

УДК 616-06:616.379-008.64

## ОСОБЕННОСТИ СУТОЧНОГО ПРОФИЛЯ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ И ВОЗМОЖНОСТИ ДОКЛИНИЧЕСКОЙ ДИАГНОСТИКИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ У ДЕТЕЙ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 1-го ТИПА

*Н.В. Малюжинская, К.В. Степаненко, О.В. Полякова, Г.В. Клиточенко, С.А. Емельянова, О.В. Новикова*

*ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации,  
кафедра детских болезней педиатрического факультета*

Диабетическая нефропатия занимает ведущее место среди заболеваний, требующих заместительную терапию почечной недостаточности, а также является ведущей причиной инвалидизации и смертности среди больных с сахарным диабетом 1-го типа. Развитие артериальной гипертензии является одним из маркеров формирования диабетической нефропатии. Нами выполнено проспективное когортное исследование. Проведено комплексное клинико-инструментальное обследование 78 детей с сахарным диабетом 1-го типа. Выявлены особенности изменения суточного профиля артериального давления и микроциркуляторные нарушения у детей до формирования диабетической нефропатии. Разработана математическая модель прогнозирования развития артериальной гипертензии с помощью определения параметров микроциркуляции с использованием лазерного доплеровского флоуметра. Ранняя диагностика позволит своевременно назначить патогенетическое лечение, улучшив прогноз данной категории больных.

*Ключевые слова:* сахарный диабет 1-го типа, нарушения микроциркуляции, лазерная доплеровская флоуметрия, артериальная гипертензия.

DOI 10.19163/1994-9480-2020-3(75)-75-78

## FEATURES OF THE DAILY PROFILE OF ARTERIAL PRESSURE AND THE POSSIBILITY OF DOCLINE DIAGNOSTICS OF ARTERIAL HYPERTENSION IN CHILDREN WITH TYPE 1 DIABETES

*N.V. Malyuzhinskaya, K.V. Stepanenko, O.V. Polyakova, G.V. Klitochenko, S.A. Emelyanova, O.V. Novikova*

*FSBEI HE «Volgograd State Medical University» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation,  
Department of pediatric diseases of faculty of pediatrics*

Diabetic nephropathy takes a leading place among diseases requiring replacement therapy for renal failure, and is also a leading cause of disability and mortality among patients with type 1 diabetes. The development of arterial hypertension is one of the markers of the formation of diabetic nephropathy. We performed a prospective cohort study. A comprehensive clinical and instrumental examination of 78 children with type 1 diabetes was carried out. The features of changes in the daily profile of blood pressure and microcirculatory disorders in children before the formation of diabetic nephropathy were revealed. A mathematical model is developed for predicting the development of arterial hypertension by determining microcirculation parameters using a laser Doppler flowmeter. Early diagnosis will allow timely prescribing of pathogenetic treatment, improving the prognosis of this category of patients.

*Key words:* type 1 diabetes, microcirculation disorders, laser Doppler flowmetry, arterial hypertension.

Согласно литературным данным, колебания артериального давления происходят еще до формирования диабетической нефропатии (ДН), что связано с вегетативной дисрегуляцией в результате развития диабетической автономной кардиальной нейропатии [1, 4]. Проведение суточного мониторинга артериального давления позволяет своевременно выявить лабильные формы артериальной гипертензии у детей с сахарным диабетом 1-го типа (СД 1), что необходимо для предотвращения прогрессирования кардиоваскулярной патологии [5]. Для своевременной оценки функционального состояния микроциркуляторного русла, оценки состояния механизмов регуляции тканевого кровотока может использоваться современная неинвазивная методика лазерной доплеровской

флоуметрии (ЛДФ). Оклюзионная проба является наиболее информативным методом оценки миогенного ответа и позволяет изучить резервные возможности микроциркуляторного русла [2].

### ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Изучить особенности суточного профиля артериального давления и разработать алгоритм ранней диагностики артериальной гипертензии у детей с СД 1.

### МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

Дизайн исследования – проспективное когортное. Было обследовано 78 детей с верифицированным диагнозом СД 1. Всем детям проводилось

суточное мониторирование артериального давления. Для оценки микроциркуляторных нарушений у детей с СД 1 использовался метод ЛДФ с помощью двухканального лазерного доплеровского флоуметра ЛАКК-ОП (НПП «ЛАЗМА», Россия, Москва). Для исследования зон кожи без артериоло-венулярных анастомозов (АВА) первый датчик устанавливался на тыльную поверхность предплечья. Эта зона интересна для изучения в связи с малым влиянием на микрососуды вегетативных нейрогенных факторов. Для изучения нейрососудистых взаимосвязей второй датчик устанавливался на ладонной поверхности дистальной фаланги 2-го пальца кисти, в зоне кожи с АВА. Для исключения воздействия внешних факторов на результаты всем детям исследование проводилось в одинаковых стандартных условиях (в положении лежа, в одно время суток, при постоянной температуре воздуха). Запись базового сигнала проводилась в течение 10 минут, затем проводилась 3-минутная окклюзия плечевой артерии с использованием манжетки и регистрацией подоκклюзионной реакции восстановления кровотока [3].

