

Смирнов В.В.*, Наумов Я.А.

ДИАБЕТИЧЕСКАЯ КАРДИОМИОПАТИЯ У ДЕТЕЙ

ГБОУ ВПО "Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова"
Минздрава России, 117997, Москва, Россия

*Смирнов Владимир Васильевич. E-mail: smirnov-web@mail.ru

♦ Кардиомиопатия представляет собой актуальную проблему у детей, страдающих сахарным диабетом (СД). У многих детей с СД развивается кардиомиопатия, которая ведет к возникновению и прогрессированию сердечной недостаточности. С учетом того, что в структуре смертности больных СД первое место занимают сердечно-сосудистые осложнения, необходима ранняя диагностика диабетической кардиомиопатии. У детей, страдающих СД, следует проводить эхокардиографию с определением конечного диастолического индекса, ударного индекса и других показателей, электрокардиографию и определение соотношения толщины интимы и меди в сонных артериях для максимально раннего выявления кардиомиопатии.

Ключевые слова: сахарный диабет; диабетическая кардиомиопатия; дети.

Smirnov V.V., Naumov Ya.A.

THE DIABETIC CARDIOMYOPATHY IN CHILDREN

The N.I. Pirogov Russian national research medical university Minzdrav of Russia, 117997 Moscow, Russia

♦ The cardiomyopathy is an actual problem in children with diabetes mellitus. In many children with diabetes mellitus develops cardiomyopathy resulting in development and progression of cardiac insufficiency. The cardiovascular complications take first place in the structure of mortality of patients with diabetes mellitus. Hence, early diagnostic of diabetic cardiomyopathy is needed. In children suffering from diabetes mellitus echocardiography is to be applied to detect final diastolic index, stroke index and other indicators. The electrocardiography is to be applied too. The detection of ratio of intima and media thickness in carotids is needed for maximally early detection of cardiomyopathy.

Keywords: diabetes mellitus; diabetic cardiomyopathy; children.

Сахарный диабет (СД) — системное гетерогенное заболевание, обусловленное абсолютным (1-й тип; СД-1) или относительным (2-й тип) дефицитом инсулина, который вначале вызывает нарушение углеводного обмена, а затем всех видов обмена веществ, что в итоге приводит к поражению всех функциональных систем организма [1]. Число больных СД в мире прогрессивно нарастает. Удвоение числа людей с этим заболеванием произошло не в 2013, а в 1999 г. [2].

В доинсулиновое время от диабетической комы умирали 63,8% пациентов, а от сердечно-сосудистых осложнений — 17,5% [3]. С появлением инсулина летальность от диабетической комы снизилась до 3%, а от сердечно-сосудистых осложнений выросла до 67,7%.

В течение первых 10 лет от момента установления диагноза ведущая причина смерти — острые осложнения СД (73,6%). Однако уже в течение следующих 10 лет она представлена таким образом: сердечно-сосудистая патология — 22%, патология почек — 20%, инфекционные осложнения — 18%, острые осложнения — 15%. После 20 лет от момента установления диагноза сердечно-сосудистые заболевания являются основной причиной смерти (40%) [4]. Взрослые больные СД умирают от ишемической болезни сердца (ИБС) в 2—4 раза чаще, чем больные ИБС, у которых нет СД [5].

При развитии СД-1 в детском возрасте риск внезапной остановки сердца в отдаленной перспективе увеличивается в 10 раз (у лиц мужского пола). Риск развития синдрома "смерть в постели" ("dead-in-bed syndrome") коррелирует с уровнем гликированного гемоглобина (HbA_{1c}), дозой инсулина и индексом массы тела (ИМТ) [6].

Диабетическая нефропатия и нейропатия вносят свой вклад в развитие сердечно-сосудистых осложнений. Так, нефропатия приводит к постепенному формированию вазоренальной артериальной гипертензии (АГ) [7].

В то же время поражение нервов обуславливает развитие самого распространенного кардиального осложнения

СД — диабетической автономной кардиальной нейропатии (ДАКН). Она провоцирует развитие тахи- или брадиаритмий, гипотензию или безболевою ишемию миокарда (БИМ). В свою очередь это приводит к ухудшению утилизации кислорода кардиомиоцитами [3], а при СД внутриклеточный метаболизм уже нарушен из-за ухудшения усвоения и утилизации глюкозы клетками.

Средняя продолжительность жизни больных СД, заболевших в детском возрасте, на 16—17 лет меньше, чем в общей популяции [8]. Ранняя диагностика и своевременно начатое лечение СД и его осложнений, в том числе и кардиальных, позволяют снизить летальность и улучшить качество жизни больных с данной патологией.

