

Повышение ригидности артериальной стенки у детей и подростков с сахарным диабетом 1 типа и автономной дисфункцией

Лаптев Д.Н.

ФГБУ Эндокринологический научный центр, Москва
(директор – академик РАН И.И. Дедов)

Цель. Определение связи жесткости магистральных артерий с кардиоваскулярной формой автономной нейропатии (КАН) у детей и подростков с сахарным диабетом 1 типа (СД1).

Материалы и методы. В исследование вошли 72 пациента с СД1 (43 мальчика и 29 девочек) в возрасте от 7 до 18 лет без нефропатии (в том числе микроальбуминурии) и макрососудистых заболеваний в анамнезе. Средний возраст составил 15,7 [14,3; 17,3] лет, длительность СД 6 [2,6; 10] лет. Всем пациентам было проведено: 1) непрерывное мониторирование ЭКГ с оценкой показателей variability ритма сердца (ВРС) и длительности интервала QT за сутки; 2) суточное мониторирование артериального давления (АД) в течение 24 ч с оценкой жесткости артериальной стенки по показателям скорости пульсовой волны (СПВ) и индекса аугментации (ИА) при помощи штатного программного обеспечения комплекса «Союз» (ООО «ДМС Передовые Технологии»); 3) кардиоваскулярные тесты.

Результаты. Распространенность КАН составила 31,9%. У пациентов с КАН отмечались более высокие показатели ИА и СПВ. При проведении корреляционного анализа установлена достоверная отрицательная взаимосвязь результатов отдельных кардиоваскулярных тестов и показателей ВРС за сутки с ИА и СПВ. После коррекции на возраст, длительность СД1, уровень HbA_{1c} , частоту сердечных сокращений и другие факторы сердечно-сосудистого риска (липидный профиль, АД) сохранялась достоверная связь между КАН и жесткостью магистральных артерий, определяемой по ИА ($\beta=0,18$; $p=0,035$).

Заключение. В работе показана связь КАН с повышенной ригидностью магистральных артерий у детей и подростков с СД1. Наличие факторов сердечно-сосудистого риска и жесткость артерий у детей и подростков с СД1 могут вносить свой вклад в повышенную сердечно-сосудистую заболеваемость и смертность во взрослом возрасте у пациентов с КАН.

Ключевые слова: сахарный диабет; автономная нейропатия; variability ритма сердца; ригидность магистральных артерий; артериальное давление; интервал QT

Arterial stiffness and cardiovascular autonomic neuropathy relationship in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus

Laptev D.N.

Endocrinology Research Centre, Moscow, Russian Federation

Aim of the study was to evaluate the association between cardiac autonomic function and arterial stiffness in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus (T1DM).

Materials and methods. 72 T1DM patients aged 7–18 years without history of macrovascular complications or renal disease, including microalbuminuria, were involved in the study. Cardiac function was assessed by the cardiovascular tests and 24-hour ECG monitoring with automatic calculation of QT interval and heart rate variability (HRV) parameters. Artery stiffness was assessed by measurement of pulse wave velocity (PWV) and augmentation index (AI) obtained from arterial blood pressure monitoring for 24 hours.

Results. Estimated prevalence of cardiovascular autonomic neuropathy (CAN) was 31,9%. CAN+ patients had significantly higher PWV and AI than those without CAN. A negative correlation between PWV and AI with some cardiovascular tests and HRV parameters was observed. In multivariable analysis, AI was independent predictor of autonomic dysfunction defined as number of positive cardiovascular tests, HRV parameters below normal values and prolongation of QT interval ($\beta=0,18$; $p=0,035$).

Conclusion. Cardiac autonomic function is an independent predictor of arterial stiffness, in children and adolescents with T1D without macrovascular and renal complications. The presence of cardiovascular risk factors and arterial stiffness in children and adolescents with T1DM may contribute to the increased cardiovascular morbidity and mortality in adulthood in patients with CAN.

Keywords: type 1 diabetes mellitus; autonomic neuropathy; heart rate variability; arterial stiffness; blood pressure; QT interval

DOI: 10.14341/DM2015194-100

У пациентов с сахарным диабетом (СД), по сравнению с общей популяцией, имеется повышенный риск развития сердечно-сосудистых заболеваний. Основной причиной высокого риска сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с СД1 является ускоренное развитие атеросклеротического процесса. При этом патологические изменения, характерные для атеросклероза у детей с СД1, могут быть выявлены уже в раннем возрасте [1]. Одним из факторов, связанных с атеросклерозом, и, возможно, играющим роль в его развитии, является жесткость (ригидность) магистральных артерий. Ригидность артерий – это динамическая характеристика, зависящая от ряда факторов (сосудистая структура и функция, артериальное давление (АД), частота сердечных сокращений (ЧСС) и др.), которые, действуя совместно и/или независимо, приводят к ее изменению. Выброс крови из сердца в аорту создает волну давления, которая распространяется в другие артерии по всему телу. При этом амплитуда пульсовой волны и время ее распространения определяются жесткостью артериальной стенки. Ригидность магистральных артерий оценивается с помощью различных показателей, таких как: скорость распространения пульсовой волны (СПВ), индекс аугментации (ИА) и др. Среди всех показателей СПВ и ИА являются наиболее изученными и надежными показателями для оценки ригидности магистральных артерий в клинических и эпидемиологических исследованиях [2]. Для оценки ригидности магистральных артерий применяются различные методики: доплерография, МРТ, сфигмография и др. Кроме того, показатели ригидности магистральных артерий (СПВ, ИА и др.) могут быть получены осциллометрическим методом с использованием стандартной манжеты, в том числе при проведении суточного мониторинга АД (СМАД). Получаемые этим методом показатели жесткости артериальной стенки имеют хорошую воспроизводимость и находятся в полном соответствии с показателями, получаемыми общепринятыми методами [3].

