

ОБЗОРЫ И ЛЕКЦИИ

УДК 616.12:616.379-008.6-053.2/.6

А.В. Энерт*, **Е.Б. Кравец***, **С.Н. Иванов****

E-mail: anastasiya_ener@mail.ru

КАРДИОВАСКУЛЯРНЫЕ НАРУШЕНИЯ ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ 1-ГО ТИПА У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

* ГОУ ВПО Сибирский государственный
медицинский университет Росздрава, г. Томск;

** Учреждение РАМН НИИ кардиологии СО РАМН

Сахарный диабет (СД) является одной из наиболее важных и сложных проблем современной медицины, что обусловлено его широким распространением, клиническим полиморфизмом и тяжестью осложнений [1-6]. С открытием 80 лет назад канадскими учеными (F.G. Banting, С.Н. Best, J.B. Collip) животного инсулина продолжительность жизни у пациентов с СД возросла во много раз. Если до 1922 года смертность детей от кетоацидотической комы составляла 90%, а продолжительность их жизни после выявления диабета не превышала 2-3 лет, то после открытия инсулина ситуация резко изменилась. В настоящее время смертность от острых осложнений СД (диабетических ком) не превышает 1%. Однако одновременно с увеличением продолжительности жизни больных диабетом открылась новая проблема, связанная с сосудистыми осложнениями СД [7].

Рост распространенности диабета приобрел характер эпидемии в конце XX–XXI веков. По экспертным оценкам, численность больных СД в мире к 2030 году превысит 380 миллионов человек. В Российской Федерации (РФ) число больных СД за последние 15 лет удвоилось и в настоящее время составляет более двух миллионов. Летальность при СД выше в 2-3 раза, чем у больных без СД [2, 5]. Важно отметить, что за последние 10 лет отмечен значительный рост заболеваемости сахарным диабетом 1-го типа (СД 1) среди детей и подростков. В среднем по РФ распространенность СД1 среди детей и подростков составляет 55-58, заболеваемость – 9-10, смертность – 0,04-0,08 случая на 100 тыс. детского населения [3, 8]. Социально-экономический ущерб, наносимый обществу данной патологией, очень значителен, поэтому СД является одной из актуальнейших проблем современного здравоохранения.

В настоящее время продолжительность жизни больных остается ниже средне-популяционной при развитии СД 1 в детском возрасте [9]. Возникнув в детском возрасте, кардиоваскулярные нарушения при СД 1 претерпевают определенные изменения, становясь основной причиной смертности у взрослых пациентов. Так, миокардиодистрофия наиболее часто приводит к развитию сердечной недостаточности, диабетическая кардиальная автономная нейропатия играет главную роль в развитии внезапной сердечной смерти, артериальная гипертензия (АГ) приводит к прогрессированию макро- и микрососудистых осложнений СД 1 [4, 7, 9, 12]. Важность изучения сердечно-сосудистых осложнений (ССО) у детей с СД 1 подчеркивается как отечественными, так и зарубежными авторами [7, 9-23]. Существуют только единичные работы, посвященные данной проблеме у детей. Основная масса представленных работ по изучению кардиоваскулярных нарушений при СД 1 проводилась на взрослой когорте пациентов, несмотря на то что формирование осложнений СД 1 начинается в детском возрасте, когда данные изменения обратимы и имеется возможность как можно раньше предотвратить их прогрессирование. К тому же прослеживается неоднозначность результатов исследований, связанная с их малочисленностью и отсутствием единой комплексной оценки всех звеньев патогенеза изучаемых сосудистых осложнений.

В современной литературе отсутствует единство взглядов на терминологию поражений сердца при СД 1. Для обозначения поражения ССС при СД 1 используются различные термины («диабетическая кардиопатия», «диабетическая кардиомиопатия», «диабетическое сердце», «автономная нейропатия сердца», «кардиальная автономная нейропатия», «диабетическая микроангиопатия сердца», «специфическая диабетическая микроангиопатия сердца», «миокардиодистрофия»), что затрудняет правильное понимание патологического процесса [1, 4, 5, 7, 9, 12, 14, 16, 17, 24]. На современном этапе основная классификация кардиомиопатий, принятая в 1980 году Международной федерацией кардиологов, не пересматривалась, по-видимому, в связи с недостаточностью к настоящему времени накопленных знаний. В отдельных публикациях используется термин «диабетическая миокардиодистрофия», характеризующий функциональное состояние миокарда у детей с СД 1 при отсутствии специфических симптомов [9, 15]. По мнению Ю.А. Чернышевой (2005), термин «диабетическая кардиопатия» должен использоваться для описания функционального состояния сердца у больных СД 1 (с лабильным его течением, склонностью к кетоацидотическим состояниям и поражениям мелких сосудов), в том числе у детей и подростков [17]. Термин «кардиальная автономная нейропатия» (КАН) включает в себя специфическое поражение сердца, выражающееся в нару-

шении вариации сердечного ритма. С учетом того, что функциональные и морфологические изменения в миокарде при СД вызваны сочетанным развитием диабетической микроангиопатии, автономной кардиальной нейропатии и метаболическими нарушениями, нецелесообразно выделение каждого патогенетического звена диабетического сердца в отдельную нозологическую форму (как это делают некоторые отечественные и зарубежные авторы), поскольку все вышеперечисленные факторы именно в сочетании друг с другом и являются причиной диабетического поражения сердца [17].

В отечественной педиатрической эндокринологии изучению сердечно-сосудистых нарушений при СД 1 посвящены лишь единичные работы [12, 15, 16, 21, 23]. Поэтому сведения о распространенности КАН, миокардиодистрофии и АГ у детей с СД 1 немногочисленны, что связано с отсутствием специфических клинических проявлений, субъективной симптоматики, небольшим количеством жалоб и унифицированных рекомендаций по доклинической диагностике данных осложнений. По данным И.Л. Алимовой и соавт. (2004), при СД 1 в детском возрасте распространенность КАН с нарушением парасимпатической иннервации сердца составляет 25% и симпатической – 9%; частота миокардиодистрофии с нарушением диастолической функции левого желудочка – 20% и систолической – 4,5% [9]. Частота АГ при СД 1, по данным различных авторов, колеблется в пределах 10-30% [16].

