Диастолическая функция миокарда и автономная кардиальная нейропатия у детей при сахарном диабете типа 1

И.Г. Кузнецова, Т.Л. Настаушева, В.П. Денисенко, В.С. Григорьев, Л.А. Гоптарева, Т.Г. Стольникова, О.В. Зазулина

Воронежская государственная медицинская академия (ректор – доктор мед. наук И.Э.Есауленко), Областная детская клиническая больница (глав. врач – канд. мед. наук А.П.Швырев), Воронеж

Диабетическая кардиомиопатия (ДК) практически не исследована у детей с СД типа 1. Кардиомиопатия на поздних стадиях диабета является частой причиной сердечной недостаточности [3], а автономная кардиальная нейропатия (АКН) уже после 10-15 лет болезни – причиной внезапной смерти [4]. Для детей с СД изучение преклинических проявлений кардиомиопатии и АКН и их возможной взаимосвязи имеет особую значимость, так как у них клиническая манифестация этих процессов приходится на наиболее активный и трудоспособный возраст (25-40 лет), ограничивая их жизненную активность и снижая качество жизни. Одним из первых проявлений ДК являются нарушения диастолической функции (ДФ) миокарда левого желудочка (ЛЖ) [12]. Учитывая прогностическую значимость указанных процессов, представляет интерес изучение характера взаимосвязи изменений ДФ сердца и начальных стадий АКН, а также уточнение сроков их проявлений у детей с СД, так как своевременное подключение корригирующей терапии, возможно, могло бы замедлить или прервать развитие патологического процесса в сердце.

Объем и методы исследования

Обследован 61 ребенок (30 мальчиков и 31 девочка) в возрасте от 10 до 16 лет (средний возраст 13 ±1,2 лет) «со стажем» СД от впервые выявленного заболевания до 12 лет. Все дети находились в состоянии декомпенсации без кетоацидоза: уровень гликозилированного гемоглобина составил 8-21%, уровень глюкозы крови – 6-15 мМ/л, глюкозурии – 0-2%. Все больные были нормотензивными, имели нормальные показатели ЭКГ без признаков миокардиодистрофии и не предъявляли жалоб со стороны сердечно-сосудистой системы. Ни у кого из детей не было тахикардии покоя. В качестве контрольной группы обследованы 11 здоровых детей аналогичного возраста.

Для оценки зависимости выявленных изменений от длительности заболевания дети были разделены на группы с впервые выявленным диабетом с давностью СД 1 год, 2-3 года и т.д., с интервалом в 2 года.

На эхокардиографе «Sim 7000» в импульсном режиме всем детям проводилась допплерэхокардиография (ДэхоКГ). Оценивались следующие параметры ДФ ЛЖ [10]: максимальные и интегральные скорости трансмитрального потока (ТМП) в фазу раннего диастолического наполнения ЛЖ (Е и Ei) и фазу систолы предсердий (А и Ai); соотношения максимальных и интегральных скоростей ТМП – E/A и Ei/Ai соответственно; фракция предсердного наполнения, вычисляемая как отношение интеграла ТМП в фазу предсердной систолы к сумме интегралов ТМП – Ai/Ei+Ai; нормализованная скорость кровотока ТМП в диастолу – E/Ei+Ai; время изоволемического расслабления ЛЖ (ВИР); время замедления потока в фазу раннего диастолического наполнения ЛЖ (ТЕ); индексированные показатели конечного диастолического объема (КДО) ЛЖ – отношение КДО к площади поверхности тела.

Состояние кардиальной иннервации оценивали с помощью кардиоинтервалографии (КИГ) по методике Р.М.Баевского. Записывали серии из 100 кардиоциклов после пребывания обследуемого в покое в горизонтальном положении в течение 15 мин. Определяли характеристики кардиоинтервалограммы: мода (Мо) – наиболее часто встречающаяся продолжительность кардиоцикла, характеризующая гуморальный канал регуляции сердечной деятельности; амплитуда моды (Амо) – частота встречаемости моды, характеризует влияние симпатической нервной системы (СНС) на функцию сердца; вариационный размах (ВР) – разность между максимальной и минимальной продолжительностью кардиоциклов в серии, характеризует влияние парасимпатического отдела нервной системы; индекс напряжения Баевского – ИН, показывающий степень централизации регуляции сердечной деятельности и напряжения адаптационных систем организма; индекс вегетативного равновесия (ИВР), определяющийся как Амо/ВР, характеризует соотношение влияний отделов вегетативной нервной системы (ВНС) на сердце; вегетативный показатель ритма (ВПР) – вычисляемый как 1/(Мо* ВР) и являющийся интегральным показателем степени вагусного и гуморального влияния на сердечную деятельность [5].

