

Г.О. Леженко, І.В. Руднєва, О.Є. Пашкова

ВПЛИВ ІНСУЛІНОТЕРАПІЇ НА СТАН СЕРЦЕВО-СУДИННОЇ СИСТЕМИ У ДІТЕЙ, ХВОРИХ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ

Запорізький державний медичний університет, Запоріжжя

ВСТУП

Цукровий діабет (ЦД) є важливою медико-соціальною проблемою. На сьогоднішній день в Україні зареєстровано майже 5 тис. дітей і 3 тис. підлітків, хворих на ЦД. Проте актуальність проблеми ЦД зумовлено не лише його поширеністю. Прогноз цього захворювання визначається специфічними серцево-судинними ускладненнями, які посідають перше місце у структурі інвалідизації та смертності хворих на цукровий діабет [1]. Дослідження останніх років показали, що найважливішими механізмами розвитку кардіоміопатії є метаболічні порушення, міокардіальний фіброз, судинні порушення, кардіальна автономна нейропатія, інсулінорезистентність [2]. Автономна кардіальна нейропатія (АКН) посідає особливе місце серед ускладнень цього захворювання, тому що призводить до розвитку аритмій і раптової смерті хворих у молодому віці. Електрична нестабільність міокарда є характерною ознакою автономної кардіальної нейропатії та виявляється за результатами холтерівського моніторингу у вигляді подовженого інтервалу QT. Останніми роками проблема подовженого інтервалу QT як чинника розвитку загрозливих для життя поліморфних шлуночкових тахікардій (torsade de pointes пірует) у пацієнтів із цукровим діабетом привертає все більшу увагу, адже рання діагностика діабетичної кардіоміопатії дуже важлива як для прогнозу, так і для добору тактики лікування [3, 4]. Натомість роботи, присвячені даному питанню, поодинокі та носять суперечливий характер.

Метою даного дослідження стала оцінка стану серцево-судинної системи у дітей, хворих на цукровий діабет, з урахуванням особливостей застосованої інсулінотерапії.

МАТЕРІАЛ І МЕТОДИ

Для реалізації поставленої мети нами обстежено 91 хворого на цукровий діабет 1-го типу віком від 9 до 16 років, серед яких особи 1-ї

групи (48 пацієнтів, середній вік $14,0 \pm 0,35$ року) отримували стандартну болюсну терапію з використанням НПХ-інсулінів, у 2-й групі (43 пацієнти, середній вік $14,1 \pm 0,37$ року) інсулінотерапію проводили із застосуванням аналогів людських інсулінів гларгін і глюлізин. На момент обстеження всі хворі не мали ознак кетоацидозу. З огляду на той факт, що ступінь компенсації захворювання суттєво впливає на стан серцево-судинної системи, рандомізацію груп проводили з урахуванням рівня глікованого гемоглобіну (рівень HbA1c був у межах $8,4 \pm 0,3\%$). Контрольну групу, репрезентативну за віком і статтю, склали 36 практично здорових дітей.

Усім дітям проведено холтерівський моніторинг серцевого ритму на апаратно-комп'ютерному комплексі "Кардіосенс+" (ХАІ, Медика). За даними автоматичного аналізу добової динаміки інтервалу QT проводили оцінку середньодобової тривалості інтервалу QT, коригованого інтервалу QTc.

Вивчення інтракардіальної гемодинаміки виконували методом ехокардіографії в М-режимі на апараті Ultrasound Scanner EUB-315 Hitachi секторним датчиком із частотою 5 МГц в одновимірному та двовимірному режимах зі стандартних позицій. За даними Ехо-КГ розраховували морфометричні (товщина стінок міжшлуночкової перетинки – МШП, мм; задньої стінки лівого шлуночка – ЗСЛШ, мм; кінцево-сistolічний розмір лівого шлуночка – КСР, мм; кінцево-діастолічний розмір – КДР, мм) та об'ємні показники (кінцево-сistolічний об'єм – КСО, мл; кінцево-діастолічний об'єм – КДО, мл). З метою вивчення процесів ремоделювання міокарда розраховували масу міокарда лівого шлуночка (ММЛШ), індекс маси міокарда лівого шлуночка (ІММЛШ), кінцевий діастолічний об'єм порожнини ЛШ (КДО), вираховували їх індексовані показники, адже обстежені діти відрізнялись за масою та зростом. Визначали також показник ремоделювання – відносну товщину стінки ЛШ (ВТС), що в нормі має не перебільшувати 0,41,

за формулою: $BTC = TMШП + TЗСЛШ / КДРЛШ$. BTC 0,41 відповідає 95-й перцентилі здорових дітей і підлітків [6]. Статистичну обробку отриманих даних проведено на персональному комп'ютері методами варіаційної статистики з використанням пакета програм "Microsoft Excel", дані представлено у вигляді $M \pm m$. Відмінності вважали вірогідними за $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

Проведений аналіз результатів холтерівського моніторингу показав, що схема застосованої інсулінотерапії впливала на тривалість інтервалу QT (табл. 1).

