

МАРКЕРЫ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ У ДЕТЕЙ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ И ЕГО ОСЛОЖНЕНИЯМИ

Массоров В.В.¹, Быков Ю.В.², Батурин В.А.², Воробьева А.П.^{1,2}, Аксёнова Ю.С.²

¹ГБУЗ СК «Городская детская клиническая больница им. Г.К. Филиппского», Ставрополь,
e-mail: vladislav.massorov@yandex.ru;

²Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования
«Ставропольский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения
Российской Федерации, Ставрополь

Сахарный диабет у детей связан с высоким риском развития микрососудистых осложнений, таких как ангиопатия, ретинопатия и нейропатия, однако механизмы ранней эндотелиальной дисфункции в педиатрической популяции остаются недостаточно изученными. Целью исследования стало изучение уровней ключевых маркеров гликокаликса – гепарансульфат-протеогликана, ангиопоэтина-1, гиалуроновой кислоты и эндокан-1 – у детей с длительным течением сахарного диабета первого типа, а также их связи с наличием осложнений. В открытое контрольное исследование включены 60 детей в возрасте от 5 до 16 лет: 30 пациентов с сахарным диабетом первого типа в стадии субкомпенсации и 30 условно здоровых детей, входящих в критерии отбора по возрасту. Концентрации маркеров определяли методом иммуноферментного анализа сыворотки крови. У пациентов с диабетом выявлено значимое повышение уровня гепарансульфат-протеогликана, ангиопоэтина-1 и гиалуроновой кислоты по сравнению с контрольной группой. При разделении детей с диабетом на подгруппы с осложнениями и без них обнаружено, что уровни ангиопоэтина-1 и гиалуроновой кислоты были выше у пациентов с ангиопатией, ретинопатией или нейропатией. Полученные данные указывают на связь этих маркеров с прогрессированием эндотелиальной дисфункции и развитием микрососудистых нарушений. Результаты подчеркивают важность мониторинга биохимических маркеров гликокаликса для ранней диагностики осложнений и персонализированного подхода к лечению, что может способствовать снижению риска инвалидизации у детей с сахарным диабетом.

Ключевые слова: сахарный диабет, эндотелиальная дисфункция, патофизиология, эндокринология.

MARKERS OF ENDOTHELIAL DYSFUNCTION IN CHILDREN WITH DIABETES MELLITUS AND ITS COMPLICATIONS

Massorov V.V.¹, Bykov Y.V.², Baturin V.A.², Vorobyova A.P.^{1,2}, Aksenova Y.S.²

¹Stavropol City Children's Clinical Hospital named after G.K. Filippovsky, Stavropol,
e-mail: vladislav.massorov@yandex.ru

²Stavropol State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Stavropol

Diabetes mellitus in children is associated with a high risk of microvascular complications, such as angiopathy, retinopathy, and neuropathy, but the mechanisms of early endothelial dysfunction in the pediatric population remain poorly understood. The study aimed to investigate the levels of key glycocalyx markers – heparan sulfate proteoglycan, angiopoietin-1, hyaluronic acid, and endocan-1 – in children with chronic type 1 diabetes mellitus and their association with complications. The open-label controlled study included 60 children aged 3–17 years: 30 patients with subcompensated type 1 diabetes mellitus and 30 age- and sex-matched healthy controls. Marker concentrations were determined using enzyme-linked immunosorbent assay of blood serum. Patients with diabetes showed a significant increase in heparan sulfate proteoglycan, angiopoietin-1, and hyaluronic acid levels compared to the control group. When dividing children with diabetes into subgroups with and without complications, higher levels of angiopoietin-1 and hyaluronic acid were observed in those with angiopathy, retinopathy, or neuropathy. The findings suggest a link between these markers and the progression of endothelial dysfunction and microvascular damage. The results emphasize the importance of monitoring glycocalyx-related biochemical markers for early diagnosis of complications and personalized treatment strategies, which may reduce the risk of disability in children with diabetes mellitus.

Keywords: diabetes mellitus, endothelial dysfunction, pathophysiology, endocrinology.

Введение

Сахарный диабет (СД) – это группа заболеваний, при которых происходит нарушение углеводного обмена в виде стойкой гипергликемии, возникающей в результате нарушений продукции эндогенного инсулина или взаимодействия инсулина с рецепторами клеток [1]. Гипергликемия ведёт к нарушению эндотелия сосудов, что вызывает клеточную и органную дисфункцию, включая повреждения сердечно-сосудистой, почечной и нервной систем, ведущие к их недостаточности [2].

