

Хеннесси Елена Олеговна

**СЕРОЛОГИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ ЦЕЛИАКИИ И НАРУШЕНИЕ МОТОРНО-
ЭВАКУАТОРНОЙ ФУНКЦИИ ЖЕЛУДКА У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ С
САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 1 ТИПА**

(14.01.02 — Эндокринология)

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Москва – 2012

Работа выполнена в ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Министерства
здравоохранения и социального развития Российской Федерации
(Директор – Президент РАМН, академик РАН и РАМН, профессор И.И. Дедов)

Научный руководитель: **Кураева Тамара Леонидовна,**
доктор медицинских наук, профессор

Научный консультант: **Прокофьев Сергей Александрович**
кандидат медицинских наук

Официальные оппоненты: **Смирнова Ольга Михайловна**
доктор медицинских наук, профессор

Мухина Юлия Григорьевна
доктор медицинских наук, профессор

Ведущая организация: **Российская медицинская академия
последипломного образования МЗ РФ**

Защита диссертации состоится « 29 » февраля 2012 г. в 14.00 часов на заседании
диссертационного Совета Д 208.126.01 в ФГБУ Эндокринологического научного центра
Минздравсоцразвития России по адресу: Москва, ул. Дм. Ульянова, 11

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБУ ЭНЦ Минздравсоцразвития
России

Автореферат разослан « 27 » января 2012 г.

Ученый секретарь диссертационного Совета
доктор медицинских наук, профессор

Е.А. Трошина

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы

Нарушения функций ЖКТ различной этиологии у детей и подростков с сахарным диабетом 1 типа встречаются часто и могут быть одной из причин трудного достижения компенсации СД. Среди них существенную роль могут играть нарушение пищевой абсорбции в результате появления антител к глиадину при целиакии и нарушение моторно-эвакуаторной функции ЖКТ при автономной нейропатии. Ассоциация целиакии и сахарного диабета 1 типа известна [Arato A, Korner A, Veres G, et al. 2003, Kordonouri O, Dieterich W, Schuppan D, et al. 2000]. Оба заболевания ассоциированы с полиморфными аллелями HLA DR и DQ локуса, что предполагает генетическую связь между ними. Распространенность целиакии у детей с СД 1 типа варьирует от 2% до 8%, что в 15 раз выше, чем в общей популяции. При этом симптомы целиакии могут отсутствовать или быть скрытыми у 30% пациентов, вызывая такие нарушения как железодефицитная анемия, задержка роста, снижение костной плотности и гастроинтестинальная малигнизация [Gasbarrini A, Sanz Torre E, Trivellini C, et al. 2000, Mora S, Varela G, Beccio S, et al. 2001]

Гастроинтестинальные проявления диабетической автономной нейропатии у взрослых разнообразны и встречаются довольно часто. У детей клинические проявления не столь яркие и мало изучены. Нарушение моторной функции верхних отделов ЖКТ в виде замедления перистальтики и эвакуации, обусловленного поражением блуждающего нерва, также может определять течение СД. Сцинтиграфический метод, являющийся «золотым стандартом» оценки эвакуаторной функции желудка (пища метится $(99m)Tc$ -коллоидом) не получил широкого применения у детей в связи с необходимостью использования радиоактивного препарата. Существование альтернативного метода - изотопного дыхательного теста с применением препаратов, меченных стабильными (нерадиоактивными) изотопами - $1-^{13}C$ -октановая (каприловая) кислота, меченная стабильным изотопом углерода-13, позволяет использовать его в педиатрической практике. Кардиоваскулярная форма диабетической автономной нейропатии (КАН) – наиболее изученная и клинически значимая форма диабетической автономной нейропатии (ДАН). Предположительно наличие КАН в сочетании с нарушением эвакуации может свидетельствовать о наличии гастроинтестинальной формы ДАН.

Распространенность бессимптомной целиакии у детей с СД1, ее влияние на состояние здоровья и течение сахарного диабета 1 типа, ассоциация с полиморфными аллелями HLA генов в российской популяции, состояние моторно-эвакуаторной функции верхних отделов ЖКТ у детей и подростков с сахарным диабетом 1 типа остаются слабоизученными. Выяснение этого вопроса позволило бы

разработать и обосновать алгоритм диагностических мероприятий, направленных на своевременное выявление ряда состояний, приводящих к нарушению функций ЖКТ у детей с СД 1 типа, и оптимизировать их лечение. Это явилось основанием для выполнения настоящей работы.

Цель исследования

Изучение частоты встречаемости серологических маркеров целиакии, нарушений моторно-эвакуаторной функции желудка и их взаимосвязь с течением СД1 и специфическими осложнениями у детей и подростков с сахарным диабетом 1 типа.

Задачи исследования

1. Определить частоту встречаемости антител - маркеров целиакии, у детей с СД 1 типа и провести сравнение серопозитивной и серонегативной групп по ряду клинических параметров.
2. Изучить ассоциацию иммунологических маркеров целиакии с полиморфными аллелями HLA DR и DQ локуса.
3. Изучить состояние моторно-эвакуаторной функции верхних отделов ЖКТ при СД1 у детей разного возраста и при различной длительности заболевания.
4. Провести корреляционный анализ между нарушениями моторно-эвакуаторной функции и специфическими осложнениями СД 1 типа у детей и подростков.

Научная новизна

Впервые в Российской Федерации проведено изучение распространенности иммунологических маркеров целиакии у детей с сахарным диабетом 1 типа и их связь с клиническими особенностями и с полиморфными аллелями главного комплекса гистосовместимости, а также исследование состояния моторно-эвакуаторной функции верхних отделов ЖКТ у детей с сахарным диабетом 1 типа с использованием новых диагностических технологий (изотопный дыхательный тест с применением препаратов, меченных стабильными (нерадиоактивными) изотопами). Было установлено, что частота встречаемости иммунологических маркеров целиакии у детей с СД1 выше, чем в популяции и составляет 7,4%.

У пациентов, серопозитивных по целиакии, гастроинтестинальные симптомы, железодефицитная анемия и ряд других аутоиммунных заболеваний встречались чаще.