Як видно з даних, наведених у таблиці 1, середньодобова тривалість інтервалу QT не залежала від застосованої схеми інсулінотерапії та не відрізнялася від показника контрольної групи. Іншу картину ми отримали щодо інтервалу QTс. Так, у групі хворих, які отримували НПХ-інсуліни, тривалість інтервалу QTс зросла у середньому на 12,58 мс відносно контролю ($p < 0,05$). Виявлені зміни є свідченням електрофізіологічної неоднорідності міокарда у пацієнтів із цукровим діабетом [5]. Водночас включення до терапії дітей, хворих на цукровий діабет, комбінації аналогів людських інсулінів гларгін і глюлізін забезпечувало тривалість інтервалу QTс на рівні значень контрольної групи. Кількість комплексів QRST із тривалістю інтервалів QTс у межах 320-420 мс протягом доби у хворих, які отримували терапію комбінацією інсулінів гларгін і глюлізін, не відрізнялася від показника контрольної групи. На тлі застосуван-

ня НПХ-інсулінів спостерігалось зменшення кількості серцевих циклів із тривалістю інтервалу QTс у даному діапазоні до $40,99 \pm 4,59\%$ за рахунок збільшення відсотка інтервалів QTс із тривалістю понад 420 мс ($p < 0,05$). Так, у групі хворих, які отримували інсуліни гларгін і глюлізін, кількість інтервалів QTс із тривалістю понад 420 мс склала $41,58 \pm 4,77\%$, а понад 440 мс – $12,75 \pm 2,59\%$ (у групі контролю $31,37 \pm 4,35\%$ і $9,05 \pm 2,21\%$ відповідно, $p > 0,05$), тоді як на тлі застосування НПХ-інсулінів значення даних показників коливалися в межах $55,51 \pm 4,84\%$ і $29,90 \pm 4,49\%$ відповідно ($p < 0,05$). Тобто використання комбінації аналогів людських інсулінів гларгін і глюлізін у дітей, хворих на цукровий діабет, сприяло поліпшенню електричної стабільності міокарда.

Аналіз результатів доплерографічного дослідження також дозволив виявити певні особливості морфо-функціональних змін серця у хворих залежно від застосованої схеми інсулінотерапії. Результати наведено у таблиці 2.

Як видно з даних, наведених у таблиці 2, у групі дітей, які отримували НПХ-інсуліни, мала місце гіпертрофія міокарда лівого шлуночка, що проявлялося вірогідним ($p < 0,05$) збільшенням порівняно з контрольною групою ТМШП, ТЗСЛШ, їх індексованих показників, ММЛШ, ІММЛШ зі збільшенням відносної товщини стінок лівого шлуночка (ЛШ).

Під час проведення порівняльного аналізу параметрів внутрішньосерцевої гемодинаміки виявлено, що в групі пацієнтів, які отримували НПХ-інсуліни, відбулося вірогідне зниження по-

Таблиця 1

Показник QT у дітей, хворих на цукровий діабет, з урахуванням схеми інсулінотерапії ($M \pm m$)

Показник	Схема інсулінотерапії		Контрольна група n=36
	НПХ-інсуліни n=48	гларгін + глюлізін n=43	
QT, мс	$350,10 \pm 2,78$	$353,28 \pm 3,82$	$350,64 \pm 3,40$
QTс, мс	$424,75 \pm 2,81^* \#$	$414,04 \pm 2,52$	$411,17 \pm 2,34$
QTс подовжений, %	$60,73 \pm 4,54^* \#$	$43,63 \pm 4,75$	$38,00 \pm 4,94$
QTс 320-420 мс, %	$40,99 \pm 4,59^* \#$	$56,41 \pm 4,89$	$65,60 \pm 4,42$
QTс понад 420 мс, %	$55,51 \pm 4,84^* \#$	$41,58 \pm 4,77$	$31,37 \pm 4,35$
QTс понад 440 мс, %	$29,90 \pm 4,49^* \#$	$12,75 \pm 2,59$	$9,05 \pm 2,21$
ЧСС, уд./хв.	$87,08 \pm 1,53$	$86,37 \pm 2,11$	$83,25 \pm 1,43$

Примітка: * – $p < 0,05$ у порівнянні з показниками контрольної групи; # – $p < 0,05$ у порівнянні з показниками групи хворих, які отримували аналоги людських інсулінів гларгін і глюлізін.

