

ISSN 2225-6016

ВЕСТНИК

*Смоленской государственной
медицинской академии*

Том 19, №1

2020



ОБЗОРЫ

УДК 616.379-008.64-053.2:616.12

14.01.08 Педиатрия

ДИАБЕТИЧЕСКАЯ КАРДИОВАСКУЛЯРНАЯ АВТОНОМНАЯ НЕЙРОПАТИЯ У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ

© Алимova И.Л.

*Смоленский государственный медицинский университет, Россия, 214019, Смоленск, ул. Крупской, 28**Резюме*

Цель. Провести анализ основных результатов научных исследований кафедры госпитальной педиатрии с курсом неонатологии ФДПО по проблеме кардиоваскулярной автономной нейропатии у детей и подростков с сахарным диабетом 1 типа.

Методика. Проведен анализ научной деятельности кафедры, публикаций, материалов докторской и кандидатских диссертации, выполненных на кафедре в течение последних 15 лет.

Результаты. Описаны метаболические нарушения и особенности углеводного обмена, сложности диагностики различных форм диабетической автономной нейропатии. Дана характеристика распространенности кардиоваскулярной формы и предложены критерии диагностики гастроинтестинальной формы по результатам суточной рН-метрии. Приведены результаты применения в комплексном лечении диабетической автономной нейропатии энерготропных препаратов. Отмечены достижения и указаны перспективы дальнейших исследований.

Заключение. Несмотря на проведенные исследования, полученные результаты и значительный вклад кафедры госпитальной педиатрии с курсом неонатологии ФДПО в решении многих проблем, связанных с диабетической кардиальной автономной нейропатией, некоторые вопросы, касающиеся скрининга, диагностики и лечения данного осложнения у детей и подростков, остаются на сегодняшний день окончательно не решенными.

Ключевые слова: диабетическая кардиоваскулярная автономная нейропатия, дети, подростки, диагностика, лечение

DIABETIC CARDIOVASCULAR AUTONOMOUS NEUROPATHY IN CHILDREN AND ADOLESCENTS

Alimova I.L.

*Smolensk State Medical University, 28, Krupskoj St., 214019, Smolensk, Russia**Abstract*

Objective. To analyze the main results of scientific research of the Department of Hospital Pediatrics with a course of neonatology on the problem of cardiovascular autonomic neuropathy in children and adolescents with type 1 diabetes.

Methods. The analysis of the scientific activities of the department, publications, materials of doctoral and master's theses performed at the department over the past 15 years.

Results. Metabolic disorders and features of carbohydrate metabolism, difficulties in diagnosing various forms of diabetic autonomic neuropathy are described. The prevalence of the cardiovascular form is characterized and the criteria for the diagnosis of gastrointestinal form are proposed according to the results of daily pH-metry. The results of the use of energetic drugs in the complex treatment of diabetic autonomic neuropathy are presented. Achievements are noted and prospects for further research are indicated.

Conclusion. Despite the studies, the results obtained and the significant contribution of the Department of Hospital Pediatrics neonatology course in solving many problems associated with diabetic cardiac autonomic neuropathy, some questions regarding the screening, diagnosis and treatment of this complication in children and adolescents remain today not resolved.

Keywords: diabetic cardiovascular autonomic neuropathy, children, adolescents, diagnosis, treatment

Введение

До настоящего времени, несмотря на достижения и возможности современной медицины, создание системы диабетологической службы, разработку новых технологий лечения сахарного диабета, до конца не решенными остаются вопросы эффективной профилактики диабетических осложнений и коморбидных состояний, предупреждения инвалидизации и сохранения высокого качества жизни больных диабетом. Наиболее серьезным, но в то же время мало изученным осложнением является кардиоваскулярная автономная нейропатия (КАН), которая ассоциирована с синдромом внезапной сердечной смерти. На сегодняшний день сохраняется необходимость научных исследований по разработке подходов к диагностике, эффективной профилактике, лечению данного осложнения и ассоциированных с ним состояний, в том числе у детей и подростков.

Основные научные исследования кафедры госпитальной педиатрии с курсом неонатологии факультета дополнительного профессионального образования (ФДПО), которые проводились на протяжении последних 15 лет, по данной проблематике касались вопросов распространенности, особенностей метаболических процессов, оценки состояния сердечно-сосудистой, центральной нервной систем, патологии верхних отделов желудочно-кишечного тракта и разработки подходов к коррекции выявленных нарушений у детей с КАН.

Цель исследования – провести анализ основных результатов научных исследований кафедры госпитальной педиатрии с курсом неонатологии ФДПО по проблеме кардиоваскулярной автономной нейропатии у детей и подростков с сахарным диабетом 1 типа.

Диагностика диабетической кардиоваскулярной автономной нейропатии

Кардиоваскулярная автономная нейропатия – одна из форм диабетической автономной нейропатии, при которой происходит нарушение регуляции сердечной деятельности и тонуса сосудов вследствие повреждения нервных волокон вегетативной нервной систем. Формирование данного осложнения сахарного диабета начинается в детском возрасте с преобладанием доклинической (бессимптомной) стадии. Сведения о частоте КАН у детей немногочисленны и противоречивы, приводятся цифры от 25% до 75% для разных клинических форм [16, 30, 39, 40]. Неоднозначность подобных противоречивых сведений зависит от когорты обследованных, а также является следствием разных подходов к диагностике и трактовке результатов инструментальных методов исследования.

На сегодняшний день установлена последовательность поражения автономной нервной системы при диабете: первоначальное нарушение парасимпатической, затем симпатической регуляции с формированием на далеко зашедших стадиях полной вегетативной блокады сердца, хотя в отношении хронологии нарушений единого мнения нет. В качестве критериев диагностики кардиоваскулярной нейропатии наиболее часто используются подходы, предложенные А.И. Vinik и D. Ziegler, заключающиеся в оценке 7 параметров variability сердечного ритма: показателей спектрального анализа (VLF – очень низкие волны, LF – низкочастотные волны, HF – высокочастотные волны) и результатов проб (с глубоким дыханием, 30/15, Вальсальвы, ортостатической) [41]. В других научных исследованиях предлагается использовать показатели частотного анализа (SDNN24 – стандартное отклонение всех нормальных синусовых RR интервалов, RMSSD – среднеквадратичное отклонение различий между интервалами сцепления), длительность скорректированного интервала QT [30]. Диагноз устанавливается при наличии отклонений от нормы в 2 или 3 из 5 или 7 изучаемых параметров. Интерпретация показателей variability сердечного ритма в ряде публикаций проводится в соответствии с различными рекомендациями, а в последние годы – согласно национальным российским рекомендациям по применению методики холтеровского мониторирования (ХМ) в клинической практике [31].

Для диагностики кардиоваскулярной нейропатии у пациентов с сахарным диабетом также применяется кардиоинтервалография (КИГ), в основном как скрининг-тест. В нашем исследовании по результатам КИГ-исследования оценивался показатель ΔX , с (вариационный размах), отражающий уровень активности парасимпатического звена вегетативной нервной системы [1, 6]. Диагностически значимым считалось снижение этого показателя более 2 стандартных отклонений по отношению к возрастной норме. По результатам обследования 160 детей и подростков 7-17 лет с сахарным диабетом 1 типа длительностью 1-12 лет у 25,6% обследованных выявлено снижение variability сердечного ритма (ΔX). По результатам холтеровского мониторирования у данной группы обследованных пациентов анализ временных показателей ритма сердца, отражающих функцию разброса (SDNN) и функцию концентрации ритма (RMSSD), выявил у 30% больных снижение чувствительности синусового узла к парасимпатическим влияниям, что свидетельствовало о наличии КАН. При сопоставлении

результатов разных методов обследования (КИГ и ХМ) признаки нарушения парасимпатической иннервации сердца по данным 2-х методов были обнаружены практически у всех пациентов. Окончательный диагноз устанавливался по результатам ХМ и распространенность данного осложнения составила 30%. Подобные результаты получены и в других исследованиях, основанных на анализе вариабельности ритма сердца с применением методики ХМ [30, 39, 40]. Однако проведенный анализ результатов исследования показал целесообразность (клиническую и экономическую) использования кардиоинтервалографического метода с применением компьютерных программ обработки данных для скрининг-диагностики кардиоваскулярной формы диабетической автономной нейропатии и отбора пациентов для дальнейшего проведения суточного мониторинга ЭКГ с целью подтверждающей диагностики.