Когорта была ранжирована на две группы. В 1-ю группу вошли 30 детей с диабетической нефропатией (ДН) в стадии микроальбуминурии, средний возраст составил  $(14,0 \pm 1,67)$  лет. Во 2-ю группу – 48 детей без признаков ДН, средний возраст составил  $(13,17 \pm 2,87)$ . Статистическая обработка полученных результатов проводилась с использованием статистического пакета STATISTICA 10.0 (StatSoft, Tulsa, USA). Характер распределения значений количественных признаков рассчитывался с помощью критерия Шапиро – Уилка. В случае нормального распределения результаты представлены в виде средних значений –  $M \pm SD$ . В случае неправильного распределения признака – в виде медианы (Me) и интерквартильного размаха [25-й и 75-й процентиля]. Наличие статистически значимого различия количественного признака в двух несвязанных группах определялось с помощью критерия Манна – Уитни. Для оценки значимости взаимосвязи между двумя переменными использовались таблицы сопряженности с расчетом двустороннего точного критерия Фишера. Для статистического моделирования зависимости уровня артериального давления от показателей микроциркуляции использовался множественный регрессионный анализ, после проведения корреляционного анализа по Спирману и дискриминантного анализа. Статистически значимым считалось  $p < 0,05$ .

### РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Общая характеристика групп представлена в таблице.

Общая характеристика исследуемых групп, показатели углеводного и липидного обменов

Показатель	1-я группа дети с СД 1 с ДН в стадии МАУ (n = 30)	2-я группа дети с СД 1 без ДН (n = 48)	p
Стаж	7,12 ± 4,1	3,36 ± 2,35	0,001
Дебют	6,96 ± 4,32	9,90 ± 3,14	0,01
Глюкоза минимум	3,6 [2,4; 4,1]	4,0 [3,1; 5,1]	–
Глюкоза максимум	10,4 [10,0; 13,4]	13,2 [8,15; 14,65]	–
Вариабельность глюкозы	7,66 ± 3,41	7,93 ± 4,07	–
Уровень HbA1c	8,2 [8,0; 9,7]	8,6 [6,3; 11,2]	–
ССДИ	0,97 [0,7; 1,01]	0,91 [0,67; 1,14]	–
Общий холестерин	4,34 ± 0,86	4,22 ± 0,94	–
Триглицериды	1,04 [0,89; 1,09]	0,735 [0,59; 1,21]	0,07
ИМТ	20,89 ± 2,68	19,06 ± 2,96	0,023

Дети с ДН в стадии микроальбуминурии имели более высокий индекс массы тела, чем дети без поражения почек ( $p = 0,023$ ). При анализе показателей углеводного обмена статистически значимой разницы между группами не наблюдалось. Уровень триглицеридов у детей 1-й группы был статистически выше, чем у детей во 2-й группе. В связи с этим можно сделать вывод, что основой профилактики ДН является достижение и поддержание стойкой метаболической компенсации нарушений не только углеводного, но и липидного обмена.

При анализе суточного профиля выявлено повышение как систолического, так и диастолического артериального давления у детей в 1-й группе ( $\chi^2 = 7,32$ , двусторонний точный критерий Фишера равен  $p = 0,002$ ,  $\chi^2 = 6,98$ , двусторонний точный критерий Фишера равен  $p = 0,013$  соответственно). Наблюдалось статистически значимая разница при оценке индексов времени и площади гипертензии (индекс времени систолического артериального давления в 1-й группе 24,0 [14,4; 29,4], во 2-й группе 4,9 [1,9; 8,8],  $p < 0,001$ ; индекс времени диастолического артериального давления в 1-й группе 39,0 [12,3; 80,0], во 2-й группе 1,95 [1,0; 6,8],  $p < 0,001$ ). В 1-й группе стабильная артериальная гипертензия диагностирована у 13,3 %, лабильная – у 40 %, в то время как во 2-й группе детей со стабильной артериальной гипертензией не было, признаки лабильной артериальной гипертензии наблюдались у 6,25 %. При оценке суточного индекса в 1-й группе только у 43,3 % детей наблюдался профиль «dippers», у детей во 2-й группе – у 64,6 %. У каждого третьего ребенка в 1-й группе наблюдался профиль «non-dippers».