Этиопатогенез диабетической кардиомиопатии

Причина развития диабетической кардиомиопатии носит комплексный характер. При СД нарушается обмен липидов в организме. Повышается уровень проатерогенных липопротеидов низкой (ЛПНП) и очень низкой плотности, а также общего холестерина. Одновременно снижается уровень антиатерогенных липопротеидов высокой плотности [9]. В результате грубого дисбаланса между проатерогенными и антиатерогенными липопротеидами усиливаются атеросклеротические процессы. Это приводит к локальной (в области атеросклеротической бляшки) ишемии и сужению просвета сосуда. В условиях ишемии эндотелий меняет свой отрицательный заряд на положительный, вследствие чего на атеросклеротической бляшке усиливаются процессы адгезии тромбоцитов и как следствие тромбообразования. А. Zubkiewicz-Kucharska и А. Noczynska [10] отмечают, что эндотелиальная дисфункция достоверно имеет место у тучных детей и главным образом связана с инсулинорезистентностью и ИМТ, что может служить фактором риска по СД у таких детей. Нарастание ригидности сосудистой стенки у детей, больных СД-1, в течение нескольких лет наблюдали L. Iughetti и соавт. [11]. Это про-

являлось снижением способности сосудов к дилатации (снижается FMD — flow-mediated dilation). Изменения не коррелировали ни с уровнем HbA_{1c}, ни с длительностью СД-1, ни с уровнем липидов в крови. Однако замечено, что FMD снижается сильнее у мальчиков, чем у девочек [11]. Все перечисленные факторы в совокупности обеспечивают достаточное гемодинамически значимое сужение (более 50—60% диаметра сосуда).

Вследствие этого развивается ишемия дистальнее сужения. При увеличении нагрузки на миокард (бег, быстрая ходьба, эмоциональное напряжение и др.) возникает дисбаланс между потребностью миокарда в кислороде и его доставкой по коронарным артериям. В итоге формируется клиническая картина приступа стенокардии.

Существенный патогенетический штрих в формировании ригидности сосудистой стенки — полиоловый путь биотрансформации глюкозы. Глюкоза последовательно превращается в сорбитол, затем во фруктозу и, наконец, во фруктозо-3-фосфат. В норме так трансформируется не более 1—2% глюкозы. При СД это значение увеличивается до 7—15% [2, 9]. Избыток сорбитола в стенке кровеносного сосуда приводит к ее уплотнению и утолщению. Соответственно нарушается нормальный кровоток в сосудах микроциркуляторного русла и обмен веществами между клетками и кровью. В результате накопления кислых продуктов распада веществ в клетках формируется ацидоз, а это приводит к более ранней гибели клеток эндотелия и обнажению коллагена базальной мембраны. Кроме того, в результате активации полиолового пути окисления глюкозы запасы восстановленного никотинамидадениндинуклеотидфосфата (НАДФ Н₂) в клетках истощаются. Последнее в совокупности со снижением активности протеинкиназы С приводит к торможению синтеза эндотелиального релаксирующего фактора (ЭРФ) — NO. Помимо прочего само по себе накопление сорбитола в клетках вызывает осмотический стресс.

При СД нарушается гемокоагуляция: снижается фибринолиз, повышается содержание фибриногена, увеличивается экспрессия активатора тканевого плазминогена и ингибитора активатора плазминогена 1-го типа [9]. Эти изменения повышают риск образования тромба на фоне измененной эндотелиальной оболочки сосудов и уменьшают возможность самопроизвольного лизиса тромба.

Окислительный стресс, являющийся следствием повышенного окисления глюкозы, проявляется повышением продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ), окисленных ЛПНП и производных арахидоновой кислоты (F₂-изопростаны). Указанные вещества — крайне агрессивные агенты, которые также способствуют разрушению эндотелия капилляров. Имеются сведения о том, что повышенное потребление и окисление глюкозы само по себе может снижать сократительную функцию миокарда [12].

В нормальных кардиомиоцитах для производства аденозинтрифосфата (АТФ) используются преимущественно жирные кислоты. Однако при изменении условий (например, при физических упражнениях) возможно быстрое переключение между доступными субстратами. И эта гибкость метаболизма очень важна для нормального функционирования сердца. Поскольку при СД отмечают абсолютный или относительный дефицит инсулина, глюкоза не поступает в достаточном количестве в кардиомиоциты. Из-за этого кардиомиоциты у больных СД пользуются почти исключительно жирными кислотами в качестве энергетического субстрата. В результате всех процессов нарушается гибкость внутриклеточного метаболизма, что приводит к кардиопатии.

Недавно показано, что потенциал митохондриального окислительного метаболизма в определенной мере зависит от транскрипции гена. Этот ген позволяет в динамике регулировать экспрессию фермента в ответ на различные физиологические и патологические состояния. α -Рецептор, активируемый пролифератором пероксисом (Peroxisome proliferator activated receptor alpha — PPAR α) и его 1α - γ -коактиватор (PPAR gamma coactivator-1alpha — PGC-1 α) играют важную роль в регуляции метаболизма миокарда [13, 14].