Метаболический статус и углеводный обмен у пациентов с диабетической кардиоваскулярной автономной нейропатией

Литературные данные о патогенетических механизмах диабетических осложнений свидетельствуют об их безусловной связи с дефицитом энергии на клеточном уровне [35, 38]. Энергетическая дисфункция при диабете типа 1 имеет сложный механизм развития и является следствием взаимодействия ряда факторов, наибольшее значение среди которых имеет хроническая гипергликемия. Несмотря на значительные достижения в области терапии сахарного диабета, современные методы лечения больных не позволяют добиться оптимального уровня компенсации (гликированный гемоглобин $HbA_{1c} < 7,5\%$) заболевания у большинства пациентов, особенно подросткового возраста [2, 3, 15], и остановить прогрессирование патологического процесса. При этом известно, что принятые критерии компенсации сахарного диабета по уровню HbA_{1c} не дают достаточно полного представления о состоянии метаболизма у больных сахарным диабетом, поэтому для достижения оптимального метаболического, а не только гликемического, контроля заболевания необходим поиск других дополнительных критериев состояния энергетического обмена.

Исследования кафедры госпитальной педиатрии с курсом неонатологии ФДПО в этом направлении были проведены совместно с научно-исследовательской лабораторией общей патологии (зав. – д.м.н. проф. Сухоруков В.С.) Обособленного структурного подразделения «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии имени академика Ю.Е. Вельтищева» ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова.

Цитохимический анализ ферментного статуса лимфоцитов компьютерным методом морфометрии (пакет программ «Видеотест», методика В.С. Сухорукова, Е.В. Тозляян) выявил выраженные признаки энергетической дисфункции в группе пациентов с КАН, даже имеющих показатели $HbA_{1c} < 9,0\%$ (состояние компенсации и субкомпенсации) [1, 12, 13]. Уменьшение в клетке количества (17,3±0,5 усл. ед., $p=0,035$), размеров (1,68±0,01 мкм², $p=0,28$) и оптической плотности гранул сукцинатдегидрогеназы (0,17±0,01 усл. ед., $p=0,034$) указывало на снижение интенсивности энергетического метаболизма, а увеличение гетерогенности гранул по оптической плотности (81,5±4,9 усл. ед., $p=0,045$) – о депрессии части митохондрий и компенсаторной гиперактивации других. Наиболее выраженное снижение функциональной активности энергетического аппарата клетки (оптической плотности гранул сукцинатдегидрогеназы) отмечалось у подростков (15-17 лет) по сравнению с детьми (10-14 лет) (0,17±0,03 усл. ед. и 0,24 ±0,02 усл. ед. соответственно, $p < 0,001$). Условия напряженной метаболической адаптации в период ускоренного физического и полового развития с повышением нагрузки на регуляторные нейро-эндокринные системы организма способствуют быстрому прогрессированию энергетической недостаточности у пациентов подросткового возраста.

При индивидуальном анализе более чем у половины больных с КАН (60,3%) активность сукцинатдегидрогеназы была сниженной. В этой же группе у 59,2% пациентов отмечалось повышение уровня общего холестерина и 20,4% из них имели прогностически неблагоприятные варианты дислипидемий за счет одновременного повышения уровня общего холестерина более 6,0 ммоль/л, холестерина липопротеинов низкой плотности более 4,0 ммоль/л и снижения холестерина липопротеинов высокой плотности менее 1,0 ммоль/л.

Исследование углеводного обмена методом непрерывного мониторинга гликемии с помощью системы i-Pro 2 «ММТ-7745» показало, что на сопоставимых режимах инсулинотерапии и самоконтроля пациенты с КАН в сравнении с больными без данного осложнения имели более длительные (350 и 95 мин., $p=0,008$) периоды гипогликемий и высокую ночную вариабельность гликемии (2,0 ммоль/л и 1,2 ммоль/л, $p=0,058$). Эпизоды ночной гипогликемии также чаще регистрировались у пациентов с КАН (73% и 26%, $p < 0,001$) и были более длительными (279 мин. (160-399) и 170 мин. (133-263), $p=0,051$). У 56% пациентов с КАН регистрировались клинически

значимые гипогликемии ($p=0,035$) с максимальной длительностью при уровне $<2,2$ ммоль/л (326 мин (280-372), $p=0,023$).

Бессимптомный характер гипогликемии также чаще имели пациенты с КАН (67% и 33%, $p=0,044$) и частота пролонгированных (более 120 мин.) бессимптомных гипогликемий $<3,0$ ммоль/л была у них выше (50% и 20%, $p=0,048$) [17, 21, 23].

Таким образом, у пациентов с КАН выявлены признаки клеточного энергетического дефицита при высокой вариабельности гликемии и частой регистрации длительных, клинически значимых бессимптомных пролонгированных гипогликемий в ночные часы.

Патология сердечно-сосудистой системы у пациентов с диабетической кардиоваскулярной автономной нейропатией

В условиях длительной метаболической декомпенсации наиболее подвержены развитию патологических изменений структуры тканей и органов, функционирование которых требует больших энергетических затрат, в первую очередь, это относится к сердечно-сосудистой системе. В собственном исследовании было показано, что кардиоваскулярная нейропатия способствует формированию диастолической дисфункции левого желудочка миокарда, которая была выявлена у 20% пациентов по данным эхокардиографии (значение показателя соотношения скоростей потоков в фазы раннего и позднего диастолического наполнения левого желудочка $\leq 1,0$) [1, 5, 6]. При анализе морфометрических показателей у больных с нарушенной диастолической функцией левого желудочка отмечались признаки гипертрофии миокарда на фоне повышения его диастолической ригидности: увеличение массы миокарда, толщины межжелудочковой перегородки и задней стенки левого желудочка, уменьшение индекса конечного диастолического объема при наличии тенденции к увеличению размеров левого предсердия (табл. 1).

Таблица 1. Морфометрические параметры миокарда в зависимости от состояния диастолической функции левого желудочка (ДФЛЖ) у больных кардиоваскулярной автономной нейропатией (КАН)

Показатель	Контрольная группа, n=25	Пациенты с КАН	
		С нарушенной ДФЛЖ, n=12	С нормальной ДФЛЖ, n=21
КДО/ППТ, Ме 25-75%	73,6 71,6-75,7	63,4* 54,9-71,2	66,8 63-73,8
ЛП, мм, Ме 25-75%	25,1 24,5-28,7	29,2 27,7-30	27,8 25,9-29
ТМЖП, мм, Ме 25-75%	6,5 5,3-7	7,4* 6,5-7,9	6,8* 5,5-6,2
ТЗСЛЖ, мм, Ме 25-75%	5,3 5,1-5,8	6,5* 6-7,5	6,1 5,2-6,6
ММЛЖ, г, Ме 25-75%	80,8 55,2-83	100,9* 87,6-142	89 77-98,7

Примечание: $p<0,05$ при сравнении показателей контрольной группы и пациентов с КАН; * – $p<0,05$ при сравнении показателей между группами больных КАН

Проведенный корреляционный анализ показал, что уменьшение парасимпатического влияния на сердце (SDNN) коррелирует со снижением скорости трансмитрального диастолического потока в фазу раннего наполнения ($r=+0,47$, $p=0,032$) и увеличением скорости трансмитрального диастолического потока в фазу позднего наполнения ($r=-0,51$, $p=0,025$). Полученные данные подтвердили мнение, что нарушение кардиальной иннервации непосредственно участвует в формировании дисфункции левого желудочка.

В настоящее время при развитии сахарного диабета 1 типа в детском возрасте продолжительность жизни больных остается ниже среднепопуляционной. Среди основных причин смерти взрослых пациентов с сахарным диабетом 1 типа называется синдром внезапной смерти во сне (dead in bed syndrome), который связывают с удлинением интервала QT вследствие гипогликемии на фоне вегетативной нейропатии, а также возможных генетических влияний [29, 38].

Согласно результатам проведенного нами холтеровского мониторирования у пациентов с КАН жизнеугрожающие аритмии не были зарегистрированы, однако длительность среднесуточного интервала QTc, превышающая патологические значения (более 450 мс), отмечалась чаще (90%) в

сравнении с пациентами без КАН (60%), $p=0,003$). Такая же тенденция прослеживалась в дневные (90% и 54%, $p=0,001$) и ночные часы (87% и 40%, $p<0,001$). При этом у пациентов с КАН интервал QTс >450 мс чаще (50% и 20%, $p=0,041$) и с наибольшим временем регистрации (40 минут и 17 мин., $p=0,003$) отмечался при клинически значимой пролонгированной гипогликемии [4, 17, 20].

По результатам регрессионного анализа кардиоваскулярная автономная нейропатия, гипогликемии уровня $\geq 3,0$ и $\leq 3,9$ ммоль/л и $\geq 2,2$ и $< 3,0$ ммоль/л, длительность заболевания, женский пол являются статистически значимыми факторами риска, ассоциированными с удлинением интервала QTс. Однако шансы удлинения QTс увеличиваются более чем в 8 раз при наличии кардиоваскулярной автономной нейропатии и более чем в 9 раз при клинически значимой гипогликемии (табл. 2) [19, 22].

