

Алгоритм диагностики, профилактики и лечения диабетической кардиомиопатии у детей

Д.А. Иванов, С.Ф. Гнусаев

Тверская государственная медицинская академия

An algorithm for the diagnosis, prevention, and treatment of diabetic cardiomyopathy in children

D.A. Ivanov, S.F. Gnusayev

Tver State Medical Academy

Цель исследования: установление критериев ранней диагностики диабетической кардиомиопатии, исследование звеньев патогенеза для разработки алгоритма диагностики, лечения и профилактики ее прогрессирования. Проведено клинично-лабораторно-инструментальное обследование 185 детей, больных сахарным диабетом I типа. Комплексное обследование сердечно-сосудистой системы позволило на основании выявленных закономерностей изменений внутрисердечной гемодинамики, вегетативной регуляции ритма сердца и артериального давления в зависимости от длительности заболевания и наличия его поздних осложнений выделить 3 стадии развития диабетической кардиомиопатии. Определена патогенетическая роль дефицита магния в формировании диабетической кардиомиопатии у детей и доказана эффективность применения препаратов магния для ее профилактики и лечения. Установленные критерии ранней диагностики диабетической кардиомиопатии у детей и роль магниевого дефицита в ее формировании позволили разработать алгоритм диспансерного наблюдения за детьми с сахарным диабетом I типа.

Ключевые слова: дети, сахарный диабет I типа, диабетическая кардиомиопатия, магний.

The purpose of the investigation was to ascertain criteria for the early diagnosis of diabetic cardiomyopathy and to study the components of its pathogenesis for elaboration of an algorithm for the diagnosis, treatment, and prevention of its progression. Clinical, laboratory, and instrumental studies were conducted in 185 children with type I diabetes mellitus. The comprehensive examination of the cardiovascular system could identify 3 stages of development of diabetic cardiomyopathy from the found regularities of changes in intracardiac hemodynamics, autonomic heart rhythm regulation, and blood pressure depending on the duration of the disease and its late complications. Magnesium deficiency was determined to play a pathogenic role in the development of diabetic cardiomyopathy and evidence was provided for the efficiency of using magnesium preparations for its prevention and treatment. The ascertained criteria for the early diagnosis of diabetic cardiomyopathy in children and the role of magnesium deficiency in its development permitted the elaboration of an algorithm for the follow-up of children with type I diabetes mellitus.

Key words: children, type I diabetes mellitus, diabetic cardiomyopathy, magnesium.

Поздние осложнения сахарного диабета I типа, в том числе и со стороны сердечно-сосудистой системы, являются основной причиной ранней инвалидизации и высокой летальности больных, что определяет медицинскую и социальную значимость данного заболевания [1, 2]. Прогрессирование сахарного диабета приводит к развитию кардиомиопатии, миокардиосклероза, сердечной недостаточности, жизнеугрожающих нарушений сердечного ритма и внезапной сердечной смерти [3, 4].

До сих пор имеются различные взгляды на терминологию и особенности поражения сердца при сахарном диабете; для обозначения поражения миокарда при-

меняются термины «миокардиодистрофия», «миокардиопатия», «некоронарная кардиопатия», «кардиомиопатия» [5–7]. Вместе с тем в МКБ 10-го пересмотра присутствует термин «кардиомиопатия при метаболических нарушениях» (I43.1), имеющий собирательный характер и отражающий вторичное некоронарогенное поражение сердца у больных с различной патологией, в том числе и с сахарным диабетом [8]. В классификации некоронарогенных заболеваний миокарда, предложенной Международной федерацией кардиологов, поражение сердца при сахарном диабете определено термином «диабетическая кардиомиопатия», который отражает функциональное состояние миокарда преимущественно у больных сахарным диабетом молодого возраста (без отчетливых признаков коронарного атеросклероза), вызванное как непосредственным влиянием гормонов на мышцу сердца, так и метаболическими нарушениями, поражением сосудов и вегетативной нервной системы [8, 9]. С учетом вышеизложенного наиболее объективным для определения поражения