Повышенная жесткость сосудистой стенки является ранним признаком и важнейшим фактором риска сердечно-сосудистой заболеваемости [4]. Показатели жесткости магистральных артерий хорошо коррелируют с толщиной комплекса интима-медиа сонной артерии – ранним маркером атеросклеротических изменений артериальной стенки и серьезным предиктором неблагоприятных сосудистых событий в будущем [5]. У пациентов с СД еще одним предиктором неблагоприятных сердечно-сосудистых событий является наличие кардиоваскулярной формы автономной нейропатии (КАН), которая значительно ухудшает прогноз. Так, эпидемиологическими исследованиями показано, что у пациентов с СД и КАН уровень смертности в течение пяти лет в пять раз выше по сравнению с пациентами без этого осложнения [6]. При этом причины высокого уровня смертности у пациентов с КАН не вполне ясны. Возможным объяснением может быть наличие факторов сердечно-сосудистого риска и повышение жест-

кости магистральных артерий у молодых людей с СД1 и КАН, что в будущем приводит к сердечно-сосудистым заболеваниям. Однако связь жесткости магистральных артерий с КАН у детей и подростков с СД1 недостаточно хорошо установлена. При том, что повышенная жесткость магистральных артерий связана с наличием факторов сердечно-сосудистого риска, что, безусловно, может вносить значимый вклад в раннее развитие атеросклероза и повышенную смертность во взрослом возрасте у пациентов с КАН.

Цель

Целью исследования было выявление связи жесткости магистральных артерий с КАН у детей и подростков с СД1.

Материалы и методы

В исследование было включено 72 пациента с СД1 (43 мальчика и 29 девочек) в возрасте от 7 до 18 лет без нефропатии (в т.ч. микроальбуминурии) и макрососудистых заболеваний в анамнезе. Средний возраст составил 15,7 [14,3; 17,3] лет, длительность СД 6 [2,6; 10] лет. Все пациенты находились на интенсифицированной инсулинотерапии путем продолжительной подкожной инфузии инсулина (ППИИ) или в режиме множественных инъекций инсулина. Все участники исследования получали инсулинотерапию генноинженерными аналогами инсулина, пациенты на ППИИ использовали помпы различных моделей (Medtronic Paradigm ММТ-712, ММТ-722, ММТ-754, Accu-Chek Spirit, Combo, D-Tron). Всем пациентам было проведено непрерывное мониторирование ЭКГ и АД в течение 24 часов и три автономных кардиоваскулярных теста. Все пациенты или их законные представители подписывали информированное согласие перед включением в исследование.

Мониторирование ЭКГ и АД

Запись ЭКГ и АД производилась на системе бифункционального мониторинга «Союз» производства ООО «ДМС Передовые Технологии». Данная система прошла испытания по методикам Международного протокола ESH 2010, протокола BHS 1993 и стандарта ААМІ; точность измерения АД соответствует категории А/А по протоколу BHS 1993 [7]. Измерение АД проводилось осциллометрическим методом. Бифункциональное мониторирование начинали в период с 9 до 11 ч утра, длительность исследования составляла не менее 24 ч. Интервалы между измерениями составили 15 мин в период с 7 до 23 ч и 30 мин в период с 23 до 7 ч.

Запись ЭКГ проводилась в трех модифицированных грудных отведениях MV5, MAVF, MV3 с частотой дискретизации 250 Гц. Программа анализа холтеровских записей включала в себя модуль автоматического измерения интервалов QT, QTc (интервал QT, скорректированный на ЧСС), RR и оценки показателей вариабельности ритма сердца (BPC).

Изменяемые параметры холтеровского мониторинга ЭКГ

Автоматическое измерение интервалов QTc и RR производилось в отведении с максимальной амплитудой зубца Т по методике, описанной ранее [8]. Оценка ВРС проводилась по показателям SDNN – стандартное отклонение величин нормальных интервалов RR, RMSSD – квадратный корень из среднего значения квадратов разностей величин последовательных пар интервалов RR и по показателю средневзвешенной вариации ритмограммы (СВВР), использованному ранее [9].

Изменяемые параметры АД

При анализе СМАД оценивались: средние значения систолического АД (САД), диастолического АД (ДАД), среднее АД (Ср АД) за сутки, среднее значение частоты пульса.

