACE у больных СД1 с помощью расчета критерия RR. Однако известные исследования [8, 15, 17], показавшие роль аллеля D в развитии ДН, основывающиеся на различии частот аллелей и генотипов полиморфных локусов в группах сравнений, впервые подтверждены нами с помощью теста на неравновесие по сцеплению ($TDT = 3,6$; $p < 0,05$).

При сосудистой патологии большое значение уделяется состоянию калликреин-кининовой (ККС) и ренин-ангиотензиновой (РАС) систем. Обе системы связаны между собой посредством КК и АПФ, которые оказывают противоположное действие на гемодинамику. В общей группе больных СД1, включающей в себя 106 детей, наблюдалась активация кининогенеза, о чем свидетельствовало повышение активности КК в 1,6 раза и снижение активности ККГ на 30% (табл. 2). С увеличением длительности заболевания, осложненного развитием нефропатии, до 10 лет активность КК и ККГ сыворотки крови детей снижалась. Достоверно значимое снижение активности КК было зарегистрировано в группе детей с ДН в стадии протеинурии. На основании полученных данных можно сделать заключение о том, что на ранних стадиях СД1 у детей (группа без осложнений) происходит активация ККС, сопровождающая полиурию. При длительном течении заболевания с развитием нефропатии в большей степени активирована РАС.

Особый интерес при развитии патологических процессов представляет изучение взаимосвязи ген—фермент. В связи с этим нами была изучена активность АПФ при СД1 (см. табл. 2). Существенных изменений активности АПФ сыворотки крови в общей группе больных по сравнению с контролем не выявлено. Однако с увеличением длительности заболевания активность АПФ повышалась с $36,6 \pm 2,9$ мкмоль/мин·л (при впервые выявленном диабете) до $58,0 \pm 3,8$ мкмоль/мин·л ($p < 0,05$; при длительности заболевания более 10 лет). Установлено, что при ДН на стадии микроальбуминурии и протеинурии активность АПФ повышалась в 1,5 и 1,7 раза соответственно ($p < 0,05$).

Изучение активности АПФ у детей с различными генотипами I/D-полиморфизма гена ACE показало, что у детей с генотипом II активность АПФ составила $35,6 \pm 3,5$ мкмоль/мин·л. В группе детей с генотипом ID активность фермента увеличилась на 10% и составляла $38,8 \pm 3,1$ мкмоль/мин·л, в группе детей с генотипом DD данный по-

Таблица 3

Показатели липидного обмена у детей с СД1 ($X \pm m$)

Показатель	Контроль (n = 32)	Без осложнений (n = 82)	Нефропатия	
			стадия микроальбуминурии (n = 14)	стадия протеинурии (n = 14)
ХС, ммоль/л	4,51 $\pm$ 0,13	4,76 $\pm$ 0,13 $p > 0,05$ $p_{1-2} < 0,01$ $p_{1-3} < 0,01$	5,60 $\pm$ 0,26 $p < 0,001$ $p_{1-2} > 0,05$ $p_{2-3} > 0,05$	5,96 $\pm$ 0,58 $p < 0,001$ $p_{1-3} < 0,01$ $p_{2-3} > 0,05$
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,10 $\pm$ 0,03	1,38 $\pm$ 0,04 $p < 0,001$ $p_{1-2} > 0,05$ $p_{1-3} > 0,05$	1,44 $\pm$ 0,11 $p < 0,001$ $p_{1-2} > 0,05$ $p_{2-3} > 0,05$	1,14 $\pm$ 0,13 $p < 0,05$ $p_{1-3} > 0,05$ $p_{2-3} > 0,05$
ХС ЛПНП, ммоль/л	2,78 $\pm$ 0,11	2,97 $\pm$ 0,13 $p > 0,05$ $p_{1-2} > 0,05$ $p_{1-3} < 0,05$	3,29 $\pm$ 0,18 $p < 0,01$ $p_{1-2} > 0,05$ $p_{2-3} > 0,05$	3,70 $\pm$ 0,35 $p < 0,01$ $p_{1-3} < 0,05$ $p_{2-3} > 0,05$
ХСЛПОНП, ммоль/л	0,61 $\pm$ 0,05	0,56 $\pm$ 0,02 $p > 0,05$ $p_{1-2} < 0,001$ $p_{1-3} < 0,001$	0,85 $\pm$ 0,09 $p < 0,01$ $p_{1-2} < 0,001$ $p_{2-3} > 0,05$	0,80 $\pm$ 0,12 $p > 0,05$ $p_{1-3} < 0,001$ $p_{2-3} > 0,05$
ТГ, ммоль/л	1,37 $\pm$ 0,10	1,21 $\pm$ 0,05 $p > 0,05$ $p_{1-2} = 0,001$ $p_{1-3} < 0,001$	1,86 $\pm$ 0,19 $p < 0,01$ $p_{1-2} = 0,001$ $p_{2-3} > 0,05$	1,75 $\pm$ 0,26 $p > 0,05$ $p_{1-3} < 0,001$ $p_{2-3} > 0,05$
ИА	3,24 $\pm$ 0,20	2,61 $\pm$ 0,12 $p < 0,01$ $p_{2-3} > 0,05$ $p_{1-3} < 0,001$	3,04 $\pm$ 0,19 $p > 0,05$ $p_{1-2} > 0,05$ $p_{2-3} < 0,05$	5,15 $\pm$ 0,92 $p < 0,01$ $p_{1-3} < 0,05$ $p_{2-3} < 0,05$