© Д.А. Иванов, С.Ф. Гнусаев, 2012

Ros Vestn Perinatol Pediat 2012; 3:33–38

Адрес для корреспонденции: Иванов Дмитрий Анатольевич – к.м.н., доцент кафедры педиатрии педиатрического факультета Тверской государственной медицинской академии

Гнусаев Сергей Федорович – д.м.н., проф., зав. той же кафедрой

170100 Тверь, набережная Степана Разина, д. 22-а

миокарда при сахарном диабете у детей и подростков является термин «диабетическая кардиомиопатия».

В основе развития диабетической кардиомиопатии лежат три патогенетических механизма: 1) метаболические нарушения (гипергликемия, повышенная утилизация свободных жирных кислот, гипоксия тканей, электролитные нарушения); 2) диабетическая микроангиопатия и 3) автономная кардиоваскулярная нейропатия [10, 11]. Они приводят к энергетическому дефициту миокардиоцитов и клеток проводящей системы сердца, что в свою очередь способствует развитию ультраструктурных и функциональных изменений в миокарде [12].

Энергетический дефицит в миокардиоцитах и клетках проводящей системы сердца в значительной степени обусловлен нарушением обмена магния, низкий уровень которого определяется в эритроцитах и биоптатах тканей при ряде соматических заболеваний, в том числе при сахарном диабете. Это связано с непосредственным участием магния в формировании более 300 ферментов (в том числе глутаматсинтетазы и ацил-КоА-синтетазы), поддержании разнообразных энергетических и пластических процессов, осуществлении антиоксидантных функций нейронов и глияльных элементов и непосредственной защите рецепторов на постсинаптической мембране нейронов от повреждения свободными радикалами, токсичными веществами и лекарствами [5].

Выраженность дистрофических изменений в миокарде при сахарном диабете обусловлена длительностью, тяжестью течения заболевания, продолжительностью и полнотой периодов компенсации, частотой возникновения декомпенсаций, наличием сосудистых осложнений и адекватностью проводимой терапии [13]. При этом диабетическая кардиомиопатия, как правило, редко выявляется на ранних стадиях развития заболевания, что связано с отсутствием специфических жалоб и минимальными клиническими и электрокардиографическими проявлениями [6]. Поэтому для раннего выявления данного осложнения применяются современные высокоинформативные диагностические методы, такие как доплер-эхокардиография, холтеровское мониторирование сердечного ритма [7, 14].

Несмотря на многочисленные исследования, посвященные раннему выявлению осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы у больных сахарным диабетом, до сих пор имеется разнородность мнений по поводу изменений у них внутрисердечной гемодинамики, типа диастолической дисфункции левого желудочка и характера нарушений в вегетативной регуляции ритма сердца. Соответственно, отсутствуют четкие доплер-эхокардиографические и функциональные критерии диагностики диабетической кардиомиопатии у детей, что затрудняет ее выявление на ранних стадиях развития и служит предпосылкой для дальнейшего изучения.

Основой профилактики развития у детей поздних осложнений сахарного диабета является регулярный

контроль гликемических показателей для достижения удовлетворительной компенсации основного заболевания. Вместе с тем И.Л. Алимовой показано, что достижение компенсации углеводного обмена (гликированный гемоглобин $<7,6\%$) у 55,5% детей с диабетической автономной кардиальной нейропатией и у 42,8% детей с диабетической кардиомиопатией не сопровождается положительной динамикой показателей структурно-функционального состояния сердечно-сосудистой системы [1]. Поэтому чрезвычайно важным для клинической практики является решение вопроса о возможности путем медикаментозной коррекции, помимо инсулинотерапии, подвергнуть обратному развитию начальные проявления кардиомиопатии у детей с сахарным диабетом. С этой целью применяются метаболическая терапия, препараты калия, средства, улучшающие микроциркуляцию, антиоксиданты, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, антагонисты кальция [2, 3 15]. Имеющиеся в литературе данные об использовании различных терапевтических подходов к профилактике и лечению диабетической кардиомиопатии у детей позволяют лишь предположить положительный эффект от применения препаратов указанных групп в связи с отсутствием доказательности причинно-следственных связей между улучшением инструментальных параметров функционального состояния сердечно-сосудистой системы и биохимических показателей, характеризующих различные звенья патогенеза диабетической кардиомиопатии. Следовательно, на сегодняшний день одной из основных задач диабетологии является разработка новых, патогенетически обоснованных и экономически эффективных способов профилактики и лечения осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы у детей с сахарным диабетом.