Было выявлено, что почти 80% серопозитивных пациентов имели гаплотипы DQ2 и/или DQ8 HLA, и частота встречаемости этих гаплотипов была примерно одинакова.

Нарушение моторно-эвакуаторной функции желудка было выявлено у 42% детей и подростков с СД1. У этих пациентов выявлена прямая корреляционная связь уровня гликированного гемоглобина и времени эвакуации, а также более высокая частота встречаемости МАУ (>30 мг/сут).

Обнаружена высокая степень корреляции между признаками двух форм диабетической автономной нейропатии: кардиоваскулярной и гастроинтестинальной при отсутствии связи гастроинтестинальной и периферической диабетической нейропатией.

Практическая значимость

Исследование показало, что при наличии скрытых форм целиакии, диагностированных на основании определения серологических маркеров, у пациентов с СД1 чаще встречаются гастроинтестинальные нарушения. Серопозитивность не ухудшает антропометрические показатели пациентов с СД1, и не оказывает негативное влияние на метаболический контроль. Не выявлено снижения концентрации витамина D в крови, однако наблюдается тенденция к снижению костной плотности и повышению частоты остеопении. Показано, что признаки железодефицитной анемии встречаются достоверно чаще у пациентов с СД1 и серологическими маркерами целиакии.

Наличие высоких титров АтТГ в сочетании с СД1 увеличивает риск развития других аутоиммунных заболеваний.

Полученные данные о задержке эвакуации из желудка без выраженной клинической симптоматики свидетельствуют о наличии субклинической гастроинтестинальной формы диабетической автономной нейропатии у подростков с сахарным диабетом 1 типа. Установлена корреляционная связь между временем эвакуации из желудка и длительностью интервала QTc – маркера КАН. Нарушение моторно-эвакуаторной функции ЖКТ ассоциировано с уровнем гликированного гемоглобина и нефропатией в стадии МАУ.

Апробация работы

Основные результаты исследования по материалам диссертации доложены на 50-ом Съезде Европейского Общества Детских Эндокринологов (Глазго, сентябрь 2011г.) в виде устного доклада, V Всероссийском Диабетологическом конгрессе (Москва, май 2010г.), внутренних научных конференциях ФГУ ЭНЦ Росмедтехнологий (Москва, январь 2010г, ноябрь 2010).

Публикации

По материалам диссертации опубликовано 8 научных работ, из них 3 статьи в журналах, рецензируемых ВАК РФ.

Объем и структура работы

Диссертация изложена на 122 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, описания собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций и указателя списка литературы, который содержит 8 отечественных и 157 иностранных источников. Диссертация иллюстрирована 10 таблицами и 12 рисунками.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Объем, общая структура проведенных исследований, клиническая характеристика обследованных больных

Работа состоит из двух независимых подразделов.

Первая часть посвящена изучению маркеров целиакии у больных с СД1. Антитела к глиадину (АтГл) и аутоантитела к трансаминазе (АтТГ) исследованы у 499 русских детей и подростков с СД1 из различных регионов РФ, находившихся на стационарном лечении в отделении СД (зав.отделением – проф. Т.Л. Кураева) Института детской эндокринологии (директор – член-корр. РАМН, проф. В.А. Петеркова) ФГБУ Эндокринологического научного центра Минздравсоцразвития за период с 2008 по 2011 гг. Из обследованных пациентов были сформированы 2 группы.

В первую (общую) группу (n=37) включены пациенты с положительным скрининг-тестом: повышение АтГл более 12 МЕ/мл и/или АтТГ более 10 МЕ/мл. Из серонегативных пациентов была сформирована 2-ая группа (n=163), сопоставимая по возрасту и длительности СД1 с 1 группой. В группе серопозитивных пациентов были выделены две подгруппы: 1А (n=16) – с повышенным титром АтТГ(10 - 100МЕ/мл) и 1Б (n=8) – с более значительным повышением титра АтТГ (>100 МЕ/мл), маркера, наиболее специфичного для целиакии.

Вторая часть посвящена изучению нарушения моторно-эвакуаторной функции верхних отделов желудочно-кишечного тракта, как маркера гастроинтестинальной формы диабетической автономной нейропатии, у детей и подростков с сахарным диабетом 1 типа.

Диагностический изотопный дыхательный тест с применением препаратов, меченных стабильными (нерадиоактивными) изотопами - 1-13С-октановая (каприловая) кислота, меченная стабильным изотопом углерода-13, используемый для оценки моторно-эвакуаторной функции ЖКТ, был проведен у 45 больных с СД 1 типа: средний возраст $15,15 \pm 4,42$ лет, средняя длительность сахарного диабета $9,2 \pm 4,4$ лет, средний уровень гликированного гемоглобина $10,4 \pm 2,2$ %.

В этой группе у 31 пациента были проведены кардиоваскулярные тесты (проба Вальсальвы, проба с глубоким дыханием, ортостатическая проба), стандартная ЭКГ в 12-отведениях, 24-часовое Холтеровское мониторирование (среднее значение интервала QTc в течение 24 часов) для выявления признаков кардиоваскулярной формы диабетической автономной нейропатии.

Методы исследования

Общеклиническое обследование (сбор анамнеза, осмотр, антропометрия, оценка физического и полового развития) пациентов проводилось в стационаре Института детской эндокринологии ФГБУ ЭНЦ.

Антропометрические измерения включали: измерение роста, массы тела. Обработка антропометрических данных проводилась с учетом пола и возраста пациента и оценивалась в стандартных отклонениях (SDS — standard deviation score) от среднего. Для оценки степени отклонения роста пациентов от среднего роста в популяции рассчитывался коэффициент стандартного отклонения SDS роста по следующей формуле: $SDS = (X - X')/SD$, где X – рост пациента, X' – средний рост для данного хронологического возраста и пола, SD – стандартное отклонение для данного хронологического возраста и пола. Индекс массы тела (ИМТ) рассчитывался как отношение массы тела (кг) к длине тела (м), возведенной в квадрат.

Определение **антител к тканевой трансглутаминазе и глиадину** осуществлялось иммуноферментным методом с использованием наборов ORGENTEC. Измерение проводили с помощью микропланшетного ридера ANTHOS 2010 с длиной волны 450нм, программное обеспечение ADAP в лаборатории генетики и клинической иммунологии ФГБУ ЭНЦ (зав. лабораторией – к.м.н. С.А.Прокофьев).