Таблица 2. Результаты многомерной логистической регрессии факторов риска удлинения QTс

Показатели	ОШ	95% ДИ	Коэффициент β	p
Возраст, лет	0,83	0,59-1,16	-0,19	0,278
Пол, м/ж	0,19	0,05-0,66	-1,66	0,009
HbA _{1c} , %	1,33	0,98-1,83	0,29	0,071
Длительность заболевания, годы	1,25	1,04-1,50	0,22	0,019
КАН	8,99	4,45-22,91	2,20	0,001
Гипогликемия $\geq 3,0$ и $\leq 3,9$ ммоль/л	1,74	1,88-11,96	1,56	0,001
Гипогликемия $\geq 2,2$ и $< 3,0$ ммоль/л	9,77	3,87-21,13	2,28	0,007
Гипогликемия $< 2,2$ ммоль/л	1,40	0,00-Н/Д	16,46	0,978
Гипогликемия $< 3,0$ ммоль/л длительностью ≥ 120 мин.	16,97	0,00-Н/Д	16,64	0,983

Примечание: данные представлены в виде отношения шансов (ОШ), 95% доверительного интервала (ДИ), регрессионных коэффициентов (β), Н/Д-недостовверные значения

Таким образом, полученные данные показали необходимость, с одной стороны, контроля сердечного ритма, а с другой – профилактики гипогликемических состояний у пациентов с КАН.

Изменения биоэлектрической активности мозга у пациентов с диабетической кардиоваскулярной автономной нейропатией.

Учитывая то, что прогностически неблагоприятные состояния (бессимптомные пролонгированные гипогликемии, удлинение интервала QT) у пациентов с КАН регистрируются преимущественно в ночные часы, было проведено многофункциональное исследование ЭЭГ сна, ЭКГ и гликемии, которое позволяет оценить взаимосвязь функционального состояния ЦНС и сердечно-сосудистой системы в аспекте изменяющегося уровня гликемии [17, 18].

У пациентов с КАН нормальная ЭЭГ сна не регистрировалась, однако различные нарушения встречались чаще в сравнении с пациентами без КАН: гиперсинхронный ритм (100% и 25%, $p<0,001$), заостренные волны фоновой активности (100% и 40%, $p<0,001$) и легкие пароксизмальные нарушения (100% и 50%, $p=0,001$). При бессимптомной пролонгированной гипогликемии у пациентов с КАН чаще (25%, $p=0,032$) отмечались сочетанные изменения ЭЭГ сна. При проведении множественного корреляционного анализа у пациентов с КАН была установлена прямая корреляционная взаимосвязь частоты регистрации бессимптомной гипогликемии с частотой регистрации пароксизмальной активности ($r=+0,87$, $p<0,05$) гиперсинхронного ритма ($r=+0,63$, $p<0,05$). При этом при анализе частных коэффициентов корреляции взаимосвязь между частотой регистрации бессимптомной гипогликемии и изменений на ЭЭГ усиливалась при одновременной регистрации легких пароксизмальных нарушений и других изменений ЭЭГ. На рисунке представлен фрагмент ночного многофункционального исследования у пациента с кардиоваскулярной автономной нейропатией.

Диагностика состояния вегетативной регуляции сердечного ритма по данным ХМ у пациентов с КАН показала высокую активность симпатического звена вегетативной нервной системы (амплитуда моды, АМо), не меняющуюся при различных показателях гликемии (при гипогликемии – 65% (40-78), оптимальной гликемии – 50% (40-70), гипергликемии – 55% (40-65), $p=0,112$) и тяжести гипогликемии. При проведении корреляционного анализа между показателями АМо на участках бессимптомной гипогликемии и частотой регистрации различных изменений на ЭЭГ сна достоверной корреляционной взаимосвязи не получено ($p>0,05$), что подтверждает отсутствие интегрированной адаптационно-компенсаторной реакции сердечно-сосудистой и центральной нервной систем на гипогликемию у пациентов с КАН [17, 23].

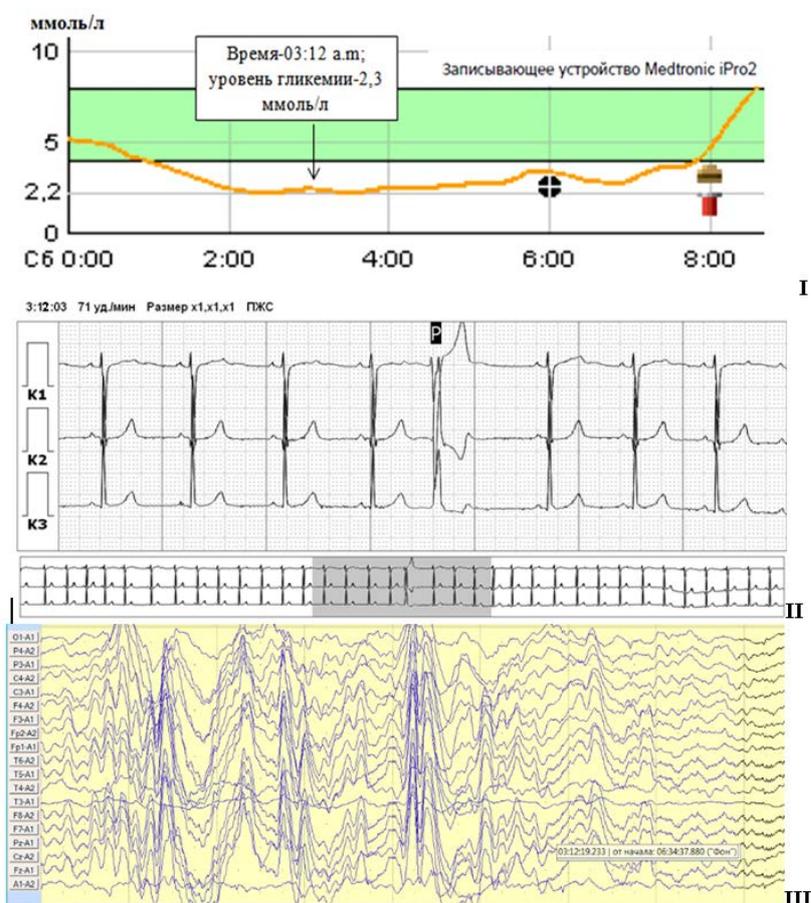


Рис. 1. Пациент М., 15 лет. Диагноз: Сахарный диабет 1 тип. Осложнения: дистальная сенсомоторная нейропатия, кардиоваскулярная автономная нейропатия. На фрагменте I (непрерывный мониторинг гликемии) регистрируется гипогликемия 2,3 ммоль/л. Фрагмент II (ХМ): регистрируется синусовый ритм с ЧСС 71 уд/мин, длительностью QTc 458 мс, желудочковая экстрасистола. Фрагмент III (мониторинг ЭЭГ сна): регистрируется 3-я стадия сна, гиперсинхронный ритм

По результатам проведенного многофункционального исследования были предложены критерии диагностики синдрома нарушенного распознавания гипогликемии у пациентов с КАН: пролонгированная (более 120 мин.) бессимптомная гипогликемии ($<3,0$ ммоль/л), сочетанные нарушения ЭЭГ сна, отсутствие повышения активности симпатического отдела вегетативной нервной системы.

Патология верхних отделов желудочно-кишечного тракта у пациентов с диабетической кардиоваскулярной автономной нейропатией.

Следует признать, что поражение вегетативной нервной системы при сахарном диабете носит системный характер и не ограничивается изолированным повреждением вегетативных проводников, регулирующих сердечный ритм. Известно, что гастроинтестинальные симптомы встречаются у больных сахарным диабетом чаще, чем в общей популяции. Среди них наиболее изученными являются нарушения эвакуации пищи из желудка в тонкую кишку (диабетический гастропарез). К методам исследования пищеварительной системы, косвенно подтверждающим наличие у больных сахарным диабетом моторно-эвакуаторных нарушений вследствие диабетической автономной нейропатии, относятся эндоскопический метод, ультразвуковая диагностика, рентгеноконтрастные методы исследования, электрогастроэнтерография и другие, которые, однако, не обладают достаточной чувствительностью и специфичностью. До сих пор «золотым стандартом» определения скорости опорожнения желудка остается скинтиграфия с пищей, в которую введен изотоп технеция-99. Необходимо отметить, что такой метод исследования доступен только в отдельных крупных специализированных научных центрах, так

же как и методика исследования гастро-дуоденального транзита с использованием дыхательного теста с ¹³C-каприловой кислотой. В литературе имеются единичные сведения о применении этих методов исследования у детей [34, 38].