Все вышеизложенное послужило основанием для проведения комплексного клинического, лабораторного и инструментального обследования детей, больных сахарным диабетом, с целью установления критериев ранней диагностики диабетической кардиомиопатии и изучения звеньев патогенеза для разработки эффективного патогенетически обоснованного способа ее лечения и профилактики прогрессирования.

ХАРАКТЕРИСТИКА ДЕТЕЙ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Обследованы 185 детей в возрасте от 8 до 17 лет с сахарным диабетом длительностью от нескольких месяцев до 14,5 года. Средний возраст детей составил $12,7 \pm 0,18$ года. На период обследования ни у кого из больных не отмечалось кетоацидотических и гипогликемических состояний. Все дети были разделены на 5 групп в зависимости от длительности заболевания. 1-ю группу составил 31 ребенок с длительностью сахарного диабета до 1 года, 2-ю группу — 35 детей с длитель-

ностью болезни от 1 года до 3 лет, 3-ю группу — 45 детей с длительностью болезни от 3 до 5 лет, 4-ю группу — 31 ребенок с длительностью болезни от 5 до 7 лет, в 5-ю группу вошли 43 ребенка с длительностью болезни более 7 лет. Контрольную группу составили 30 здоровых детей соответствующего возраста ($11,8 \pm 0,28$ года) и пола.

Для решения поставленных в работе задач помимо традиционных методов обследования (клинико-анамнестический, кардиоинтервалография, кардиоваскулярные тесты, ЭКГ) применялись современные методы диагностики, такие как доплерэхокардиография с оценкой параметров центральной гемодинамики и диастолической функции левого желудочка, бифункциональное мониторирование ритма сердца и артериального давления. Для определения полноты компенсации сахарного диабета у обследованных детей измеряли уровень гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) венозной крови, а для оценки состояния энергетического метаболизма кардиомиоцитов выявляли уровень молочной кислоты в крови, а также концентрацию внутриклеточного магния в эритроцитах крови и секрете слюнных желез.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В основе развития поздних осложнений сахарного диабета у детей, в том числе со стороны сердечно-сосудистой системы, лежат метаболические нарушения, связанные с неудовлетворительной компенсацией заболевания, которая, по нашим данным, выходит из под контроля при длительности сахарного диабета более 5 лет. Это подтверждается тесной прямой корреляционной связью уровня HbA_{1c} с длительностью болезни ($r=0,20$, $p<0,05$). Следовательно, у детей с длительностью сахарного диабета более 5 лет возрастает риск развития поздних осложнений заболевания, что требует пристального внимания врачей с целью их раннего выявления и своевременной профилактики дальнейшего прогрессирования.