Анализировали корреляционные связи между параметрами ДФ ЛЖ и КИГ. Статистическая обработка результатов исследования проводилась с использованием пакетов программ «Excel 97» и «Biostat». Достоверность различий между показателями ДэхоКГ и КИГ, полученными для различных групп, оценивалась с помощью критерия Уитни-Манна, значимость корреляционных зависимостей – с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена.

Результаты исследования

При оценке параметров ДФ ЛЖ в группах детей с давностью СД более 5 лет выявлено значимое уве-

личение показателей ТМП в фазу систолы предсердий (А), увеличение ФПН и снижение соотношений Е/А и Ei/Ai по сравнению с контрольной группой и детьми с СД и давностью болезни 1 год (ФПН после 7 лет диабета был значимо выше, чем у детей с длительностью заболевания 2-3 года). В группе детей с длительностью СД 10 лет показатель А был значимо выше, чем в группах больных с продолжительностью диабета до 5 лет. Значения Ai повышались после 7 лет от начала заболевания (табл. 1).

Выявлено снижение значений ВР и увеличение ИВР и ВПР у детей с давностью СД более 3 лет по сравнению со здоровыми детьми и группами с впервые выявленным диабетом и заболеванием до 1 года. Показатели ИН достоверно были выше у детей, болеющих СД более 5 лет, по сравнению с контролем и группами с продолжительностью диабета 1 год и 2-3 года (табл. 2).

Примечание к табл. 1 и 2.
*– Достоверность различий с контрольной группой;
**– с группой дебюта СД;
*** – с группой с давностью СД 1 год;
**** – с группой с давностью СД 2-3 года;
***** – с группой с давностью СД 4-5 лет.

Таблица 1

Параметры ДФ ЛЖ у детей при сахарном диабете (M±m)

Параметры ДФ ЛЖ	Стаж СД типа 1							
	Дебют n=6	1год n=9	2-3 года n=13	4-5 лет n=14	6-7 лет n=8	8-9 лет n=5	10 и >лет n=6	Контроль n=11
E,см/с	88,1±16,8	93,1±26,4	81,3±13,3	86,5±22,9	82,1±21,8	91,1±34,8	97,1±39,6	83,2±10,6
A,см/с	44,4±9,2	47,6±14,9	46,9±11,6	47,9±15,4	52,9±16,3 *	59,9±19,2 *	63,1±13,3 * *** *****	40,8±9,2
Ei,м	0,10±0,02	0,10±0,04	0,09±0,02	0,09±0,03	0,09±0,03	0,09±0,04	0,09±0,05	0,09±0,02
Ai,м	0,03±0,01	0,03±0,01	0,03±0,02	0,03±0,02	0,03±0,01	0,04±0,01 * **	0,07±0,06 * **	0,03±0,01
E/A	2,0±0,4	2,1±0,6	1,8±0,3	1,9±0,5	1,6±0,4 * **	1,5±0,3 * **	1,6±0,5 * **	2,1±0,6
Ei\Ai	4,3±1,5	4,4±2,1	3,1±1,3	3,7±1,5	2,8±0,9 * **	2,5±0,9 * **	1,8±0,9 * **	4,6±2,8
E\Ei+Ai,1/c	7,4±1,7	7,3±1,1	6,9±1,6	7,5±1,7	6,8±1,1	7,1±1,2	6,5±1,5	7,0±1,1
ФПН	20,6±6,9	20,8±7,4	25,8±6,6	23,4±8,4	27,9±39,0 * **	30,8±7,8 ** ****	37,4±13,1 * ****	20,9±7,6
ВИР,мс	100,5±23,4	101,6±27,1	103,5±22,9	101,1±17,6	97,6±23,8	114,1±20,1	100,2±29,4	110,2±30,4
Te,мс	83,5±43,1	102,6±42,9	88,7±21,6	88,0±31,5	104,2±20,3	76,0±15,0	74,0±31,5	103,8±20,6
КДО/м2,мл	43,6±15,0	36,7±14,1	42,9±13,6	38,7±15,6	41,2±7,7	41,6±14,6	49,8±29,1	42,6±7,1

