© Коллектив авторов, 2007

О.А. Дианов[1], С.Ф. Гнусаев[2], Д.А. Иванов[2], М.А. Горшкова[3]

КЛИНИКО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ И МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ НАРУШЕНИЯ ПРИ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ КАРДИОПАТИИ У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ

[1]Кафедра эндокринологии, [2]кафедра педиатрии, [3]клинико-биохимическая лаборатория НИЦ ГОУ ВПО «Тверская ГМА Росздрава», г. Тверь, РФ

Определены проявления диабетической кардиопатии (КД) у детей по данным бифункционального мониторирования сердечного ритма (СР) и артериального давления (АД) (снижение показателей временного анализа СР, суточного индекса АД и увеличение коэффициента вариации систолического и диастолического АД) и допплерэхокардиографии (увеличение вклада предсердия в диастолическое наполнение левого желудочка и повышение ригидности миокарда в фазу диастолы). Выявлена дислипидемия у детей с сахарным диабетом (повышение триглицеридов и холестерина липопротеидов низкой и очень низкой плотности), являющаяся фактором риска формирования ДК.

Determination of pediatric diabetic cardiopathy (DC) signs was based on the data of bifunctional cardiac rhythm (CR) and blood pressure (BP) monitoring . DC signs included decreased parameters of CR temporal analysis and daily BP index; increased coefficient of systoloc and diastolic BP variability. Doppler echocardiography showed increased atrial contribution to left ventricle diastolic filling and increased myocardium rigidity in diastole. Examination showed presence of dyslipidemia in patients with diabetes mellitus (increased triglycerides and cholesterol of low density and extremely low density lipoproteides) which was risk factor of DC development.

Увеличение продолжительности жизни больных сахарным диабетом (СД) выдвинуло на первый план проблему хронических осложнений СД. Кардиоваскулярная патология является одной из причин преждевременной инвалидности и высокой летальности у взрослых больных СД, заболевших в детском возрасте [1]. Это связано с возможностью развития диабетической кардиопатии (КД), приводящей к миокардиодистрофии, миокардиосклерозу, недостаточности кровообращения, жизнеугрожающим нарушениям сердечного ритма и внезапной сердечной смерти [2].

ДК обусловлена нарушениями метаболических процессов в сердечной мышце и проводящей системе сердца вследствие гипергликемии, повышенной утилизации свободных жирных кислот, гипоксии тканей, диабетическими микроангиопатией и автономной кардиоваскулярной нейропатией (ДАКН) [1].

В 1987 г. S. Wolff с сотрудниками одними из первых показали, что основная роль в развитии хронических осложнений СД принадлежит неферментативному аутоокислительному гликированию и окислительному стрессу, вызванному нарушением углеводного обмена. Указанные нарушения способствуют усилению процессов пероксидации липидов и изменению качественных характеристик липопротеидов. Модифицированные липопротеиды принимают участие в повреждении эндотелиальных клеток, способствуя развитию микроангиопатии [3].

Цель исследования – оценить функциональное состояние сердечно-сосудистой системы и липидный обмен у детей и подростков с СД 1-го типа (СД1).

Материалы и методы исследования

Обследовано 156 детей и подростков с СД1 в возрасте от 8 до 16 лет с длительностью заболевания от нескольких месяцев до 13 лет. На период обследования ни у одного из пациентов не отмечалось клинических признаков декомпенсации. Обследованные разделены на 3 группы: 1-я группа – 39 пациентов с продолжительностью СД до 1 года; 2-я группа – 52 больных с СД длительностью от 1 до 5 лет; 3-я группа – 65 больных со стажем СД более 5 лет. Контрольную группу составили 30 здоровых детей, сопоставимых по возрасту и полу.

Помимо обследования, включающего клинико-анамнестическое исследование и электрокардиографию покоя (ЭКГ), для диагностики ДАКН у детей проводили бифункциональное мониторирование (БМ) сердечного ритма (СР) и артериального давления (АД) с использованием аппаратно-программного комплекса «Кардиотехника-4000АД» («Инкарт», Россия) в условиях свободной активности обследуемого с последующей дешифровкой записи на персональном компьютере с помощью специальной программы комплекса «Инкарт».