Ригидность магистральных артерий

Жесткость артериальной стенки оценивалась по показателям СПВ и ИА, определяемым при помощи реализованных в комплексе «Союз» алгоритмов контурного анализа пульсовой волны и математической модели распространения пульсовой волны. СПВ вычисляется путем деления дистанции, пройденной пульсовой волной (в метрах) на разницу во времени (в секундах) между началом первой и второй (отраженной) пульсовой волны. Чем жестче артерия, тем быстрее по артериальному сосуду распространяется пульсовая волна и, следовательно, будет выше показатель СПВ. ИА определяется как отношение разности амплитуд пульсовой и отраженной волн к амплитуде пульсовой волны. При повышении жесткости магистральных артерий и, следовательно, повышении амплитуды отраженной волны ИА повышается. Отметим, что валидация параметров ригидности и гемодинамики, определяемых в комплексе «Союз», показала их высокую корреляцию с данными эхокардиографии и цветового дуплексного сканирования артерий [3].

Диагностика артериальной гипертензии

Артериальная гипертензия (АГ) диагностировалась в соответствии с рекомендациями Рабочей группы по диагностике, лечению и профилактике артериальной гипертензии у детей и подростков [10]. Диагноз АГ устанавливался в случае, если по данным СМАД регистрировались средние за сутки уровни САД и/или ДАД \geq 95-го перцентиля для данного пола и роста.

Автономные кардиоваскулярные тесты

Для оценки автономного статуса были использованы следующие тесты: проба с глубоким дыханием (коэффициент выдох/вдох – $K_{\text{выдох/вдох}}$), проба Вальсальвы (коэффициент Вальсальвы – $K_{\text{Вальсальвы}}$), проба 30:15 (коэффициент 30:15 – $K_{30:15}$) по стандартной методике. Все пробы проводились в первой половине дня до 12 ч и выполнялись лежа с приподнятым на 30° головным концом на фоне непрерывной регистрации ЭКГ. Пробы начинались после 20-минутного отдыха. Интервал

Таблица 1

Характеристика пациентов по группам и результаты обследования		
Показатель	КАН+ (n=23)	КАН- (n=49)
Возраст, годы	16,4 [14,3; 17,8]	15,6 [14,3; 17,1]
Пол (м/ж)	10/13	33/16
Длительность СД, годы	9 [4,3; 12]	4,2 [2; 8]*
Н _В A _{1с} , %	12,5 [9,5; 13,6]	8,7 [7,7; 9,7]*
ИМТ, кг/м ²	20,6 [18,2; 22,5]	20,2 [18,2; 23,1]
Липидный профиль		
Общий холестерин, ммоль/л	5,8 [4,6; 6,6]	4,3 [3,9; 5]*
ЛПНП, ммоль/л	2,7 [2,2; 4,3]	2,4 [2,1; 2,9]*
ЛПВП, ммоль/л	1,5 [1,2; 2,1]	1,4 [1,2; 1,5]
Триглицериды, ммоль/л	1,4 [0,9; 1,8]	0,9 [0,7; 1]*
Кардиоваскулярные тесты		
$K_{\text{выдох/вдох}}$	1,24 [1,18; 1,34]	1,47 [1,38; 1,57]*
$K_{\text{Вальсальвы}}$	1,49 [1,25; 1,72]	1,78 [1,51; 2,17]*
$K_{30:15}$	1,23 [1,11; 1,48]	1,42 [1,27; 1,61]*
Суточное мониторирование ЭКГ		
QTc сутки, мс	442 [429; 450]	418 [407; 434]*
SDNN сутки, мс	112 [100; 132]	168 [144; 196]*
RMSSD сутки, мс	24 [16; 28]	56 [40; 80]*
СВВР сутки, мс	996 [724; 1296]	1888 [1584; 2392]*
СМАД		
АГ, n(%)	9 (31,9)	5 (10,9)*
САД сутки, мм рт.ст.	118,8 [111,6; 129]	113,7 [109,4; 117,2]*
ДАД сутки, мм рт.ст.	73,3 [69,5; 76,9]	66,2 [64,5; 69,3]*
СрАД сутки, мм рт.ст.	88,4 [84,4; 93,8]	81,9 [79,8; 84,7]
Частота пульса, уд/мин	87 [81,1; 92,4]	75,6 [67,9; 80,8]*
Ригидность магистральных артерий		
СПВ, м/с	12,3 [8,9; 16,3]	9,3 [8,5; 10,7]*
ИА, %	-4,5 [-9,8; 1,3]	-7 [-12; -3,8]*

Данные представлены в виде медианы [25; 75 перцентиль] или n (%). * – уровень p<0,05.

между пробами составлял не менее 3 минут. Показатели глюкозы в крови до и после тестирования составляли не менее 4 ммоль/л.

Диагностика КАН

Диагностика КАН основывалась на оценке показателей ВРС, полученных при проведении кардиоваскулярных тестов и при холтеровском мониторинге ЭКГ, а также на оценке длительности интервала QTc за сутки. В качестве пограничных значений были взяты нормативные показатели для данной возрастной группы [11–13]. КАН диагностировалась в случае отклонения от нормы 2 и более из 7 показателей: 1) $K_{\text{выдох/вдох}}$ менее 1,17 [11]; 2) $K_{\text{Вальсальвы}}$ менее 1,35 [11]; 3) $K_{30:15}$ менее 1,2 [11]; 4) QTc за сутки более 450 мс [12]; 5) СВВР за сутки менее 1370 мс у подростков и 1170 мс у детей [13]; 6) SDNN за сутки менее 101 мс [12]; 7) RMSSD за сутки менее 25 мс [12].