Сложность гастроинтестинальных функций определяется многоуровневой формой организации системы пищеварения, поэтому проявления автономной нейропатии могут иметь множество клинических форм. К ним, кроме нарушений гастродуоденальной проходимости, относятся нарушения глотания, гастроэзофагеальный рефлюкс, двигательные нарушения желчевыводящих путей, запоры, диарея, анальное недержание.

В собственном исследовании изучали частоту встречаемости и клинико-функциональные особенности гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у 52 подростков в возрасте 12-17 лет с сахарным диабетом 1 типа, у 14 из которых была диагностирована кардиоваскулярная форма автономной нейропатии [9, 24-26]. По результатам комплексного использования с применением метода суточной рН-метрии установлены малосимптомный характер течения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (изжога у 11,5% больных), высокая частота рефлюкс-эзофагита (42,8%, $p=0,024$) и патологического кислого гастроэзофагеального рефлюкса (78,5%, $p=0,018$) выраженной интенсивности и сохранение патологической рефлюксной активности в ночной период времени (96%, $p=0,034$) (рис. 2).

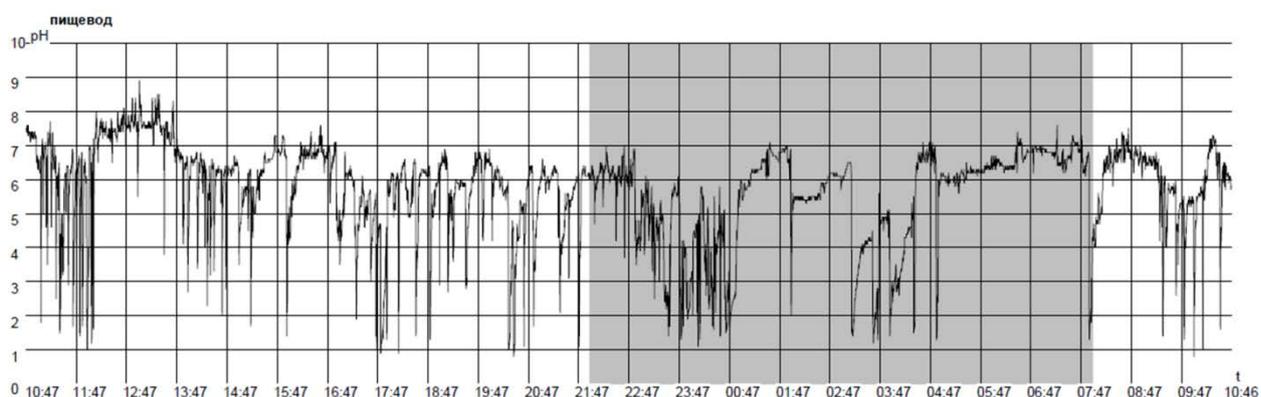


Рис. 2. Суточная рН-грамма пищевода пациентки В., 16 лет. Диагноз: сахарный диабет 1 типа. Осложнения: дистальная сенсомоторная нейропатия, кардиоваскулярная автономная нейропатия. В дневной и ночной (темный участок рН-граммы) периоды отмечаются патологические кислые ГЭР различной интенсивности и продолжительности

По мере нарастания тяжести кардиоваскулярной нейропатии наблюдалось увеличение рефлюксной интенсивности, что показал корреляционный анализ, выявивший обратную взаимосвязь показателей, характеризующих парасимпатическую активность блуждающего нерва (ΔX) с рН-метрическими характеристиками кислого гастроэзофагеального рефлюкса (r с количеством рефлюксов в ночные часы $= -0,50$; $p=0,002$). Кроме того, сильная взаимосвязь показателя вариабельности гликемии установлена с количеством кислых гастроэзофагеальных рефлюксов длительностью более 5 мин. ($+0,80$, $<0,001$) и продолжительностью наиболее длительного кислого гастроэзофагеального рефлюкса ($+0,77$ $<0,001$). Другими словами, по мере увеличения вариабельности гликемии кислый гастроэзофагеальный рефлюкс приобретает и усиливает свои патологические свойства (рис. 3).

На основании данных логистической регрессии было построено уравнение вероятности развития патологического кислого гастроэзофагеального рефлюкса в ночной период с учетом совместного влияния факторов риска: КАН и вариабельности гликемии (рис. 4) с чувствительностью прогнозирования 100,0% и специфичностью 84,2% [24, 27].

Учитывая установленную другими авторами высокую степень корреляции между признаками двух форм диабетической автономной нейропатии (кардиоваскулярной и гастроинтестинальной), исследование было проведено, в том числе, и с целью разработки критериев диагностики гастроинтестинальной формы диабетической автономной нейропатии по результатам суточной рН-метрии.

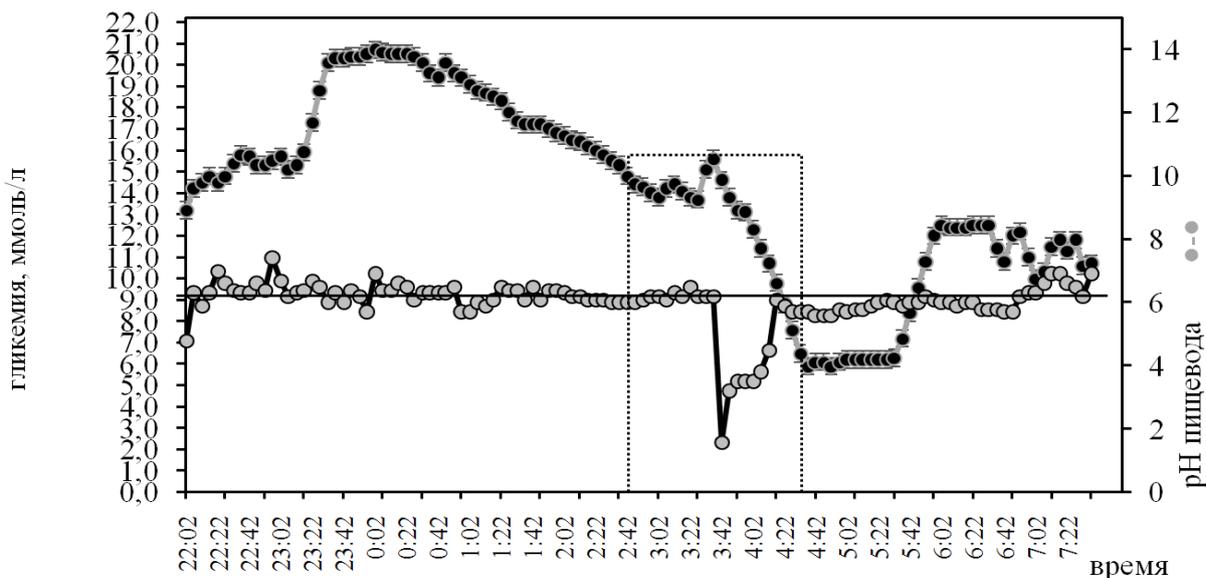


Рис. 3. Пациент Н, 15 лет. Диагноз: сахарный диабет 1 типа. Осложнения: дистальная сенсомоторная нейропатия, сердечно-сосудистая автономная нейропатия. Бифункциональный мониторинг гликемии и pH пищевода в ночной период. В ночной период наблюдается высокая вариабельность гликемии: σ гликемии 4,49 ммоль/л и 3 эпизода высоких экскурсий гликемии > 10,0 ммоль/л. В момент снижения гликемии с 15 ммоль/л до 6 ммоль/л регистрируется эпизод кислого патологического гастроэзофагеального рефлюкса длительностью около 40 мин.