В развитии сердечно-сосудистых нарушений при СД 1 участвуют несколько патогенетических механизмов, основными из которых являются диффузный генерализованный патологический процесс, поражающий всю систему микроциркуляции – микроангиопатия с нарушением метаболизма сердечной мышцы, изменение нервной регуляции сердца, развитие изменений в рамках кардиоренального синдрома и эндотелиальная дисфункция.

В ряде экспериментальных и клинических исследований установлено, что у больных СД 1 нарушения функции миокарда выявляются при отсутствии атеросклеротических изменений. Поражение сердца, не зависящее от атеросклеротического поражения коронарных сосудов, получило название диабетической кардиомиопатии, или миокардиодистрофии. В основе диабетической кардиомиопатии лежит изменение сосудов сердца в виде микроангиопатий, что сопровождается нарушениями микроциркуляции с морфологическими и функциональными изменениями миокарда. Микроангиопатии являются особенностью СД 1 и носят генерализованный характер [24, 26]. Длительное время многими учеными наличие диабетической микроангиопатии сердца не признавалось. На современном этапе, с появлением новых исследований, данный термин стал приобретать все большее значение. Основными механизмами в развитии микроангиопатий являются процессы

выраженного неферментативного гликозилирования белков, коллагена, компонентов свертывающей системы, гемоглобина и др. структур, приводящих к образованию необратимых в химических реакциях веществ, получивших название конечных продуктов гликозилирования [16, 17, 24-26]. Немаловажную роль в патогенезе диабетической кардиомиопатии играет активация перекисного окисления липидов и ослабление антиоксидантной защиты, что приводит к накоплению внутри миокардиоцитов потенциально токсических продуктов промежуточных звеньев окисления свободных жирных кислот, оказывающих пагубное влияние на клетки миокарда [27]. В последнее время считается, что развитие микроангиопатий в инсулиннезависимых тканях у больных СД 1 имеет генетическую предрасположенность. Это объясняет тот факт, что не у всех пациентов, даже при лабильном течении СД 1, развиваются микрососудистые осложнения.

Все вышеизложенные факторы сопровождаются изменением тонуса и структуры сосудов микроциркуляторного русла, нарушением реологических свойств крови, снижением кислородного баланса тканей, расстройствами сосудистой проницаемости и резистентности. Данные патогенетические механизмы формирования кардиомиопатии у детей с СД 1 вызывают энергетический дефицит миокардиоцитов, который способствует развитию функциональных и ультраструктурных изменений миокарда, являясь метаболической основой кардиомиопатии [10]. Совокупность всех факторов оказывает неблагоприятное влияние на функциональное состояние миокарда, нарушения которого определяются с помощью инструментальных методов исследования.

По данным литературы, специфические симптомы, отражающие изменения функционального состояния ССС у детей с СД 1, отсутствуют. Общеклинические проявления со стороны ССС являются неспецифическими и малоинформативными в отношении выявления диабетических осложнений, что свидетельствует о необходимости применения специальных и современных методов доклинической диагностики сердечно-сосудистых нарушений.

Изменения на электрокардиограмме (ЭКГ) при СД 1 неспецифичны, но при этом в 68-84% случаев, по данным различных авторов, наблюдаются чаще у детей, больных СД 1, по сравнению с общей популяцией [12, 14, 16, 17, 28]. По данным О.А. Мутафьян и соавт. (2003), при анализе ЭКГ у детей с СД 1 нарушения ритма выявлены в 83% случаев, нарушения проводимости – в 24%, реполяризационные нарушения – в 40% [16]. По данным Ю.А. Чернышевой (2005), чаще выявляются нарушения сердечного ритма в виде синусовой тахикардии (68%), нарушение процессов реполяризации (72%), низковольтность комплекса QRS (16%) и признаки повышения электрической активности левого желудочка (21%), которые свидетельствуют о наличии обменно-дистрофических

и электролитных изменений в миокарде [17]. Kurpermann N et al. (2008) в 47% случаев при СД 1 у детей выявили удлинение интервала QT при кетоацидозе [28]. Удлинение интервала QT является маркером электрической нестабильности миокарда и предшественником развития жизнеугрожающих желудочковых аритмий. Ранней ЭКГ диагностике функционального состояния сердца при СД 1 посвящено небольшое количество работ, что требует продолжения работы в этом направлении [9, 10, 14, 16, 17, 28].

Среди инструментальных методов обследования пациентов с СД 1 для выявления ранних признаков миокардиодистрофии несомненную диагностическую ценность имеет доплерэхокардиография (ДЭхоКГ) с оценкой параметров центральной гемодинамики и диастолической функции левого желудочка (ДФ ЛЖ) [10, 17, 21, 22, 29-31]. Работы, посвященные оценке данных параметров при СД 1 у детей, единичны. О.А. Дианов и соавт. (2005) представили данные о нарушении ДФ ЛЖ у детей, страдающих СД 1 в зависимости от длительности заболевания. У детей, страдающих СД 1 от 1 до 5 лет, выявлено уменьшение вклада предсердия в диастолическое наполнение ЛЖ (V_a) без изменения скорости потока в фазу раннего диастолического наполнения (V_e) и увеличение соотношения V_e/V_a . У детей, страдающих СД 1 более 5 лет, выявлено увеличение скорости потока в фазу позднего диастолического наполнения (V_a), то есть увеличение вклада предсердия в диастолическое наполнение левого желудочка, а также снижение V_e/V_a соответственно. По мнению авторов, эти изменения свидетельствуют о напряжении механизмов адаптации ССС [10-12]. Неспецифические проявления при СД 1 у детей на ДЭхоКГ характеризуются обнаружением малых аномалий развития структур сердца. По данным О.А. Мутафьян (2003), в 25,9% случаев выявляется пролапс митрального клапана, из них в 20,5% случаев – с регургитацией I степени, в 27,6% – дополнительные хорды, в 3,5% – пролапс трикуспидального клапана I степени [16].