Оценка показателей временного (статистического) анализа (Time domain) вариабельности СР (ВСР) за сутки учитывала следующие показатели [4]: pNN50 – процентная представленность эпизодов различия последовательных интервалов RR более чем на 50 мс; rMSSD – квадратный корень суммы разностей последовательных интервалов RR.

При оценке данных циркадных колебаний АД использовали следующие показатели [5]: суточный индекс (СИ) – разность между средними дневными и ночными значениями АД в % от дневной средней величины; ко-

эффициент вариации (КВ) – отношение стандартного отклонения расчетной величины к ее среднему значению.

Для оценки сократительной функции миокарда на ультразвуковом сканере «Aloka SSD-870» в импульсноволновом режиме проводили допплерэхокардиографию (ДоЭХОКГ) с картированием трансмитрального потока из 4-камерной позиции. Под контролем двухмерного ЭХОКГ-изображения контрольный объем располагался параллельно потоку крови в приносящем тракте левого желудочка (ЛЖ) на уровне краевых отделов створок митрального клапана с желудочковой стороны, где трансмитральный поток является максимальным. Оценивали следующие параметры диастолической функции ЛЖ (ДФ ЛЖ): скорость потока в фазу раннего диастолического наполнения (Ve) в м/с; скорость потока в фазу позднего диастолического наполнения (Va) в м/с; время достижения максимальной скорости потока в фазу раннего диастолического наполнения ЛЖ (AT_E) в с; половина времени замедления скорости потока в фазу раннего диастолического наполнения ($DT_{1/2}$) в с.

На основании полученных величин скоростных и временных показателей трансмитрального потока проводили расчет следующих показателей: соотношение скоростей в фазы раннего и позднего диастолического наполнения ЛЖ (Ve/Va); индекс податливости миокарда – отношение времени достижения максимальной скорости потока ко времени половинного снижения скорости потока в фазу раннего диастолического наполнения ($AT_E/DT_{1/2}$).

У 112 пациентов в сыворотке крови исследовали содержание общего холестерина (ХС), холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП), триглицеридов (ТГ). Изучаемые показатели определяли ферментативным методом с помощью наборов фирмы «Biocon» (Германия) на биохимическом автоанализаторе FP-900 (Labsystem, Финляндия). Содержание холестерина липопротеидов очень низкой плотности (ХС ЛПОНП) вычисляли по формуле: ХС ЛПОНП=ТГ/218; холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП) – по формуле: ХС ЛПНП=ХС – (ХС ЛПВП+ХС ЛПОНП); холестериновый коэффициент (индекс) атерогенности (ИА) рассчитывали следующим образом: ИА=(ХС–ХС ЛПВП)/ХС ЛПВП.

Статистическую обработку результатов исследования проводили с использованием пакета программ «Excel 97». Достоверность различий между показателями, полученными для различных групп, оценивали с помощью критерия Стьюдента.

Результаты и их обсуждение

При анализе анамнестических данных у 73 (46,8%) детей выявлены хронические осложнения СД: ретинопатия – у 21,8%, нефропатия – у 28,8%, периферическая сенсорно-моторная полинейропатия – у 22,4%, синдромы Мориака – у 2,6% и Нобекура – у 2,6%, хайропатия – у 6,4% и автономная нейропатия мочевой системы – у 3,8%. С увеличением длительности СД у детей прослеживалось нарастание встречаемости хронических осложнений и их тяжести. Сочетание 3 и более осложнений встречалось исключительно у детей с длительностью СД более 5 лет (23,7%). Прогрессирующее нарастание встречаемости и тяжести поздних осложнений СД с увеличением длительности заболевания свидетельствует, на наш взгляд, о развитии дистрофии миокарда.

Результаты клинического и электрокардиографического обследования детей с СД имели отличия не только по сравнению с контрольной группой, но и в зависимости от длительности и тяжести течения заболевания ($p<0,05$).

У небольшого количества обследованных пациентов выявлялись жалобы на кардиалгии (4,5%), сердцебиение (3,6%), перебои в работе сердца (2,7%). При тяжелом течении СД жалобы предъявлялись чаще, чем при среднетяжелом течении заболевания ($p<0,001$).