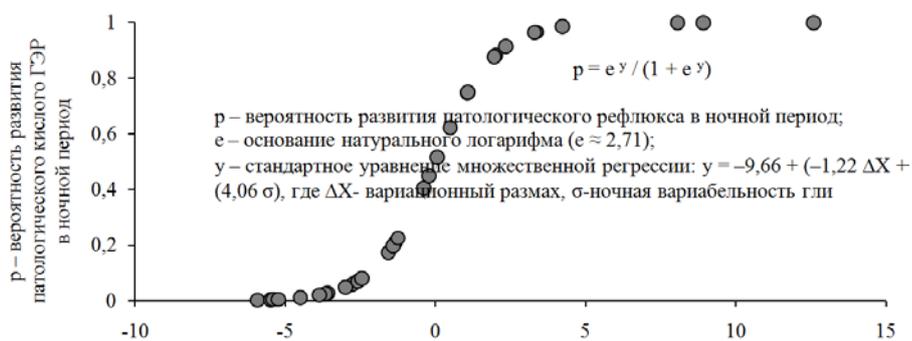


Рис. 4. График уравнения вероятности развития патологического кислого гастроэзофагеального рефлюкса в ночной период

Представленные результаты позволили рассматривать количество ночных кислых гастроэзофагеальных рефлюксов в качестве наиболее вероятного маркера гастроинтестинальной формы диабетической автономной нейропатии. С целью подтверждения данного предположения и выделения оптимального порогового значения количества рефлюксов был проведен анализ операционной характеристической (ROC) кривой количества кислых гастроэзофагеальных рефлюксов в ночной период. Из полученных данных следует, что количество кислых рефлюксов в ночной период является достоверным тестом, имеющим хорошую информативность ($AUC=0,75$) для выявления моторных нарушений пищевода, ассоциированных с диабетической автономной нейропатией. Максимально точное пороговое значение соответствовало количеству патологических рефлюксов в ночной период больше 13 (чувствительность – 90,9%; специфичность – 64,2%). Данный показатель следует принимать во внимание у пациентов с верифицированным диагнозом сердечно-сосудистой формы диабетической автономной нейропатии для решения вопроса о наличии других ее проявлений, тем более что развитие гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у подавляющего большинства больных не сопровождалось типичными пищеводными жалобами [7, 8, 24]. Таким образом, вопрос о патогенетических факторах развития моторных нарушений пищевода, как и в целом всего

желудочно-кишечного тракта, при сахарном диабете и КАН далеко не решён окончательно. При этом предложенные методы исследования с конкретной интерпретацией результатов, оценивающие непосредственное влияние блуждающего нерва на моторику верхних отделов желудочно-кишечного тракта, могут быть использованы в клинической практике. Диабетической автономной нейропатии наряду с длительностью заболевания, хронической декомпенсацией углеводного обмена, аутоиммунными процессами, микроангиопатией отводится ведущая роль в развитии хронических воспалительных заболеваний желудочно-кишечного тракта. Одним из методов, позволяющим наиболее точно охарактеризовать состояние слизистой оболочки желудка и уточнить патогенетические механизмы ее повреждения, лежащие в основе хронического гастрита, является морфометрическое исследование гастробиоптатов, которое в нашем исследовании было выполнено на базе Центральной научно-исследовательской лаборатории ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» МЗ РФ старшим научным сотрудником к.м.н. С.М. Баженовым. Исследования в этом направлении имеют определенное значение, так как стандартизированная терапия хронического гастрита, ассоциированного с *Helicobacter Pylori*, не учитывает весь комплекс патологических изменений в слизистой оболочке желудка при сахарном диабете и не может полностью создать условия, направленные на полноценное обеспечение местных репаративных процессов.

По результатам стандартного гистологического исследования биоптатов антрального отдела желудка у пациентов с КАН морфологическая верификация хронического поверхностного гастрита (40,0%) и обсемененность *H.Pylori* слабой и умеренной степени (66,7%) были сопоставимы с данными пациентов без КАН ($p>0,05$). Однако у пациентов с нейропатией контаминация *H.Pylori* во всех случаях сочеталась с наличием дуодено-гастрального рефлюкса (18,1%; $p=0,013$). При этом клиническая картина хронического гастрита характеризовалась малосимптомностью и неспецифичностью жалоб, болевой синдром отмечался только у трети обследованных. При стандартном морфологическом исследовании биоптатов статистически значимых особенностей активности, выраженности воспалительного процесса при хроническом поверхностном гастрите у пациентов с КАН не получено.

По данным морфометрического исследования состояния эпителия слизистой оболочки антрального отдела желудка у больных КАН хронический поверхностный гастрит сопровождался нарушением процессов дифференцировки (уменьшение высоты поверхностного эпителия) и снижением функциональной активности поверхностного эпителия слизистой оболочки желудка (менее интенсивное окрашивание внутриклеточных гранул фуксином) в условиях нарушенной микроциркуляции (уменьшение площади и количества капилляров в 1000 мкм² валика) и эндотелиальной дисфункции (увеличение клеток эндотелия в капилляре), а также увеличением общей клеточности собственной пластинки с преобладанием плазмочитов относительно лимфоцитов (1:2,4) (табл. 3), что свидетельствовало о длительно текущем воспалительном процессе в слизистой оболочке желудка в условиях персистенции *Helicobacter Pylori* и воздействия дуодено-гастрального рефлюкса и отчасти было обусловлено поздней диагностикой хронического гастрита в связи со стертой клинической картиной заболевания у пациентов с КАН [11, 28].

Таблица 3. Морфометрические показатели слизистой оболочки желудка у пациентов с сахарным диабетом 1 типа и группы сравнения при хроническом поверхностном гастрите

Морфометрические показатели, Me (25-75%)	КАН+	КАН-	Группа сравнения	P
	1	2	3	
Высота поверхностного эпителия слизистой оболочки желудка, мкм	23 (22;26)	25 (24;26)	26 (24;28)	P1-3=0,043 P 1-2=0,047 P2-3>0,05
Площадь капилляров в 1000 мкм ² валика, мкм ²	76 (51;92)	91(63;147)	95 (89;126)	P1-3=0,051 P 1-2=0,049 P2-3>0,05
Количество капилляров в 1000 мкм ² валика	6,0 (4,9;7,6)	6,9 (4,9;10,4)	8,5 (7,6;11,1)	P1-3=0,003 P 1-2=0,034 P2-3>0,05
Количество клеток эндотелия в 1 капилляре	16 (13;19)	15 (13;18)	13 (11;14)	P1-3=0,013 P 1-2>0,05 P2-3>0,05
Общая клеточность стромы на 1 мкм ² валиков	2,4 (2,1;2,7)	2,1 (1,9;2,3)	1,8 (1,7;2,0)	P1-3<0,001 P 1-2=0,007 P2-3>0,05

Подходы к лечению диабетической кардиоваскулярной автономной нейропатии

На сегодняшний день основным патогенетически оправданным и клинически подтвержденным методом профилактики и лечения КАН является достижение и поддержание оптимального гликемического контроля с отсутствием высокой вариабельности гликемии.

В исследовании DCCT было показано, что качественный контроль гликемии более эффективен как профилактический, но не как лечебный метод диабетической нейропатии и при долгосрочных проявлениях нейропатии её обратное развитие даже после достижения стойкой компенсации углеводного обмена сомнительно [36, 37]. При этом существующая теория «метаболической памяти» настраивает на необходимость «жесткого» гликемического контроля, начиная с самых ранних этапов заболевания, прежде всего, за счет совершенствования препаратов инсулина, методов инсулинотерапии и самоконтроля.

Таким образом, необходимость изучения проблем, связанных с диагностикой гастроинтестинальной формы диабетической автономной нейропатии, диктуется возрастающим числом больных сахарным диабетом и КАН, имеющих как клинические, так и бессимптомные формы гастроинтестинальных расстройств. В свою очередь, гастроэнтерологические нарушения негативно влияют на течение диабета и осложняют эффективное ведение больного с точки зрения достижения целевых значений гликемии.

В собственном исследовании 13 пациентам с КАН, у которых при исходном обследовании регистрировались высокая ночная вариабельность гликемии и патологической ночной гастроэзофагеальный рефлюкс, были переведены на помповую инсулинотерапию, при этом медикаментозное лечение выявленных моторных нарушений пищевода пациенты не получали [24]. При динамическом бифункциональном мониторинге рН пищевода и гликемии достижение стабильной ночной гликемии установлено у 9 (69,2%) пациентов. Уменьшение вариабельности гликемии до значений, характерных для стабильной гликемии в ночной период (2,2 (2,1-3,0) ммоль/л и 1,6 (1,1-1,9) ммоль/л, $p=0,019$) приводило к существенному снижению и нормализации рН-метрических характеристик кислого гастроэзофагеального рефлюкса в ночной период исследования (табл. 4).

Таблица 4. Показатели рН-метрии при исходном и динамическом обследовании пациентов, достигших стабильной ночной гликемии

Параметры рН-метрии	Исходно		В динамике		p
	Me	25-75%	Me	25-75%	
Длительность рН пищевода <4,0, %	5,0	4,0-49,0	1,0	0-3,5	0,007
Общее количество кислых рефлюксов, шт.	4,0	2,0-17,0	3,0	0-5,0	0,374
Количество кислых рефлюксов >5 мин, шт.	1,0	1,0-8,0	0	0-0	0,007
Время наиболее длительного кислого рефлюкса, мин.	28,0	12,0-186,0	1,3	0-2,4	0,007

При индивидуальном анализе частота встречаемости патологического кислого гастроэзофагеального рефлюкса в ночной период у пациентов, достигших стабильной гликемии, значительно снизилась и составила 22,2% (у 2 из 9, $p=0,001$). У четырех пациентов, несмотря на весь комплекс лечебных мероприятий, вариабельность гликемии в ночной период оставалась высокой. При динамическом обследовании частота встречаемости ночного патологического кислого гастроэзофагеального рефлюкса у них не изменилась.