Биохимические исследования

Пробы венозной крови брали не менее чем через 12 ч после последнего приема пищи. Исследование липидов

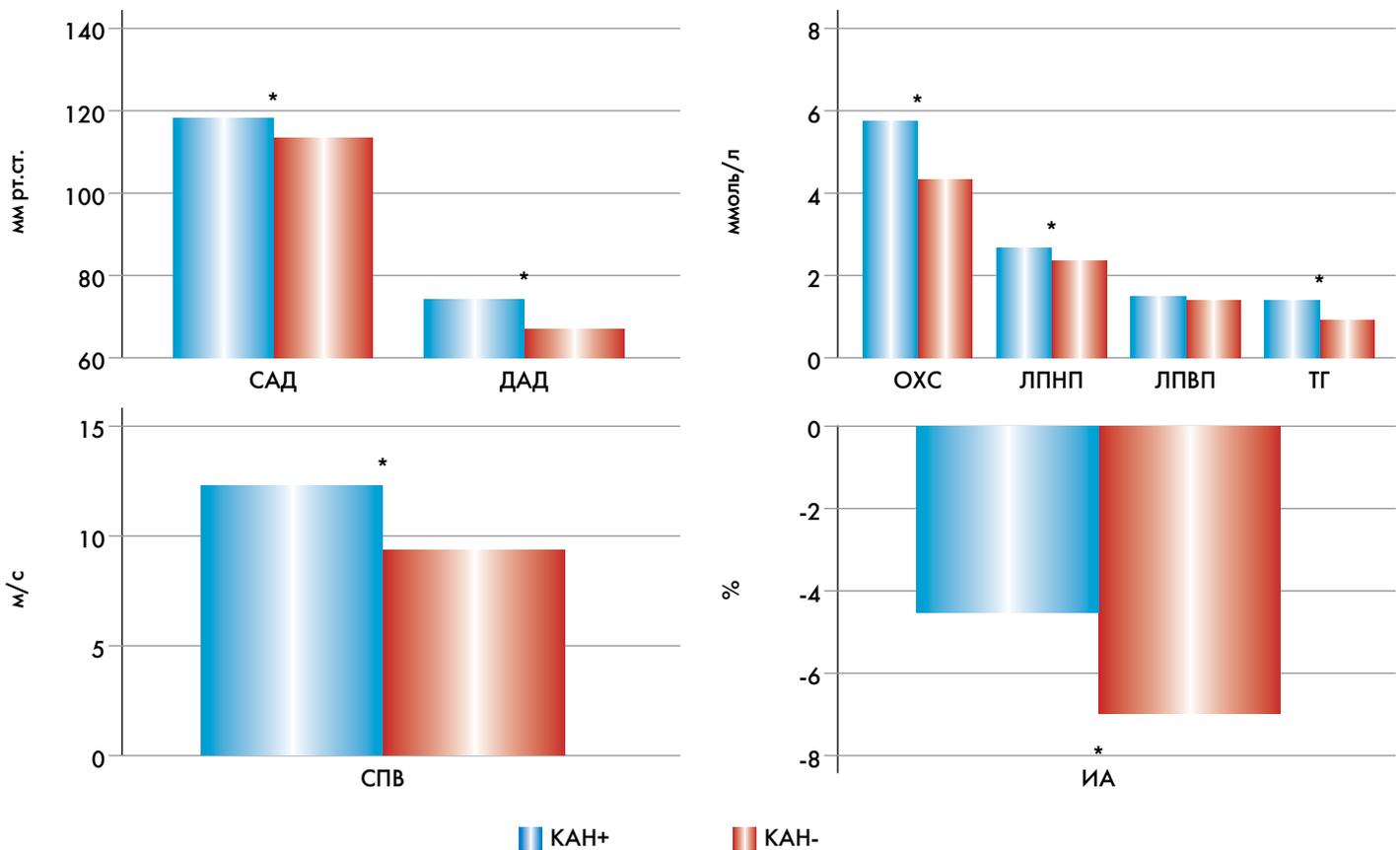


Рис. 1. Показатели артериального давления, липидного профиля и жесткости артерий у пациентов с КАН (КАН+) и без (КАН-). Примечание. Данные представлены в виде медианы. * – полученный уровень статистической значимости (p) менее 0,05 при сравнении групп КАН+ и КАН-.

крови (общего холестерина, липопротеидов высокой (ЛПВП) и низкой плотности (ЛПНП), триглицеридов (ТГ)) выполнялось на биохимическом анализаторе Architect 4000 (Abbott).