Таблица 1

Параметры бифункционального мониторирования СР и АД у детей при СД

Параметры	1-я группа (n=39)	2-я группа (n=52)	3-я группа (n=65)
pNN50 (общий средний), %	24,42±1,19	26,13±1,57	21,29±1,16[2]
pNN50 (средний днем), %	18,25±3,46	19,88±2,05	14,79±1,34[1,2]
pNN50 (средний ночью), %	37,92±2,02	39,81±3,02	30,21±2,07[1,2]
rMSSD (общий средний), ms	45,75±3,72	54,56±5,08	38,71±3,47[2]
rMSSD (средний днем), ms	41,42±4,53	43,75±1,37	33,78±3,19[2]
rMSSD (средний ночью), ms	77,58±6,28	78,06±7,27	61±5,44[1]
СИ САД	10,83±0,32	10,81±1,25	8,43±1,09[1]
СИ ДАД	14,08±0,17	13,06±1,29	12,5±0,75[1]
КВ САДдн	8,44±0,56	10,24±0,54	11,39±0,9[1,2]
КВ САДноч	8,99±0,86	11,43±1,71	12,54±3,74[1]
КВ ДАДдн	12,21±3,46	13,48±0,65	14,38±0,67[1]
КВ ДАДноч	13,6±1,17	11,69±1,14	17,45±1,47[1,2]

Здесь и в табл. 2 и 3: достоверность различия: [1] при сравнении показателей у больных 1-й группы; [2] при сравнении показателей у больных 2-й группы.

У детей с СД отмечалось преобладание симпатического влияния на регуляцию деятельности сердца. При длительном и тяжелом течении заболевания имелась склонность к тахикардии. У пациентов с длительностью СД более 5 лет отмечалось повышение систолического (САД) и диастолического АД (ДАД) по сравнению с контрольной группой ($p<0,01$ и $p<0,05$ соответственно).

В исследуемой группе чаще выслушивался систолический шум I–III степени интенсивности по Levine на верхушке сердца и в V точке по сравнению с детьми контрольной группы ($p<0,001$). Помимо систолического шума у 10,9% детей с СД при аускультации сердца определялось ослабление тонов, которое выявлялось чаще, чем у детей контрольной группы ($p<0,001$), и свидетельствовало о наличии дистрофии миокарда.

При анализе ЭКГ у пациентов с СД были установлены проявления вегетативной дизрегуляции деятельности сердца, обусловленные перенапряжением симпатического отдела вегетативной нервной системы (ВНС): у детей с СД преобладала синусовая тахикардия ($p<0,001$).

Дистрофические изменения в клетках проводящей системы сердца у обследованных детей с СД были представлены смещением пейсмейкерной активности в миокард предсердий, феноменом укороченного интервала PQ и неполной блокадой левой ножки пучка Гиса в отличие от контрольной группы ($p<0,001$; $p<0,05$ и $p<0,05$ соответственно). Обнаруженные ЭКГ-феномены свидетельствовали о колебаниях автоматизма синусового узла и нарушениях проведения импульса, основной причиной которых является хроническая гипоксия и энергетический дефицит, вызывающие электролитные нарушения в миокарде. Кроме того, у детей с СД чаще, чем в контрольной группе, выявлялись снижение вольтажа комплекса QRS, нарушения процессов реполяризации в виде изменения формы и амплитуды зубца Т, синдрома ранней реполяризации желудочков и альтернация зубца R ($p<0,01$; $p<0,001$; $p<0,001$ и $p<0,001$ соответственно), которые также свидетельствовали о наличии обменно-дистрофических и электролитных изменений в миокарде. ЭКГ-изменения при СД имели различную степень выраженности в зависимости от длительности и тяжести течения заболевания, что свидетельствует об этапном развитии ДК.

Нарушение метаболизма миокардиоцитов у всех обследованных проявлялось электрической нестабильностью миокарда – увеличением дисперсии интервала QT ($p<0,01$). Однако наибольшая выраженность электрической нестабильности миокарда определялась у пациентов с длительностью СД более 5 лет и с тяжелым течением заболевания ($p<0,001$), что, на наш взгляд, подтверждает влияние изменений метаболизма на формирование кардиоваскулярных нарушений.