Комплексное обследование сердечно-сосудистой системы у детей с сахарным диабетом позволило нам не только установить закономерности изменений внутрисердечной гемодинамики, вегетативной регуляции ритма сердца и артериального давления в зависимости от длительности заболевания и наличия его поздних осложнений, но и выделить стадии развития диабетической кардиомиопатии:

1-я стадия — напряжения адаптации сердечно-сосудистой системы, характерная для детей с манифестацией сахарного диабета (наличие гиперкинетического типа центральной гемодинамики, уменьшение предсердного вклада в диастолическое наполнение левого желудочка по данным доплерэхокардиографии; отсутствие признаков диабетической автономной кардиоваскулярной нейропатии по данным бифункционального мониторирования);

2-я стадия — адаптации сердечно-сосудистой системы, характерная для детей с длительностью сахарного диабета от 1 года до 5 лет (эукинетический тип центральной гемодинамики, гиперкинез задней стенки левого желудочка, нормальные скоростные и временные показатели трансмитрального диастолического потока по данным доплерэхокардиографии; наличие признаков автономной кардиоваскулярной нейропатии по данным бифункционального мониторирования);

3-я стадия — дизадаптация сердечно-сосудистой системы, характерная для детей с длительностью сахарного диабета более 5 лет (гипокинетический тип центральной гемодинамики, гипертрофическое ремоделирование левого желудочка, увеличение предсердного вклада в его диастолическое наполнение, индекс податливости миокарда менее 1 по данным доплер-эхокардиографии; наличие признаков автономной кардиоваскулярной нейропатии по данным бифункционального мониторирования).

Развитию диабетической кардиомиопатии помимо метаболических нарушений, характерных для сахарного диабета, микроангиопатии и автономной кардиоваскулярной нейропатии, способствует клеточный энергетический дефицит, возникающий в миокардиоцитах, клетках и волокнах вегетативной нервной системы. Учитывая имеющиеся в литературе данные, мы предположили, что нарушение обмена магния у детей с сахарным диабетом может оказывать значительное влияние на развитие клеточного энергетического дефицита в условиях низкой антиоксидантной активности. Поэтому с целью установления магниевого дефицита, его роли в патогенезе диабетической кардиомиопатии и разработки соответствующего способа ее метаболической коррекции провели исследование, в которое были включены 90 детей с сахарным диабетом в возрасте от 8 до 17 лет и длительностью заболевания от 1 года до 14,5 года ($13,6 \pm 0,25$ года). Из них было 50 девочек (55,5%) и 40 мальчиков (44,5%). В период обследования у детей отсутствовали кетоацидотические и гипогликемические состояния. Указанные пациенты были разделены на 4 группы в зависимости от длительности заболевания: от 1 года до 3 лет (1-я группа, $n=18$), от 3 до 5 лет (2-я группа, $n=26$), от 5 до 7 лет (3-я группа, $n=19$) и более 7 лет (4-я группа, $n=27$). Контрольную группу составили 30 здоровых детей, сопоставимых с больными по полу и возрасту.

В результате исследования установлено, что у большинства детей с сахарным диабетом определяется дефицит магния как в эритроцитах периферической крови (у 68,9%), так и в слюне (у 61,1%). Причем доля детей с магниевым дефицитом среди больных сахарным диабетом прогрессивно растет по мере увеличения длительности заболевания от 50 до 88,9% при длительности болезни 1–3 года и более 7 лет соответственно. Установлена обратная корреляционная взаимосвязь концентрации магния в секрете слюнных желез и эритроцитах периферической крови с количеством позд-

них осложнений сахарного диабета ($r=-0,40$ и $r=-0,35$ соответственно, $p<0,001$). Это может свидетельствовать о непосредственном влиянии магниевого дефицита на патогенез поздних осложнений сахарного диабета у детей, в том числе со стороны сердечно-сосудистой системы.

Для выяснения роли магниевого дефицита в патогенезе диабетической кардиомиопатии мы провели корреляционный анализ взаимосвязей показателей доплерэхокардиографии, характеризующих диастолическую функцию левого желудочка, и показателей бифункционального мониторингирования со степенью выраженности дефицита магния в эритроцитах периферической крови и секрете слюнных желез у детей с сахарным диабетом. В результате установлена достоверная корреляционная зависимость данных показателей. Это может свидетельствовать о влиянии магниевого дефицита на формирование диастолической дисфункции левого желудочка 1-го типа с соответствующим его ремоделированием и развивающейся вагусной денервацией сердца у детей с сахарным диабетом. Следовательно, магниевый дефицит является одним из основных звеньев патогенеза диабетической кардиомиопатии и диабетической автономной кардиоваскулярной нейропатии у детей, что является обоснованием к включению препаратов магния в комплекс метаболической коррекции.