Статистический анализ

Статистическая обработка полученных результатов была произведена с использованием статистического пакета STATISTICA (StatSoft, США). Данные представлены в виде медианы значения и его интерквартильного размаха (25; 75 перцентили), если не указано другое. Различие между количественными признаками оценивалось с помощью критерия Манна-Уитни. Различие между качественными признаками оценивалось с помощью критерия χ^2 с поправкой Йетса. Взаимосвязь между двумя показателями оценивалась с использованием корреляционного анализа методом Спирмена. Для оценки связи между показателями ригидности магистральных артерий и других факторов сердечно-сосудистого риска с КАН была построена линейная регрессионная модель. Потенциальные кандидаты для регрессионной модели включались в случае, если они достоверно ($p < 0,05$) коррелировали с уровнем автономной дисфункции, определяемой по количеству положительных тестов КАН ($K_{\text{выдох/вдох}}$, $K_{\text{Вальсальвы}}$, $K_{30:15}$, QTc, СВВР, SDNN, RMSSD), подчинялись закону нормального распределения (в случае распределения, отличного от нормального, выполнялось преобразование Бокса-Кокса) и не отмечалось

избыточной коллинеарности с другими переменными. Таким образом, в качестве независимых предикторов в модель вошли HbA_{1c} , длительность диабета, ЧСС, САД, ДАД, общий холестерин, ЛПНП, показатели жесткости магистральных артерий: СПВ, ИА. Для отбора в модель достоверных признаков была выполнена обратная пошаговая процедура. Сначала в модель были включены все независимые признаки, затем пошагово удалялись недостоверные признаки, до тех пор, пока в модели не остались только достоверные коварианты с уровнем $p < 0,05$. После построения модели была проведена оценка нормальности распределения остатков путем построения вероятностного графика остатков.

Результаты

КАН в данном исследовании была выявлена у 23 (31,9%) пациентов. Клиническая характеристика пациентов, показатели ВРС, кардиоваскулярных тестов, СМАД и липидного профиля в зависимости от состояния автономной функции представлены в таблице 1. Пациенты в обеих группах не различались по возрасту, полу, антропометрическим показателям, длительности и распространенности помповой инсулинотерапии. При этом пациенты с КАН имели большую длительность СД и более высокий уровень HbA_{1c} .

У пациентов с КАН отмечались более низкие показатели автономных кардиоваскулярных тестов и ВРС

Таблица 2

Зависимость показателей ригидности магистральных артерий и показателей сердечно-сосудистого риска от показателей автономной функции

Показатели	$K_{\text{выдох/вдох}}$	$K_{\text{Вальсальвы}}$	$K_{30:15}$	QTc	SDNN	RMSSD	СВВР
САД	-0,16	-0,11	-0,15	0,16	-0,05	-0,18	-0,29*
ДАД	-0,55*	-0,36*	-0,35*	0,35*	-0,39*	-0,47*	-0,54*
Общий холестерин	-0,39*	-0,31*	-0,18	0,36*	-0,54*	-0,48*	-0,49*
ЛПНП	-0,21	-0,26	-0,20	0,39*	-0,41*	-0,29*	-0,32*
Триглицериды	-0,31*	-0,27*	-0,18	0,44*	-0,47*	-0,40*	-0,43*
СПВ	-0,40*	-0,23	-0,13	0,03	-0,19	-0,27*	-0,26*
ИА	-0,29*	-0,25*	-0,19	-0,02	-0,27*	-0,22	-0,23

Примечание: данные представлены в виде корреляционных коэффициентов. * – уровень $p < 0,05$.

за сутки, а также большая длительность интервала QTc ($p < 0,05$). По данным СМАД, у пациентов с КАН чаще встречалась артериальная гипертензия (АГ), что сопровождалось повышением у них средних показателей САД, ДАД, СрАД и частоты пульса за сутки (табл. 1, рис. 1). При этом у пациентов без КАН в 3 случаях была зарегистрирована систолическая АГ и в 2 – диастолическая АГ, у пациентов с КАН в 4 случаях регистрировалась систоло-диастолическая АГ, в 3 – систолическая АГ и в 2 – диастолическая АГ. Оба показателя ригидности магистральных артерий (ИА и СПВ) были достоверно выше у пациентов с КАН ($p < 0,05$) (табл. 1, рис. 1). Показатели липидного профиля были хуже в группе пациентов с КАН (табл. 1, рис. 1). Так, у них отмечалось достоверное повышение уровня общего холестерина, ЛПНП и триглицеридов ($p < 0,05$).

В таблице 2 представлены результаты корреляционного анализа показателей ригидности магистральных артерий и показателей сердечно-сосудистого риска с показателями автономной функции ($K_{\text{выдох/вдох}}$, $K_{\text{Вальсальвы}}$, $K_{30:15}$, QTc, СВВР, SDNN, RMSSD). Большинство показателей сердечно-сосудистого риска продемонстрировало достоверную взаимозависимость с одним или несколькими показателями автономной функции.