Результаты, полученные при проведении клинико-анамнестического обследования и ЭКГ у детей с СД, позволили предположить наличие у них ДК на ранних стадиях ее развития. Однако недостаточная информативность и неспецифичность полученных данных потребовали проведения ДоЭХОКГ и БМ.

У детей с СД, по данным суточного мониторирования СР, выявлены нарушения вегетативной регуляции деятельности сердечно-сосудистой сис-

Таблица 2

Показатели трансмитрального потока у детей с СД

Параметры	1-я группа (n=39)	2-я группа (n=52)	3-я группа (n=65)
Ve, м/с	0,89±0,07	0,84±0,034	1,06±0,06
Va, м/с	0,51±0,004	0,48±0,05	0,75±0,06[1,2]
AT_E, с	0,14±0,012	0,10±0,001	0,09±0,001
$DT_{1/2}$, с	0,07±0,003	0,08±0,01	0,07±0,01
$AT_E/DT_{1/2}$, усл. ед.	1,903±0,15	1,46±0,19	1,22±0,09[1,2]
Ve/Va, усл. ед.	1,76±014	1,92±013	1,45±0,04[1,2]

Таблица 3

Характеристика липидного обмена у детей с СД

Показатели	1-я группа (n=28)	2-я группа (n=48)	3-я группа (n=36)
ХС , ммоль/л	4,73±0,179	4,87±0,169	5,23±0,28
ТГ , ммоль/л	0,89±0,125	1,20±0,173	1,44±0,197[1]
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,59±0,101	1,54±0,085	1,44±0,099
ХС ЛПНП, ммоль/л	2,86±0,158	3,15±0,175	3,44±0,24[1]
ХС ЛПОНП, ммоль/л	0,41±0,057	0,55±0,079	0,66±0,09[1]
ИА, усл. ед.	3,20±0,215	3,41±0,341	3,81±0,223[1]

темы, являющиеся критериями для диагностики ДАКН. Так, общий средний, средний дневной и средний ночной pNN50 были достоверно меньше у детей с длительностью СД более 5 лет (табл. 1). Это свидетельствует о снижении чувствительности синусового узла к парасимпатическим влияниям у детей с большей длительностью СД.

Общий средний, средний дневной и средний ночной rMSSD также были достоверно меньше у пациентов с длительностью СД более 5 лет. Данные изменения указывали на появление ригидности СР у детей с длительностью СД более 5 лет и о повышении роли симпатического отдела ВНС в регуляции деятельности сердечно-сосудистой системы.

Данные, полученные при анализе ВСР, подтверждались циркадными изменениями вариабельности АД. Так, суточные индексы САД и ДАД были достоверно ниже у детей с большей продолжительностью СД, что свидетельствовало об отсутствии полноценного снижения САД и ДАД в ночные часы. Данное обстоятельство должно рассматриваться как предиктор формирующейся артериальной гипертензии у больных с большим стажем СД вследствие истощения резервов депрессорных систем и повышения тонуса симпатического отдела ВНС. Помимо этого, у детей с большей продолжительностью СД выявлялось достоверное увеличение коэффициента вариации САД и ДАД, что указывало на склонность у них к избыточной реактивности в виде увеличения числа пиков (подъемов АД) в суточном тренде показателей САД и ДАД. Данный факт, возможно, обусловлен повышенным тонусом симпатического отдела ВНС, активность которого по мере увеличения продолжительности СД увеличивается.

У детей, страдающих СД от 1 до 5 лет, выявлялись нарушения ДФ ЛЖ, характеризующиеся уменьшением вклада предсердия в диастолическое наполнение ЛЖ (Va) без изменения скорости потока в фазу раннего диастолического наполнения (Ve) и увеличением соотношения Ve/Va (табл. 2). Следовательно, увеличивался трансмитральный градиент давления перед началом активного расслабления ЛЖ, что приводило к максимальному заполнению кровью ЛЖ в фазу раннего диастолического наполнения. Выявленные особенности диастолического наполнения могут быть определены как гипердиастолический тип диастолической дисфункции ЛЖ, который характеризует период адаптации латентной стадии ДК у детей.