У 55% детей с КАН достижение компенсации углеводного обмена ($HbA_{1c}<7,5\%$) не сопровождалось положительной динамикой показателей структурно-функционального состояния ССС ($p>0,05$) [1, 6]. Поэтому важным для клинической практики является вопрос о возможности путем медикаментозной коррекции, помимо инсулинотерапии, подвергнуть обратному развитию начальные проявления КАН и ассоциированные с ней патологические состояния.

Результаты проведенных клинических исследований ряда препаратов (вазоактивные средства, ингибиторы альдозредуктазы, ингибиторы протеинкиназы) не позволяют рассматривать их в качестве необходимой терапевтической группы, имеющей значительное воздействие на течение диабетической нейропатии. В директивных документах, касающихся терапии сахарного диабета и его осложнений, в основном речь идет о симптоматическом лечении болевой формы диабетической нейропатии с применением антидепрессантов, противосудорожных средств и опиоидов.

В то же время в научной литературе предлагается использование препаратов тиоктовой кислоты, витаминов группы В, витамина Е, ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента, блокаторов альдостерона, блокаторов кальциевых каналов для стабилизации или улучшения диабетической нейропатии. Многие авторы высказывают мнение о том, что необходимой составляющей лечения диабетической нейропатии является метаболическая терапия, ведущее место в которой занимают препараты тиоктовой кислоты. В отечественной литературе имеются публикации об эффективности и безопасности применения этих лекарственных средств у детей и подростков для лечения диабетической нейропатии [14, 32, 33].

В собственном исследовании у 54 пациентов с установленным диагнозом КАН применялись препараты тиоктовой кислоты per os по схеме 600 мг 1 раз в сут. в течение 2 мес. При динамическом обследовании через 2 мес. на фоне энерготропной терапии цитохимические показатели активности сукцинатдегидрогеназы пришли к норме у 88,2% пациентов ($p=0,045$). В группе пациентов, не принимавших рекомендованные энерготропные препараты, за данный промежуток времени показатели активности сукцинатдегидрогеназы не изменились [1, 12, 13].

Следует подчеркнуть, что улучшение показателей активности сукцинатдегидрогеназы на фоне приема энерготропных препаратов сопровождалось снижением уровня HbA_{1c} ($10,9\pm 0,6\%$ и $9,8\pm 0,4\%$ соответственно, $p=0,049$) и тенденцией к увеличению количества детей в состоянии оптимальной компенсации углеводного обмена (22,9% и 31,2% соответственно, $p>0,05$), хотя статистически значимых различий по уровню HbA_{1c} исходно и после завершения лечения между сравниваемыми группами не получено. В динамике не произошло статистически значимого изменения суточной дозы инсулина ($0,89\pm 0,04$ ЕД/кг и $0,87\pm 0,08$ ЕД/кг соответственно, $p>0,05$), поэтому положительные изменения показателей углеводного обмена, по-видимому, связаны с улучшением качества самоконтроля заболевания.

Динамика показателей КИГ и ХМ свидетельствовала об уменьшении дисбаланса в соотношении активности симпатического и парасимпатического отделов вегетативной нервной системы. При индивидуальном анализе улучшение вариабельности сердечного ритма отмечено у 68% пациентов ($p=0,054$). Эффективность применения энерготропной терапии у детей с признаками поражения миокарда подтверждалась нормализацией скоростных показателей трансмитрального диастолического потока (Е/А 1,41 при 1,57 в контроле, $p>0,05$) за счет снижения скорости потока в фазу предсердного диастолического наполнения левого желудочка (60 см/сек при 55 см/с в контроле, $p>0,05$). Подобная динамика наблюдалась у 77% детей ($p=0,047$). Кроме того, улучшение диастолического наполнения левого желудочка происходило на фоне увеличения конечного диастолического индекса (68,8 при 73,6 в контроле, $p>0,05$), вероятно, за счет уменьшения ригидности миокарда в фазу диастолы. Наблюдалось также уменьшение массы миокарда левого желудочка (92 г при 80,8 г в контроле, $p>0,05$), толщины задней стенки левого желудочка (6,2 мм при 5,3 мм в контроле, $p>0,05$) и межжелудочковой перегородки (6,8 мм при 6,5 мм в контроле, $p>0,05$), хотя различие не достигло статистической достоверности по сравнению с исходным уровнем [1, 2, 6, 10].

Применение препаратов альфа-липоевой кислоты в комплексной терапии хронического поверхностного гастрита у 20 детей и подростков с КАН без изменения метода инсулинотерапии и самоконтроля углеводного обмена также способствовало уменьшению клинико-эндоскопических симптомов, морфологических воспалительных изменений (исходно 2 «+» (1;2); повторно 0 (0;1); $p<0,001$) и активности (исходно 1 «+» (0;1); повторно – не выявлено; $p = 0,028$) в слизистой оболочке антрального отдела желудка [11, 28].

Таким образом, комплексное лечение пациентов с КАН с применением энерготропной терапии на фоне оптимизации гликемического контроля приводит к улучшению показателей клеточного энергообмена и параметров внутрисердечной гемодинамики, уменьшению дисбаланса в соотношении активности симпатического и парасимпатического отделов вегетативной нервной системы, что способствует улучшению морфо-функционального состояния сердечно-сосудистой системы и верхних отделов желудочно-кишечного тракта у детей, больных сахарным диабетом 1 типа. Безусловно, следует признать, что в формирование ассоциированных с КАН патологических состояний, помимо описанных нарушений энергетического обмена и вегетативной дисрегуляции, вносят свой вклад и другие патогенетические механизмы. Однако полученные результаты позволяют рекомендовать применение энерготропных препаратов для лечения и профилактики прогрессирования кардиальной автономной нейропатии и ассоциированных с ней патологических состояний.

Заключение

Таким образом, несмотря на проведенные исследования, полученные результаты и значительный вклад кафедры госпитальной педиатрии с курсом неонатологии ФДПО в решении многих проблем, связанных с диабетической кардиальной автономной нейропатией, некоторые вопросы, касающиеся скрининга, диагностики и лечения данного осложнения у детей и подростков, остаются на сегодняшний день окончательно не решенными. Среди них необходимо выделить наиболее важные, требующие продолжения дальнейших научных исследований: определение четких показаний (возраст, длительность заболевания) для начала скрининга диабетической автономной нейропатии; уточнение методов диагностики и критериев постановки диагноза диабетической автономной нейропатии; унифицирование подходов к трактовке результатов инструментальных методов исследования для диагностики диабетической автономной нейропатии; принятие рекомендаций по применению тиоктовой кислоты для лечения диабетической автономной нейропатии у детей и подростков с указанием дозы, длительности применения и критериев эффективности, а также оценка прогноза восстановления автономных нарушений у детей и подростков.

Литература (references)