Для оценки связи между показателями ригидности магистральных артерий и других факторов сердечно-сосудистого риска с КАН была построена линейная ре-

грессионная модель. В табл. 3 представлены результаты пошагового регрессионного анализа. Ригидность магистральных артерий, определяемая по показателю ИА, была достоверным предиктором КАН, определяемой по количеству положительных показателей автономной функции ($K_{\text{выдох/вдох}}$, $K_{\text{Вальсальвы}}$, $K_{30:15}$, QTc, СВВР, SDNN, RMSSD) наравне с другими факторами сердечно-сосудистого риска (ДАД, общий холестерин, ЧСС). Другие показатели, показавшие корреляционную связь с уровнем КАН, были исключены из модели как недостоверные ($p \geq 0,05$) в процессе обратной пошаговой процедуры.

Обсуждение

В данном исследовании показана связь КАН с повышенной ригидностью магистральных артерий у детей и подростков с СД1, которая сохранялась после коррекции на возраст, длительность СД, HbA_{1c} и другие факторы сердечно-сосудистого риска. По сравнению со здоровыми сверстниками у детей и подростков с СД1 отмечено повышение показателей артериальной жесткости [14]. Однако связь жесткости магистральных артерий с КАН установлена только во взрослой популяции [15]. При этом повышение ригидности аорты, оцениваемое по степени увеличения в ней СПВ, является независимым предиктором риска сердечно-сосудистых заболеваний в общей популяции и сердечно-сосудистой смертности у пациентов с АГ и почечной недостаточностью [4, 16]. Повышенная жесткость сосудистой стенки является результатом эндотелиальной дисфункции – раннего признака сердечно-сосудистых заболеваний, который раньше проявляется и чаще встречается у пациентов с СД1 по сравнению со здоровой популяцией. При СД1 эндотелиальная дисфункция возникает в результате избыточного производства конечных продуктов гликирования, в результате чего снижается продукция и действие оксида азота, что сопровождается снижением эластичности артерий [17]. Эндотелиальная дисфункция способствует раннему встраиванию пенистых клеток в артериальную стенку. Кроме того, гипергликемическое окружение приводит к качественному изменению частиц ЛПНП, оксидации и гликированию. Эти процессы способствуют раннему увеличению толщины комплекса интима-медиа и эндотелиальной дисфункции.

Таблица 3

Независимые предикторы КАН. Результаты регрессионного анализа			
	Количество положительных показателей КАН		
	β	SE	Уровень p
Константа α	-8,9	1,68	<0,001
ЧСС	0,34	0,10	0,001
ДАД	0,25	0,10	0,016
Общий холестерин	0,29	0,10	0,003
ИА	0,18	0,08	0,035
R2 модели	0,58		

Примечание. Данные проставлены в виде β коэффициентов (оценка модели) и их стандартных ошибок (SE) для достоверных предикторов ($p < 0,05$), оставшихся в модели после обратной пошаговой процедуры. R2 – коэффициент детерминации. Сокращения: ДАД – диастолическое артериальное давление, ИА – индекс аугментации

В настоящее время не вполне ясно, что возникает раньше и какая имеется причинно-следственная связь между ригидностью магистральных артерий и КАН, выявленными в этом и других исследованиях. Артериальная жесткость может вызывать дисфункцию автономной нервной системы или наоборот, возможна значимая роль КАН в развитии повышенной ригидности магистральных артерий. Также возможно, что не существует прямой причинно-следственной связи между ними, а косвенная связь обусловлена параллельным развитием обоих состояний в результате старения и патологического действия гипергликемии, однако связь артериальной жесткости с КАН сохраняется достоверной даже после коррекции на HbA_{1c} и возраст при проведении многофакторного анализа ($\beta=0,18$; $p=0,035$). Возможным механизмом, объясняющим автономные нарушения на фоне повышенной ригидности магистральных артерий, является нарушение барорецепторной функции, вызванной повышением жесткости артериальной стенки [18]. С другой стороны, КАН может влиять на эластичность сосудистой стенки посредством изменения сосудистого тонуса крупных артерий. Интактность автономной нервной системы играет важную роль в сохранности эластичности аорты [19]. Другим механизмом, приводящим к повышению ригидности артерий, может быть повышение ЧСС на фоне КАН. Учащение сердечного ритма само по себе ведет к повышению показателей артериальной жесткости, независимо от тонуса автономной нервной системы [19]. Также в данном исследовании у пациентов с КАН отмечалась более высокая частота АГ, что может приводить к повышению артериальной жесткости в этой группе. Однако даже после коррекции ЧСС и АД сохранялась достоверная связь между КАН и ригидностью магистральных артерий. Изменения автономного тонуса также могут вести к повышению артериальной жесткости посредством трофических механизмов, приводя к изменению в структуре сосудов [20]. Подтверждением важной патогенетической роли КАН в повышении ригидности магистральных артерий служат результаты исследования EDC (Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications), в котором у пациентов с манифестацией СД1 до 17 лет признаки КАН, при первичном обследовании, спустя 18 лет наблюдения были связаны с ухудшением артериальной жесткости [21].

В ряде проведенных исследований показана связь КАН с отдельными факторами сердечно-сосудистого риска у детей и подростков с СД1, такими как уровень триглицеридов, АД и др. [14]. В данном исследовании также показана корреляционная связь КАН с рядом факторов сердечно-сосудистого риска. При этом после коррекции на возраст, длительность диабета и уровень HbA_{1c} , уровень общего холестерина, ЧСС и ДАД остались достоверными предикторами КАН.

