

Роль дефицита магния в формировании диабетической автономной кардиальной нейропатии у детей с сахарным диабетом I типа

Д.А. Иванов, Т.А. Расторгуева, С.Ф. Гнусаев, М.А. Горшкова, Е.В. Декотович, В.В. Жмуркин

Role of magnesium deficiency in the development of diabetic cardiac autonomic neuropathy in children with type 1 diabetes

D.A. Ivanov, T.A. Rastorguyeva, S.F. Gnusayev, M.A. Gorshkova, E.V. Dekutovich, V.V. Zhmurkin

Тверская государственная медицинская академия Росздрава; Детская городская клиническая больница №2, Тверь

Обследованы 50 детей с сахарным диабетом I типа; 1-ю группу составили 25 детей с длительностью заболевания менее 5 лет, 2-ю — 25 детей, больных более 5 лет. Диабетическая автономная кардиальная нейропатия была выявлена более чем у 1/3 детей 1-й группы и у 3/4 детей 2-й группы. У детей с автономной кардиальной нейропатией 2-й группы установлено достоверное снижение содержания магния в крови и секрете слюнных желёз по сравнению с детьми 1-й и контрольной групп. Выявленные связи между содержанием магния в крови, секрете слюнных желёз и формированием кардиальных осложнений у детей указывает на необходимость медикаментозной коррекции дефицита магния у детей с сахарным диабетом I типа.

Ключевые слова: дети, сахарный диабет I типа, диабетическая автономная кардиальная нейропатия, магний.

Fifty children with type 1 diabetes were examined. Group 1 comprised 25 children with a less than 5-year history of the disease; Group 2 included 25 children with a more than 5-year history. Diabetic cardiac autonomic neuropathy was found in more than a third of Group 1 children and in three fourths of Group 2 children. There were significant reductions in the levels of magnesium in the blood and salivary secretion of Group 2 children with cardiac autonomic neuropathy as compared with the children from Group 1 and control groups. The found associations between the blood and salivary magnesium levels and the development of cardiac complications in children show that there is a need for drug correction of magnesium deficiency in children with type 1 diabetes.

Key words: children, type 1 diabetes, diabetic cardiac autonomic neuropathy, magnesium.

В последние годы отмечается значительный рост заболеваемости сахарным диабетом I типа у детей и подростков. ВОЗ характеризует данную ситуацию как эпидемию неинфекционного заболевания. При этом в настоящее время особенно актуально внимание к поздним осложнениям сахарного диабета (периферическая сенсорно-моторная полинейропатия, автономная кардиальная нейропатия, ретинопатия, нефропатия), которые приводят к ранней инвалидизации и высокой летальности больных. Так, при развитии сахарного диабета в детском возрасте продолжительность жизни больных ниже среднепопуляционной [1–5]. Ведущей причиной смертности у больных сахарным диабетом являются сердечно-

сосудистые катастрофы. Установлено, что у больных диабетом в возрасте до 30 лет достаточно часто развивается ишемическая болезнь сердца [6]. Кроме того, прогрессирование заболевания приводит к развитию миокардиодистрофии, миокардиосклероза, сердечной недостаточности, жизнеугрожающих нарушений сердечного ритма и внезапной сердечной смерти [7–10].

В патогенезе кардиоваскулярных осложнений сахарного диабета I типа основная роль принадлежит нарушениям корригирующих, адаптивных влияний центральной нервной системы и вегетативного обеспечения. Поражение миокарда при этом возникает в результате его нейрогенной дистрофии вследствие многих причин, включая гипогликемические состояния головного мозга, которые являются важным провоцирующим фактором, стимулирующим патологические процессы в сердце [11].

В основе развития диабетической автономной кардиальной нейропатии лежат нарушения метаболических процессов в сердечной мышце и проводящей системе миокарда, которые связаны с гипергликемией, повышенной утилизацией свободных жирных кислот и тканевой гипоксией. Одним из основных механизмов поражения нервного волокна

© Коллектив авторов, 2009

Ros Vestn Perinatol Pediat 2009; 5:70–75

Адрес для корреспонденции: Иванов Дмитрий Анатольевич — доц. каф. педиатрии педиатрического факультета ТГМА