PPAR α — одна из трех изоформ, принадлежащих к суперсемейству ядерных гормональных рецепторов. Рецепторы PPAR — это лигандактивируемые регуляторы транскрипции. Наиболее вероятные эндогенные лиганды к рецепторам PPAR — продукты биотрансформации длинноцепочечных жирных кислот и/или их метаболитов. При связывании с лигандом PPAR-рецепторы образуют гетеродимеры с рецепторами 9-цис-ретиноида X (9-cis retinoid X receptors — RXRs) и связываются с ДНК в конкретном гене нужной области. В кардиомиоцитах PPAR α образуется в большом количестве и играет заметную роль в транскрипционной регуляции метаболизма жирных кислот. В сердце активация PPAR α индуцирует экспрессию генов, кодирующих многие вещества, которые ответственны за утилизацию жирных кислот (транспортные белки, облегчающие захват жирных кислот; ацетил-КоА-синтетазы; белки, связывающиеся с жирными кислотами; митохондриальные белки карнитиновой системы, и др.) [13, 14].

Пока изучение влияния PPAR α проводится только в эксперименте на мышах. J.G. Duncan пишет, что несколько исследователей документально зафиксировали увеличение экспрессии PPAR α и PGC-1 α в сердцах инсулинорезистентных мышей, страдающих СД [13, 14]. Возможно, в будущем эту особенность можно будет использовать для очень ранней диагностики и специфического лечения кардиомиопатии.

Гликозилирование белков — один из наиболее важных процессов, происходящих в организме больного СД. В результате сложных взаимодействий образуются так называемые конечные продукты гликозилирования (КПГ). Скорость распада таких соединений может исчисляться днями, месяцами и даже годами. Необходимо отметить, что в этот процесс может вовлекаться не только глюкоза, но и фруктоза, глюкозо-6-фосфат и глицеральдегид-3-фосфат. Скорость образования КПГ зависит от длительности экспозиции глюкозы, а их количество — от ее уровня в крови. Даже небольшое повышение уровня глюкозы приводит к ускоренному образованию КПГ [9].

КПГ в свою очередь участвуют в механизмах развития поздних осложнений СД несколькими путями. Внеклеточное накопление КПГ изменяет структуру и функциональные свойства как матрикса, так и матрикс-клеточных взаимодействий. Нарушения внеклеточного матрикса изменяют структуру и функцию сосудов (снижение эластичности сосудистой стенки, изменение ответа на вазодилатирующее действие NO и др.) и способствуют ускорению развития атеросклеротического процесса. В экспериментах показано, что введение КПГ мышам в течение 4 нед сопровождается увеличением экспрессии генов и повышением синтеза белков (некоторые типы коллагена, ламинин и трансформирующий фактор роста) [9].

Больше всего КПГ откладываются в коже, сетчатке, клубочках почек, аорте и атеросклеротических бляшках. Таким образом, КПГ усугубляют развитие атеросклеротического процесса, ретинопатии и нефропатии [9].

Различные мутации и другие нарушения гена, ответственного за синтез альдегидредуктазы, сочетаются с высоким риском развития сосудистых осложнений при СД [9], так как альдегидредуктаза является одним из ферментов, участвующих в детоксикации различных интермедиатов КПП. В результате всех перечисленных воздействий развиваются микро- и макроангиопатии, которые и составляют основу патогенеза диабетических кардиомиопатий.

Не следует забывать о развитии изменений в почках. Вследствие формирования нефропатии и диабетического гломерулосклероза снижается перфузия почек. В ответ на это активируется ренин-ангиотензин-альдостероновая система. Ангиотензин II — мощный вазоконстриктор, его воздействие на организм вызывает усугубление или возникновение АГ, а значит, усугубление ишемического повреждения эндотелия и атеросклеротического процесса.

Развивающаяся диабетическая нейропатия также оказывает существенное влияние на сердечную мышцу. В первую очередь она обуславливает развитие одного из клиничко-патогенетических вариантов диабетической кардиомиопатии.

Есть мнение, согласно которому в патогенезе ДАКН немаловажную роль играет дефицит магния. Уровень внутриклеточного магния у пациентов с ДАКН при длительности заболевания более пяти лет был достоверно ниже, чем у детей, болеющих меньше пяти лет, и у здоровых детей. Развивающийся дефицит магния авторы объясняют снижением его всасывания в желудочно-кишечном тракте и повышенным его расходом в условиях активации ПОЛ. В результате происходит формирование дефицита АТФ и сбой в энергообеспечении клеток организма, ухудшение защиты рецепторов нейронов от свободных радикалов, токсических веществ и лекарств, что влечет за собой нарушение проводимости нервных импульсов [15].

Существуют разные мнения о преобладающем влиянии СД на различные отделы вегетативной нервной системы (ВНС). Сейчас принято выделять в ДАКН симпатический, вагусный и вагусно-симпатический (самый распространенный) варианты [3].

Системная нейропатия обуславливает еще и нарушение метаболизма в сердечной мышце, что провоцирует снижение сократительной способности кардиомиоцитов и развитие внутриклеточного ацидоза. Некоторые авторы считают, что ДАКН сама по себе способна провоцировать развитие АГ [16].