Для определения эффективности применения препаратов магния в профилактике и лечении диабетической кардиомиопатии мы провели динамическое обследование в двух равнозначных группах детей с установленными диабетической кардиомиопатией и магниевым дефицитом. На момент обследования все дети ($n=52$) получали адекватную инсулинотерапию, соблюдали диету, проводился регулярный самоконтроль гликемических показателей; кетоацидотические и гипогликемические состояния отсутствовали.

Для нормализации магниевого и энергетического обмена в миокардиоцитах, клетках вегетативных центров и нервных стволов у всех детей с ранними признаками диабетической кардиомиопатии в течение 1 мес применялась комплексная кардионейрометаболическая терапия с включением препаратов магния, обладающих различной биодоступностью. Дети 1-й группы ($n=26$) в составе кардионейрометаболической терапии принимали панангин по 1 драже 3 раза в день, 2-й группы ($n=26$) — Магнерот® (оротат магния) по 2 таблетки (1 г) 3 раза в сутки в течение 7 дней, затем по 1 таблетке (0,5 г) 3 раза в день в течение 3 нед.

Эффективность применения выбранных препаратов магния у детей с диабетической кардиомиопатией оценивалась путем сравнения в исследуемых группах уровня магния эритроцитов периферической крови и магния слюны, показателей доплерэхокардиографии, отражающих диастолическую функцию и ремоделирование левого желудочка, и показателей вариабельности ритма сердца до и после проведения метаболической терапии.

Установлено, что прием препаратов магния в течение 4 нед у детей с диабетической кардиомиопатией приводит к повышению содержания магния в эритроцитах периферической крови и слюне. Однако в зависимости от биодоступности применяемых препаратов наблюдалась различная динамика повышения концентрации магния в эритроцитах периферической крови и секрете слюнных желез. Достоверный прирост концентрации магния в эритроцитах периферической крови и слюне отмечался в группе детей, получавших магнерот ($p<0,01$), в отличие от детей группы сравнения ($p>0,05$).

Динамика показателей доплерэхокардиографии, отражающих диастолическую функцию левого желудочка и показателей суточного мониторингирования ЭКГ у детей с диабетической кардиомиопатией на фоне проводимой кардионейрометаболической терапии с включением препарата магнерот, свидетельствовала об ее эффективности по сравнению с традиционной терапией для восстановления релаксационной способности миокарда левого желудочка, профилактики его ремоделирования и восстановления нормальных вагосимпатических взаимоотношений в вегетативной регуляции ритма сердца.

Таким образом, установленные нами критерии ранней диагностики диабетической кардиомиопатии у детей и роль магниевого дефицита в ее формировании позволяют рекомендовать для практического применения алгоритм диспансерного наблюдения за детьми с сахарным диабетом, наиболее оптимальное использование которого, на наш взгляд, возможно при длительности заболевания более 3 лет с кратностью наблюдения не реже 1 раза в 6 мес (см. рисунок).