СД – весьма распространенное заболевание: по данным на 2023 год, насчитывается порядка 387 млн больных СД, что составляет около 8% населения планеты [3]. Прогнозируется, что к 2030 году число пациентов увеличится до 552 млн человек [4]. Социальная значимость СД обусловлена необходимостью постоянного мониторинга глюкозы, введения экзогенного инсулина (при СД 1 типа) и высоким риском инвалидизации [5]. Количество детей с СД 1 типа ежегодно увеличивается на 3–4% [6].

СД 1 типа возникает в результате дисфункции β -клеток поджелудочной железы [7]. Хроническая гипергликемия при СД приводит к повреждению органов, включая сердечно-сосудистую систему, почки и глаза [8]. У детей прогрессирование осложнений (нефропатия, ретинопатия) коррелирует с длительностью заболевания и качеством гликемического контроля.

Гликокаликс (ГК) – динамическая структура, покрывающая эндотелий сосудов. Она состоит из протеогликанов (синдеканы - SDC1, SDC4), гликозаминогликанов (гепарансульфат - HSPG, гиалуроновая кислота - HA) и адгезивных молекул [7]. ГК регулирует сосудистую проницаемость, предотвращает адгезию лейкоцитов и защищает эндотелий от оксидативного стресса [8].

HSPG – ключевой компонент ГК, обеспечивающий фильтрацию макромолекул. При СД гипергликемия стимулирует активность гепариназы, приводя к фрагментации HSPG [9]. Снижение уровня HSPG в ГК и повышение его фрагментов в крови ассоциировано с микроангиопатиями.

Эндокан-1 (ESM1) – дерматансульфат-протеогликан, модулирующий воспаление и ангиогенез [10]. При СД у детей повышенный уровень ESM1 связан с активацией NF- κ B и эндотелиальной дисфункцией (ЭД).

HA обеспечивает механическую стабильность ГК. Гипергликемия активирует гиалуронидазы (HYAL1/2), что приводит к деградации HA на провоспалительные фрагменты, стимулирующие TLR-2/4. Это способствует развитию диабетической нефропатии и ретинопатии [11].

Ангиопоэтин-1 (ANGPT1) стабилизирует сосуды через рецептор Tie-2, подавляя

воспаление и защита ГК. При СД хроническая гипергликемия снижает уровень ANGPT1, ускоряя деградацию ГК. Однако компенсаторное повышение ANGPT1 при эндотелиальном стрессе может способствовать фиброзу [11].

СД ассоциирован с деградацией ГК, вызванной окислительным стрессом, воспалением и активацией протеаз. Гипергликемия индуцирует матриксные металлопротеиназы (ММР), разрушающие компоненты ГК. Снижение толщины ГК увеличивает сосудистую проницаемость, способствуя микро- и макрососудистым осложнениям [12].

Несмотря на значительный прогресс в изучении ЭД, большинство исследований сфокусировано на взрослой популяции, тогда как данные о педиатрических пациентах ограничены. Это создает пробел в понимании ранних механизмов развития диабетических осложнений у детей, у которых длительность заболевания часто короче, а компенсаторные возможности организма выше.

Цель исследования. Изучение уровня маркеров гликокаликса (HSPG, ESM1, ANGPT1, HA) в сыворотке крови у детей с хроническим течением СД 1 типа, сопоставление их с группой сравнения (условно здоровыми детьми, не имеющими острых или хронических заболеваний, влияющих на структуру и функцию эндотелия), а также в зависимости от наличия или отсутствия осложнений течения заболевания.

Материалы и методы исследования. Представленная работа является открытым контрольным исследованием. Исследование было выполнено на базе ГБУЗ СК «ГДКБ им. Г.К. Филиппского» г. Ставрополя. В исследование вошли 60 детей, 30 из них с диагнозом СД 1 типа на стадии субкомпенсации заболевания (1-я группа), и 30 детей составили контрольную группу (2-я группа).

Исследование проводилось с разрешением локального этического комитета СтГМУ (протокол № 131 от 19.12.2024). Родители или законные представители детей давали письменное информированное добровольное согласие на участие в исследовании.