Как было сказано ранее, диабетическое сердце формируется не только вследствие микрососудистого поражения, но и вследствие изменений нервной регуляции [1, 4-7, 9, 11, 15, 32, 33]. В норме функция сердца в основном находится под контролем парасимпатической нервной системы (ПНС), тогда как в периоды, когда требуется мобилизация энергии, функция контролируется соответствующим тонусом симпатической нервной системы (СНС). Обе системы осуществляют тонкую регуляцию и адаптацию сердечной мышцы к постоянно меняющимся внутренним и внешним условиям среды, позволяя быстро восстанавливать адекватное снабжение кислородом периферических тканей [4, 24, 32]. Наличие КАН у больных с СД 1 резко ухудшает возможность выживания данной категории пациентов. Патогенез КАН до конца не изучен. Известно, что при СД от-

мечается смешанное поражение нервов – как аксонов, так и миелиновых оболочек (демиелинизация). Существуют две основные, тесно связанные между собой теории, объясняющие механизм развития КАН: метаболическая (связанная с повреждающим действием хронической гипергликемии, гиперлипидемии и активацией полиолового пути окисления глюкозы) и гемодинамическая, связанная с нарушением микроциркуляции, микроангиопатией, хронической гипоксией нервных стволов [4, 17, 32, 33].

Имеющиеся исследования отмечают, что для диагностики доклинической стадии КАН целесообразно использовать оценку variability ритма сердца (ВРС) по данным холтеровского мониторирования и кардиоинтервалографии (КИГ) с применением компьютерных программ обработки результатов [9, 13, 15].

По данным Л.Ф. Логачева и соавт. (2006), влияние СД 1 на ВРС проявляется по-разному у детей различных возрастных групп. У больных СД 1 детей младшего возраста параметры ВРС в среднем меньше, чем у здоровых детей, среди подростков – одинаковы. И у детей, и у подростков снижение степени компенсации СД 1 сопровождается снижением общей ВРС в течение суток. У больных СД 1 наблюдаются тенденции к изменению распределения ЧСС в течение суток. При нарастании гликированного гемоглобина увеличивается процент участков ритмограммы с высокой ЧСС и уменьшается процент участков ритмограммы с низкой ЧСС [13]. Таким образом, начальные стадии формирования КАН у детей с СД 1 характеризуются снижением ВРС и развитием тахикардии, уменьшением циркадного ритма сердечных сокращений. По данным И.Л. Алимовой и соавт. (2004), выявляемые изменения на КИГ характеризуются снижением ВРС с резким увеличением индекса напряжения регуляторных систем (у 25% детей), что свидетельствует о парасимпатической недостаточности. Также авторы сообщают о том, что у 9% детей при высоком исходном напряжении регуляторных систем, обусловленных снижением парасимпатического тонуса, могут отмечаться признаки недостаточности симпатической активности, что свидетельствует об истощении компенсаторных механизмов адаптации ССС и прогрессировании формирования КАН [9]. По данным О.В. Пересецкой и соавт. (2001), у детей с СД 1 при наличии различных сосудистых осложнений выявлены гиперсимпатикотония в покое в 28,5% случаев, гиперсимпатикотоническая вегетативная реактивность (ВР) при проведении клинко-ортостатической пробы (характеризует напряжение адаптационно-компенсаторных механизмов регуляции ССС) – в 54,3% случаев, асимпатикотоническая ВР – в 10,9% случаев, что указывает на истощение механизмов адаптации и появление срыва адаптации. У детей с впервые выявленным СД 1 наблюдались следующие изменения: гиперсимпатикотония в покое – в 15,4%

случаев, гиперсимпатикотоническая ВР – в 84,6% случаев, асимпатикотоническая ВР не была выявлена. Таким образом, наличие нарушений адаптации у детей с СД 1 свидетельствует о необходимости исследования вегетативного статуса с целью раннего выявления возможных изменений и проведения своевременной их коррекции [35].

В популяционных исследованиях продемонстрирована связь между нарушением автономной регуляции ССС при СД 1 и артериальной гипертензией (АГ) [32]. Повышение активности симпатического отдела нервной системы, вызванное парасимпатической дисфункцией, является фактором развития АГ, особенно на ранних стадиях формирования. По данным И.А. Бондарь и соавт. (2006), при СД 1 у взрослых происходят циркадные изменения вариабельности артериального давления (АД). С увеличением длительности СД 1 суточный индекс систолического АД (САД) и диастолического АД (ДАД) значительно снижается, что свидетельствует об отсутствии полноценного снижения САД и ДАД в ночные часы. Данное обстоятельство может рассматриваться как предиктор формирующейся АГ у больных с большим стажем СД 1 вследствие истощения резервов депрессорных систем и повышения тонуса симпатического отдела ВНС [32]. Аналогичные данные получили О.А. Дианов и соавт. (2005) при изучении циркадных изменений вариабельности АД у детей с СД 1. Кроме того, у детей авторами выявлено достоверное увеличение коэффициента вариации САД и ДАД [12]. По мнению авторов, особенностью АГ при СД 1, связанной с автономной нейропатией, является ортостатическая гипотензия, вызванная дефицитом симпатической регуляции. Наличие ортостатической гипотензии может приводить к гиподиагностике АГ у больных СД 1 [32].