Расторгуева Татьяна Александровна — асп. каф. педиатрии

Гнусаев Сергей Федорович — зав. каф. педиатрии

Горшкова Марина Анатольевна — зав. биохим. лаб. поликлиники

Декотович Елена Владимировна — зав. эндокрин. отд. ДКБ № 2

Жмуркин Вадим Валерьевич — врач-ординатор ДКБ № 2

170000 Тверь, наб. Степана Разина, 22А

E-mail: belkat81@mail.ru

при автономной кардиальной нейропатии является активация полиолового пути утилизации глюкозы и снижение активности Na^+/K^+ -АТФазы [12—14], что ведет к снижению проводимости по нервным волокнам. Повреждению мембранных структур нейронов, ДНК и, как следствие, нарушению функций и структур нервных клеток способствует также оксидантный стресс, возникающий при сахарном диабете [14]. Накопление свободных радикалов, помимо прямого повреждающего действия на нейроны, способствует нарушению энергетического обмена в нейронах и развитию эндоневральной гипоксии [12].

С позиций энергетического метаболизма патогенез диабетической кардиопатии в целом и автономной кардиальной нейропатии, в частности, на сегодняшний день может быть представлен следующим образом. Дефицит инсулина при сахарном диабете приводит к нарушению утилизации тканями глюкозы, усиливает расщепление липидов и белков. При этом энергетическое обеспечение сердца осуществляется за счет эндогенных запасов глюкозы, которые постепенно истощаются. В результате развивается энергетический дефицит клеток миокарда и проводящей системы сердца, что сказывается на его функциональной способности.

Вместе с тем усиление энергетического дефицита и дисфункции миокардиоцитов способствует недостаточность магния. Магний участвует в формировании более 300 ферментов (глутаматсинтетаза, ацил-КоА-синтетаза и др.), в том числе участвующих в энергообеспечении клеток организма. Магний поддерживает разнообразные энергетические и пластические процессы, участвует в осуществлении различных антиоксидантных функций нейронов и глиальных элементов, в непосредственной защите рецепторов на постсинаптической мембране нейронов от повреждения свободными радикалами, токсичными веществами и лекарствами [16—18].

Таким образом, можно предположить, что дефицит магния у детей, больных сахарным диабетом, способен вызывать, поддерживать и усиливать проявления диабетической автономной кардиальной нейропатии. Данное предположение определило цель настоящего исследования.

Цель исследования: установить роль дефицита магния в формировании автономной кардиальной нейропатии у детей, больных сахарным диабетом I типа.

ХАРАКТЕРИСТИКА ДЕТЕЙ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Обследованы 50 детей в возрасте от 9 до 17 лет с сахарным диабетом I типа с длительностью заболевания от 1,5 до 14,5 лет. В зависимости от длительности заболевания дети были разделены на две группы: 1-ю группу составили 25 детей с продолжительностью диабета до 5 лет, 2-ю группу — 25 детей с длительностью

заболевания более 5 лет. В эти группы входили дети, не имевшие на период обследования кетоацидотических и гипогликемических состояний в течение трех последних месяцев. Из исследования исключались лица с органической патологией сердечно-сосудистой и центральной нервной систем, а также дети, получающие медикаментозное лечение поздних осложнений сахарного диабета. Контрольную группу составили 30 здоровых детей, сопоставимых по возрасту и полу.

Оценка состояния вегетативной регуляции синусового узла и выявление ранних признаков автономной кардиальной нейропатии у детей исследуемых групп основывались на результатах временного анализа вариабельности ритма сердца при суточном мониторинге ЭКГ с помощью аппаратно-программного комплекса «Кардиотехника-4000АД». Временной анализ вариабельности сердечного ритма и ранняя диагностика диабетической автономной кардиальной нейропатии проводились по показателям rMSSD , характеризующего функцию концентрации ритма, и pNN50 , характеризующего чувствительность синусового узла к парасимпатическим влияниям. Диабетическая автономная кардиальная нейропатия устанавливалась на основании разработанных нами [14, 19] критериев ранней функциональной диагностики этого осложнения (снижение показателей временного анализа вариабельности ритма сердца — pNN50 , rMSSD).

Содержание гликозилированного гемоглобина (HbA_{1c}) венозной крови определяли методом боратного аффинного анализа с помощью анализатора Nycocard Reader II. Для оценки выраженности оксидантного стресса в клетках организма определялся уровень молочной кислоты в крови по методу Баркера и Саммерсона в безбелковом фильтрате крови фотометрически. Уровень внутриклеточного магния крови и магния секрета слюнных желез оценивался колориметрическим методом с использованием реагентов компании «RANDOX».

Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием пакета программ «Excel 2002». Достоверность различий между показателями оценивали с помощью критерия Стьюдента.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В связи с минимальной выраженностью клинических симптомов диабетической автономной кардиальной нейропатии нами был проведен анализ временных показателей сердечного ритма по данным суточного мониторинга ЭКГ. Диабетическая автономная кардиальная нейропатия была выявлена у 9 из 25 детей 1-й группы и у 19 из 25 детей 2-й группы, что подтверждает влияние длительности заболевания на формирование кардиальных осложнений сахарного диабета у детей ($p < 0,05$). Установлено, что общий средний, средний дневной и средний ночной pNN50

Сердцу нужна любовь и МАГНЕРОТ®



PHARMA

www.woerwagpharma.ru

Защищает Ваше сердце

и гMSSD были достоверно ниже у детей с автономной кардиальной нейропатией при длительности заболевания более 5 лет по сравнению с пациентами с продолжительностью заболевания менее 5 лет и здоровыми детьми (табл. 1). Это свидетельствует о снижении чувствительности синусового узла к парасимпатическим влияниям и ригидности сердечного ритма у детей с увеличением длительности сахарного диабета.

Вместе с тем средний уровень HbA_{1c} в группе детей с длительностью сахарного диабета менее 5 лет составил 8,8±0,44%, что было достоверно ниже, чем у детей с продолжительностью заболевания более 5 лет, у которых уровень HbA_{1c} составил 10,3±0,30% ($p<0,001$). Полученные данные, свидетельствуют о неудовлетворительном и недостаточном самоконтроле гликемических показателей и лабильном течении заболевания, влияющих на формирование у детей осложнений сахарного диабета, в том числе и автономной кардиальной нейропатии.

Для установления клеточного энергодефицита определяли уровень молочной кислоты в периферической крови детей, имеющих признаки диабетической автономной кардиальной нейропатии. Выявлено, что уровень лактата периферической крови был достоверно выше у детей 1-й и 2-й групп (2,4±0,27 и 2,6±0,12 ммоль/л соответственно) по сравнению

со здоровыми детьми (1,8±0,16 ммоль/л; $p<0,01$ и $p<0,001$ соответственно). Этот факт указывает на наличие у детей с диабетической автономной кардиальной нейропатией тканевой гипоксии с нарушением процессов аэробного окисления в митохондриях и соответственно недостаточности энергообразования в них, что способствует формированию данного осложнения.

У большинства обследованных детей был выявлен дефицит магния. Обнаружено, что по мере увеличения длительности заболевания и появления симптомов диабетической автономной кардиальной нейропатии у детей отмечалось снижение концентрации магния в эритроцитах периферической крови и в секрете слюнных желез (табл. 2). Так, уровень внутриклеточного магния у пациентов с автономной кардиальной нейропатией с длительностью заболевания более 5 лет был достоверно ниже, чем у детей, болеющих меньше 5 лет, и у здоровых детей. В секрете слюнных желез концентрация магния у детей 2-й группы была также ниже, чем у детей 1-й группы и группы контроля.

Данные изменения свидетельствуют о наличии у больных с автономной кардиальной нейропатией недостаточности магния, что может быть обусловлено снижением всасывания катиона магния в желудочно-кишечном тракте, увеличением его потерь,

Таблица 1. Параметры временного анализа вариабельности ритма сердца у детей с сахарным диабетом по данным суточного мониторинга ЭКГ

Параметр	Группа		
	1-я (n=25)	2-я (n=25)	контрольная (n=30)
pNN50 (средний), %:			
общий	21,2±8,61**	11,1±3,61*^	37,2±1,14
днем	12,1±2,50**	6,3±2,09*^	22,5±1,42
ночью	31,7±3,61**	18,7±5,59*^	43,7±1,95
гMSSD (средний), мс:			
общий	42,9±4,83**	28,7±5,15*^	80,4±1,86
днем	37,9±3,69**	24,3±5,08*^	59,4±2,41
ночью	56,4±5,72**	39,5±7,44*^	82,3±2,10

Примечание. Достоверность различий: * — $p<0,05$ — между 1-й и 2-й группой; ** — $p<0,05$ — между 1-й и контрольной группой; ^ — $p<0,001$ — между 2-й и контрольной группой.