1. Алимова И.Л. Формирование сердечно-сосудистых осложнений при сахарном диабете 1 типа у детей и их коррекция: Дис.....докт. мед. наук. – Смоленск, 2004. – 300 с. [Alimova I.L. *Formirovanie serdechno-sosudistyh oslozhenij pri saharnom diabete 1 tipa u detej i ih korrekciya (doctoral dis.)*. Formation of cardiovascular complications of type 1 diabetes in children and their correction. (Doctoral Thesis). – Smolensk, 2004. – 300 p. (in Russian)]
2. Алимова И. Л. Диабетическая нейропатия у детей и подростков: нерешенные проблемы и новые возможности // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2016. – Т.61, №3. – С. 114-123. [Alimova I.L. *Rossijskij vestnik perinatologii i pediatrii*. Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics. – 2016. – V.61, N3. – P.114-123. (in Russian)]
3. Алимова И.Л. Достижения и проблемы клинической практики детской диабетологии // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2013. – №2. – С. 4-11. [Alimova I.L. *Rossijskij vestnik perinatologii i pediatrii*. Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics. – 2013. – N2. – С. 4-11. (in Russian)]
4. Алимова И.Л., Демяненко А.Н. Функциональное состояние сердечно-сосудистой системы у детей с сахарным диабетом 1-го типа в зависимости от уровня гликемии // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2018. – Т. 63, №5. – С. 69–74. [Alimova I.L., Demyanenko A.N. *Rossijskij vestnik perinatologii i pediatrii*. Russian bulletin of perinatology and pediatrics. – 2018. – V.63, N5. – P. 69-74. (in Russian)]
5. Алимова И.Л., Козлова Л.В., Куманькова И.Н. Взаимосвязь нарушений клеточного энергообмена и морфофункционального состояния миокарда при сахарном диабете 1 типа у детей // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. – 2004. – Т.83, №5. – С. 30-35. [Alimova I.L., Kozlova L.V., Kuman'kova I.N. *Pediatrija.Zhurnal imeni G.N. Speranskogo*. Pediatrics. Journal named after G.N. Speransky. – 2004. – V.83, N5. – P. 30-35. (in Russian)]
6. Алимова И.Л., Козлова Л.В., Сухоруков В.С. Сердечно-сосудистые осложнения при сахарном диабете 1 типа у детей и их коррекция // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2004. – №4. – С. 24-29. [Alimova I.L., Kozlova L.V., Suhorukov V.S. *Rossijskij vestnik perinatologii i pediatrii*. Russian bulletin of perinatology and pediatrics. – 2004. – N4. – P. 24-29. (in Russian)]
7. Алимова И.Л., Костяков С.Е. Взаимосвязь вариабельности гликемии и кислого гастроэзофагеального рефлюкса у подростков, больных сахарным диабетом 1 типа // Сахарный диабет. – 2013. – №1. – С. 43-47. [Alimova I.L., Kostyakov S.E. *Saharnyj diabet*. Diabetes mellitus. – 2013. – N1. – P. 43-47. (in Russian)]
8. Алимова И.Л., Костяков С.Е. Возможности суточной рН-метрии пищевода при диагностике гастроинтестинальной формы диабетической автономной нейропатии // Смоленский медицинский альманах. – 2016. – №3. – С. 32-37. [Alimova I.L., Kostyakov S.E. *Smolenskij medicinskij al'manah*. Smolensk medical almanac. – 2016. – N3. – P. 32-37. (in Russian)]
9. Алимова И.Л., Костяков С.Е. Бифункциональное суточное мониторирование гликемии и рН-метрии пищевода у подростков, больных сахарным диабетом 1 типа // Вопросы детской диетологии. – 2014. – Т.12, №3. – С. 28-31. [Alimova I.L., Kostyakov S.E. *Voprosy detskoj dietologii*. Child Nutrition Issues. – 2014. – V.12, N3. – P. 28-31. (in Russian)]
10. Алимова И.Л., Лабузова Ю.В. Диабетическая полинейропатия у детей и подростков // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2009. –Т.54, №6. – С. 64-68. [Alimova I.L., Labuzova Ju.V. *Rossijskij vestnik perinatologii i pediatrii*. Russian bulletin of perinatology and pediatrics. – 2009. – V.54, N6. – P. 64-68. (in Russian)]
11. Алимова И.Л., Лабузова Ю.В., Баженов С.М. Клинико-морфологическое обоснование и эффективность применения α -липоевой кислоты при хроническом гастрите у детей и подростков с диабетической

- нейропатией // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2009. – Т.54, №4. – С. 38-43. [Alimova I.L., Labuzova YU.V., Bazhenov S.M. *Rossijskij vestnik perinatologii i pediatrii*. Russian bulletin of perinatology and pediatrics. – 2009. – V.54, N4. – P. 38-43. (in Russian)]
12. Алимova И.Л., Романкова Т.М. Сухоруков В.С. Нарушения клеточного энергообмена при заболеваниях эндокринной системы у детей // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2012. – Т. 57, №4-2. – С. 94-98. [Alimova I.L., Romankova T.M. Suhorukov V.S. *Rossijskij vestnik perinatologii i pediatrii*. Russian bulletin of perinatology and pediatrics. – 2012. – V.57, N4-2. – P. 94-98. (in Russian)]
 13. Алимova И.Л., Сухоруков В.С., Козлова Л.В. Нарушения клеточной энергетики при сахарном диабете 1 типа у детей // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2003. – Т.48, №4. – С. 35-39. [Alimova I.L., Suhorukov V.S., Kozlova L.V. *Rossijskij vestnik perinatologii i pediatrii*. Russian bulletin of perinatology and pediatrics. – 2003. – V.48, N4. – P. 35-39. (in Russian)]
 14. Галкина Г.А., Афонин А.А., Комкова М.В. и др. Современные представления о диабетической периферической полинейропатии у детей и подростков: патогенетические аспекты и возможности терапии. РМЖ. – 2014. – №13. – С. 988-991. [Galkina G.A., Afonin A.A., Komkova M.V. i dr. *RMZH. RMG*. – 2014. – N13. – P. 988-991. (in Russian)]
 15. Дедов И.И., Петеркова В.А., Карпушкина А.В. и др. Качество медицинской помощи, оказываемой детям с сахарным диабетом 1-го типа. Проблемы эндокринологии. – 2015. – Т.61, №4. – С. 29-42. [Dedov I.I., Peterkova V.A., Karpushkin aA.V. i dr. *Problemy endokrinologii*. Problems of Endocrinology. – 2015. – V.61, N4. – P. 29-42. (in Russian)]
 16. Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Клинические рекомендации // Сахарный диабет. – 2019. – Т.22, №S1. – С. 1-209. [Dedov I.I., Shestakova M.V., Mayorov A.Yu. *Saharnyj diabet*. Diabetes mellitus. – 2019. – V.22, NS1. – P. 1-209. (in Russian)]
 17. Демяненко А.Н. Взаимосвязь клинико-функционального состояния сердечно-сосудистой, центральной нервной систем и показателей гликемии у детей подросткового возраста с сахарным диабетом 1 типа: Дисс....канд. мед. наук. – Смоленск, 2019. – 124 с. [Demyanenko A.N. *Vzaimosvyaz' kliniko-funktional'nogo sostoyaniya serdechno-sosudistoj, central'noj nervnoj sistem i pokazatelej glikemii u detej podrostkovogo vozrasta s saharnym diabetom 1 tipa (kand. dis.)*. The relationship of the clinical and functional state of the cardiovascular, central nervous systems and glycemia indicators in adolescent children with type 1 diabetes (Candidate Thesis). – Smolensk, 2019. – 124 p. (in Russian)]
 18. Демяненко А.Н., Алимova И.Л. Особенности ночного ЭЭГ- мониторинга сна у детей с сахарным диабетом 1 типа в зависимости от уровня гликемии // Сахарный диабет. – 2018. – Т.21, №3. – С. 186-192. [Demyanenko A.N., Alimova I.L. *Saharnyj diabet*. Diabetes mellitus. – 2018. – V.21, N3. – P. 186-192. (in Russian)]
 19. Демяненко А.Н., Алимova И.Л. Кардиоваскулярная автономная нейропатия и гипогликемия как независимые предикторы удлинения интервала QTc в ночные часы у детей подросткового возраста с сахарным диабетом 1-го типа: когортное исследование // Вопросы современной педиатрии. – 2019. – Т.18, №4. – С. 264-269. [Demyanenko A.N., Alimova I.L. *Voprosy sovremennoj pediatrii*. Questions of modern pediatrics. – 2019. – V.18, N4. – P. 264-269. (in Russian)]
 20. Демяненко А.Н., Алимova И.Л. Длительность интервала QT у детей с диабетической кардиоваскулярной автономной нейропатией в зависимости от тяжести гипогликемии по данным сочетанного мониторинга ЭКГ и гликемии // Вестник Смоленской медицинской академии. – 2019. – Т.18, №3. – С. 204-210. [Demyanenko A.N., Alimova I.L. *Vestnik Smolenskoj medicinskoj akademii*. Bulletin of the Smolensk Medical Academy. – 2019. – V.18, N3. – P. 204-210. (in Russian)]
 21. Демяненко А.Н., Алимova И.Л. Возможности применения систем суточного мониторирования гликемии в оценке компенсации углеводного обмена у детей и подростков, больных сахарным диабетом 1 типа // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – 2013. – Т.12, №2. – С. 26-32. [Demyanenko A.N., Alimova I.L. *Vestnik Smolenskoj medicinskoj akademii*. Bulletin of the Smolensk Medical Academy. – 2013. – V.12, N2. – P. 26-32. (in Russian)]
 22. Демяненко А.Н., Алимova И.Л. Способ прогнозирования риска возникновения жизнеугрожающих аритмий у детей с сахарным диабетом 1 типа // Патент РФ на изобретение №2707050. Опубликовано 21.11.2019. Бюллетень №33. [Demyanenko A.N., Alimova I.L. *Sposob prognozirovaniya riska vzniknoveniya zhizneugrozhayushchih aritmij u detej s saharnym diabetom 1 tipa*. Method for predicting the risk of life-threatening arrhythmias in children with type 1 diabetes // Patent of Russian Federation N2707050. Publication 21.11.2019. Bulletin №33. (in Russian)]
 23. Демяненко А.Н., Алимova И.Л. Синдром нарушенного распознавания гипогликемии у детей подросткового возраста с диабетической кардиоваскулярной автономной нейропатией // Сахарный диабет, его осложнения и хирургические инфекции. Сборник тезисов III Всероссийской конференции с международным участием. – 2019. – С. 26. [Demyanenko A.N., Alimova I.L. *Saharnyj diabet, ego*