По мере увеличения длительности заболевания СД происходит перестройка механизмов адаптации сердечно-сосудистой системы, что связано с хронической гипоксией и прогрессирующими изменениями метаболизма в сердечной мышце. Клинически это проявляется переходом от эукинетического типа кровообращения (длительность СД около 1 года) к гиперкинетическому (длительность СД 1—5 лет), а при дальнейшем течении заболевания — к гипокинетическому. Переход от эукинетического к гиперкинетическому типу кровообращения свидетельствует о включении компенсаторно-приспособительных механизмов, а переход от гиперкинетического к гипокинетическому — об их истощении. Первый переход характеризуется увеличением конечного диастолического индекса (КДИ), ударного индекса (УИ) и уменьшением общего периферического сопротивления сосудов (ОПСС). Вторым переходом, напротив, характеризуется снижением КДИ и УИ и увеличением ОПСС [17].

Клиническая картина и физикальное обследование

В начале диабетическая кардиопатия не имеет каких-либо специфических клинических признаков. Ведущим патогенетическим механизмом ее развития является дистрофия кардиомиоцитов.

Пациенты будут предъявлять жалобы на немотивированную усталость, слабость, особенно после физических нагрузок (бег, ходьба, подвижные игры), иногда отмечается повышенная потливость, сердцебиение, снижение двигательной активности, ухудшение аппетита. Для начальных стадий также характерна одышка при умеренных физических нагрузках, которая усиливается по мере прогрессирования заболевания [18]. В конечных стадиях проявления хронической сердечной недостаточности не будут ничем отличаться от проявлений у взрослых. Реже всего выявляют кардиалгии, перебои в работе сердца, сердцебиение и ослабление сердечных тонов. Довольно часто обнаруживают различные аритмии. Наиболее частый симптом — систолический шум в точке проекции верхушки сердца и точке Боткина—Эрба [17].

Если в патогенезе кардиопатии доминируют микро- и макроангиопатии, то развивается картина какого-либо варианта ИБС. К ним относятся внезапная остановка сердца и аритмии.

Часто выявляют тахикардию и тенденцию к повышению артериального давления (АД). Кроме того, изменения АД становятся более выраженными по мере прогрессирования заболевания [16]. Результаты исследований К. Karavanaki и соавт. [19] показывают, что вариабельность суточного АД, возникающая в результате ДАКН, может способствовать развитию левожелудочковой гипертрофии у пациентов с СД-1, что определяет необходимость тщательно контролировать АД. Однако если говорить о таком значимом во взрослой практике маркере атеросклеротического и тромботического поражения сосудов, как гомоцистеин, то нужно отметить, что у детей с СД-1 гипергомоцистеинемия не развивается. Есть определенная тенденция, которая заключается в повышении уровня гомоцистеина от исходного с увеличением продолжительности болезни. Но уровень гомоцистеина никогда не превышает допустимых значений [20].

Инструментальная диагностика

В связи с неспецифичностью клинической картины при диабетической кардиопатии повышается значимость инструментальных методов диагностики.

В первую очередь при диагностике ДАКН необходимо обратить внимание на изменения частоты сердечных сокращений (ЧСС) в ответ на физическую нагрузку, стресс или сон, которые могут быть зарегистрированы как с помощью обычной ЭКГ, так и холтеровского мониторирования (ХМ ЭКГ). В норме при физической нагрузке и стрессе ЧСС повышается, а во сне снижается. При ДАКН эти изменения выражены слабо или вовсе отсутствуют. ЧСС как бы замирает на уровне тахикардии в 90—100 ударов в 1 мин днем и сохраняется даже ночью, но на несколько меньших значениях [21]. Возникает непереносимость физической нагрузки, что выражается в снижении минутного выброса сердца в ответ на упражнения, снижении реакции со стороны сердечного ритма и АД.

Для объективизации данных АД и ЧСС широко используют кардиоваскулярные тесты. Это тест Вальсальвы с определением коэффициента Вальсальвы; проба с глубоким управляемым дыханием; ортостатическая проба (проба Шеллонга); проба с изометрической нагрузкой.

Помимо этих тестов оценивают также вариабельность сердечного ритма (учитываются изменения как ЧСС, так и интервалов RR) по результатам ХМ ЭКГ. Снижение вариабельности сердечного ритма (ВСР) считают наиболее ранним признаком ДАКН. Для анализа ВСР используют методы временной области (статистический — математический; геометрический — вариационная пульсометрия) и метод частотной области.

Увеличение соотношения показателей низкочастотного и высокочастотного компонент спектрального анализа ВСР (LF/HF) более 1,6 объективно свидетельствует о выраженном ослаблении вагусных влияний на регуляцию сердечного ритма в рамках нарушений вагосимпатических взаимоотношений и является критерием ранней диагностики ДАКН у детей с СД на начальных этапах ее формирования.

В диабетологической практике используют, как правило, параметры статистического и спектрального анализа. В нашей стране широкое распространение имеет кардиоинтервалография. Применение ХМ ЭКГ позволяет также сравнить ЧСС в дневное и ночное время с определением циркадного индекса, рассчитать дисперсию интервала QT , выявить эпизоды аритмий и другие признаки электрической нестабильности миокарда, но использование этого метода в качестве скрининга поздних осложнений СД ограничено [3].