Оценка моторно-эвакуаторной функции желудка проводилась с помощью диагностического **изотопного дыхательного теста** с применением препаратов, меченных стабильными (нерадиоактивными) изотопами - 1-¹³C-октановая (каприловая) кислота, меченная стабильным изотопом углерода-13 [В.Г. Гришина, В.И. Невмержицкий, Е.Б. Свирщевский и др. 2005]. Пациент принимает смешанную с пищей ¹³C-октановую кислоту, а затем каждые 15 мин в течение 4-х часов делает выдох в пробирку. При поступлении пищи из желудка в кишечник происходит расщепление и утилизация ¹³C-октановой кислоты. Стабильный изотоп углерода ¹³C, являющийся меткой, в процессе обмена веществ связывается с кислородом и выделяется легкими в виде углекислого газа. Анализ изотопного отношения ¹³C/¹²C в выдыхаемом воздухе дает ответ о моторно-эвакуаторной способности желудка. Каприловая кислота – природная жирная кислота, входящая в состав молока (0,53 – 1,04%), кокосового масла (8%). Химическая формула каприловой кислоты $CH_3(CH_2)_6^{13}CO_2H$.

Применяемая для проведения теста дозировка (до 100 мкл в зависимости от возраста) не приводит к какому-либо воздействию на организм человека. Тест может проводиться во всех возрастных группах, включая детей и лиц пожилого возраста [B D Maes; Y F Ghoos; B J Geypens, et al. 1995]. Исследование проводилось в лаборатории Российского научного центра «Курчатовский институт» (Президент Академик РАН Велихов Е.П.).

Оценка моторики верхних отделов ЖКТ проводится следующим образом: нормальная – $t_{1/2}$ менее 75 мин, задержанная – $t_{1/2}$ от 75 до 120 мин, очень задержанная – $t_{1/2}$ более 120 мин [В.Г. Гришина, В.И. Невмержицкий, Е.Б. Свирщевский и др. 2005].

А. $T_{1/2} = 27$ мин, 4 года, СД 1 с 1 года

Б. $T_{1/2} = 87$ мин, 15 лет, СД 1 с 7 лет

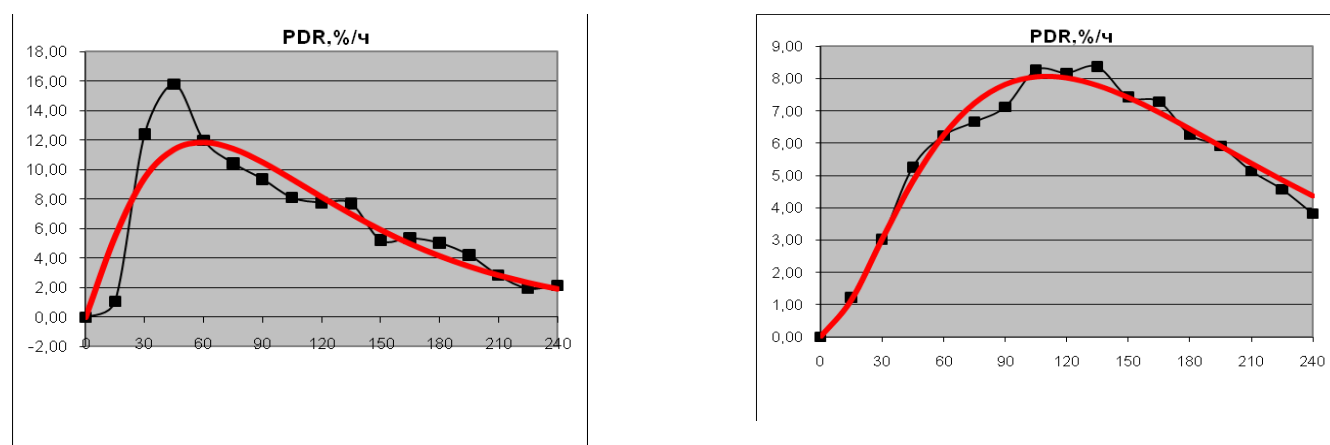


Рис.1 Графическое изображение моторики желудка: А – нормальная (менее 75 мин) Б – задержанная (более 75 мин)

Для выявления признаков кардиоваскулярной формы автономной нейропатии (КАН) выполнено **суточное мониторирование ЭКГ** с оценкой показателей ВРС и длительности интервала QTс за сутки, три теста для исследования КАН (проба Вальсальвы, проба с глубоким дыханием, ортостатическая проба), стандартная ЭКГ в 12-отведениях.

Определение аллелей генов **DQA, DQB HLA класса II** у 33 серопозитивных пациентов и 77 негативных проводилось с использованием коммерческого набора для типирования генов HLA «НПФ ДНК-технологии» методом мультипраймерной полимеразной цепной реакции в лаборатории генетики и клинической иммунологии ФГБУ ЭНЦ (зав. лабораторией – к.м.н. С.А.Прокофьев).

Определение **гликированного гемоглобина (HbA1c)** проводилось на анализаторе «ДСА 2000+» фирмы «Baueг» (Германия) методом ингибирования реакции латекс-агглютинации в лаборатории клинической биохимии ФГБУ ЭНЦ (зав.лабораторией – А.В. Ильин).

Уровень **гемоглобина и эритроцитов** крови определяли стандартным методом с помощью автоматизированного гематологического анализатора ХЕ-2100 Sysmex (Япония) в лаборатории клинической биохимии ФГБУ ЭНЦ (зав.лабораторией – А.В. Ильин).

Уровень **25-ОН-витамин D** исследован у 19 пациентов в группе серопозитивных и у 59 пациентов в группе серонегативных иммуноферментным методом с помощью автоматизированной системы Liason (США) в лаборатории клинической биохимии ФГБУ ЭНЦ (зав.лабораторией – А.В. Ильин).

Оценка **костной плотности** проводилась у 12 пациентов в группе серопозитивных и у 44 пациентов в группе серонегативных методом рентгеновской денситометрии на аппарате Prodigy Oracle в отделении рентгенодиагностики и рентгеновской компьютерной томографии (зав.отделением – д.м.н. О.В. Ремизов).