Таблица 2. Уровень внутриклеточного магния и магния слюны (ммоль/л) у детей с автономной кардиальной нейропатией в зависимости от длительности сахарного диабета

Показатель	Группы		
	1-я (n=25)	2-я (n=25)	контрольная (n=28)
Внутриклеточный магний	15,7±0,62^	13,3±0,99*^^	17,85±0,98
Магний слюны	0,53±0,08	0,24±0,03** ^^	0,53±0,13

Примечание. Достоверность различий: * — $p<0,01$; ** — $p<0,001$ — между 1-й и 2-й группами; ^ — $p<0,05$; ^^ — $p<0,01$ — по сравнению с контрольной группой.

повышенным расходом в условиях чрезмерной интенсификации свободнорадикального перекисного окисления липидов [16]. В результате происходят формирование дефицита АТФ и сбой в энергообеспечении клеток организма, ухудшение защиты рецепторов нейронов от повреждающего действия свободных радикалов, токсичных веществ и лекарств и, как следствие, нарушение проводимости по нервным волокнам (см. рисунок).

Таким образом, дефицит магния является одним из патогенетических звеньев в формировании диабетической автономной кардиальной нейропатии. Очевидно, что применение препаратов магния в комплексном лечении детей с сахарным диабетом I типа является патогенетически обоснованным шагом в предотвращении развития поздних осложнений этого заболевания. В настоящее время одним из эффективных для восполнения дефицита магния препаратов является магниевая соль оротовой кислоты под названием магнерот (Wörwag Pharma GmbH & Co. KG, Германия). Благодаря соединению магния с оротовой кислотой достигается высокая абсорбция магния в желудочно-кишечном тракте, снижаются потери магния с мочой, обеспечивается его накопление в клетках организма и повышается эффективность как магния, так и оротовой кислоты [20]. Результаты применения препарата магния у детей с диабетической автономной кардиальной нейропатией будут представлены в следующей публикации.

ческой автономной кардиальной нейропатией будут представлены в следующей публикации.

ВЫВОДЫ

1. Автономная кардиальная нейропатия, по данным временного анализа variability ритма сердца при суточном мониторинге ЭКГ, выявляется не менее чем у 1/3 детей с длительностью сахарного диабета до 5 лет и у 3/4 детей с продолжительностью заболевания более 5 лет.
2. По мере увеличения длительности сахарного диабета и прогрессирования автономной кардиальной нейропатии формируется дефицит магния, усугубляющий нарушения в аэробном звене окисления глюкозы и способствующий дестабилизации клеточных мембран, что может указывать на его роль в развитии автономной кардиальной нейропатии.
3. Изменения показателей магния в секрете слюнных желёз соответствуют изменениям содержания внутриклеточного магния в эритроцитах периферической крови. В связи с неинвазивностью метода определения магния в секрете слюнных желёз он является более предпочтительным для диагностики магниевых дефицита у детей с сахарным диабетом I типа.