Таблица 2

Показатели КИГ у детей при сахарном диабете

Давность заболевания	Мо	Амо	ВР	ИН	ИВР	ВПР
Дебют n=6	0,9±0,2	32,3±15,1	0,4±0,3	93,4±89,1	143,8±123,5	5,8±4,5
1г n=9	0,8±0,2	24,3±12,0	0,4±0,1	54,3±51,9	74,4±67,1	4,4±2,2
2-3 г n=13	0,8±0,1	28,9±12,0	0,3±0,2	105,7±112,1	150,0±146,6	6,7±55,2
4-5 г n=14	0,6±0,2	25,7±8,6	0,2±0,1 * **	110,3±176,8 *	223,5±226,8 * ***	11,1±9,1 * **
6-7 л n=8	0,6±0,1	27,6±11,7	0,1±0,1 * ** ***	174,5±111,3 * ***	246,2±135,5 * ***	14,2±12,8 * **
8-9 л n=5	0,7±0,1	25,2±10,3	0,2±0,1 * **	185,9±123,4 *	239,4±141,8 * ***	11,8±5,7 * ***
10 и >лет n=6	0,6±0,1	47,6±36,2	0,1±0,1 * ***	1131,2±1972,4 ** ****	1143,6±1795,1 * ***	29,5±39,5 * **
Контроль	0,7±0,2	24,7±11,6	0,5±0,4	61,6±44,4	70,5±53,3	4,5±2,0

При оценке корреляционных связей между показателями ДФ ЛЖ и КИГ выявлена обратная зависимость значений параметров ТМП в фазу предсердной систолы и ФПН от величины Мо и ВР и положительная корреляция Ai и ФПН с Амо. Значения отношений E/A и Ei/Ai и Te имели прямую зависимость от величин Мо и ВР и обратную – от Амо. Максимальные и интегральные скорости ТМП во время первой и второй фаз диастолы, ФПН и КДО положительно коррелировали с величинами вегетативных индексов – ИН, ИВР и ВПР, а показатели Ei/Ai и Te имели с ними обратную связь. (табл. 3).

Обсуждение результатов

У детей, страдающих СД более 5 лет, выявлено нарушение ДФ ЛЖ, характеризующееся увеличением вклада левого предсердия (ЛП) в диастолическое наполнение ЛЖ (повышение значений A, Ai и ФПН и снижение соотношений E/A и Ei/Ai). После 3 лет заболевания уменьшается влияние парасимпатического отдела ВНС в регуляции сердечной деятельности (уменьшается ВР) и усиливается централизация вегетативного контроля работы сердца и напряжение регуляторных систем (повышение ИН и ВПР). Вегетативное равновесие смещается в сторону симпатикотонии (повышается ИВР). Процессы формирования нарушений иннервации и дисфункции сердечной мышцы могут быть взаимосвязаны [11].

Понятие «диастолическая функция ЛЖ» – это способность стенок желудочка к расслаблению и полноценному кровенаполнению его камеры во время диастолы. В норме бóльшая часть крови попадает в полость ЛЖ пассивно за счет разницы давления в полостях ЛП и ЛЖ во время первой фазы диастолы – фазы раннего диастолического наполнения, а оставшийся в полости ЛП объем заполняет ее во время предсердной систолы за счет дополнительного усилия со стороны предсердия [1]. У здоровых молодых лиц вклад ЛП в наполнение ЛЖ составляет не более 30% от общего обьема крови, поступающего в диастолу [10], у детей еще меньше.

При диабете ухудшаются процессы расслабления миокарда ЛЖ [8], в результате чего уменьшается его растяжимость и повышается давление в камере во время первой фазы диастолы. Это приводит к уменьшению пассивно поступающего в полость желудочка объема крови и для его заполнения требуется дополнительная работа предсердия. На ДэхоКГ этот процесс отображается возрастанием максимальной (амплитуда пика A) и интегральной (площадь пика A – Ai) скоростей ТМП во вторую фазу [10] и увеличением вычисляемого значения ФПН.