Статистический анализ

Статистический анализ материала проводился с использованием пакета программ STATISTICA (StatSoft Inc., USA, version 8.0). В случае нормального распределения статистических данных использовались параметрические методы обработки {данные представлены в виде среднее±стандартное отклонение ($M \pm SD$)}. Непараметрические методы статистического анализа применялись при отличном от нормального распределения {данные представлены в виде медианы, минимум:максимум (Med, min:max)}. Для сравнения несвязанных выборок по количественным показателям использовался критерий Манна–Уитни, по качественным признакам – критерий χ^2 (хи-квадрат). Ранговый коэффициент Спирмена (R) применялся для корреляционного анализа. Критический уровень значимости (p) для проверки статистических гипотез при сравнении статистических показателей принимался менее 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Антитела к глиадину и аутоантитела к тканевой трансаминазе у детей и подростков с сахарным диабетом 1 типа.

Серологические маркеры целиакии определяли у 499 пациентов с СД1 в возрасте 2 – 26 лет и длительностью СД1 0 – 23,2 года.

Повышенный титр АтГл и/или АтТГ выявлен у 37 пациентов (7,4%) (15 мальчиков и 22 девочки). Средний возраст составил $13 \pm 5,7$ (2,8 – 26) лет, длительность СД1 3,8 (0,8 - 23,2) года. Частота осложнений в этой группе: дистальная диабетическая полинейропатия (ДДП) - 27% случаев,

диабетическая ретинопатия (ДР) и катаракта – 16,2%, диабетическая хайропатия (ДХ) – 10,8%, диабетическая нефропатия (ДН) на стадии микроальбуминурии (МАУ) – 8,1%.

462 пациента были серонегативны. Из них была сформирована группа серонегативных пациентов (n=163), сопоставимая по возрасту и длительности СД1 с 1 группой: средний возраст составлял $11,6 \pm 4,5$ (2,3 - 21,7) лет, длительность СД1 3,7 (0 - 18 лет), 72 мальчика, 91 девочка. Частота встречаемости осложнений была несколько ниже, чем в группе серопозитивных, что может быть связано с более молодым, допубертатным возрастом пациентов серонегативной группы: ДДП - в 20,2% случаев, ДР и катаракта – 8%, ДХ – 4,3%, ДН на стадии МАУ – 5,5%.

В связи с тем, что АтТГ высоко чувствительны и специфичны для отношении целиакии, а АтГл (особенно IgA) обладают лишь умеренной чувствительностью и специфичностью, и их ценность как индикатора заболевания в общей популяции относительно низкая, мы отдельно проанализировали группу пациентов с повышенным титром АтТГ независимо от присутствия АтГл. АтТГ обнаружены у 16 пациентов (3,2%) . Средний возраст этих больных составлял $12,6 \pm 5,6$ лет (3,9 - 24,5), длительность заболевания СД1 3,3 (0,9-23,2 года), 5 мальчиков, 11 девочек. У 8 пациентов с СД1(1,6%) титр АтТГ был выше 100 МЕ/мл, средний возраст таких больных составлял $12,2 \pm 7,4$ лет (3,9 - 24,5), длительность заболевания СД1 5,4 года (1 - 23,2), 2 мальчика, 6 девочек.

Клиническая значимость определения серологических маркеров целиакии у детей и подростков с сахарным диабетом 1 типа.

По данным литературы, большинство случаев целиакии у пациентов с СД1 описаны как бессимптомные или атипичные и выявлены с помощью серологического скрининга. Недиагностированная целиакия у детей может лежать в основе железодефицитной анемии, задержки роста и потери массы тела, снижения минеральной плотности кости. У пациентов с СД1, находящихся в группе риска, также возможно влияние целиакии на метаболический контроль. Скрининг и лечение асимптоматической целиакии оправдан в связи с повышенным риском гастроинтестинальной малигнизации, например, лимфома Ходжкина и рак ротовой полости, глотки, пищевода у больных без лечения.

Клиническая характеристика серопозитивных и серонегативных пациентов представлена в таблице 1.

Таблица 1.

Клинические характеристики пациентов с СД1 при наличии серологических маркеров целиакии и без них в группах, рандомизированных по полу, возрасту и длительности заболевания СД1.

Параметры	Группа 1 Серопозитивные n=37	Группа 1А +АтТГ n=16	Группа 1Б Высокий титр АтТГ n=8	Группа 2 Серонегативные n=163
Жен/муж	22/15	11/5	6/2	91/72
Возраст, годы	13 ± 5,7 (p*=0,2)	12,7 ± 5,6 (p**=0,5)	12,2 ± 7,4 (p***=0,9)	11,6 ± 4,5
Средняя длительность СД	3,8 (0,8-23,2) (p*=0,6)	3,3(0,9-23,2) (p**=0,2)	5,4(1-23,2) (p***=0,4)	3,7(0-18)
Наличие гастро- интестинальных симптомов	11 чел (29,7%) (p*=0,005)	3 чел (18,7%) (p**=0,4)	3 чел (37,5%) (p***=0,03)	19 чел (11,7%)
SDS роста	0,26 ± 1,02 (p*=0,6)	0,37±1,06 (p**=0,9)	0,29±1,07 (p***=0,9)	0,33±1,14
SDS ИМТ	0,01 ± 0,95 (p*=0,7)	0,14±0,83 (p**=0,7)	0,2±0,6 (p***=0,7)	0,04 ± 1,01
HbA1c, %	9,9 ± 2,3 (p*=0,5)	9,5±2,2 (p**=0,8)	9,5±1,5 (p***=0,8)	9,4±1,8
Суточная потребность в инсулине, Ед/кг	0,72±0,27 (p*=0,4)	0,71±0,26 (p**=0,5)	0,7±0,22 (p***=0,4)	0,78±0,28
Частые гипогликемии (более 4 раз/нед)	4 чел (10,8%) (p*=0,6)	2 чел(12,5%) (p**=0,5)	2 чел(25%) (p***=0,1)	13 чел (8%)
Содержание 25- ОН-витD в сыво- ротке крови, нг/мл	15,26 ± 8,43 (p*=0,4)	16,9±10,29 (p**=0,8)	21,66 ± 11,87 (p***=0,3)	17,96±11,78
Снижение костной плотности Z-score	6 чел (50%) (p*=0,13) -1,49±1,22 (p*=0,07)	0% (p**=0,2) -1,2±1,19 (p**=0,5)	0% (p***=0,3) 1,07±0,7 (p***=0,5)	12 чел (37,5%) -0,83±0,9
Анемия	9 чел (24,3%) (p*=0,006)	1 чел (6,3%) (p**=0,9)	1 чел (12,5%) (p***=0,5)	14 чел (8,6%)
Сопутствующие аутоиммунные заболевания	9 чел (24,3%) (p*=0,1)	5 чел (31,3%) (p**=0,07)	4 чел (50%) (p***=0,007)	23 чел (14,1%)