Таблиця 2

Показники доплерографічного дослідження серця у дітей, хворих на цукровий діабет, залежно від виду інсулінотерапії, $M \pm m$

Показники	НПХ-інсуліни, n=48	Гларгін + глюлізин, n=43	Контрольна група, n=36
КДР, см	4,44±0,09	4,33±0,07	4,33±0,10
ІКДР, см/м ²	2,99±0,06*	3,02±0,08*	3,28±0,08
КСР, см	2,84±0,07	2,69±0,06	2,68±0,08
ІКСР, см/м ²	1,91±0,05	1,87±0,06	2,02±0,06
КДО, мл	106,16±5,14	100,18±4,08	99,46±5,48
ІКДО, мл/м ²	70,59±2,86	68,69±2,83	72,10±2,32
КСО, мл	32,52±2,24	28,87±1,50	26,80±1,62
ІКСО, мл/м ²	21,43±1,25	19,84±0,97	19,89±1,07
ТМШП, мм	9,35±0,30*	8,72±0,35*	7,05±0,15
ІТМШП, см/м ²	6,29±0,20*	5,97±0,18	5,40±0,21
ТЗСЛШ, мм	9,54±0,30*	8,96±0,39*	7,09±0,16
ІТЗСЛШ, мм/м ²	6,42±0,20*	6,10±0,19*	5,43±0,21
КДО/КДР, ум. од.	23,39±0,66	22,80±0,55	22,57±0,81
КСО/КСР, ум. од.	10,95±0,43	10,57±0,39	9,78±0,39
ММЛШ, г	130,57±9,14*	115,33±7,50*	93,72±5,31
ВТС, ум. од.	0,42±0,01*	0,40±0,01*	0,32±0,01
ІММЛШ, г/м ^{2,7}	36,38±2,08*	32,21±1,44	30,67±1,03
КДО/ММЛШ, мл/г	0,88±0,04*	0,93±0,04*	1,07±0,03

Примітка: * – $p < 0,05$ у порівнянні з показниками контрольної групи.

рівняно з контролем індексу кінцевого діастолічного розміру ЛШ у середньому на 0,29 мм ($p < 0,05$), що також може бути свідченням гіпертрофії міокарда лівого шлуночка з одночасним зниженням еластичності міокарда за рахунок розвитку фіброзу. Виявлені зміни можна вважати адаптаційно-компенсаторною реакцією у вигляді ремоделювання лівого шлуночка, коли зміна геометрії ЛШ сприяє підтриманню його скорочувальної спроможності [7].

Індивідуальний аналіз результатів доплерографічного дослідження серця показав, що в групі хворих, які отримували НПХ-інсуліни, нормальний ІММЛШ (нижче від 95-ї перцентилі) визначався майже у половини хворих – у 21 дитини (48%), у 6 пацієнтів (12%) спостерігалася тенденція до гіпотрофії міокарда ЛШ (ІММЛШ відповідав 90-95-й перцентилі), у решти 18 хворих (37,5%) мала місце гіпертрофія ЛШ.

Слід зазначити, що в групі хворих, яких лікували інсулінами гларгін і глюлізин, також спостерігалася збільшення відносно контрольної групи таких показників, як ТМШП, ТЗСЛШ та їх індексованих величин, ММЛШ, ВТС і ІКДР (табл. 2).

Проте на тлі даної схеми інсулінотерапії фізіологічні значення ІММЛШ визначалися у більшості хворих (66%), у той час як гіпертрофія ЛШ мала місце лише у 22% випадків, що вірогідно менше, ніж у групі дітей, які отримували НПХ-інсуліни ($p < 0,05$). Слід підкреслити, що у групі на терапії інсулінами гларгін і глюлізин частка хворих, у яких ІММЛШ перевищував 99-у перцентиль, склала 14% (6 дітей), тоді як за застосування НПХ-інсулінів – 25% (12 пацієнтів) ($p < 0,05$).