Кроме нарушений в системе ВНС, причиной АГ при СД 1 является активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС). Большинство исследователей отмечают, что появление АГ у пациентов с СД 1 свидетельствует о развитии диабетической нефропатии (ДН); увеличение частоты гипертензии наблюдается по мере нарастания тяжести поражения почек [2, 36]. По данным различных исследований, частота ДН у больных СД 1 зависит от длительности заболевания. По данным И.И. Дедова и соавт. (2000), у детей при длительности СД 1 менее 5 лет вероятность развития ДН минимальна и регистрируется в единичных случаях. Среди пациентов, страдающих СД 1 5-10 лет, ДН выявляется у 37%, а свыше 10 лет – у 60% обследованных [36]. За последние 10 лет активно обсуждается роль поражения почек в развитии сердечно-сосудистой патологии. В связи с этим появился новый термин – «кардиоренальный синдром» [37-40]. Почечная РААС играет важную роль в развитии нефрокардиального синдрома при СД 1. Гиперактивность РААС характеризуется, прежде всего, избыточной секрецией силь-

нейшего вазоактивного пептида – ангиотензина II. Механизмы патогенного действия ангиотензина II обусловлены не только его мощным вазоконстрикторным действием, но и пролиферативной, прооксидантной и протромбогенной активностью [37, 38]. Артериальная гипертензия при СД 1 является прямым следствием гиперактивации почечной РААС. Повышение АД при СД 1, как правило, выявляется на стадии ДН. Вместе с тем имеются данные о том, что показатели гемодинамики при СД 1 могут меняться еще до развития явной ДН, на стадии микроальбуминурии (МАУ) и даже при нормальной экскреции альбумина с мочой (НАУ). Как было сказано ранее, к развитию этих изменений имеет отношение дисфункция ВНС. Ряд исследователей считают, что для больных СД 1 без ДН изменения системной гемодинамики нехарактерны [41]. По результатам М.В. Шестаковой и соавт. (2005), АГ развивается у 20% больных СД 1 на стадии МАУ, у 50-70% – на стадии протеинурии (ПУ) и у 70-100% – на стадии хронической почечной недостаточности (ХПН) [37]. Как было сказано ранее, взаимосвязь между суточными профилями гемодинамики и стадией ДН может быть опосредована через нарушение вегетативной регуляции работы ССС, вызванной КАН. По результатам исследований И.А. Бондарь (2008), автономная нейропатия диагностируется у 38,1% больных с НАУ, у 60,8% – с МАУ и 88,8% – с ПУ. Снижение активности парасимпатического отдела ВНС, способствуя нарушению суточного ритма АД, создает дополнительную нагрузку на ССС и может способствовать развитию патологии почек, которая усугубляет АД [2].

Все большее значение в клинической практике и научных исследованиях приобретает метод амбулаторного суточного мониторирования АД (СМАД), поскольку однократные случайные измерения АД не могут дать полного представления о характере АГ, уровне АД ночью. Как показали исследования, отдельные показатели суточного профиля более тесно коррелируют с поражением органов-мишеней, чем традиционные разовые измерения АД. Большую значимость для дальнейшего прогноза имеют такие показатели, как средние значения САД и ДАД за сутки, день и ночь, вариабельность АД, перегрузка давлением (индекс времени гипертензии САД, ДАД, за сутки, день и ночь), степень ночного снижения САД и ДАД [42-47]. По данным СМАД, частота АГ почти в 2 раза превышает частоту АГ по результатам разовых регистраций «офисного» АД. Общая частота АГ при СМАД составляет 22,6% при НАУ, 47,5% – при МАУ и 91,7% при – ПУ [2]. Таким образом, АГ, являющаяся важным фактором риска поражения почек, присутствует на самых ранних стадиях развития ДН [2].

По данным исследований, особенностью суточного ритма гемодинамики при СД 1 является уменьшение степени ночного снижения АД [2, 12]. Выявлено,

что среди больных СД 1 при НАУ 33% относятся к лицам с недостаточным снижением АД в ночные часы («non-dipper»). На стадии МАУ их число возрастает до 58%, а число лиц с нормальным профилем АД («dipper») снижается до 23%. На стадиях ПУ и ХПН dipper отсутствуют, а доминируют лица с ночным повышением АД («night-peaker»): 37 и 60% соответственно [37]. Профиль «non-dipper» в наибольшей степени характерен для симптоматических гипертензий: эндокринных, почечных, сердечных и других. Пациенты с таким профилем АД, в частности больные СД 1, имеют повышенный риск прогрессирования ДН, развития гипертрофии левого желудочка и в более старшем возрасте ИБС и инсульта, следовательно, они являются группой риска по развитию ДН и сердечно-сосудистой патологии. Можно сделать вывод, что СМАД является неотъемлемой составляющей в плане обследования пациентов с СД 1 при небольшом стаже заболевания и отсутствии поражения почек с целью раннего выявления нарушений суточного профиля АД, которые к тому же являются признаками начальных стадий КАН.

В последние годы в патогенезе поражений ССС доминирующее место отводят эндотелиальной дисфункции. На протяжении ряда лет пристальное внимание исследователей обращено к изучению состояния эндотелиальных клеток сосудов не только как клеток-мишеней, страдающих при развитии различных заболеваний, но и как мощного эндокринного органа, способного продуцировать биологически активные вещества (БАВ) [26, 36, 54-56]. Эндотелиальные клетки как крупных, так и мелких сосудов являются инсулиннезависимыми клетками. Поэтому в условиях гипергликемии глюкоза беспрепятственно может проникать в эндотелиальные клетки, вызывая патологические биохимические реакции внутри клеток, являющиеся причиной развития дисфункции эндотелия [36]. Сосудистый эндотелий также страдает при длительном воздействии дислипидемии, а также различных цитокинов, в избытке циркулирующих в крови при СД 1. Связывание этих факторов с рецепторами, имеющимися на поверхности эндотелиальных клеток, способствует дисфункции эндотелия и выбросу БАВ, нарушающих нормальное функционирование органа. Все перечисленные факторы вызывают инициацию и прогрессирование диабетических микро- и макроангиопатий [36]. Вазоактивные факторы (ангиотензин-II, эндотелин-1 и эндотелиальный фактор релаксации – оксид азота), вырабатываемые эндотелием и являющиеся звеньями единой системы, принимают непосредственное участие в регуляции тонуса сосудов, внутрисосудистой коагуляции, процессах атерогенеза, регуляции роста и пролиферации клеток, различных иммунологических реакциях. В последние годы активно изучается роль эндотелия в регуляции тонуса коронарных артерий. Как показали исследования последних лет, дисфункция эндотелия