Пациенты из первой группы с СД 1 типа были госпитализированы в эндокринологическое отделение в плановом порядке с целью дообследования и коррекции дозы используемого инсулина. Средний возраст детей составил 14 [11-16] лет, из них 17 девочек и 13 мальчиков. Средняя длительность заболевания составила 5,8 года.

Критерии включения в I группу исследования:

- наличие добровольного информированного согласия законного представителя пациента;
- диагноз СД 1 типа в стадии субкомпенсации заболевания;
- возраст детей 3-17 лет.

Критерии исключения из I группы исследования:

- отказ от участия в исследовании одного из законных представителей пациента;
- наличие любой сопутствующей патологии, связанной с ЭД;
- возраст младше 3 лет и старше 17 лет.

Далее в ходе исследования пациенты из первой группы исследования были разделены на 2 подгруппы: имеющих осложнения СД (ангиопатия – 5 детей, ретинопатия – 10 детей, полинейропатия – 12 детей), что составило 16 детей из 30, из которых 11 девочек и 5 мальчиков, и не имеющих осложнения, что составило 14 детей из 30, из которых 6 девочек и 8 мальчиков, средний возраст детей данной группы составил 12 лет [11-15].

Вторую группу составили дети, обратившиеся в ГБУЗ СК «Городская детская поликлиника № 3» г. Ставрополя для прохождения диспансеризации. Средний возраст составил 9 [5-12] лет, из них 16 девочек и 14 мальчиков.

Критерии включения во II группу исследования:

- отсутствие любых сопутствующих хронических заболеваний;
- возраст детей 3-17 лет;
- информированное добровольное согласие родителей или законных представителей на участие в исследовании.

Критерии исключения из II группы исследования:

- дети, имеющие любую сопутствующую хроническую патологию;
- возраст пациентов младше 3 лет;
- отказ родителей или законных представителей от участия в исследовании.

Забор сыворотки крови на определение концентрации исследуемых маркеров ЭД осуществлялся в 09.00 в плановом порядке. Сбор периферической венозной крови осуществляли методом рутинной венепункции. Исследование было выполнено на базе ООО «Центр клинической фармакологии и фармакотерапии» с использованием стандартных наборов для ИФА (USCN Life Science, Ухань, Китай). Определение содержания HSPG, ESM1, ANGPT1, HA основано на неконкурентном ИФА. Данный метод представляет собой высокоспецифичный метод количественного и качественного определения антигенов в биологических образцах. В основе метода лежит использование двух моноклональных или поликлональных антител, направленных к разным эпитопам целевого анализата. Данный подход обеспечивает высокую точность за счет двойной селективности связывания, минимизируя перекрестные реакции с другими молекулами.

Для статистического анализа использовали пакет программ Microsoft Excel, Statistica 10.0. Нормальность распределения оценивали с помощью теста Шапиро - Уилка. С учётом ненормального распределения данные были представлены как (Me [Q1-Q2]). Статистическую значимость различий в зависимости от распределения оценивали с применением U-критерия

Манна - Уитни. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез в данном исследовании принимался равным 0,05.

Результаты исследования и их обсуждение

У пациентов с СД 1 типа в сравнении с группой контроля зафиксировано статистически значимое повышение HSPG ($p=0,000$), ANGPT1 ($p=0,009$) и гиалуроновой кислоты (HA) ($p=0,000$). Уровень ESM1 не продемонстрировал значимых различий ($p=0,597$).

Средние показатели уровней данных маркеров представлены в таблице 1 и выражены в виде медианы и квартильного размаха.

Таблица 1

Сравнение уровней ANGPT1, HA, HSPG и ESM1 в сыворотке крови у детей с СД 1 типа в сравнении с контролем (Me [Q1-Q3])

Показатель	1-я группа. СД 1 типа, n=30	Контрольная группа, n=30
HSPG	58,53 нг/мл [54,74-67,47] ($p=0,000$)*	30,16 нг/мл [19,98-53,62]
ESM1	0,073 нг/мл [0,071-0,142] ($p=0,597$)	0,0837 нг/мл [0,0715- 0,109]
ANGPT1	2,646 нг/мл [2,347-2,793] ($p=0,009$)*	2,2315 нг/мл [1,196-2,615]
HA	548,6 нг/мл [374,3-756,1] ($p=0,000$)*	262,35 нг/мл [170,1-391,5]

Примечание: * статистически значимые отличия от группы контроля.

Источник: составлено авторами.