Основными причинами нарушения процессов расслабления миокарда ЛЖ считаются перегрузка кардиомиоцитов свободным Ca^{++} [7], микроангиопатии мелких сосудов миокарда [7] и увеличение его жесткости за счет отложения в нем коллагена [8]. Перегрузка ионами Са является следствием метаболических нарушений, имеющих место при СД, когда в условиях ухудшения утилизации глюкозы сердце в качестве основного энергетического субстрата начинает использовать свободные жирные кислоты. Они взаимодействуют с мембранными ионными насосами: ингибируют Na-Ca-АТФазу и потенциалзависимые Са-каналы сарколеммы и способствуют мобилизации ионов Са из клеточных депо [7]. Избыток свободного Са в клетках приводит к ухудшению их расслабления. Микроангиопатии миокарда способствуют поддержанию в нем дисметаболических изменений. Тот факт, что нарушения ДФ ЛЖ регистрируются у больных с длительностью СД более 5 лет, когда велика вероятность появления микроангиопатий, может свидетельствовать об их роли в развитии диастолической дисфункции ЛЖ при диабете. При СД повышен уровень соматотропного гормона [8] и усилена активность локального кардиального ангиотензина 2 [9]. Оба эти фактора способствуют синтезу и отложению в миокарде коллагеновых волокон, формируя его фиброз [10]. Снижаются эластические свойства сердечной мышцы. Уменьшение соотношений E/A и Ei/Ai свидетельствует о повышении «жесткости» миокарда ЛЖ [5].

АКН является проявлением генерализованного поражения ВНС при диабете [8]; развивается она несинхронно. В начале нарушается функция парасимпатического отдела, что проявляется тахикардией покоя [8]. Патогенез АКН окончательно не изучен. К ее причинам относят оксидативный стресс [11], накопление в нейроцитах сорбитола вследствие

Таблица 3

Корреляционная связь между параметрами ДФ ЛЖ и КИГ при сахарном диабете у детей

Параметры КИГ	Параметры ДФ ЛЖ								
	E	A	Ei	Ai	E/A	Ei\Ai	Te	ФПН	КДО
Мо		-0,27*		-0,36***		0,42***	0,43***	-0,45***	
АМо				0,43***		-0,27*	-0,57***	0,32**	
ВР		-0,37***		-0,28*	0,32**	0,35**	0,41***	-0,33**	
ИН	0,43* **	0,32**	0,34**	0,79***		-0,28*	-0,63***	0,43***	0,58***
ИВР	0,41***	0,33**	0,31**	0,77***		-0,29*	-0,60***	0,44***	0,55***
ВПР	0,40***	0,38***	0,27*	0,74***		-0,35**	-0,60***	0,47***	0,49***

*– p<0,05; **– p<0,02; ***– p<0,01.

активации полиолового пути окисления глюкозы. Механизм первичного поражения холинергической иннервации в настоящее время не выяснен. По результатам данного исследования, после трех лет течения СД у детей начинает постепенно снижаться парасимпатическая кардиальная иннервация при неизменном состоянии симпатической. Это приводит к смещению равновесия вегетативных влияний на сердце в сторону симпатикотонии, что сопровождается повышением значений ИВР. Увеличение ВПР как интегрального показателя вегетативной регуляции сердечного ритма также свидетельствует об относительной симпатикотонии и холинергической недостаточности. Повышение значений ИН может говорить о напряжении в этих условиях регуляторных систем и централизации контроля сердечной деятельности. Их увеличение параллельно продолжительности диабета свидетельствует о прогрессирующем нарушении интракардиальных вегетативных механизмов.

Отсутствие значимых различий в значениях вегетативных индексов между детьми с впервые выявленным СД и группами с давностью заболевания более 3 лет и появление таких различий по сравнению с детьми, болеющими 1 год, свидетельствует о том, что в дебюте СД также отмечается напряжение регуляторных систем, вызванное декомпенсацией обмена веществ. При подборе адекватной терапии достигается относительная стабилизация обмена веществ. Это подтверждают колебания показателей ИН, ИВР и ВПР: у детей с дебютом диабета они выше, чем у здоровых, а через год снижаются до нормального уровня (см. табл.2). Затем происходит их постепенное увеличение, по-видимому, связанное с тем, что истинной компенсации заболевания добиться сложно.