во многом обусловлена нарушением синтеза и биологической активности основного вазодилататора, выделяемого клетками эндотелия – оксида азота (NO). Снижение активности NO способствует повреждению миокарда вследствие действия свободных радикалов, образующихся из катехоламинов, а также вследствие индукции гипертрофии и выделения факторов роста, приводящих к повышенному отложению коллагена в миокарде [57]. В 1988 году М. Yanagisawa и соавт. выделили и расшифровали структуру активного вазоконстриктора – эндотелина-1 (ЭТ-1). ЭТ-1 является самым мощным из известных в настоящее время вазоконстрикторов. Дисфункция эндотелия также включает в себя ускоренное слущивание эндотелия капилляров, ослабление межклеточных соединений, нарушение синтеза белков, а также нарушение экспрессии и образования гликопротеидов адгезии на эндотелиоцитах. Это способствует прикреплению моноцитов и лейкоцитов, а также их миграции через эндотелий. Кроме того, гипергликемия задерживает репликацию эндотелиоцитов и способствует гибели клеток путем усиления окислительных процессов и гликозилирования.

Таким образом, изучение адаптации и/или дизадаптации клеток сосудистого эндотелия к той среде, в которой они существуют при СД 1, представляет собой интересный и перспективный подход к изучению механизмов развития диабетических микро- и макроангиопатий. Возможно, разгадка механизмов дисфункции клеток при диабете позволит найти новые терапевтические средства, направленные на восстановление нормального функционирования клеток или на их защиту от губительного воздействия тех гормонально-метаболических и гемодинамических нарушений, которые имеют место при СД 1 [36].

Усилия исследователей в последние годы направлены на повышение чувствительности и специфичности методов диагностики повреждений эндотелия. К настоящему времени разработаны способы определения значительного количества маркеров эндотелиальной дисфункции, среди этих новых методов наибольшее распространение, по данным зарубежной литературы, получило измерение уровня эндотелина-1. Исследования по определению уровня ЭТ-1 при СД 1 как у взрослых, так и у детей немногочисленны. Накопленные знания противоречивы. В работах отечественных и зарубежных авторов при СД 1 обнаружены высокие концентрации ЭТ-1, превышающие нормальные значения приблизительно в 3 раза. Еще более высокие концентрации этого гормона в крови обнаружены у больных с диабетическими микро- и макроангиопатиями, что предполагает участие этого фактора в развитии поздних сосудистых осложнений СД [58-64]. По результатам А. Malamitsi-Puchner (1999), у детей с СД 1 концентрация ЭТ-1 была ниже, чем в контрольной группе, не было получено взаимосвязи данного показателя с длительностью заболевания и наличием диабетических

ангиопатий [62]. В противоположность В. Głowińska и соавт. (2004) представили данные о том, что у пациентов с СД 1 концентрация ЭТ-1 значительно выше, чем у здоровых пациентов, коррелирует с липидными параметрами и САД [58]. Данные В.Н. Панфиловой и соавт. (2008) свидетельствуют о нарушении функции эндотелия сосудов у детей с продолжительностью СД 1 более 5 лет, при продолжительной декомпенсации процесса, наличии дислипидемии, а также при наличии поражения почек [64].

Вскоре после открытия роли эндотелия в регуляции тонуса сосудов стали появляться тесты для исследования и оценки этой функции. Первые тесты носили инвазивный характер и поэтому были не пригодны для применения на больших группах обследуемых. В 1992 г. D. Celermajer и соавт. предложили неинвазивный тест, позволяющий определить эндотелийзависимую вазодилатацию (ЭЗВД) плечевой артерии ультразвуковым методом. М.В. Шестакова и соавт. (2003) для оценки ЭЗВД использовали пробу с реактивной гиперемией, вызванной окклюзией плечевой артерии пневмоманжетой в течение 4,5 минуты и последующей оценкой изменения диаметра артерии после декомпрессии с помощью высокоразрешающей ультразвуковой доплерографии. Авторы представили данные о том, что ЭЗВД на стадии МАУ еще не нарушена, поскольку максимальная вазодилатация плечевой артерии и чувствительность эндотелия к напряжению сдвига не отличались от контрольных значений. Это означало, что стадия МАУ обратима при своевременном лечении. ПУ и ХПН — необратимые стадии, в которых наблюдается истощение эндотелиальных клеток и их нечувствительность к изменяющимся гемодинамическим условиям [66].

Использование новых функционально-диагностических методов исследования позволит на современном этапе как можно раньше выявлять функциональные нарушения ССС при СД 1 у детей с целью выбора дальнейшей тактики ведения данной категории пациентов в направлении снижения прогрессирования ССО, особенно до перехода во взрослую жизнь.