Для определения связи между показателями микроциркуляции и артериальной гипертензией проводился корреляционный анализ. Наиболее статистически значимым являлся показатель фрактальной размерности Херста (R/S), отражающий изменение динамики перфузии во времени в зоне с АВА, коэффициент корреляции составил 0,68 ( $p < 0,05$ ).

При оценке микроциркуляции в зоне без АВА у детей с МАУ выявлено повышение уровня средней перфузии ( $M_1$ ,  $p = 0,0005$ ), снижение колебаний в нейрогенном диапазоне, нормированного относительно средней модуляции кровотока ( $An/3\sigma$ ) и средней перфузии ( $An/M$ ) ( $p = 0,0043$ ,  $p = 0,0092$  соответственно), а также повышение нормированного по энергии показателя энтропии в постокклюзионный период ( $Hi$ ,  $p = 0,045$ ).

При проведении ЛДФ у детей 1-й группы в зоне с АВА наблюдалось статистически значимое снижение показателя среднего колебания перфузии ( $\sigma$ ,  $p = 0,0131$ ) и коэффициента вариации перфузии ( $Kv$ ,  $p = 0,047$ ). Выявленные изменения отражают снижение напряженности функционирования регуляторных систем. В зоне, богатой АВА, у детей с ДН в стадии МАУ наблюдалось снижение колебаний в нейрогенном диапазоне ( $An$ ,  $p = 0,0013$ ), нормированного относительно средней модуляции кровотока ( $An/3\sigma$ ,  $p = 0,009$ ) и средней перфузии ( $An/M$ ,  $p = 0,0019$ ). При оценке нелинейной динамики у детей 1-й группы наблюдалось повышение показателя фрактальной размерности Херста ( $R/S$ ,  $p = 0,04$ ), нормированного по энергии показателя энтропии как до проведения пробы, так и в постокклюзионный период ( $Hi_{до}$ ,  $p = 0,029$ ,  $Hi_{после}$ ,  $p = 0,0378$ ), сопровождающееся повышением корреляционной размерности ( $D2_{после}$ ,  $p = 0,044$ ).

Для прогнозирования увеличения индекса времени артериальной гипертензии (ИВ АГ) на основании результатов собственных исследований была разработана математическая модель:

$$\begin{aligned} \text{ИВ АГ} = & -94,51 + 48,76 \times R/S + 4,5 \times M + \\ & + 2,38 \times An/3\sigma - 7,36 \times \sigma + 470,3 \times Hi_{до} + \\ & + 0,64 \times Kv + 0,11 \times D2_{после}, \end{aligned}$$

где  $M$  – показатель средней перфузии;  
 $R/S$  – показатель фрактальной размерности Херста до проведения пробы;  
 $An/3\sigma$  – колебания в нейрогенном диапазоне, нормированные относительно средней модуляции кровотока;  
 $\sigma$  – среднее колебание перфузии;  
 $Kv$  – коэффициент вариации перфузии;  
 $Hi_{до}$  – нормированный по энергии показатель энтропии до проведения пробы;  
 $D2_{после}$  – корреляционная размерность после проведения пробы.

Коэффициент множественной детерминации полученной математической модели составил  $R^2 = 0,84$  ( $p < 0,0001$ ). С целью оценки практической значимости разработанной модели были обследованы дети с СД 1, не принимавшие ранее участие в исследовании. С помощью математической модели рассчитывался индекс времени артериальной гипертензии, а затем проводился СМАД.

*Клинический пример:*

Девочка 16 лет со стажем СД 1-го типа 36 месяцев, проведен расчет:

$$\begin{aligned} \text{ИВ АГ} = & -94,51 + 48,76 \times 0,95 + 4,5 \times 6,05 + \\ & + 2,38 \times 7,12 - 7,36 \times 0,75 + 470,3 \times 0,079 + \\ & + 0,64 \times 3,47 + 0,11 \times 0,01. \end{aligned}$$

Расчетный индекс времени гипертензии составил 29,84, при проведении СМАД индекс времени составил 29 %.

При проверке математической модели из 15 человек у 12 детей (80 %) индекс времени гипертензии совпал с фактическим с ошибкой  $\pm 7,4$  %. Полученные данные позволяют сделать вывод, что предложенная модель является рабочей и с ее помощью после определения показателей микроциркуляции можно определить группу риска по развитию артериальной гипертензии среди детей с СД 1.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Изменения суточного профиля артериального давления у детей с СД 1 начинаются с повышения диастолического артериального давления и недостаточного ночного снижения артериального давления.