Примечание. p — достоверность различий с контролем; p_{1-2} — достоверность различий показателей между группами больных без осложнений и с ДН в стадии микроальбуминурии; p_{1-3} — достоверность различий показателей между группами больных без осложнений и с ДН в стадии протеинурии; p_{2-3} — достоверность различий показателей между группами с нефропатией в стадии микроальбуминурии и стадии протеинурии.

казатель возрастал в 1,3 раза ($45,4 \pm 3,7$ мкмоль/мин·л; $p < 0,05$) по сравнению с группой детей с генотипом II.

Состояние протеолиза зависит от специфических белков-ингибиторов, которые инактивируют протеолитические ферменты. α_1 -ПИ связывает до 90% всех сериновых протеиназ плазмы человека, α_2 -МГ лимитирует активность плазмина, КК, эластазы и др. [2]. В общей группе больных СД1 не обнаружено значительных изменений активности обоих ингибиторов ($p > 0,05$). При ДН активность α_1 -ПИ снижалась на 24% по сравнению с контролем ($p < 0,05$) без изменения активности α_2 -МГ. Однако достоверно значимое изменение изучаемых показателей было зарегистрировано у больных с ДН в стадии протеинурии. Следовательно, активность α_1 -ПИ может иметь существенное значение для оценки и прогнозирования развития нефропатии при СД1.

В патогенезе сосудистых осложнений СД общепризнана роль гипергликемии, однако дислипидемия также вносит вклад в их развитие. Результаты

исследования показали, что у детей с нефропатией было повышено содержание ХС, ТГ, ХС ЛПНП, ХС ЛПОНП, снижен уровень ХС ЛПВП, а также увеличен ИА (в 2 раза) у больных в стадии протеинурии по сравнению с показателями больных диабетом детей без данного осложнения ($p < 0,001$) и в меньшей мере по сравнению с данными детей с ДН в стадии микроальбуминурии ($p < 0,05$; табл. 3). Таким образом, уровни ХС ЛПВП и ИА могут служить дополнительными прогностическими критериями перехода ДН из стадии микроальбуминурии в стадию протеинурии. В целом полученные результаты свидетельствуют о мультифакториальном генезе ДН при СД1 и необходимости проведения не только коррекции гликемии, но и адекватной патогенетической терапии с учетом отмеченных нарушений в липидном обмене и системе протеолиза.

Выводы

1. Установлен вклад VNTR-полиморфизма гена NOS3, а также I/D-полиморфизма гена ACE и его продукта в развитие ДН у детей и подростков при СД1.
2. Повышенная активность КК плазмы крови играет роль на ранних стадиях развития нефропатии (гиперфункции). Увеличение активности АПФ при существенном угнетении α_1 -ПИ вносит вклад в развитие нефропатии на стадиях микроальбуминурии и протеинурии.
3. Полученные данные указывают на то, что одним из механизмов формирования ДН может быть наличие гиперлипидемии, которая проявляется повышением уровня ХС, ТГ, ХС ЛПНП и снижением ХС ЛПВП.