Сегодня отсутствует единство взглядов на подходы к лечению и профилактике ДАКН и миокардиодистрофии с учетом воздействия на факторы риска, приводящие к их развитию и прогрессированию у детей, больных СД 1 [9, 11, 14, 16, 67]. Лечение этих больных в первую очередь должно включать коррекцию углеводного обмена, тщательный контроль липидного состава крови, своевременное лечение осложнений, в частности ДН на начальных стадиях, с целью предотвращения прогрессирования АГ, а также комплекс мероприятий, направленных на борьбу с метаболическими нарушениями миокарда. В настоящее время основным принципом коррекции диабетических осложнений является превентивная тактика, которая означает, что лечение долж-

но быть начато как можно раньше, задолго до развития необратимых изменений в различных органах. При этом поддержание углеводного обмена в рамках компенсации является главной мерой профилактики и лечения поздних осложнений СД 1. В связи с тем что добиться состояния компенсации углеводного обмена удается только у 30% детей, важным для клинической практики является вопрос о возможности путем комплексной медикаментозной коррекции подвергнуть обратному развитию начальные проявления.

Стремительный рост числа больных СД 1 превращает проблему кардиоваскулярных нарушений в одну из актуальнейших проблем общественного здравоохранения. Обзор литературы показал, что вопросы ранней диагностики, профилактики и лечения данной патологии далеки от своего разрешения. Серьезные медико-социальные последствия данного заболевания определяют необходимость дальнейшей разработки и внедрения в практическую деятельность врачей-эндокринологов новых методов ранней диагностики и профилактики сердечно-сосудистых нарушений при СД 1.

ЛИТЕРАТУРА

1. Эндокринология: национальное руководство. / Под ред. И.И. Дедова, Г.А. Мельниченко. — М.: ГЭОТАР — Медиа, 2008. — 1072 с.
2. Почки при сахарном диабете: патоморфология, патогенез, ранняя диагностика, лечение: Монография (текст) / И.А. Бондарь, В.В. Климонтов, И.П. Рогова, А.П. Надеев. — Новосибирск: Издательство НГТУ, 2008. — 272 с.
3. Сахарный диабет 1-го типа у детей Российской Федерации: распространенность, заболеваемость, смертность. / Л.Н. Щербачева, Т.Ю. Ширяева, Ю.И. Сунцов, Т.Л. Кураева. // Проблемы эндокринологии. — 2007. — №2. — С. 24-29.
4. Дедов И.И., Петеркова В.А. Руководство по детской эндокринологии. — М.: Универсум Паблишинг, 2006. — 600 с.
5. Joslin's diabetes mellitus: selected chapter from Fourteenth edition/edited by C. Ronald Kahn...[et al.]. — Boston, 2005. — 328 p.
6. Сахарный диабет у детей и подростков. / И.И. Дедов, Т.Л. Кураева, В.А. Петеркова, Л.Н. Щербачева. — М.: Универсум Паблишинг. — 2002.
7. Дедов И.И., Петеркова В.А., Кураева Т.Л. Осложнения сахарного диабета у детей и подростков. — М.: Москва, 2003.
8. Динамика заболеваемости и распространенности СД 1-го типа у детей в России в 2000-2004 гг. / Л.Н. Щербачева, Т.Ю. Ширяева, Т.Л. Кураева, В.А. Петеркова. // Материалы V Всероссийского конгресса эндокринологов. — Москва, 2006. — С. 563.
9. Алимова И.Л., Козлова Л.В., Сухоруков В.С. Сердечно-сосудистые осложнения при сахарном диабете 1-го типа у детей и их коррекция. // Российский вестник перинатологии и педиатрии. — 2004. — Т. 49. — №4. — С. 24-29.
10. Иванов Д.А., Гнусаев С.Ф., Дианов О.А. Ранняя диагностика и профилактика кардиопатии у детей с сахарным диабетом 1-го типа. // Педиатрия. — 2005. — №3. — С. 19-24.
11. Гнусаев С.Ф., Иванов Д.А., Дианов О.А. Изменение функционального состояния сердечно-сосудистой сис-