Рисунок. Роль дефицита магния в патогенезе автономной кардиальной нейропатии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Алимova И.Л., Козлова Л.В., Сухоруков В.С. Сердечно-сосудистые осложнения при сахарном диабете I типа у детей и их коррекция // Рос. вестн. перинатол. и педиат. 2004. № 4. С. 24—29.
2. Атаманов В.М. Кардиоваскулярные и психологические проявления вегетативной дисфункции при сахарном диабете / Сб.: Кардиология, основанная на доказательствах. М., 2000. С. 21.
3. Ахвердиева М.К. Диабетическая вегетативная кардиальная нейропатия // Южно-Рос. мед. журн. 2004. № 2. С. 12—16.
4. Лебедева Е.А. Антиокислительные системы плазмы крови в патогенезе диабетических микроангиопатий // Проблемы эндокринологии. 1996. № 5. С. 10—12.
5. Мартынова М.И., Марченко Л.Ф., Картелишев А.В. и др. Осложнения сахарного диабета у детей и подростков: современная концепция патогенеза, функциональной диагностики и терапии // Педиатрия. 2003. № 5. С. 90—95.
6. Шестакова М.В., Ярек-Мартынова И.Р., Кухаренко С.С. и др. Кардиоренальная патология при сахарном диабете I типа: механизмы развития и возможности медикаментозной коррекции // Тер. архив. 2005. № 6. С. 40—45.
7. Гречкин В.И., Ромашов Б.Б., Рясина В.В., Нечепоренко Л.Н. Нарушение диастолической функции левого желудочка как причина сердечной недостаточности у больных сахарным диабетом / Сб.: Кардиология, основанная на доказательствах. М., 2000. С. 79.
8. Школьникова М.А. Жизнеугрожающие аритмии у детей. М., 1999. С. 230.
9. Yotsukura M., Ishikawa K. Arrhythmias in patients with metabolic disease // Nippon-Rinsho. 1996. Vol. 54, № 8. P. 2202—2206.
10. Ziegler D. Diabetic cardiovascular autonomic neuropathy: prognosis, diagnosis and treatment // Diab. Metab. Rev. 1994. Vol. 10, № 4. P. 339—383.
11. Симаков Л.Л. Клинические проявления дистрофии миокарда при сахарном диабете I типа / Сб.: Актуальные вопросы клинической диабетологии. Казань, 1994. Т. 3. С. 27—29.
12. Балаболкин М.И. Диабетическая невропатия // Журн. неврол. и психиат. 2000. № 10. С. 57—65.
13. Бобырева Л.Е. Свободнорадикальное окисление, антиоксиданты и диабетическая ангиопатия // Проблемы эндокринологии. 1996. № 6. С. 24.
14. Дианов О.А., Гусаев С.Ф., Иванов Д.А., Яковлев Б.Н. Диастолическая функция миокарда при диабетической автономной кардиоваскулярной нейропатии у детей // Рос. педиат. журн. 2005. № 3. С. 8—11.
15. Ежов А.В., Чураков А.Н., Шипицин А.Н., Пименов Л.Т. Применение магния при сердечно-сосудистых заболеваниях (хроническом коронарном синдроме, артериальной гипертензии и сердечной недостаточности) // Рос. кардиол. журн. 2003. № 2. С. 87—92.
16. Громова О.А. Физиологическая роль и значение магния в терапии // Тер. архив. 2004. № 10. С. 58—62.
17. Iannello S., Belfiore F. Hypomagnesemia. A review of pathophysiological, clinical and therapeutical aspects // Panminerva Med. 2001. Vol. 43. P. 177—209.
18. Kromhout D. Epidemiology of cardiovascular diseases in Europe // Publ. Hlth. Nutr. 2001. Vol. 4. № 2B. P. 441—457.
19. Иванов Д.А., Гусаев С.Ф., Дианов О.А. Ранняя диагностика и профилактика кардиопатии у детей с сахарным диабетом I типа // Педиатрия. 2005. № 3. С. 19—24.
20. Городецкий В.В., Талибов О.Б. Препараты магния в медицинской практике. М., 2007. 43 с.

Поступила 17.06.09

Концепции современной терапии гипертензии у детей

Concepts guiding therapy for hypertension in children

C.D. Hanevold

Expert. Rev. Cardiovasc. Ther. 2009. Vol. 7. P. 647—657

В последнее время отмечается повышенное внимание к проблеме дифференцировки артериальной прегипертензии и гипертензии у детей. Ожирение и низкая масса тела при рождении — два основных фактора риска, которые предрасполагают к развитию гипертензии в детском возрасте, а иногда и у взрослых. Ранняя манифестация прегипертензии и гипертензии существенно увеличивает риск развития заболеваний сердечно-сосудистой системы в дальнейшей жизни пациентов. Для адекватного мониторинга и контроля за состоянием здоровья детей с риском гипертензии одной из первых рекомендаций должен быть адаптированный образ жизни. Для детей, нуждающихся в фармакологической коррекции, препараты следует подбирать исходя из этиологии гипертензии, потребности ребенка, при этом следует учитывать недостатки и отдельные свойства каждого класса препаратов. На сегодня нет данных об отсроченном влиянии антигипертензивной терапии, проводимой в детском возрасте. Также остается открытым вопрос о влиянии гипертензии и ее лечения на когнитивную функцию, что определяет актуальность дальнейших исследований. В настоящее время проводится большое количество современных исследований, целью которых является разработка инновационных терапевтических подходов к лечению данной патологии.

Референт А.И. Асанов