Примечание:

p* - сравнение групп 1 и 2

p** - сравнение групп 1А и 2

p*** - сравнение групп 1Б и 2

Гастроинтестинальные нарушения. Характерные для целиакии гастроинтестинальные симптомы: нарушения стула (диарея, учащенный и обильный стул без нарушения его характера, запоры), вздутие живота и его болезненность, рвота, снижение аппетита, в группе пациентов с СД1 и наличием серологических маркеров целиакии выявлены у 11 детей (29,7%), в группе серонегативных пациентов – у 19 человек (11,7%). Различия в частоте возникновения данных симптомов статистически значимы ($p=0,005$). Гастроинтестинальные нарушения имели 3 пациента (18,7%) в группе +АтТГ ($p=0,4$), и 3 пациента (37,5%) в группе пациентов с высоким титром АтТГ ($p=0,03$). Таким образом, серопозитивные пациенты имеют более высокую частоту гастроинтестинальных жалоб, с повышением титра АтТГ частота гастроинтестинальных симптомов возрастает.

Метаболический контроль. В нашем исследовании средний уровень гликированного гемоглобина был несколько выше в общей серопозитивной группе по сравнению с серонегативной ($9,9 \pm 2,3\%$ и $9,4 \pm 1,8\%$ соответственно), однако различие статистически недостоверно ($p=0,5$). В группах с +АтТГ и высоким титром АтТГ уровень гликированного гемоглобина был одинаков $9,5 \pm 2,2\%$ и $9,5 \pm 1,5\%$, соответственно, и не отличался от такового группы серонегативных пациентов ($p=0,8$). Таким образом, нами не выявлено связи серологических маркеров целиакии с уровнем гликированного гемоглобина у больных СД1.

Потребность в инсулине была сопоставима во всех группах: $0,78 \pm 0,28$ Ед/сут, $0,72 \pm 0,27$ Ед/сут, $0,71 \pm 0,26$ Ед/сут и $0,7 \pm 0,22$ Ед/сут ($p=0,4$ для всех групп) в серонегативной, общей серопозитивной, группе +АтТГ и группе с высоким титром АтТГ, соответственно. Частые гипогликемии (более 4-х раз в неделю) наблюдались у 13 пациентов (8%) в группе серонегативных, у 4 пациентов (10,8%) в общей группе серопозитивных ($p=0,6$), у 2 человек (12,5%) в группе +АтТГ ($p=0,5$) и у двоих (25%) из группы пациентов с высоким титром АтТГ ($p=0,1$). Таким образом, прослеживается тенденция к повышению частоты гипогликемий в группах с максимальными иммунологическими нарушениями.

Антропометрические показатели. Группы серопозитивных и серонегативных по целиакии пациентов достоверно не различались по антропометрическим показателям. Средний показатель SDS ИМТ составлял $0,04 \pm 1,01$, $0,01 \pm 0,95$ ($p=0,7$), $0,14 \pm 0,83$ ($p=0,7$) и $0,2 \pm 0,6$ ($p=0,7$) соответственно в группе серонегативных, общей группе серопозитивных пациентов, у пациентов с +АтТГ и пациентов с высоким титром АтТГ. В группе с отсутствием серологических маркеров целиакии среднее SDS роста ($0,33 \pm 1,14$) не отличалось от такового среди всех серопозитивных ($0,26 \pm 1,02$ $p=0,6$), группы пациентов с +АтТГ ($0,37 \pm 1,06$ $p=0,9$), группы пациентов с высоким титром АтТГ ($0,29 \pm 1,07$ $p=0,9$).

Костная плотность и уровень 25-ОН-витамина D. Оценка костной плотности в нашем исследовании проводилась у 12 человек в группе серопозитивных и у 44 - в группе серонегативных. Остеопения была выявлена в 50% случаев (6 чел) из числа всех серопозитивных пациентов и в 37,5% случаев у серонегативных ($p > 0,05$). Мы также проанализировали степень снижения костной плотности, выраженное Z-критерием, в данных группах и выявили, что существует тенденция снижения Z-критерия у пациентов с серологическими маркерами целиакии ($-1,49 \pm 1,22$ $p = 0,07$) по сравнению с серонегативными пациентами ($-0,83 \pm 0,9$). Однако в группах с +АтТГ и с высоким титром АтТГ данная тенденция не наблюдалась ($-1,2 \pm 1,19$ $p = 0,5$ и $-1,07 \pm 0,7$ $p = 0,5$), вероятно, опять же в силу недостаточного количества обследованных. В целом, можно заключить, что в нашем исследовании получена тенденция к повышению частоты остеопении и степени снижения костной плотности у серопозитивных больных по сравнению с серонегативными.

В общей группе серопозитивных пациентов уровень 25-ОН-витамина D в сыворотке составлял $15,26 \pm 8,42$ нг/мл против $17,96 \pm 11,78$ нг/мл в группе серонегативных ($p = 0,4$, $n = 19$ и $n = 59$, соответственно), в группе с +АтТГ – $16,9 \pm 10,29$ ($p = 0,8$, $n = 7$), в группе АтТГ > 100 МЕ/мл – $21,66 \pm 11,87$ ($p = 0,3$, $n = 5$). Средний уровень 25ОНвитД не различался в выделенных группах.