- темы у детей с сахарным диабетом и способ его коррекции // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2002. – Т. 47. – №6. – С. 55.
12. Кардиоваскулярные нарушения у детей при сахарном диабете / О.А. Дианов, С.Ф. Гнусаев, Д.А. Иванов, Б.Н. Яковлев. // Сахарный диабет. – 2005. – №4. – С. 40-44.
 13. Влияние состояния компенсации и продолжительности сахарного диабета 1-го типа на вариабельность ритма сердца у детей и подростков / М.Ф. Логачев, М.А. Союзкина, Г.В. Рябыкина и др. // Педиатрия. – 2006. – №2. – С. 29-35.
 14. Кривцова Л.А., Чернышева Ю.А., Сальникова О.А. Сравнительная оценка эффективности кардиометаболической терапии по данным ЭКГ-мониторинга при диабетической кардиопатии у детей. // Педиатрия. – 2004. – №3. – С. 30-32.
 15. Алимова И.Л., Козлова Л.В. Роль кардиальной автономной нейропатии в нарушении циркадного профиля АД при сахарном диабете 1-го типа у детей // Сибирский медицинский журнал. – 2005. – №3. – С. 75.
 16. Мутафьян О.А., Мальярова М.Ш. Обменные и эндокринные кардиомиопатии у детей и подростков // Российский семейный врач. – 2003. – Т. 7. – №1. – С. 37-41.
 17. Чернышева Ю.А. Клинико-функциональная характеристика сердечно-сосудистой системы у детей с сахарным диабетом 1-го типа: Дис...канд.мед.наук. – Омск, 2005. – 145 с.
 18. Взаимосвязь автономной кардиоваскулярной нейропатии и поражения миокарда у детей с сахарным диабетом 1-го типа / Е.Ф. Лукушкина, Л.В. Казакова, Е.И. Карпович и др. // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2007. – №2. – С. 36-40.
 19. Florys B., Urban M., Głowińska B. Association of lipid metabolism with subclinical diabetic cardiomyopathy in children and adolescents with type 1 diabetes // Med Sci Monit. – 2000. – Mar-Apr;6 (2). – P. 342-347.
 20. Cardiac and vascular function in adolescents and young adults with type 1 diabetes / Berger E., Sochet E.B., Peirone A. et al. // Diabetes Technol Ther. – 2004. – Apr;6(2). – P. 129-135.
 21. Asymptomatic cardiomyopathy in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus: association of echocardiographic indicators with duration of diabetes mellitus and metabolic parameters / Adal E., Koyuncu G., Aydin A. et al. // J Pediatr Endocrinol Metab. – 2006. – May;19(5). P. 713-726.
 22. Early signs of left ventricular dysfunction in adolescents with type 1 diabetes mellitus: the importance of impaired circadian modulation of blood pressure and heart rate / Karavanaki K., Kazianis G., Konstantopoulos I. et al. // J Endocrinol Invest. – 2008. – Apr;31(4). – P. 289-296.
 23. Cardiovascular function in young patients with type 1 diabetes mellitus / Chen M.R., Lee Y.J., Hsu C.H. et al. // Acta Paediatr Taiwan. – 1999. – Jul-Aug;40(4). – P. 250-254.
 24. Аракелянц А.А., Горохова С.Г. Поражение сердца при сахарном диабете // Российский кардиологический журнал. – 2004. – Т. 45. – №1. – С. 80-85.
 25. Соколов Е.И. Диабетическое сердце. – М.: Медицина, 2002. – 416 с.
 26. Балаболкин М.И., Клебанова В.М., Кремнинская В.М. Патогенез и механизмы развития ангиопатий при сахарном диабете. // Кардиология. – 2000. – №10. – С. 74-87.
 27. Ваюта Н.П., Петрова Е.Г., Кулагина Т.Н. Перекисное окисление липидов и липидный спектр крови – предиктор поражения сердечно-сосудистой системы у молодых больных сахарным диабетом 1-го типа. // Тез. докл. II Российского диабетологического конгресса «Сахарный диабет и сердечно-сосудистые осложнения». – Москва, 2002. – С. 93-94.
 28. Prolonged QT interval corrected for heart rate during diabetic ketoacidosis in children / Kuppermann N., Park J., Glatter K. et al. // Arch Pediatr Adolesc Med. – 2008. Jun;162(6). – P. 544-549.
 29. Диастолическая дисфункция левого желудочка как раннее проявление миокардиодистрофии у детей с сахарным диабетом / Д.А. Иванов, С.Ф. Гнусаев, О.А. Дианов и др. // Вестник аритмологии. – 2000. – №18. – С. 85.
 30. Диастолическая функция левого желудочка у детей без органического поражения миокарда / Е.Г. Верченко, Л.М. Макаров, М.А. Школьников и др. // Вестник аритмологии. – 2000. – №18. – С. 71.
 31. Female children and adolescents with type 1 diabetes have more pronounced early echocardiographic signs of diabetic cardiomyopathy / Suys B.E., Katier N., Rooman R.P. et al. // Diabetes Care. – 2004. – Aug;27(8). – P. 1947-1953.
 32. Бондарь И.А., Демин А.А., Королева Е.А. Диабетическая автономная нейропатия: монография. – Новосибирск: НГТУ, 2006. – 164 с.
 33. Котов С.В., Калинин А.П., Рудакова И.Г. Диабетическая нейропатия. – М.: Медицина, 2000. – 232 с.
 34. Капилевич Л.В. Методы функционально-диагностических исследований: Учебное пособие. – Томск: СибГМУ, 2005. – 154 с.
 35. Пересецкая О.В., Козлова Л.В. Состояние адаптации у детей с сахарным диабетом 1-го типа. // Вестник СГМУ. – 2001. – С. 108-109.
 36. Дедов И.И., Шестакова М.В. Диабетическая нефропатия. – М.: Универсум Паблишинг, 2000. – 239 с.
 37. Кардиоренальный синдром при сахарном диабете: факторы риска и механизмы развития / М.В. Шестакова, И.Р. Ярек – Мартынова, Н.С. Иванишина и др. // Проблемы эндокринологии. – 2005. – Т. 51. – №3. – С. 11-17.
 38. Нефро-кардиальный синдром у больных сахарным диабетом 1-го типа на разных стадиях диабетической нефропатии / М.В. Шестакова, И.Р. Ярек – Мартынова, С.С. Кухаренко и др. // Материалы V Всероссийского конгресса эндокринологов. – Москва, 2006.
 39. Моисеев В.С., Кобалова Ж.Д. Кардиоренальный синдром (почечный фактор и повышение риска сердечно-сосудистых заболеваний). // Клиническая фармакология и терапия. – 2001. – Т. 3. – №11. – С. 16-18.
 40. Смирнов А.В., Добронравов В.А., Каюков И.Г. Кардиоренальный континуум: патогенетические основы превентивной нефрологии. // Нефрология. – 2005. – Т. 9. – №3. – С. 7-15.
 41. Суточная динамика артериального давления у больных сахарным диабетом 1-го типа с нефропатией / И.А. Бондарь, В.В. Климонтов, Е.А. Королева, Л.И. Желтова. // Проблемы эндокринологии. – 2003. – Т. 49. – №5. – С. 5-10.
 42. Суточный ритм артериального давления у подростков с артериальной гипертензией. / С.Е. Лебедекова, Т.М. Чулис, В.В. Суменко и др. // Российский педиатрический журнал. – 2003. – №2. – С. 25-30.
 43. Профилактика, диагностика и лечение артериальной гипертонии. Российские рекомендации (второй пересмотр) // Профилактика заболеваний и укрепления здоровья. – 2005. – №6. – С. 7-21.
 44. Длин В.В., Игнатова М.С. Артериальная гипертензия у детей и подростков. – М.: Оверфлей, 2004. – 124 с.
 45. Леонтьева И.В., Агапитов Л.И. Метод суточного мониторирования артериального давления в диагностике

