

# Значение гликированных белков при кожных осложнениях у детей с сахарным диабетом 1 типа

Е.Е. Петрайкина

*Морозовская детская городская клиническая больница,  
Российский государственный медицинский университет, Москва*

**С**ахарный диабет (СД) является одним из наиболее частых эндокринных заболеваний человека, включая детей и подростков, 50% случаев СД I диагностируется в возрасте до 14 лет [1, 3, 6]. У больных СД I, даже хорошо контролируемых, накапливаются гликированные протеины в тканях, играющие большую роль в развитии диабетических осложнений [1-3, 5, 6, 8-16]. Известно, что процесс старения кожи связан с нарушением структуры эластических структур, что приводит к повреждению стенок микрососудов с последующим их расширением и атрофией [7].

СД I ускоряет химическое старение в длительно живущих белках тканей. Отмечена роль гликозилированного трансферрина (ферритина), гликозилированного альбумина, фруктозамина [4, 9, 15, 16], гликозилированного кератина [13, 14, 16] для оценки компенсации СД за определенные промежутки времени. Принятым маркером компенсации СД является гликированный гемоглобин (ГлГ) — интегральный показатель, отражающий состояние углеводного обмена на протяжении предшествующих 3-4 мес.

Сумма гликированных белков плазмы (аналогичная информация за предшествующие 18 дней) определяется как фруктозамин, основную часть которого составляет гликированный альбумин, обуславливающий длительность циркуляции фруктозамина в сосудистом русле (20 дней). Фруктозамин является интегральным показателем гликемии за последние 3 недели. У больных СД, имеющих сходный уровень гликемии, гликирование белков может различаться: у больных, имеющих более высокий индекс массы тела, гликирование ниже. При выборе метода контроля за гипергликемией следует учитывать, что определение содержания ГлГ более информативно при длительных сроках заболевания и наличии ангиопатий. Диагностическое значение фруктозамина определяется тем, что время его нахождения в крови значительно короче, что делает наиболее рациональным использование фруктозамина для оценки

гомеостаза глюкозы у детей [4, 5], у которых гипергликемия нестабильна, а также во время беременности.

Диабетические осложнения связаны с действием конечных продуктов гликирования (КПГ), которые образуются при длительно существующей гипергликемии. Взаимодействие повышенного содержания КПГ с сосудистой стенкой приводит к нарушению ее проницаемости, накоплению под интимой белка липопротеинов, повышению резистентности к оксиду азота, что имеет место при СД и старении.

Для проявления кумулятивного эффекта при накоплении КПГ необходимы месяцы или даже годы [12], поэтому большинство исследователей уделяют внимание гликированию длительно живущих протеинов — коллагену или кристаллину. Большинство нежелательных эффектов гликирования связано с КПГ (AGE). Среди них наиболее часто выделяемые *in vivo* — пентозидин (П) и карбоксиметиллизин (КМЛ) — оба продукта гликооксидации.

При плохом контроле СД и повышенных значениях HbA<sub>1c</sub> повышение уровня гликирования белков и их накопления во всех слоях кожи коррелирует с уровнем HbA<sub>1c</sub>. Гликируются водорастворимые белки рогового слоя кожи, в том числе высокомолекулярной массы, структурных и соединительных тканей, что важно для прогноза развития дерматологических осложнений при СД. Содержание коллагена в коже увеличивается в 2 раза у больных СД и коррелирует с наличием ретинопатии и ранней нефропатией [10, 12]. При СД отмечается повышение количества ковалентных связей с IV типом коллагена, что нарушает структуру базальной мембраны и изменяет ее свойства. Эти изменения коррелируют с частотой ретино- и нефропатии, прогностически неблагоприятным течением СД как по трудности достижения компенсации, так и по раннему формированию проявлений микроангиопатий.

Пентозидин (P) образуется между лизином первоначального продукта Амадори (ПА) и аргинином другого соединения. Пентозидин (P) может быть

Показатели собственной флюоресценции кожи у обследованных детей

Показатель	Контрольная группа	ВВСД1	Текущий процесс СД1 до 10 лет	Тяжелое течение СД1	Сибсы детей с СД1	Сибсы с НТГ	Альтернативная группа
n	310	97	1-7	61	31	13	53
СФЕ, (отн. ед.)	1,13±0,23	2,23±0,34	3,71±0,45	4,5±0,65	1,8±0,53	1,98±0,41	1,27±0,39

сформирован *in vitro* из аскорбата, глюкозы, фруктозы или рибозы. Уровни пентозидина в коллагене кожи примерно удваиваются при СД и линейно повышаются с возрастом. Другой продукт гликирования — это пирралин, который может димеризоваться в перекрестную связь.