ЛИТЕРАТУРА

1. Балаболкин М. И. Диабетология. — М., 2000.
2. Веремеенко К. Н. // Клин. мед. — 1985. — № 12. — С. 21—27.
3. Голиков П. П., Николаева Н. Ю. // Клин. лаб. диагн. — 1998. — № 1. — С. 11—13.
4. Дедов И. И., Шестакова М. В. Диабетическая нефропатия. — М., 2000.
5. Дедов И. И., Шестакова М. В., Максимова М. А. Федеральная целевая программа "Сахарный диабет": Метод. рекомендации. — М., 2002.
6. Древалъ А. В., Риманчук Г. В., Лосева В. А. и др. // Пробл. эндокринологии. — 1997. — № 2. — С. 3—5.
7. Климов А. Н., Никульчева Н. Г. Липиды, липопротеиды и атеросклероз. — СПб., 1995.
8. Кондратьев Я. Ю., Чугунова Л. А., Шамхалова М. Ш. и др. // Пробл. эндокринологии. — 1998. — Т. 44, № 4. — С. 12—15.
9. Кондратьева Е. И. Клинико-генеалогические и иммуно-метаболические механизмы формирования сахарного диабета типа 1 и его осложнений у детей и подростков и их значение в выборе стратегии реабилитации: Дис. ... д-ра мед. наук. — Томск, 2001.
10. Нартикова В. Ф., Пасхина Т. С. // Вопр. мед. химии. — 1979. — № 4. — С. 494—499.
11. Пасхина Т. С., Кринская А. В. // Вопр. мед. химии. — 1974. — Т. 20, вып. 6. — С. 660—663.
12. Флейс Д. Статистические методы для изучения таблиц долей и пропорций. — М., 1989.
13. Allison D. P. // Am. J. Hum. Genet. — 1997. — Vol. 60. — P. 676—690.
14. Becker J. // J. D. F. Bulletin 3. — 1996. — Vol. 41. — P. 34—35.
15. Jacobsen P., Rossing K., Rossing P. et al. // Kidney Int. — 1998. — Vol. 53, N 4. — P. 1002—1006.
16. Lahiri D. K., Bye S., Nunberg J. I. et al. // J. Biochem. Biophys. Meth. — 1992. — Vol. 25. — P. 193—205.
17. Penno G., Chaturvedi N., Talmud P. J. et al. // Diabetes. — 1998. — Vol. 47, N 9. — P. 1507—1511.
18. Thompson G. A. Handbook of Hyperlipidemia. — 2nd Ed. — London, 1994.

Поступила 26.01.04

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2005

УДК 615.225.2.015.42

А. С. Аметов, Т. Ю. Демидова, Л. В. Смагина

ПЕРСПЕКТИВЫ ВЛИЯНИЯ ГИПОТЕНЗИВНОЙ ТЕРАПИИ НА ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ СИНДРОМА ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТИ

Кафедра эндокринологии и диабетологии РМАПО МЗ и СР РФ, Москва

Целью работы явилась оценка гипотензивной эффективности и метаболической нейтральности селективного агониста имидазолиновых рецепторов моксонидина. Обследовано 30 пациентов с мягкой и умеренной артериальной гипертензией, ассоциированной с сахарным диабетом типа 2. Средний возраст больных составил $52,43 \pm 4,65$ года, длительность сахарного диабета и артериальной гипертензии — $4,77 \pm 2,69$ и $6,93 \pm 2,98$ года соответственно, продолжительность исследования — 16 нед. Отмечено положительное влияние препарата на показатели суточного профиля АД: достоверное оптимальное снижение АД в течение суток на долгосрочной основе, достоверное снижение индекса нагрузки давлением, снижение исходно повышенной вариабельности и нормализация двухфазного профиля АД. Отмечено достоверное улучшение углеводного обмена: снижение уровня гликозилированного гемоглобина и уровня гликемии натощак, уменьшение уровня иммунореактивного инсулина натощак и постприандиально, что свидетельствует о положительном влиянии препарата на чувствительность тканей к инсулину на уровне периферических тканей и печени. Отмечена достоверная тенденция к изменению качественного состава липидов крови за счет снижения атерогенных фракций липопротеидов и повышения уровня липопротеидов высокой плотности.

Физиотенз является высокоэффективным гипотензивным препаратом, который может быть рекомендован для лечения мягкой и умеренной артериальной гипертензии у больных с нарушениями, рассматриваемыми в рамках метаболического синдрома.

Ключевые слова: инсулинорезистентность, гиперсимпатикотония, сахарный диабет типа 2, моксонидин