Показанная в данном исследовании связь КАН с показателями ригидности магистральных артерий и другими факторами сердечно-сосудистого риска у детей и подростков с СД1 в возрасте до 18 лет может быть основной причиной развития раннего атеросклероза и указывает на возможный вклад этих элементов в повышенную сердечно-сосудистую заболеваемость и смертность во взрослом возрасте у пациентов с КАН, что требует дальнейшего изучения этой проблемы. При этом раннее выявление хронических заболеваний может способствовать снижению этих показателей. Однако многими клиницистами недооценивается сердечно-сосудистый риск, связанный с СД, который, по их мнению, незначительно подвержен метаболическим нарушениям в детском возрасте. Как следствие, это приводит к неоптимальному контролю липидного профиля и АГ. Однако 10-летнее наблюдение пациентов с СД1, заболевших в возрасте до 17 лет, показало, что высокий уровень АД и ЛПНП были независимыми факторами микро- и макрососудистых заболеваний и смертности [22]. Данные аутопсий более 3000 детей показали наличие атеросклеротических изменений у детей с СД1: липидных полос с 3-летнего возраста и фиброзных бляшек с 8-летнего возраста [1]. Кроме того, проведенными исследованиями показано, что факторы сердечно-сосудистого риска, возникшие в детском возрасте, являются предикторами дальнейших коронарных болезней [23]. Несмотря на то, что у большинства пациентов с СД1, компенсированных по углеводному обмену, липидный профиль находится в пределах нормальных значений, снижение уровня ЛПНП может быть возможным способом снижения сердечно-сосудистого риска. Так, снижение уровня ЛПНП у сравнительно молодых пациентов с СД1 (34 года) с исходно нормальным значением ЛПНП приводит к улучшению эндотелиальной функции через 6 недель после начала терапии статинами.

Заключение

У детей и подростков с СД1 наличие КАН связано с повышением жесткости магистральных артерий, а также с другими факторами сердечно-сосудистого риска (дислипидемия, АГ).

Информация о финансировании и конфликте интересов

Автор декларирует отсутствие конфликта интересов, связанных с изложенными в статье данными. Исследование проведено в рамках научно-исследовательской работы при поддержке ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России.