Необходимо, однако, отметить, что по отдельности эти диагностические тесты хотя и информативны, но их интерпретация и однозначная оценка затруднены. В связи с этим Vinic и Ziegler в 2007 г. предложили более точные диагностические критерии ДАКН [3]. Авторы выделили семь критериев, согласно которым производят оценку состояния ВНС. К ним относятся: 1) коэффициент вариации интервалов RR или высокочастотного компонента спектрального анализа; 2) спектральный анализ очень низкочастотных волн; 3) спектральный анализ низкочастотных волн; 4) изменение ЧСС при глубоком дыхании; 5) изменение ЧСС при пробе 30:15; 6) коэффициент Вальсальвы; 7) изменение систолического АД (САД) при изменении положения тела.

Диагноз не вызывает сомнений при наличии отклонений от нормы в трех из семи параметров, о пограничном состоянии или начинающемся поражении ВНС говорят два аномальных теста из семи.

В клинической практике для оценки состояния гемодинамики применяют и ЭхоКГ. Толщина миокарда у больных диабетической кардиомиопатией не изменяется по отношению к таковой у здоровых детей [22]. Однако изменяются другие параметры: КДИ, УИ, ОПСС, скорость потока в фазу раннего (V_E) и позднего (V_A) наполнения желудочков и их отношение друг к другу (V_E/V_A). При длительности СД до 1 года изменений в этих параметрах не наблюдают [17]. При длительности заболевания от 1 года до 5 лет увеличиваются КДИ и УИ и снижается ОПСС; кроме того, уменьшается V_A , V_E остается на прежнем уровне, а соотношение V_E/V_A увеличивается. При длительности заболевания свыше 5 лет, как указывалось выше, происходят снижение КДИ и УИ, повышение ОПСС; кроме того, увеличивается V_E , V_A остается в пределах нормы, а соотношение V_E/V_A снижается, но не ниже единицы. Иногда определяют ФУ — степень укорочения переднезаднего размера левого желудочка и V_{cf} — скорость циркулярного укорочения волокон миокарда. Эти параметры увеличиваются по мере прогрессирования заболевания, начиная с самых первых лет от начала болезни.

Может помочь увеличить выявляемость сердечно-сосудистых заболеваний у детей с СД соотношение тол-

щины интимы и меди в сонных артериях (carotid intima media thickness — cIMT). Оно достоверно выше у больных СД, чем в контрольных группах [22, 23]. Ультразвуковой датчик устанавливают на проекцию дистальной части общей сонной артерии и лоцируют кровотоки в них. По мнению некоторых авторов, лучше просматриваются изменения сосудистой стенки при использовании режима цветового доплеровского картирования [22]. Rathsmann и соавт. [24] в своем исследовании (20 детей, больных СД-1, и 20 детей в контрольной группе) показали, что изменения cIMT не коррелируют ни с ИМТ, ни с уровнем липидов плазмы крови, ни с уровнем САД. Насчет связи с уровнем HbA_{1c} и уровнем ЛПНП существуют противоречивые данные: авторы отмечают, что в их исследовании взаимосвязь статистически недостоверна, но не исключают того, что при большем числе испытуемых она может быть отслежена. Отсутствовала и связь cIMT и курения. Однако выявлены обратная зависимость между cIMT и чувствительностью тканей к инсулину (S_I) и прямая зависимость между cIMT и окружностью талии. Кроме того, авторы рассчитывали и площадь поперечного сечения интимы и меди (cross-sectional intima-media area — CIMA) по формуле: $CIMA = ((\text{просвет сосуда} + 2 \cdot \text{cIMT})/2)^2 \cdot 3,14 - (\text{просвет сосуда}/2)^2 \cdot 3,14$. По сути, данные показатели взаимозаменяемы. CIMA коррелирует с теми же показателями, что и cIMT. Однако авторы в статье использовали преимущественно cIMT, поскольку это более употребимый в общей практике показатель.

Нарушения диастолической функции сердца по типу замедленной релаксации возникают раньше, чем развитие ремоделирования ЛЖ, что также может быть использовано для ранней диагностики кардиопатии. Чаще всего такие нарушения возникают в базальных и средних сегментах сердца.