Учитывая, что изменения вегетативного гомеостаза в регуляции сердечной деятельности предшествуют проявлениям диастолической дисфункции ЛЖ при диабете (по нашим данным, они возникают приблизительно на 2 года раньше), можно предположить, что нарушение кардиальной иннервации непосредственно участвует в формировании нарушений ДФ. Уменьшение парасимпатического влияния сопровождается усилением функции ЛП: повышением пиковых и интегральных скоростей ТМП во время его систолы и увеличением значения ФПН, и подтверждается обратной коррелятивной связью между этими показателями и величиной ВР. Отрицательная корреляция А, Ai и ФПН с Мо также свидетельствует об усилении функции предсердия на фоне вагусной недостаточности, так как для ваготонии характерно удлинение продолжительности кардиоцикла, а для симпатикотонии – его укорочение с тенденцией к ригидности ритма. Прямая зависимость значений E/A и Ei/Ai от ВР и Мо показывает, что при снижении активности парасимпатического отдела на сердце повышается жесткость миокарда ЛЖ. Этот же факт может косвенно подтвердить положительная связь Те с величиной ВР и Мо и отрицательная – с $A_{мо}$, свидетельствующая, что при симпатикотонии (повышении Амо и/или снижении ВР и Мо) в первую фазу диастолы скорость потока крови быстро снижается до нуля, что также характерно для нарушения расслабления стенки ЛЖ [5]. Уменьшение влияния парасимпатического отдела ВНС способствует превалированию эффектов СНС.

Таким образом, на фоне снижения холинергических влияний возникает относительная симпатикотония, развивается каскад событий, оказывающих повреждающее действие на миокард.

Имеются данные, что КА способны индуцировать действие факторов роста [7]. Таким образом, суммарным эффектом относительной симпатикотонии будет нарушение расслабления миокарда ЛЖ и компенсаторное усиление работы ЛП, классическая картина нарушения ДФ ЛЖ.

Положительная корреляция значений вегетативных индексов и скоростей ТМП в фазу систолы ЛП, ФПН и КДО и отрицательная зависимость между Те и Ei/Ai свидетельствуют об усилении диастолической дисфункции сердца на фоне напряжения регуляторных систем организма.

Выводы

1. У детей, страдающих СД более 5 лет, отмечается нарушение диастолической функции левого желудочка в виде усиления вклада предсердия в диастолическое наполнение левого желудочка.

2. У детей, страдающих СД более 3 лет, уменьшается парасимпатическое влияние на сердечную деятельность и возрастает централизация ее регуляции.

Литература

1. Алехин В.А.,Седов В.П. // Тер.архив.- 1996.- №12.- С.84 -86.
2. Алмазов В.А.,Шварц Е.И.,Шляхто Е.В. и соавт.//Арт. гипертензия.- 2000.-т.6, №1. – С.7 – 15.
3. Балаболкин М.И. Сахарный диабет.-М.: Медицина.-1994.-384 с.
4. Бирюкова Е.А. Особенности вегетативного статуса у больных с нарушениями углеводного обмена (по данным ритмографии): Автореф. дис. ... канд. мед. наук.- Воронеж,1999.
5. «Вегетативные расстройства: клиника, лечение, диагностика»/ под ред. Вейна А.М.- М.: Мед.информ. агентство,1988.-752 с.
6. Дедов И.И., Шестакова М.В. Диабетическая нефропатия.- М.: Универсум паблишинг. – 2000 – 239 с.
7. Дроздова Г.А.// Патофизиол. и эксперимент. терапия.-2000 – №3. – С.26 – 30.
8. Соколов Е.И., Заев А.П., Ольха Р.П. и соавт.//Пробл. эндокринол.- 1996.- №2. – С.15 – 17.
9. Соколов Е.И., Зайчикова О.С.// Пробл. эндокринол.- 1996.- №6. – С.20 – 26.
10. Фейгенбаум Х. «Эхокардиография». Перевод с англ. под ред. Митькова В.В.- М.,Видар,1999.- 512 с.
11. N. Afzal, P.K. Ganguli, K.S. Dhalla et al.//Diabetes-1998.- V.37, №6.- p.936 – 942.
12. Ch.R. Dimitar// Clin.Cardiol.- 1993.- Vol.16.- P.784 -790.