Доказано, что нарушения эластических волокон коррелируют с повышением "слабости кожи", присутствующей старению, и являются маркером тяжести сосудистых осложнений при СД. Микроангиопатические нарушения слабо коррелируют с другими специальными показателями старения кожи.

Мы попытались зарегистрировать возможное увеличение нетриптофановой флюоресценции (F) белков на коже детей, страдающих СД I с различными сроками заболевания. Впервые нами измерена F кожи у сибсов детей, больных СД I, у детей с нарушением толерантности к глюкозе (НТГ) и у детей альтернативной группы с личной соматической патологией, не связанной с нарушением углеводного обмена. Ранее показано значительное увеличение степени гликирования коллагена у больных с СД I и ее связь с уровнем гликемического контроля и специфическими осложнениями СД I [9,10,15]. Измеренная собственная флюоресценция кожи связана с коллагеном и степенью его гликирования как длительно живущего белка и степенью гликемического контроля и специфическими осложнениями СД. Нами показано значительное повышение среднего уровня собственной флюоресценции кожи (СФК) у больных СД I ( $2,85 \pm 0,35$  отн. ед.) по сравнению со здоровыми детьми ( $1,13 \pm 0,23$ ). Средние показатели СФК кожи увеличивались в  $2,23 \pm 0,34$  при впервые выявленном СД I до  $3,71 \pm 0,45$  у детей с длительностью заболевания более 10 лет. Увеличение СФК кожи непропорционально длительности заболевания: при тяжелом течении СД — до  $4,5 \pm 0,65$  отн. ед.

при длительности заболевания от 5 до 10 лет. Выявлено некоторое увеличение СФК у сибсов больных СД ( $1,8 \pm 0,53$ ), особенно в группе сибсов с НТГ ( $1,98 \pm 0,41$  отн. ед.) (см. таблицу).

Наши данные демонстрируют связь СФК с повышенным гликированием белков и прогероидными изменениями кожи.

### Литература

1. Балаболкин М.И. Сахарный диабет. М., Медицина, 1994, с. 141-148
2. Вахрушева Л.Л., Кировская Е.Е. (Петрайкина), Терлецкая В.Ш., Гей А.К., Хамраева Ф.А. Педиатрия, 1990, №6, с. 108-109.
3. Вахрушева Л.Л., Князев Ю.А., Мартынова М.И., Демидова Л.В., Пирогова Л.Б. Российский вестник перинатологии и педиатрии, 1996, т. 41, №5, с. 58
4. Вахрушева Л.Л., Князев Ю.А., Сергеева Н.А., Мартынова М.И., Чеснокова Т.Т., Ширяева Л.И., Гей А.К. Пробл. эндокринолог., 1989, т.35, №1, с. 22-25
5. Вербовая Н.И., Лебедева И.А. Пробл. эндокринолог., 1997, т.43, №1, с.43-46
6. Диагностика, лечение и профилактика диабетических осложнений у детей и подростков. Под ред. акад. РАМН И.И.Дедова, М., 1997, с. 5, 25-28
7. Канунго М. Биохимия старения. М., "мир", 1982, с. 294-296
8. Касаткина Э.П., Одуд Е.А., Сивоус Г.И., Сичинава И.Г. Сахарный диабет, 1999, 2 (3), с. 16-20
9. Мартынова М.И., Деев А.И., Кожухова Е.В., Пилютик В.Ф., Петрайкина Е.Е. Эндокринные заболевания у детей и актуальные вопросы клинической педиатрии. Сборник научн. тез., М., 1997, вып. 3.
10. Cooper Mark E., Gilbert Richard E., Jerums Geogre D. Proc. Austral. Physiol. and Pharmacol. Soc., 1996, v. 27, 2, p. 248
11. Cooper Mark E., Gilbert Richard E., Jerums Geogre D. Proc. Austral. Physiol. and Pharmacol. Soc., 1997, v. 28, 2, p. 132-141
12. Furth Anna J. Glyfated proteins in diabetes. Brit. J. Biomed. Sci., 1997, v. 54, 3, p. 192-200
13. Jungmann E. Fortschr. Med., 1998, v. 116 (6), Feb., p. 6-7
14. Lyons T.J., Ballie K.E., Dyer D.G., Dunn J.A., Baynes J.W. Clin. Invest., 1991, v. 87 (6), Jun., 1910-1915
15. Mc Cance D.R., Dyer D.G., Dunn J.A. et. al. Clin. Invest., 1993, v. 91, p. 2470-2478