- oslozheniya i hirurgicheskie infekcii. Diabetes, its complications and surgical infections.* – 2019. – P. 26. (in Russian)]
24. Костяков С.Е. Клинико-функциональные особенности нарушений моторики верхних отделов желудочно-кишечного тракта у подростков, больных с сахарным диабетом I типа: Дисс.....канд.мед.наук. – Смоленск, 2015. – 123 с. [Kostyakov S.E. *Kliniko-funkcional'nye osobennosti narushenij motoriki verhnih otdelov zheludochno-kishechnogo trakta u podrostkov, bol'nyh s aharnym diabetom I tipa (kand. dis.)*. Clinical and functional features of disorders of the motility of the upper gastrointestinal tract in adolescents, patients with type I diabetes (Candidate Thesis). – Smolensk, 2015. – 123 p. (in Russian)]
 25. Костяков С.Е., Алимова И.Л. Особенности кислого гастроэзофагеального рефлюкса у подростков с кардиоваскулярной формой диабетической автономной нейропатии // Сахарный диабет. – 2014. – №4. – С. 93-98. [Kostjakov S.E., Alimova I.L. *Sakharnyj diabet. Diabetes mellitus.* – 2014. – N4. – P. 93-98. (in Russian)]
 26. Костяков С.Е., Алимова И.Л. Клинико-функциональные особенности гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у подростков с сахарным диабетом I типа // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2013. – Т.58, №5. – С. 65-70. [Kostjakov S.E., Alimova I.L. *Rossijskij vestnik perinatologii i pediatrii*. Russian bulletin of perinatology and pediatrics. – 2013. – V.58, N5. – P. 65-70. (in Russian)]
 27. Костяков С.Е., Алимова И.Л. Способ прогнозирования патологического кислого гастроэзофагеального рефлюкса у пациентов с сахарным диабетом I типа // Патент РФ на изобретение №2476882. Опубликовано 27.02.2013. Бюллетень №6. [Kostjakov S.E., Alimova I.L. *Sposob prognozirovaniya patologicheskogo kislogo gastroezofageal'nogo refluksa u pacientov s saharnym diabetom I tipa*. Method for predicting pathological acid gastroesophageal reflux of patients with type 1 diabetes // Patent of Russian Federation N2476882. Publication 27.02.2013. Bulletin N6. (in Russian)]
 28. Лабузова Ю.В. Особенности течения и коррекция патологии верхних отделов пищеварительного тракта у детей и подростков с диабетической полинейропатией: Дисс.....канд.мед.наук. – Смоленск, 2009. – 140 с. [Labuzova YU.V. *Osobennosti techeniya i korrekciya patologii verhnih otdelov pishchevaritel'nogo trakta u detej i podrostkov s diabeticheskoj polinejropatiej (kand. dis.)*. Features of the course and correction of the pathology of the upper digestive tract in children and adolescents with diabetic polyneuropathy (Candidate Thesis). – Smolensk, 2009. – 140 p. (in Russian)]
 29. Лаптев Д.Н. Связь гипогликемии и вариабельности гликемии с автономной дисфункцией у детей и подростков с сахарным диабетом I типа // Сахарный диабет. – 2014. – Т.17, №4. – С. 87-92. [Laptev D.N. *Sakharnyj diabet. Diabetes mellitus.* – 2014. – V.17, N4. – P. 87-92. (in Russian)]
 30. Лаптев Д.В., Рябыкина Г.В. Аритмогенное действие гипогликемии, регистрируемое при длительном мониторинге ЭКГ у детей и подростков с сахарным диабетом I типа // Сахарный диабет. – 2013. – Т.16, №4. – С. 66-71. [Laptev D.V., Ryabykina G.V. *Sakharnyj diabet. Diabetes mellitus.* – 2013. – V.16, N4. – P. 66-71. (in Russian)]
 31. Национальные российские рекомендации по применению методики холтеровского мониторинга в клинической практике // Российский кардиологический журнал. – 2014. – Т.106, №2. – С. 6-71. [Nacional'nye rossijskiere komendacii po primeneniyu metodiki holterovskogo monitorirovaniya v klinicheskoy praktike. *Rossijskij kardiologicheskij zhurnal*. Russian Journal of Cardiology. – 2014. – V.106, N2. – P. 6-71. (in Russian)]
 32. Светлова Г.Н., Кураева Т.Л., Ходжамирян Н.Л., Петеркова В.А. Результаты применения Тиоктацида БВ в лечении диабетической периферической сенсомоторной нейропатии у детей и подростков с сахарным диабетом I типа // Сахарный диабет. – 2007. – №1. – С. 37-41. [Svetlova G.N., Kuraeva T.L., Hodzhamirjan N.L., Peterkova V.A. *Sakharnyj diabet. Diabetes mellitus.* – 2007. – N1. – P. 37-41. (in Russian)]
 33. Сивоус Г.И. Лечение диабетической периферической полинейропатии у детей и подростков // Лечащий врач. – 2002. – №5. – С.12-16. [Sivous G.I. *Lechashhij vrach. Therapist.* – 2002. – N5. – P.12-16. (in Russian)]
 34. Хеннесси Е.О. Серологические маркеры целиакии и нарушение моторно-эвакуаторной функции желудка у детей и подростков с сахарным диабетом I типа: Автореф. дис. ... канд. мед.наук. – М., 2012. – 26 с. [Hennessi E.O. *Serologicheskie markery celiakii i narushenie motorno-evakuatornoj funkcii zheludka u detej i podrostkov s saharnym diabetom I tipa (kand. dis.)*. Serological markers of celiac disease and disruption of the stomach motor and evacuation function in children and adolescents with type 1 diabetes (Author's Abstract of Candidate Thesis). – Moscow, 2012. – 26 p. (in Russian)]
 35. Федеральные клинические рекомендации (протоколы) по диагностике и лечению сахарного диабета у детей и подростков // Федеральные клинические рекомендации (протоколы) по ведению детей с эндокринными заболеваниями / Под ред. И.И. Дедова, В.А. Петерковой. – М.: Практика, 2014. – С.7-40. [Federal'nye klinicheskie rekomendacii (protokoly) po vedeniyu detej s endokrinnyimi zabolevaniyami / Pod red. I.I. Dedova, V.A. Peterkovoij. Federal clinical guidelines (protocols) for diagnosis and treatment of diabetes mellitus in children and adolescents / Ed. I.I. Dedov, V.A. Peterkova. – Moscow: Praktika, 2014. – P. 7-40. (in Russian)]
 36. Albers J.W., Herman W.H., Pop-Busui R. et al. Effect of Prior Intensive Insulin Treatment During the Diabetes

- Control and Complications Trial (DCCT) on Peripheral Neuropathy in Type 1 Diabetes During the Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC) Study // *Diabetes care.* – 2010. – V.33, N5. – P. 1090-1096.
37. Diabetes Control and Complications Trial Research Group. Effect of intensive diabetes treatment on nerve conduction in the Diabetes Control and Complications Trial // *Annals of Neurology.* – 1995. – N38. – P. 869-880.
38. DiMeglio L.A., Acerini C.L., Codner E. et al. SPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Glycemic control targets and glucose monitoring for children, adolescents, and young adults with diabetes // *Pediatric Diabetes.* – 2018. – V.19, N27. – P.105-114.
39. Verrotti A., Loiacono G., Mohn A. et al. New insights in diabetic autonomic neuropathy in children and adolescents // *European Journal of Endocrinology.* – 2009. – V.161, N6. – P. 811-818.
40. Vinik A.I., Erbas T, Casellini C.M. Diabetic cardiac autonomic neuropathy, inflammation and cardiovascular disease // *Journal of Diabetes Investigation.* – 2013. – V.4, N1. – P. 4-18.
41. Vinik A.I., Ziegler D. Diabetic Cardiovascular Autonomic Neuropathy // *Circulation.* – 2007. – V.115, N3. – P. 387-397.

Информация об авторах

Алимова Ирина Леонидовна – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой госпитальной педиатрии с курсом неонатологии ФДПО ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России.
E-mail: iri-alimova@yandex.ru