Анемия. Анемия является наиболее частым спутником заболеваний, протекающих с синдромом мальабсорбции, и, в первую очередь, целиакии. Признаки железодефицитной анемии (снижение уровня гемоглобина, количества эритроцитов крови, снижение среднего объема эритроцитов и среднего содержания гемоглобина в эритроците) в нашем исследовании наблюдались достоверно чаще в общей группе серопозитивных пациентов (9 чел - 24,3%), чем в группе серонегативных пациентов (14 чел - 8,6%) ($P = 0,006$).

Другие аутоиммунные заболевания. Высокая распространенность аутоиммунных заболеваний среди пациентов с целиакией достаточно хорошо изучена.

Значимого увеличения частоты распространения других аутоиммунных заболеваний у пациентов с СД1 при наличии серологических маркеров целиакии (антитела к глиадину и/или аутоантитела к тканевой трансглутаминазе) в нашем исследовании не выявлено. Сочетание с другими аутоиммунными заболеваниями (ХАИТ, витилиго, аллопеция) в группе серопозитивных выявлено у 9 чел (24,3%), а в группе серонегативных у 23 чел (14,1%) $p = 0,1$. Однако в группе серопозитивных пациентов с титром АутоТГ > 100 МЕ/мл сочетание с другими аутоиммунными заболеваниями (ХАИТ, витилиго) оказалось достоверно чаще - в 50% случаев ($p = 0,007$).

Ассоциация серологических маркеров целиакии с полиморфными аллелями HLA DR и DQ локуса.

Частая ассоциация целиакии с другими аутоиммунными заболеваниями обычно объясняется общими маркерами генетической предрасположенности. Участие генетических факторов в развитии целиакии подтверждается высокой конкордантностью заболевания между монозиготными близнецами (до 70%) и ассоциацией с определенными аллелями генов HLA класса II. Наличие гаплотипов *DQ8* (*DQB1*0302-DQA1*0301*) и *DQ2* (*DQB1*0201-DQA1*0501*) HLA класса II являются общим генетическим фактором риска для целиакии и СД1. По данным литературы, гаплотип *DQ8* в ряде популяций определяет более высокий риск для СД1, а гаплотип *DQ2* чаще встречается при целиакии. HLA-*DQ2* выявляется у более чем 90% пациентов с целиакией,

В русской популяции пациентов с СД1 в 77% случаев встречаются гаплотипы *DQ2* и *DQ8*, при этом генотипы *DQ2/DQ8*, *DQ2/DQ2* и *DQ8/DQ8* – в 33%, генотипы *DQ2/др* и *DQ8/др* – в 44% случаев [Иванова О.Н., Бардымова Т.П., Прокофьев С.А. и др. 2006].

Частота встречаемости гаплотипов DQ2 и DQ8 и различных генотипов, имеющих в составе DQ2 и/или DQ8, у пациентов с серологическими маркерами целиакии и СД1.

В нашем исследовании частота встречаемости генотипов, имеющих *DQ2* и *DQ8*, в общей группе серопозитивных пациентов с СД1 составила 78,8% (26 из 33), в то время как в общей популяции больных СД1 доля данных генотипов составляет 77% (таб. 2). В группе пациентов с титром АтТГ>100 МЕ/мл все генотипы (100%) имели в составе гаплотипы *DQ2* и/или *DQ8*. При этом гаплотипы, имеющие только *DQ2* и *DQ8* встречались в 45,5% в группе серопозитивных пациентов против 33% в популяции СД1, а генотипы *DQ2/др* и *DQ8/др* – 33,3% случаев против 44%. Распределение различных генотипов, содержащих *DQ2* и *DQ8*, а также частота встречаемости этих гаплотипов в общей группе серопозитивных пациентов и в группах с +АтТГ и с высоким титром АтТГ ($p>0,05$), представлены в таблицах 2 и 3.

Таблица 2.

Распределение генотипов, содержащих *DQ2* и *DQ8*, в зависимости от специфичности иммунологических маркеров целиакии.

Генотипы <i>DQ</i>	Пациенты с СД1 русской популяции N=506	АтГл и/или АтТГ N=33 (из 37)	+АтТГ N=15 (из 16)	АтТГ>100МЕ/мл N=7(из 8)
<i>В составе генотипа DQ8 и/или DQ2 и в сочетании с другим гаплотипом</i>				
	77%	78,8%	93,3%	100%

<i>Имеющие только DQ8 и/или DQ2</i>	33%	45,5%	60%	85,7%
• <i>DQ2/DQ2</i>	5%	3%	6,7%	14,3%
• <i>DQ8/DQ2</i>	22%	36,4%	53,3%	71,4%
• <i>DQ8/DQ8</i>	6%	6,1%	-	-
<i>Имеющие DQ8 или DQ2 в сочетании с другим гаплотипом</i>	44%	33,3%	33,3%	14,3%
• <i>DQ2/др</i>	20%	21,2%	26,6%	-
• <i>DQ8/др</i>	24%	12,1%	6,7%	14,3%
<i>В составе генотипа нет DQ8 и DQ2, а только другие гаплотипы</i>				
	23%	21,2%	6,7%	0%

Таблица 3.

Частота встречаемости гаплотипов *DQ2* и *DQ8* в зависимости от специфичности иммунологических маркеров целиакии.

Гаплотип DQ	Пациенты с СД1 в русской популяции N=506	АтГл и/или АтТГ N=33 (из 37)	+АтТГ N=15 (из 16)	АтТГ>100МЕ/мл N=7(из 8)
<i>DQ2</i>	42%	31,8%	46,7%	50%
<i>DQ8</i>	23%	30,3%	30%	42,9%
<i>другой</i>	35%	37,9%	23,3%	7,1%

Частота встречаемости гаплотипа *DQ2* была выше в группах с +АтТГ и с высоким титром АтТГ и составляла 46,7% и 50%, по сравнению с долей *DQ8* (30% и 42,9%) в этих же группах. В общей группе серопозитивных пациентов частота встречаемости гаплотипов *DQ2*, *DQ8* и других *DQ* примерно одинакова (31,8%, 30,3% и 37,9%). Однако по мере нарастания специфичности иммунологических маркеров целиакии увеличивается частота встречаемости генотипов *DQ2 /DQ2* и *DQ8/DQ2*.