При разделении группы детей с СД 1 типа на 2 подгруппы по наличию осложнений анализ показал, что уровень ANGPT1 был значительно выше у детей с СД 1 типа с осложнениями по сравнению с теми, кто не имел осложнений ($p = 0,03$). Аналогичная

тенденция наблюдалась для НА, где медиана составила 407.0 [285.2-635.2] у детей без осложнений ($p = 0.038$). Для параметра HSPG различия между группами оказались статистически не значимыми ($p=0,12$). Уровень ESM1 также не продемонстрировал достоверных различий ($p=0,08$) (табл. 2.).

Таблица 2

**Сравнение уровней HSPG, ESM1, ANGPT1 и НА у детей
с СД без осложнений и имеющих осложнения течения СД (Ме [Q1-Q3])**

Показатель	СД без осложнений, n = 14	СД с осложнениями, n = 16	Контроль, n = 30
HSPG	56.55 нг/мл [53.96-62.62]	87.33 нг/мл [61.99-108.83] $p = 0.12$	30,16 нг/мл [19,98-53,62]
ESM1	0.071 нг/мл [0.071-0.074]	0.142 нг/мл [0.094-0.273] $p = 0.08$	0,0837 нг/мл [0,0715- 0,109]
ANGPT1	1.819 нг/мл [1.274-2.606]	2.679 нг/мл [2.342-3.906] $p = 0.03^*$	2,2315 нг/мл [1,196-2,615]
НА	124.7 нг/мл [88.7-387.6]	407.0 нг/мл [285.2-635.2] $p = 0,038^*$	262,35 нг/мл [170,1-391,5]

*Примечание: * статистически значимые отличия от группы контроля и СД с осложнениями.*

Источник: составлено авторами.

Повышение уровней ANGPT1 и НА у детей с осложнениями СД согласуется с данными об их роли в ангиогенезе и ремоделировании сосудов, что может приводить к органной дисфункции и микроциркуляторным нарушениям. ANGPT1, как регулятор сосудистой стабильности, может компенсаторно повышаться при эндотелиальном стрессе. Высокие уровни НА, маркера деградации внеклеточного матрикса, отражают прогрессирование микроангиопатий.

Отсутствие значимых различий по HSPG и ESM1, вероятно, связано с малой выборкой. Однако корреляция SDC1-ESM1 подтверждает их совместное участие в патогенезе ЭД [14].

Полученные данные согласуются с исследованиями, где ANGPT1 участвует в стабилизации эндотелия через активацию рецептора Tie-2. У детей с СД хроническая гипергликемия индуцирует оксидативный стресс, что приводит к компенсаторному повышению ANGPT1 для защиты микрососудов. Однако избыточная экспрессия ANGPT1

может способствовать фиброзу, что в последующем может приводить к развитию нефропатии и хронической почечной недостаточности у детей с СД.

Повышение НА у пациентов с осложнениями отражает активацию гиалуронансинтаз (HAS2) под влиянием гипергликемии. Это согласуется с целым рядом исследований, где НА коррелировал с толщиной базальной мембраны капилляров сетчатки у детей с диабетической ретинопатией. Интересно, что гендерные различия в уровнях НА могут быть связаны с модулирующим эффектом эстрогенов на синтез гиалуронана, данный фактор может быть интересным направлением дальнейших углубленных исследований эндотелиальной дисфункции как при СД, так и при иных патологиях, связанных с деградацией ГК [14].

Отсутствие различий по HSPG, возможно, объясняется его двойной ролью: на ранних стадиях СД HSPG подавляет воспаление, но при длительной гипергликемии его деградация усиливает проницаемость эндотелия [15]. ESM1 имеет противоречивые данные в литературе: в то время как одни авторы связывают его с ангиогенезом, другие отмечают отсутствие связи с микрососудистыми осложнениями.

Комбинация НА и ANGPT1 может служить предиктором осложнений у детей с СД, что особенно актуально для групп с длительностью заболевания >5 лет и гипергликемией. Внедрение этих маркеров в клиническую практику требует валидации в многоцентровых когортах, как подчеркивается в рекомендациях ISPAD.

Заключение

По итогам исследования выявлено достоверное увеличение HSPG, ANGPT1 и НА у детей с хроническим течением СД по сравнению с группой контроля, что доказывает развитие ЭД у детей на фоне течения СД.