У детей, страдающих СД более 5 лет, нарушение ДФ ЛЖ характеризовалось увеличением скорости потока в фазу позднего диастолического наполнения (Va), а также снижением Ve/Va соответственно. Увеличение предсердного вклада в диастолическое наполнение ЛЖ свидетельствовало о начинающемся развитии у них гипертрофического типа диастолической дисфункции ЛЖ, который формируется в результате повышения ригидности миокарда в фазу диастолы.

Наряду с достоверными изменениями скоростей потоков в различные фазы диастолы выявлялось достоверное уменьшение $AT_E/DT_{1/2}$ у пациентов с большей продолжительностью СД, что свидетельствовало о повышении диастолической ригидности миокарда в фазу диастолы и явилось одним из характерных проявлений ДК.

Метаболизм липидов во многом регулируется инсулином. Когда продукты переваривания пищи попадают в кровоток, секретируемый инсулин ингибирует внутриклеточный фермент адипоцитов – гормончувствительную липазу, который гидролизует ТГ. Одновременно инсулин непосредственно ингибирует синтез ХС ЛПОНП в печени, а также стимулирует фермент липопротеинлипазу, который локализован в сосудистом эндотелии тканей с высокой потребностью в ТГ, либо для хранения про запас (жировая ткань), либо в качестве источника энергии (миокард, скелетные мышцы), и гидролизует ТГ в составе ХС ЛПОНП [6].

При СД вследствие недостатка инсулина регуляция липидов нарушена, секреция ХС ЛПОНП печенью увеличена, а гидролиз этих частиц липопротеинлипазой снижен.

Анализ результатов исследования состояния липидного обмена у детей с СД показал существенные нарушения у пациентов с длительностью заболевания более 5 лет, проявляющиеся дислипидемией (табл. 3). Установлено достоверное увеличение уровня ТГ, что привело к высвобождению неэстерифицированных жирных кислот из жировой ткани и достоверному увеличению секреции печенью ХС ЛПНП и ХС ЛПОНП, которые считаются особенно атерогенными. Данный феномен подтверждался достоверным повышением индекса атерогенности. Это является важным фактором с точки зрения прогноза у больных СД, так как на фоне дислипидемии происходит нарушение образования клеток эндотелия и гладкой мускулатуры сосудов наряду с предрасположенностью к тромбозу и развитию ДК.

Выводы

1. Для ДК у детей по данным бифункционального мониторирования СР и АД являются характерными снижение показателей временного анализа СР (pNN50, rMSSD) и суточного индекса АД, а также увеличение коэффициента вариации САД и ДАД.

2. Нарушение диастолической функции ЛЖ у детей с СД характеризуется увеличением вклада предсердия в диастолическое наполнение ЛЖ, а также уменьшением $AT_E/DT_{1/2}$, свидетельствующее о повышении ригидности миокарда в фазу диастолы.

3. Дислипидемия, характеризующаяся повышением уровня ТГ, ХС ЛПНП и ХС ЛПОНП, является фактором повышенного риска формирования ДК у детей.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Дедов И.И., Кураева Т.Л., Петеркова В.А., Щербачева Л.Н.* Сахарный диабет у детей и подростков. Руководство для врачей. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007.

2. *Левина Л.И.* Сердце при эндокринных заболеваниях. Л.: Медицина, 1989.

3. *Родбард Х.Е.* Нарушения липидного обмена при сахарном диабете: современные концепции и лечение. Сахарный диабет, 2004; 2: 20–22.

4. *Макаров Л.М.* Холтеровское мониторирование. М.: Медпрактика, 2000: 49–64.

5. *Леонтьева И.В.* Артериальная гипертензия у детей и подростков. Прилож. к Рос. вестн. перин. и пед. М., 2000: 25–28.

6. *Erkelens DW*. Diabetic dyslipidaemia. Eur. Heart J. 1998; 19: 27–30.

© *Коллектив авторов, 2008*