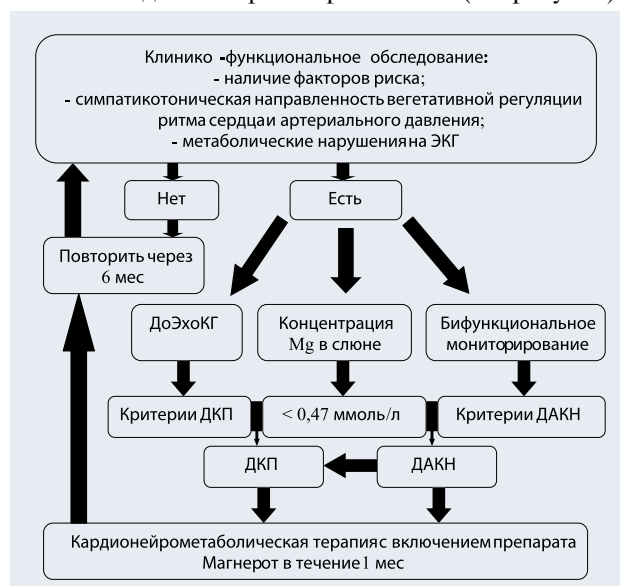


Рисунок. Схема клинико-функционального обследования детей с сахарным диабетом.

ДоЭхоКГ — доплерэхокардиография; ДКП — диабетическая кардиомиопатия; ДАКН — диабетическая автономная кардиоваскулярная нейропатия.

Сердцу нужна любовь и **МАГНЕРОТ®**



PHARMA

www.woerwagpharma.ru

Защищает Ваше сердце

ЛИТЕРАТУРА

1. Алимova И.Л. Формирование сердечно-сосудистых осложнений при сахарном диабете I типа у детей и их коррекция. Автореф. дис. ... докт. мед. наук. Смоленск, 2004; 46.
2. Шестакова М.В., Ярек-Мартынова И.Р., Кухаренко С.С. и др. Кардиоренальная патология при сахарном диабете типа I: механизмы развития и возможности медикаментозной коррекции. Тер архив 2005; 6: 40–45.
3. Гречкин В.И., Ромашов Б.Б., Рякина В.В., Нечепоренко Л.Н. Нарушение диастолической функции левого желудочка как причина сердечной недостаточности у больных сахарным диабетом. Кардиология, основанная на доказательствах. М., 2000; 79.
4. Школьникова М.А. Жизнеугрожающие аритмии у детей. М., 1999; 230.
5. Кушаковский М.С. Метаболические болезни сердца (миокардии → миокардозы → миокардиодистрофии → кардиомиопатии). СПб.: ООО «Издательство «Фолиант», 2000; 128.
6. Rodrigues B., Cam M.C., McNeill J.H. Metabolic disturbances in diabetic cardiomyopathy. Mol Cell Biochem 1998; 180: 1–2: 53–57.
7. Schwab K., Schmidt-Trucksass A., Krebs K. Risikofaktoren für eine Atherosklerose bei Kindern und Jugendlichen mit Typ-1-Diabetes mellitus. Padiatrische Praxis 2005; 66: 273–283.
8. Коваленко В.Н., Несукай Е.Г. Некоронарогенные болезни сердца. Практическое руководство. Под ред. В.Н. Коваленко. К.: Морион, 2001; 480.
9. Галенок В.А., Озерная Т.В., Ясюлюнас Ю.Ю., Потанина Л.М. Влияние ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента на функциональное состояние сердца при инсулинзависимом сахарном диабете. Проблемы эндокринологии 1999; 5: 21–25.
10. Plante G.E., Chakir M., Ettaouil K. et al. Consequences of alteration in capillary permeability. Can J Physiol Pharmacol 1996; 74: 7: 824–833.
11. Arslan N., Azal O., Kizilmaz A. et al. Assessment of left ventricular diastolic function with Doppler echocardiography in Type-1 Diabetic patients. Diabetologia 1994; 37: 1: 186.
12. Левина Л.И. Сердце при эндокринных заболеваниях. Л., 1989; 263.
13. Громова О.А. Физиологическая роль и значение магния в терапии (обзор). Тер архив 2004; 10: 58–62.
14. Иванова С.Н., Озеров В.Г. Диагностика автономной нейрорпатии по результатам вариабельности сердечного ритма. Вестн аритмол 2000; 17: 36.
15. Саидова Н.А., Хайдарова Р.Т., Максумова Н.Н. Функциональное состояние сердечно-сосудистой системы у больных сахарным диабетом. Кардиология, основанная на доказательствах. М., 2000; 260.

Поступила 31.10.11