- артериальной гипертензии у детей // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2000. – №2. – С. 32-38.
46. Ледаев М.Я., Сафанеева Т.А., Жуков Б.И. Значение суточного мониторирования артериального давления у детей в ранней диагностике артериальной гипертензии. // Актуальные вопросы педиатрии, перинатологии и репродуктологии. – 2006. – №3. – С. 178-182.
 47. Артериальная гипертензия у детей и подростков: Учебное пособие / И.В. Плотникова, И.В. Трушкина, Г.П. Филиппов, И.А. Ковалев. – Томск: СТТ, 2006. – 134 с.
 48. Ахметзянова Э.Х. Методические аспекты определения типа суточного ритма по данным суточного мониторирования артериального давления // Российский кардиологический журнал. – 2006. – №3.
 49. Prehypertension in type 1 diabetic children and adolescents / Szadkowska A., Pietrzak I., Mianowska B. et al. // Endokrynol Diabetol Chor Przemiany Materii Wieku Rozw. – 2006. – Vol. 12(4). – P. 286-291.
 50. Prehypertension risk factors in children and adolescents with type 1 diabetes / Pietrzak I., Szadkowska A., Czerniawska E. et al. // Przegl Lek. – 2006. – Vol. 63. – Suppl 3. – P. 111-114.
 51. The assessment of 24-hour ambulatory blood pressure monitoring (ABPM), microalbuminuria and diabetic autonomous neuropathy in children with type 1 diabetes and hypertension / Kowalewski M., Peczyńska J., Głowińska B. et al. // Endokrynol Diabetol Chor Przemiany Materii Wieku Rozw. – 2006. – Vol. 12(2). – P. 103-106.
 52. The influence of systemic blood pressure on renal function in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus / Pietrzak I., Szadkowska A., Kozłowski J. et al. // Pol Merkur Lekarski. – 2003. – Mar;14(81). P. 210-212.
 53. Early changes in 24-hour ambulatory blood pressure are associated with high normal albumin excretion rate in children with type 1 diabetes mellitus / Gallego P.H., Gilbey A.J., Grant M.T. et al. // J Pediatr Endocrinol Metab. – 2005. – Sep;18(9). – P. 879-885.
 54. Лупинская З.А. Эндотелий сосудов – основной регулятор местного кровотока. // Вестник КРСУ. – 2003.
 55. Endothelial dysfunction in diabetes: from mechanisms to therapeutic targets / Potenza M.A., Gagliardi S., Nacci C. et al. // Curr Med Chem. – 2009. – 16(1). – P.94-112.
 56. Гомазков О.А. Эндотелин в кардиологии: молекулярные, физиологические и патологические аспекты. // Кардиология. – 2001. – №2. – С. 50-58.
 57. Манухина Е.Б., Мальшев И.Ю. Роль оксида азота в сердечно-сосудистой патологии: взгляд патофизиолога // Российский кардиологический журнал. – 2000. – №5. – С. 55-63.
 58. Endothelin-1 plasma concentration in children and adolescents with atherogenic risk factors / Głowińska B., Urban M., Hryniewicz A. et al. // Kardiol Pol. – 2004. – Oct;61(10). – P. 329-338.
 59. Elevated plasma endothelin-1 levels in diabetes mellitus / Schneider J.G., Tilly N., Hierl T. et al. // Am J Hypertens. – 2002. – Nov;15(11). – P. 967-972.
 60. Circulating plasma endothelin-1, plasma lipids and complications in Type 1 diabetes mellitus / Sárman B., Farkas K., Tóth M. et al. // Diabetes Nutr Metab. – 2000. – Jun;13(3). – P. 142-148.
 61. Endothelin system function in diabetic nephropathy / Zanatta C.M., Canani L.H., Silveiro S.P. et al. // Arq Bras Endocrinol Metabol. – 2008. – Jun;52(4). – P. 581-588.
 62. Endothelin 1-21 plasma concentrations in children and adolescents with insulin-dependent diabetes mellitus / Malamitsi-Puchner A., Economou E., Katsouyanni K. et al. // J Pediatr Endocrinol Metab. – 1996. – Jul-Aug;9(4). – P. 463-468.
 63. Kalani M. The importance of endothelin-1 for microvascular dysfunction in diabetes // Vasc Health Risk Manag. – 2008. – Vol. 4 (5). – P.1061-1068.
 64. Вазоконстрикторный пептид эндотелин-1 у детей и подростков с сахарным диабетом 1-го типа. / В.Н. Панфилова, Т.Е. Таранушенко, Н.К. Голубенко Н.К. и др. // Проблемы эндокринологии. – 2008. – Т. 54. – №5. – С. 12-16.
 65. Марков Х.М. Молекулярные механизмы дисфункции сосудистого эндотелия // Кардиология. – 2005. – №12. – С. 62-68.
 66. Оценка вазомоторной функции эндотелия у больных сахарным диабетом типа 1 на разных стадиях диабетической нефропатии / М.В. Шестакова, И.Р. Ярек-Маргын, Н.С. Иванишина, И.И. Дедов. // Терапевтический архив. – 2003. – №16. – С. 17-21.
 67. Профилактика хронических осложнений сахарного диабета у детей и подростков / Э.П. Касаткина, Г.И. Сивоус, Э.А. Очирова, И.Г. Сичинава. // Сахарный диабет. – 2003. – №4. – С. 9-12.

CARDIOVASCULAR DISTURBANES IN THE I-ST TYPE DIABETES MELLITUS OF CHILDREN AND TEENAGERS (LITERATURE REVIEW)

A.V. Enert, Ye.B. Kravets, S.N. Ivanov

SUMMARY

Data of home and foreign literature concerning the problem of cardio-vascular disturbances in children having the I-st type diabetes mellitus are presented in the article. Data about prevalence and complications of the disease, terminology, pathogenesis, manifestations and modern diagnosis methods of cardiovascular disturbances in the I-st type diabetes mellitus in children are given.

Key words: children, diabetes mellitus of the 1-st type, cardiovascular system, diagnosis.