Список литературы

1. Yoon JM. Dyslipidemia in Children and Adolescents: When and How to Diagnose and Treat? *Pediatric Gastroenterology, Hepatology & Nutrition*. 2014;17(2):85–92. doi: 10.5223/pghn.2014.17.2.85
2. Venetos A, Lacolley P. From 24-Hour Blood Pressure Measurements to Arterial Stiffness: A Valid Short Cut? *Hypertension*. 2006;47(3):327–328. doi: 10.1161/01.hyp.0000200705.61571.95
3. Федорова С.И., Кулаков Н.В., Дерзанов А.В., Пронина В.П. Валидация показателей ригидности сосудов и параметров гемодинамики, определенных с использованием модели распространения пульсовой волны. // *Терапевт.* – 2014. – №8. – С. 51–60. [Fedorova SI, Kulakov NV, Derzanov AV, Pronina VP. Validation of vascular rigidity indexes and parameters of hemodynamic, determined by means of the model of pulse wave expansion. *Terapevt*. 2014;(8):51–60.]
4. Dabelea D, Talton JW, D'Agostino R, et al. Cardiovascular Risk Factors Are Associated With Increased Arterial Stiffness in Youth With Type 1 Diabetes: The SEARCH CVD study. *Diabetes care*. 2013;36(12):3938–3943. doi: 10.2337/dc13-0851
5. Doneen AL, Bale BF. Carotid intima-media thickness testing as an asymptomatic cardiovascular disease identifier and method for making therapeutic decisions. *Postgrad Med*. 2013;125:108–123. doi:10.3810/pgm.2013.03.2645
6. Vinik AI, Erbas T, Casellini CM. Diabetic cardiac autonomic neuropathy, inflammation and cardiovascular disease. *Journal of Diabetes Investigation*. 2013;4(1):4–18. doi: 10.1111/jdi.12042.
7. Кулакова Е.В., Кулаков Н.В., Федорова С.И. Тестирование осциллометрического и аускультативного режимов работы монитора МЭКГ-ДП-НС-01 по протоколам ESH, BHS и AAMI. // *Альманах Клинической Медицины.* – 2014. – №31. – С. 34–39. [Fedorova SI, Kulakov NV, Kulakova EV. Validation of the MEECG-DP-NS-01 monitor in oscillometry and auscultation modes, according to ESH, BHS and AAMI protocols. *Almanac of clinical medicine*. 2014;(31):34–39.]
8. Лаптев Д.Н., Кружкова М.Н., Рябыкина Г.В., и др. Влияние непродолжительной дозированной физической нагрузки на уровень гликемии у детей и подростков, больных сахарным диабетом 1 типа при длительном мониторинговании ЭКГ и двигательной активности. // *Кардиология.* – 2012. – №6. – С. 48–54. [Laptev DN, Krzhkova MN, Riabykina GV, et al. Effect of short term graded physical exercise on the level of glycemia in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus: data of long term ECG monitoring and registration of motor activity. *Kardiologiya*. 2012;52(6):48–54.]
9. Лаптев Д.Н., Рябыкина Г.В. Аритмогенное действие гипогликемии, регистрируемое при длительном мониторинговании ЭКГ у детей и подростков с сахарным диабетом 1 типа. // *Сахарный диабет.* – 2013. – №4. – С. 22–7. [Laptev DN, Ryabykina GV. Arrhythmogenic effects of hypoglycemia in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus. *Diabetes Mellitus*. 2013; 18;(4):66.] doi: 10.14341/DM2013466-71
10. Александров А.А., Кисляк О.А., Леонтьева И.В., Розанова В.Б. Диагностика, лечение и профилактика артериальной гипертензии у детей и подростков. // *Кардиоваскулярная Терапия и Профилактика.* – 2009. – Т.8. – №58. – С. 2–32. [Aleksandrov AA, Kislyak OA, Leon'teva IV, Rozanova VB. Diagnostika, lechenie i profilaktika arterial'noj gipertenzii u detej i podrostkov. *Cardiovascular therapy and prevention*. 2009;8(58):2–32.]
11. O'Brien IA, O'Hare P, Corral RJ. Heart rate variability in healthy subjects: effect of age and the derivation of normal ranges for tests of autonomic function. *British Heart Journal*. 1986;55(4):348–354.
12. Национальные российские рекомендации по применению методики холтеровского мониторирования в клинической практике. // *Российский Кардиологический Журнал.* – 2013. – Т. 2. – №106 – С. 6–71. [National Russian guidelines on application of the methods of Holter monitoring in clinical practice. *Russian journal of cardiology*. 2014;2(106):6–71.]
13. Рябыкина Г.В., Соболев А.В. Мониторирование ЭКГ с анализом вариабельности ритма сердца. – М.: Медпрактика-М; 2005. – 224 с. [Ryabykina GV, Sobolev AV. ECG Monitoring with rhythm variability analysis. Moscow: Medpraktika-M; 2005. 224 p.]
14. Haller MJ, Samyn M, Nichols WW, et al. Radial Artery Tonometry Demonstrates Arterial Stiffness in Children With Type 1 Diabetes. *Diabetes care*. 2004;27(12):2911–2917. doi: 10.2337/diacare.27.12.2911
15. Liatis S, Alexiadou K, Tsiakou A, et al. Cardiac Autonomic Function Correlates with Arterial Stiffness in the Early Stage of Type 1 Diabetes. *Experimental Diabetes Research*. 2011;2011:957901. doi: 10.1155/2011/957901
16. Palatini P, Casiglia E, Gąsowski J, et al. Arterial stiffness, central hemodynamics, and cardiovascular risk in hypertension. *Vascular Health and Risk Management*. 2011;7:725–739. doi: 10.2147/VHRM.S25270.
17. Farkas K, Jermendy G, Herold M, et al. Impairment of the NO/cGMP pathway in the fasting and postprandial state in type 1 diabetes mellitus. *Experimental and clinical endocrinology & diabetes: official journal, German Society of Endocrinology [and] German Diabetes Association*. 2004;112(5):258–263. doi: 10.1055/s-2004-817973
18. Fratola A, Parati G, Gamba P, et al. Time and frequency domain estimates of spontaneous baroreflex sensitivity provide early detection of autonomic dysfunction in diabetes mellitus. *Diabetologia*. 1997;40(12):1470–1475. doi: 10.1007/s001250050851
19. Mircoli L, Mangoni AA, Giannattasio C, et al. Heart rate-dependent stiffening of large arteries in intact and sympathectomized rats. *Hypertension*. 1999;34(4 Pt 1):598–602.
20. MacFadyen RJ, Lim HS. Emergence of structural arterial stiffness in diabetes and the role of abnormalities of autonomic tone in the sequence of events. *Journal of human hypertension*. 2004;18(11):755–756. doi: 10.1038/sj.jhh.1001755
21. Prince CT, Secrest AM, Mackey RH, et al. Cardiovascular autonomic neuropathy, HDL cholesterol, and smoking correlate with arterial stiffness markers determined 18 years later in type 1 diabetes. *Diabetes care*. 2010;33(3):652–657. doi: 10.2337/dc09-1936
22. Orchard TJ, Forrest KY, Kuller LH, et al. Lipid and blood pressure treatment goals for type 1 diabetes: 10-year incidence data from the Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications Study. *Diabetes care*. 2001;24(6):1053–1059.
23. Li S, Chen W, Srinivasan SR, et al. Childhood cardiovascular risk factors and carotid vascular changes in adulthood: the Bogalusa Heart Study. *Jama*. 2003;290(17):2271–2276. DOI: 10.1001/jama.290.17.2271.

Лаптев Дмитрий Никитич

кандидат медицинских наук, к.м.н., ст.н.с. Института детской эндокринологии
ФГБУ Эндокринологический научный центр, Москва, Российская Федерация
E-mail: laptevdn@ya.ru