Из 33 серопозитивных пациентов с проведенным HLA-типированием генотип *DQ2/DQ2* встретился в 1 случае у пациента с высоким (>100 МЕ\мл) титром антител к тканевой

трансглутаминазе. У 7 серопозитивных пациентов, не имевших *DQ2* и *DQ8*, определялись только антитела к глиадину, и один пациент имел аутоантитела к трансглутаминазе в небольшом титре (25 МЕ/мл). Данный факт хорошо согласуется с известной невысокой специфичностью антител к глиадину в диагностике целиакии.

Таким образом, нами получена выраженная ассоциация с HLA-*DQ* у больных с СД1 в сочетании с серопозитивностью по целиакии, которая, свидетельствует о большей вероятности развития целиакии при наличии данных гаплотипов, однако, не может иметь дополнительного диагностического значения. Очевидно, несмотря на то, что все пациенты с целиакией и СД1 обладают *DQ2* и/или *DQ8* гаплотипами, определение этих аллелей не может быть использовано в диагностике целиакии у пациентов с СД1, так как значительное количество пациентов с СД1 и без целиакии имеет вышеупомянутые аллели HLA.

Почти 80% серопозитивных пациентов (АтГл и АтТГ) имели гаплотипы *DQ2* и/или *DQ8* HLA, что не отличается от общей популяции больных СД1. Большинство пациентов в группе серопозитивных имели гаплотипы *DQ2* и/или *DQ8* HLA, что соответствует мировым данным. Однако частота встречаемости этих гаплотипов в русской популяции была примерно одинакова, в отличие от результатов европейских работ, где в 90% случаев преобладал *DQ2*.

Состояние моторно-эвакуаторной функции верхних отделов ЖКТ у детей с СД 1 типа разного возраста и при различной длительности заболевания.

Распространенность задержанной эвакуации из желудка у взрослых пациентов с СД1 составляет почти 50%. Проведенные в мире исследования показали, что постпрандиальная моторная активность часто нарушена у пациентов с СД1 в результате снижения двигательной функции антрального отдела, пилорического спазма и патологической моторики тонкого кишечника. Эти нарушения гастроинтестинальной моторики могут вызывать диспептические симптомы и влиять на метаболический контроль. Автономная нейропатия является важным фактором в развитии моторно-эвакуаторной дисфункции у пациентов с СД1. Задержанная эвакуация из желудка, как ранний признак гастроинтестинальной ДАН, не изучена у детей и подростков с СД1.

Изотопный дыхательный тест получил широкое распространение за рубежом, как точное диагностическое средство, не требующее вмешательства в организм пациента. Дыхательный тест с ¹³С-каприловой кислотой позволил выявить задержанную эвакуацию у 50% взрослых пациентов с СД1 (Christophe E.M. et al. 2002). Данный тест использовался бельгийскими учеными В.Д. Maes et al. (1995) для сравнения эвакуации твердой пищи из желудка у здоровых детей и взрослых.

По результатам дыхательного теста с каприловой кислотой в нашем исследовании средняя длительность эвакуации (период полувыведения) в группе составила $87,4 \pm 70,38$ мин (норма менее 75

мин). Задержанная эвакуация из желудка (в среднем $137,58 \pm 83,92$ мин) выявлена в 42,2% случаев (группа №1 - 19 человек). При этом умеренно задержанная эвакуация (75 – 120 мин) наблюдалась у 14 пациентов (31,1%), а значительно задержанная (более 120 мин) – у 5 пациентов (11,1%).

В остальных 57,8% случаев (группа №2 - 26 человек) эвакуация из желудка была нормальной (в среднем $50,8 \pm 18,5$ мин).

Сравнение пациентов с нормальной и задержанной эвакуацией по возрасту, длительности сахарного диабета 1 типа, уровню гликированного гемоглобина и наличию гастроинтестинальных симптомов.

Пациенты 1-й (с задержкой эвакуации) и 2-й (без задержки) групп не различались по возрасту (средний возраст в 1 группе составлял $15,73 \pm 3,27$ лет, во 2 группе – $14,72 \pm 5,1$ лет), по длительности СД1 (в 1 группе - $9,38 \pm 3,1$ лет, во 2 группе – $9,08 \pm 5,2$ лет) и по уровню гликированного гемоглобина (в 1 группе - $10,5 \pm 2,27$ %, во 2 группе - $10,38 \pm 2,14$ %). Однако в общей группе (n=45) выявлена корреляционная взаимосвязь между временем эвакуации из желудка и возрастом ($R=0,34$, $p<0,05$).

В группе задержанной эвакуации (n=19) прослеживалась статистически значимая корреляционная связь между временем эвакуации из желудка и гликированным гемоглобином ($R=0,48$, $p<0,05$) (рис.2). Таким образом, степень нарушения моторно-эвакуаторной функции ЖКТ зависит от степени декомпенсации СД1.

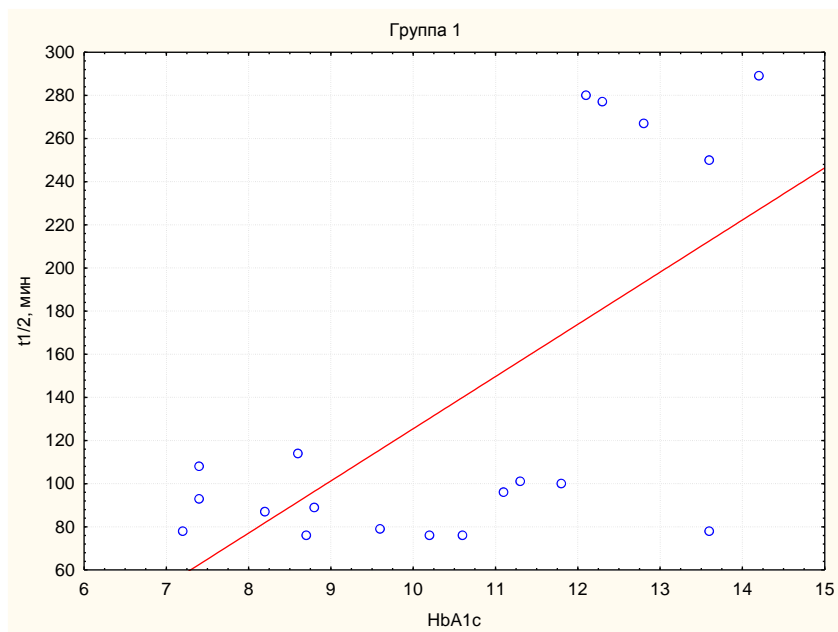


Рис.2 Корреляционная связь между временем эвакуации ($t_{1/2}$) и HbA1c в группе пациентов с задержанной эвакуацией.