О.А. Дианов и соавт. [17] отмечают, что у детей в силу повышения ЧСС пики Е и А на ЭхоКГ сливаются, поэтому ими была измерена половина времени замедления скорости кровотока в фазу раннего диастолического наполнения $DT_{1/2}$. На основании этого показателя авторы вычисляли индекс податливости миокарда (ИПМ), который равен отношению времени достижения максимальной скорости потока (AT_E) к половине времени замедления скорости потока в фазу раннего диастолического наполнения ($DT_{1/2}$). У детей с тяжелым течением СД отмечали увеличение $DT_{1/2}$ с соответствующим уменьшением ИПМ ЛЖ, что свидетельствует о нарастании ригидности миокарда в диастолу и является ранним доплероэхокардиографическим признаком кардиопатии у детей с СД. На основании вышеприведенных показателей авторы формируют несколько критериев ранней диагностики кардиомиопатии у детей: гипокинетический тип центральной гемодинамики; гипертрофический тип диастолической дисфункции ЛЖ, характеризующий увеличение ригидности миокарда в диастолу; ригидность ритма сердца и снижение чувствительности синусового узла к парасимпатическим влияниям, проявляющиеся низкими показателями временного анализа ВСР; увеличение процентной представленности в структуре ночного сна периодов повышенной дисперсии, их встречаемости во вторую половину ночи в сочетании с пробуждением из периода стабильного ритма с резким повышением ЧСС.

Если говорить о наиболее чувствительном конкретном показателе, то такой определить достаточно трудно, поскольку у разных детей показатели будут изменяться по-разному. Некоторые исследователи [25] полагают, что таким показателем является систолидиастолический

показатель, но мы убеждены в том, что все критерии должны быть оценены вместе и как можно более полно, поскольку именно такой подход может обеспечить наибольшую достоверность диагностики.

ЛИТЕРАТУРА

1. Дедов И.И., Кураева Т.Л., Ремизов О.В., Петеркова В.А., Носиков В.В., Щербачева Л.Н. *Генетика сахарного диабета у детей и подростков*. М.: Министерство здравоохранения Российской Федерации ГУ Эндокринологический научный центр РАМН; 2003.
2. Ахвердиева М.К. Диабетическая вегетативная кардиальная нейропатия. *Южно-Российский медицинский журнал*. 2004; 2: 7—15.
3. Валева Ф.В., Шайдуллина М.Р. Диагностика диабетической кардиальной автономной нейропатии у больных сахарным диабетом 1-го типа. *Сахарный диабет*. 2009; 4: 56—60.
4. Secrest A.M., Becker D.J., Kelsey S.F., LaPorte R.E., Orchard T.J. Cause-Specific Mortality Trends in a Large Population-Based Cohort With Long-Standing Childhood-Onset Type 1 Diabetes. *Diabetes*. 2010; 59: 3216—22.
5. Корчина Т.Я. *Ишемическая болезнь сердца при сахарном диабете. Вопросы патогенеза, диагностики и хирургического лечения*. Томск: STT; 2002.
6. Secrest A.M., Becker D.J., Kelsey S.F., LaPorte R.E., Orchard T.J. Characterising sudden death and dead-in-bed syndrome in Type 1 diabetes: Analysis from 2 childhood-onset Type 1 diabetes registries. *Diabet. Med.* 2011; 28 (3): 293—300.
7. Казакова Л.В., Азова Е.А., Лукушкина Е.Ф., Стронгин Л.Г. Диабетическая нефропатия и изменения миокарда у детей с сахарным диабетом 1-го типа. *Сахарный диабет*. 2009; 3: 43—8.
8. Дедов И.И., Ремизов О.В., Петеркова В.А. Сахарный диабет 2-го типа у детей и подростков. *Сахарный диабет*. 2001; 4: 26—31.
9. Балаболкин М.И. Роль гликирования белков, окислительного стресса в патогенезе сосудистых осложнений при сахарном диабете. *Сахарный диабет*. 2002; 4: 8—16.
10. Zubkiewicz-Kucharska A., Noczynska A. *An impaired vascular endothelial function is detectable in obese adolescents*. Available at: <http://ww2.ispad.org/2007-berlin/2007-posters-3.pdf>
11. Iughetti L., Predieri B., Iaccarino D., Madeo S., Quitadamo A.L., Delle Donne G. et al. *Endothelial function in children with type 1 diabetes mellitus: a longitudinal study*. Available at: <http://ww2.ispad.org/2007-berlin/2007-posters-3.pdf>
12. Yan J., Young M.E., Cui L., Lopaschuk G.D., Liao R., Tian R. Increased glucose uptake and oxidation in mouse hearts prevents high fatty acid oxidation but causes cardiac dysfunction in diet-induced obesity. *Circulation*. 2009; 119 (21): 2818—28.
13. Duncan J.G. Peroxisome Proliferator Activated Receptor-Alpha (PPAR α) and PPAR Gamma Coactivator-1alpha (PGC-1 α) Regulation of Cardiac Metabolism in Diabetes. *Pediatr. Cardiol.* 2011; 32 (3): 323—8.
14. Finck B.N., Lehman J.J., Leone T.C., Welch M.J., Bennett M.J., Kovacs A. et al. The cardiac phenotype induced by PPAR α overexpression mimics that caused by diabetes mellitus. *J. Clin. Invest.* 2002; 109(1): 121—30.
15. Иванов Д.А., Расторгуева Т.А., Гнусаев С.Ф., Горшкова М.А., Декутович Е.В., Жмуркин В.В. Роль дефицита магния в формировании диабетической автономной кардиальной нейропатии у детей с сахарным диабетом 1-го типа. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2009; 5: 70-5.
16. Карпович Е.И., Лукушкина Е.Ф., Казакова Л.В., Стронгин Л.Г., Лукушкина А.Ю. Особенности сегментарной диастолической дисфункции структурно-геометрической перестройки левого желудочка у детей с сахарным диабетом 1-го типа. *Медицинский альманах*. 2010; 1: 65—70.
17. Иванов Д.А., Гнусаев С.Ф., Дианов О.А. Ранняя диагностика и профилактика кардиопатии у детей с сахарным диабетом 1-го типа. *Педиатрия. Журнал им. Г.И. Сперанского*. 2005; 3: 19—25.
18. Мурашко Е.В. Сердечная недостаточность. В кн.: Самсыгина Г.А., Щербачева М.Ю., ред. *Кардиология и ревматология детского возраста (избранные главы)*. М.: Медпрактика-М; 2004: 360—93.
19. Karavanaki K., Kazianis G., Tsouvalas E., Konstantopoulos I., Karayianni C. *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*. Available at: <http://ww2.ispad.org/2007-berlin/2007-posters-3.pdf>
20. Triantafyllidis G., Karakaidos D., Zosi P., Vasiliadis M., Nikitaki Z., Bozionelos G. et al. *Homocysteine levels of children with type 1 diabetes mellitus*. Available at: <http://ww2.ispad.org/2007-berlin/2007-posters-3.pdf>
21. Балькова Л.А., Самошкина Е.С., Мухина Л.Ю., Горбунова И.А. Метод холтеровского мониторирования в оценке вариабельности сердечного ритма у детей с сахарным диабетом. *Вестник аритмологии*. 2002; 28: 36—8.
22. Абраменкова Г.Ф., Деягин В.М., Мельникова М.Б., Волков И.Э. УЗИ в диагностике диабетической кардиомиопатии и атеросклеротического поражения сосудов при сахарном диабете 1-го типа у детей и подростков. *SonoAce-Ultrasound*. 2008; 17: 12—9.
23. Zosi P., Liasis N., Triantafyllidis G., Vasiliadis M., Karakaidos D., Salapata A. et al. *Carotid intima media thickness (cIMT) of children with type 1 diabetes mellitus*. Available at: <http://ww2.ispad.org/2007-berlin/2007-posters-3.pdf>
24. Rathsmann B., Rosfors S., Sjöholm Å., Nyström T. Early signs of atherosclerosis are associated with insulin resistance in non-obese adolescent and young adults with type 1 diabetes. *Cardiovasc. Diabetol.* 2012; 11: 145.
25. Казакова Л.В., Карпович Е.И., Бархатова К.Н., Брюкова Н.Е., Лукушкина Е.Ф. *Эхокардиографические критерии диагностики диабетических кардиомиопатий у детей*. Россия, Сочи, 18—21 мая 2000 г. Available at: <http://www.mks.ru/library/conf/angiodop/2000/pediatr/kazak.html>