Отже, комплексний аналіз результатів холтеровського моніторингу та інтракардіальної гемодинаміки показав, що схема інсулінотерапії із застосуванням інсулінів гларгін і глюлізин суттєво гальмувала формування серцево-судинних ускладнень у дітей, хворих на цукровий діабет 1-го типу.

ВИСНОВКИ

1. Цукровий діабет 1-го типу у дітей і підлітків виступав предиктором формування серцево-судинних ускладнень.

2. Застосування терапії інсулінами гларгін і глюлізин суттєво гальмувало формування сер-

цево-судинних ускладнень у дітей, хворих на цукровий діабет 1-го типу.

3. Застосування аналогів людських інсулінів гларгін і глюлізин уповільнює темпи розвитку гіпертрофії лівого шлуночка, змін його геометрії та електричної нестабільності міокарда у дітей, хворих на цукровий діабет 1-го типу.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Diabetes Control and Complications Trial Research Group: The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus* / N. Engl. J. Med. – 1993. – Vol. 329. – P. 977-986.
2. *Fang Z.Y. Diabetic Cardiomyopathy: Evidence, Mechanism, and Therapeutic Implications* / Zhi You Fang, Johannes B. Prins, Thomas H. Marwick // *Endocrine Reviews*. – 2004. – Vol. 25(4). – P. 543-567.
3. *Prevalence of QT Interval Dispersion in Type 1 Diabetes and Its Relation with Cardiac Ischaemia: the EURODIAB IDDM Complications Study Group* / M. Veglio, S. Giunti, L.K. Stevens [et al.] // *Diabetes Care*. – 2002. – Vol. 25. – P. 702-707.
4. *QTc interval prolongation and QTc disperation in children and adolescents with type 1 diabetes* / B.E. Suys, S.J.A. Huybrechts, D.O.P. de Wolf [et al.] // *J. Pediatr*. – 2002. – Vol. 141. – P. 59-63.
5. *The relationship between QTc interval prolongation and diabetic complications: the SURODIAB IDDM Complications Study Group* / M. Veglio, M. Borra, L. Stevens [et al.] // *Diabetologia*. – 1999. – Vol. 42. – P. 68-75.
6. *Indexing left ventricular mass to account for differences in body size in children and adolescents without cardiovascular disease* / S.R. Daniels, T.R. Kimball, J.A. Morrison [et al.] // *Am. J. Cardiol*. – 1995. – Vol. 76. – P. 699-701.
7. *Left ventricular mass in type 2 diabetes mellitus. A study employing a simple ECG index: the Cornell voltage* / S.V. de Kreutzenberg, A. Avogaro, A. Tiengo [et al.] // *J. Endocrinol. Invest*. – 2000. – Vol. 23. – P. 139-144.

РЕЗЮМЕ

Влияние инсулинотерапии на состояние сердечно-сосудистой системы у детей, больных сахарным диабетом

Г.А. Леженко, И.В. Руднева, Е.Е. Пашкова

В работе обобщены результаты холтеровского мониторинга и оценки интракардиальной гемодинамики у 91 ребенка, больного сахарным диабетом. Установлено, что для больных сахарным диабетом детей формирование диабетической кардиомиопатии характеризуется электрической нестабильностью миокарда в виде удлинения интервала QT и ремоделированием левого желудочка в виде концентрического ремоделирования, концентрической и эксцентрической гипертрофии. Характер выявленных изменений зависит от применяемой схемы инсулинотерапии. Установлено, что оптимальной по влиянию на сердечно-сосудистую систему у детей, больных сахарным диабетом, является комбинация аналогов человеческих инсулинов гларгин и глюлизин.

Ключевые слова: дети, сахарный диабет, холтеровский мониторинг ЭКГ, кардиодопплерография, инсулинотерапия.

SUMMARY

Insulin therapy effect on the cardio-vascular system in children with diabetes mellitus

G. Lezhenko, I. Rudnyeva, E. Pashkova

Results of heart rate variability and Doppler cardiometry of 91 diabetic children are generalized. It was established that for diabetic patients the formation of myocardium electric instability by way of prolongation of interval QT and left ventricular remodeling in the form of concentric remodeling, concentric and eccentric hypertrophy are inherent. It was shown that human insulin glargin and glulisin has optimal influence on the cardiovascular system of children with diabetes.

Key words: children, diabetes mellitus, heart rate variability, Doppler cardiometry, insulin therapy.

Дата надходження до редакції 29.01.2011 р.