2. Снижение колебаний в нейрогенном диапазоне у детей с СД 1 свидетельствует, что причиной лабильной артериальной гипертензии у детей может служить развитие вегетативной дисрегуляции сосудистого тонуса на фоне автономной нейропатии.

3. Разработана модель расчета индекса времени артериальной гипертензии  $\text{ИВ АГ} = -94,51 + 48,76 \times R/S + 4,5 \times M + 2,38 \times An/3\sigma - 7,36 \times \sigma + 470,3 \times Hi_{до} + 0,64 \times Kv + 0,11 \times D2_{после}$ , которая позволяет после определения показателей микроциркуляции определить группу риска по развитию артериальной гипертензии.

4. Диагностика микроциркуляторных нарушений методом ЛДФ позволяет определить характер медикаментозных и немедикаментозных превентивных интервенций с учетом индивидуальных патогенетических особенностей в отношении артериальной гипертензии и позволяет разрабатывать персонализированные подходы к ведению детей с сахарным диабетом 1-го типа.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю. и др. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом // Сахарный диабет. – 2017. – № 20 (1S). – С. 1–121.

2. Малюжинская Н.В., Кожевникова К.В., Полякова О.В. Резервные возможности кровотока в микроциркуляторном русле у детей с сахарным диабетом 1 типа // Волгоградский научно-медицинский журнал. – 2016. – № 1 (49). – С. 40–43.

3. Функциональная диагностика состояния микроциркуляторных тканевых систем: колебания, информация, нелинейность. Руководство для врачей. Изд. стереотип. – М.: Книжный дом «Либроком», 2014. – 498 с.

4. Craig M. E., et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018. Definition, epidemiology, and classification of diabetes in children and adolescents // Pediatric diabetes. – 2018. – No. 275. – P. 7–19.

5. Papadopoulou-Marketou N., Chrousos G.P., Kanakantzenbein C. Diabetic nephropathy in type 1 diabetes: a review of early natural history, pathogenesis and diagnosis // Diabetes metabolism research and reviews. – 2017. – Vol. 2 (33). – e2841. – URL: <https://doi.org/10.1002/dmrr.2841>.

## REFERENCES

1. Dedov I.I., Shestakova M.V., Mayorov A.Yu. et al. Algorithmy spetsializirovannoy meditsinskoj pomoshchi bol'nym sakharnym diabetom [Algorithms of specialized

medical care for patients with diabetes mellitus]. *Sakharnyy diabet* [Diabetes mellitus], 2017, no. 20 (1S), pp. 1–121. (In Russ.; abstr. in Engl.).

2. Malyuzhinskaya N.V., Kozhevnikova K.V., Polyakova O.V. Rezervnyye vozmozhnosti krovotoka v mikrotsirkulyatornom rusle u detey s sakharnym diabetom 1 tipa [Reserve possibilities of blood flow in the microvasculature in children with type 1 diabetes mellitus]. *Volgogradskiy nauchno-meditsinskiy zhurnal* [Volgograd Journal of Medical Research], 2016, no. 1 (49), pp. 40–43. (In Russ.; abstr. in Engl.).

3. Funktsional'naya diagnostika sostoyaniya mikrotsirkulyatornykh tkanevykh sistem: kolebaniya, informatsiya, nelineynost'. Rukovodstvo dlya vrachey. Izd.stereotip [Functional diagnostics of the state of microcirculatory tissue systems: oscillations, information, nonlinearity. A guide for doctors. Publishing stereotype]. Moscow : Knizhnyy dom «Librokom», 2014. 498 p. (In Russ.; abstr. in Engl.).

4. Craig M. E., et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018. Definition, epidemiology, and classification of diabetes in children and adolescents. *Pediatric diabetes*, 2018, no. 275, pp. 7–19.

5. Papadopoulou-Marketou N., Chrousos G.P., Kanakantzenbein C. Diabetic nephropathy in type 1 diabetes: a review of early natural history, pathogenesis, and diagnosis. *Diabetes metabolism research and reviews*, 2017, vol. 2 (33), e2841. URL: <https://doi.org/10.1002/dmrr.2841>.

## Контактная информация

**Степаненко Ксения Викторовна** – ассистент кафедры детских болезней педиатрического факультета, e-mail: [kozhevnikova.kv@yandex.ru](mailto:kozhevnikova.kv@yandex.ru),