REFERENCES

1. Dedov I.I., Kuraeva T.L., Remizov O.V., Peterkova V.A., Nosikov V.V., Shcherbacheva L.N. *Genetics of diabetes mellitus in children and adolescents*. [Genetika sakharnogo diabeta u detey i podrostkov]. Moscow: Ministerstvo zdavoookhraneniya Rossiyskoy Federatsii GU Endokrinologicheskii nauchnyy tsentr RAMN; 2003. (in Russian)
2. Akhverdieva M.K. Diabetic cardiac autonomic neuropathy. *Yuzhno-Rossiyskiy meditsinskiy zhurnal*. 2004; 2: 7—15. (in Russian)
3. Valeeva F.V., Shaydullina M.R. Diagnostic of diabetic cardiac autonomic neuropathy in patients with diabetes mellitus type 1. *Sakharnyy diabet*. 2009; 4: 56—60. (in Russian)
4. Secrest A.M., Becker D.J., Kelsey S.F., LaPorte R.E., Orchard T.J. Cause-Specific Mortality Trends in a Large Population-Based Cohort With Long-Standing Childhood-Onset Type 1 Diabetes. *Diabetes*. 2010; 59: 3216—22.
5. Korchina T.Ya. *Coronary heart disease in diabetes mellitus. Pathogenesis, diagnostic and surgical treatment*. [Ishemicheskaya bolezn' serdtse pri sakharnom diabete]. Tomsk: STT; 2002. (in Russian)
6. Secrest A.M., Becker D.J., Kelsey S.F., LaPorte R.E., Orchard T.J. Characterising sudden death and dead-in-bed syndrome in Type 1 diabetes: Analysis from 2 childhood-onset Type 1 diabetes registries. *Diabet. Med.* 2011; 28 (3): 293—300.
7. Kazakova L.V., Azova E.A., Lukushkina E.F., Strongin L.G. Diabetic nephropathy and myocardial changes in children with diabetes mellitus type 1. *Sakharnyy diabet*. 2009; 3: 43—8. (in Russian)
8. Dedov I.I., Remizov O.V., Peterkova V.A. Diabetes mellitus type 2 in children and adolescents. *Sakharnyy diabet*. 2001; 4: 26—31. (in Russian)
9. Balabolkin M.I. The role of protein glycation, oxidative stress in the pathogenesis of vascular complications of diabetes mellitus. *Sakharnyy diabet*. 2002; 4: 8—16. (in Russian)
10. Zubkiewicz-Kucharska A., Noczynska A. *An impaired vascular endothelial function is detectable in obese adolescents*. Available at: <http://ww2.ispad.org/2007-berlin/2007-posters-3.pdf>
11. Iughetti L., Predieri B., Iaccarino D., Madeo S., Quitadamo A. L., Delle Donne G. et al. *Endothelial function in children with type 1 diabetes mellitus: a longitudinal study*. Available at: <http://ww2.ispad.org/2007-berlin/2007-posters-3.pdf>
12. Yan J., Young M.E., Cui L., Lopaschuk G.D., Liao R., Tian R. Increased glucose uptake and oxidation in mouse hearts prevents high fatty acid oxidation but causes cardiac dysfunction in diet-induced obesity. *Circulation*. 2009; 119 (21): 2818—28.