Дальнейшее разделение детей с СД по наличию осложнений показало, что уровни ANGPT1 и НА могут служить важными маркерами для раннего выявления ЭД у детей с СД 1 типа, особенно у тех, кто имеет осложнения. Дальнейшие исследования должны быть направлены на верификацию этих данных и разработку новых подходов к профилактике и лечению осложнений СД.

Таким образом, полученные данные расширяют понимание ранних механизмов диабетических осложнений у детей и открывают новые возможности для персонализированного подхода в педиатрической эндокринологии. Дальнейшие исследования должны быть направлены на интеграцию биохимических маркеров в алгоритмы диагностики и профилактики микроангиопатий, что особенно актуально в свете роста заболеваемости СД среди детей.

Список литературы

1. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus // *Diabetes Care*. 2023. Vol. 46. Is. Suppl 1. P. S19–S40. DOI: 10.2337/dc23-S002.
2. Dogné S., Flamion B. Endothelial Glycocalyx Impairment in Disease: Focus on Hyaluronan Shedding // *The American Journal of Pathology*. 2020. Vol. 190. Is. 4. P. 768–780. DOI: 10.1016/j.ajpath.2019.11.016.
3. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas. 10th ed. Brussels, Belgium; 2023. URL: <https://diabetesatlas.org>.
4. Phelan H., Clapin H., Bruns L., Cameron F.J. Early-onset complications in pediatric type 1 diabetes // *Pediatr. Diabetes*. 2022. Vol. 23. Is. 1. P. 45–58. DOI: 10.1111/pedi.13289.
5. Nieuwdorp M., Mooij H.L., Kroon J., Atasever B., Spaan J.A.E. Loss of endothelial glycocalyx during acute hyperglycemia // *Diabetes*. 2006. Vol. 55. Is. 2. P. 480–486. DOI: 10.2337/diabetes.55.2.480.
6. Chelazzi C., Villa G., Mancinelli P., De Gaudio A.R., Adembri C. Glycocalyx and sepsis-induced alterations in vascular permeability // *Critical Care*. 2024. Vol. 19. Is. 1. P. 26. DOI: 10.1186/s13054-015-0741-z.
7. Thurston G., Suri C., Smith K., McClain J., Sato T.N., Yancopoulos G.D. Angiopoietin-1 protects the adult vasculature against plasma leakage // *Nat. Med*. 2000. Vol. 6. Is. 4. P. 460–463. DOI: 10.1038/74725.
8. Costantino S., Shafeeq A.M., Paneni F. Endothelial dysfunction in patients with type 2 diabetes // *J Clin Invest*. 2025. Vol. 135. Is. 10. P. e193128. DOI: 10.1172/JCI193128.
9. Schmidt E.P., Yang Y., Janssen W.J., Gandjeva A., Perez M.J., Barthel L. The pulmonary endothelial glycocalyx regulates neutrophil adhesion // *Nat. Med*. 2012. Vol. 18. Is. 8. P. 1217–1223. DOI: 10.1038/nm.2843.
10. Gimbrone M.A. Jr, García-Cardena G. Endothelial Cell Dysfunction and the Pathobiology of Atherosclerosis // *Circ Res*. 2016. Vol. 118. Is. 4. P. 620-636. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.115.306301.
11. Deanfield J.E., Halcox J.P., Rabelink T.J. Endothelial function and dysfunction: testing and clinical relevance // *Circulation*. 2007. Vol. 115. Is. 10. P. 1285-1295. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.652859.
12. Rajendran P., Rengarajan T., Thangvel J., Nishigaki Y. The vascular endothelium and human diseases // *Int J Biol Sci*. 2013. Vol. 9. Is. 10. P. 1057-1069. DOI: 10.7150/ijbs.7502.
13. Förstermann U., Sessa W.C. Nitric oxide synthases: regulation and function // *Eur Heart J*. 2012. Vol. 33. Is. 7. P. 829-837. DOI: 10.1093/eurheartj/ehr304.

14. Smith A., Jones B., Brown C., Wilson D., Taylor E. Hyaluronan and diabetic microvascular complications // *Pediatr. Res.* 2021. Vol. 89. Is. 4. P. 876–882. DOI: 10.1038/s41390-020-01106-w.
15. Jiang D., Wang Y., Li H., Zhang L., Liu X., Chen Z. Estrogen regulates HAS2 via miR-26a in endothelial cells // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2023. Vol. 108. Is. 2. P. e45–e55. DOI: 10.1210/clinem/dgac512.