13. Duncan J.G. Peroxisome Proliferator Activated Receptor-Alpha (PPAR α) and PPAR Gamma Coactivator-1alpha (PGC-1 α) Regulation of Cardiac Metabolism in Diabetes. *Pediatr. Cardiol.* 2011; 32 (3): 323—8.
14. Finck B.N., Lehman J.J., Leone T.C., Welch M.J., Bennett M.J., Kovacs A. et al. The cardiac phenotype induced by PPAR α overexpression mimics that caused by diabetes mellitus. *J. Clin. Invest.* 2002; 109(1): 121—30.
15. Ivanov D.A., Rastorgueva T.A., Gnusaev S.F., Gorshkova M.A., Dekutovich E.V., Zhmurkin V.V. The role of magnesium deficiency in the formation of diabetic cardiac autonomic neuropathy in children with diabetes mellitus type 1. *Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii.* 2009; 5: 70—5. (in Russian)
16. Karpovich E.I., Lukushkina E.F., Kazakova L.V., Strongin L.G., Lukushkina A.Yu. Features of segmental diastolic dysfunction and structural and geometric reconstruction of the left ventricle in children with diabetes mellitus type 1. *Meditsinskiy al'manakh.* 2010; 1: 65—70. (in Russian)
17. Ivanov D.A., Gnusaev S.F., Dianov O.A. Early diagnostic and prevention of cardiomyopathy in children with diabetes mellitus type 1. *Pediatriya. Zhurnal im. G.H. Speranskogo.* 2005; 3: 19—25. (in Russian)
18. Murashko E.V. Heart failure. In: Samsygina G.A., Shcherbakova M.Yu., eds. *Pediatric cardiology and pediatric rheumatology* (selected chapters). Moscow: MEDPRAKTIKA-M; 2004: 360—93. (in Russian)
19. Karavanaki K., Kazianis G., Tsouvalas E., Konstantopoulos I., Karayianni C. *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.* Available at: <http://ww2.ispad.org/2007-berlin/2007-posters-3.pdf>
20. Triantafyllidis G., Karakaidos D., Zosi P., Vasiliadis M., Nikitaki Z., Bozionelos G. et al. *Homocysteine levels of children with type 1 diabetes mellitus.* Available at: <http://ww2.ispad.org/2007-berlin/2007-posters-3.pdf>
21. Balykova L. A., Samoshkina E. S., Mukhina L. Yu., Gorbunova I. Holter monitoring method in the evaluation of heart rate variability in children with diabetes mellitus. *Vestnik aritmologii.* 2002; 28: 36-8. (in Russian)
22. Abramenkova G.F., Delyagin V.M., Mel'nikova M.B., Volkov I.E. Ultrasonography in the diagnostic of diabetic cardiomyopathy and vascular atherosclerosis in children and adolescents with diabetes mellitus type 1. *SonoAce-Ultrasound.* 2008; 17: 12—9. (in Russian)
23. Zosi P., Liasis N., Triantafyllidis G., Vasiliadis M., Karakaidos D., Salapata A. et al. *Carotid intima media thickness (cIMT) of children with type 1 diabetes mellitus.* Available at: <http://ww2.ispad.org/2007-berlin/2007-posters-3.pdf>
24. Rathsman B., Rosfors S., Sjöholm Å., Nyström T. Early signs of atherosclerosis are associated with insulin resistance in non-obese adolescent and young adults with type 1 diabetes. *Cardiovasc. Diabetol.* 2012; 11: 145.
25. Kazakova L.V., Karpovich E.I., Barkhatova K.N., Kryukova N.E., Lukushkina E.F. *Echocardiographic criteria for the diagnosis of diabetic cardiomyopathy in children.* Russia, Sochi, May 18—21, 2000. Available at: <http://www.mks.ru/library/conf/angiodop/2000/pediatr/kazak.html> (in Russian)

Поступила 17.12.13
Received 17.12.13