Клинические проявления, встречающиеся обычно при нарушении моторно-эвакуаторной функции всего ЖКТ у взрослых пациентов с СД1 (тошнота, изжога, чувство тяжести в желудке,

метеоризм, запоры, диарея), наблюдались у 6 человек (31,5%) в 1-й группе, и у 4-х пациентов (15,4%) во 2-й группе. Однако статистически значимой корреляционной связи между гастроинтестинальными симптомами и нарушением эвакуации не было выявлено ($R=0,18$, $p>0,05$). Можно предположить, что в детском возрасте начальные проявления гастроинтестинальной ДАН (нарушение моторно-эвакуаторной функции ЖКТ) носят субклинический характер.

В связи с тем, что декомпенсация углеводного обмена у детей с СД1 может привести к задержке физического развития, мы проанализировали отклонение антропометрических показателей (SDS роста и SDS ИМТ) у пациентов с задержанной и нормальной эвакуацией.

Среднее SDS ИМТ в 1-й группе статистически значимо было ниже по сравнению со 2-й группой ($-0,18\pm 1,24$ и $0,66\pm 0,77$ соответственно) – $p=0,02$ (рис. 3).

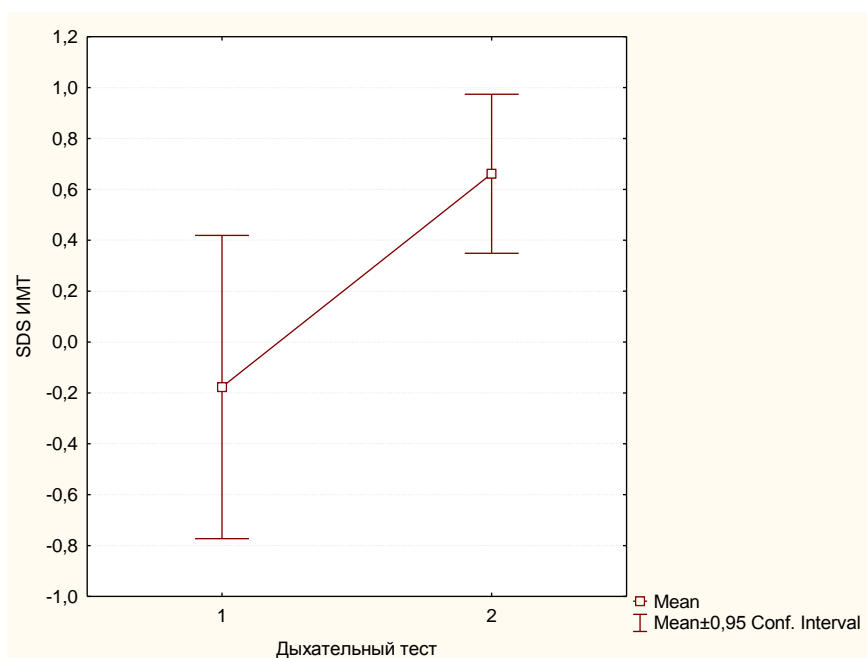


Рис. 3 Зависимость SDS ИМТ от наличия нарушений эвакуации из желудка.

Среднее SDS роста в 1-й и 2-й группах статистически значимо не различалось: $-0,48\pm 1,4$ - в 1 группе и $-0,48\pm 1,08$ - во 2 группе ($p>0,05$). Выраженная задержка роста (SDS роста < -2) встречалась чаще в группе с задержанной эвакуацией - в 15,8% случаев, в группе с нормальной эвакуацией – в 3,8% случаев, однако эта разница не была достоверной ($p>0,05$).

Корреляционный анализ связи нарушения моторно-эвакуаторной функции и специфическими осложнениями СД 1 типа у детей и подростков.

Известно, что нарушение эвакуации из желудка может быть следствием автономной нейропатии, в связи с чем была исследована ассоциация времени эвакуации с другими специфическими осложнениями СД1.

Было выявлено, что в группе с задержанной эвакуацией частота встречаемости МАУ более 30 мг/сут составляла 36,8%, а во 2-й группе 7,7%. При сравнении двух групп было выявлено, что МАУ более 30 мг/сут встречается достоверно чаще ($p < 0,05$) в группе пациентов с задержанной эвакуацией (табл.4).

Таблица. 4
Сравнение групп пациентов с задержанной и нормальной эвакуацией из желудка.

	Группа №1	Группа №2	p
	Задержанная эвакуация из желудка	Нормальная эвакуация из желудка	
n	19 (42,2%)	26 (57,8%)	
t ½ (мин)	137,58 ± 83,92	50,8 ± 18,5	
Возраст (годы)	15,73 ± 3,27	14,72 ± 5,1	>0,05
Длительность СД1 (годы)	9,38 ± 3,1	9,08 ± 5,2	>0,05
HbA _{1c} (%)	10,5 ± 2,27	10,38 ± 2,14	>0,05
Гастроинтестинальные нарушения	31,5%	15,4%	>0,05
Среднее SDS ИМТ	- 0,18±1,24	0,66±0,77	<0,05
Среднее SDS роста	- 0,48±1,4	- 0,48±1,08	>0,05
Частота МАУ (>30 мг/сут)	36,8%	7,7%	<0,05
Диабетическая дистальная полинейропатия	42,1%	46,1%	>0,05
Диабетическая ретинопатия	26,3%	23%	>0,05

Данные представлены в виде Среднее±SD

Пациенты с наличием микроальбуминурии (более 30 мг/л) имели более длительное время эвакуации из желудка. Среднее $t_{1/2}$ составляло 73,9 мин в группе пациентов без микроальбуминурии, и 141,8 мин – в группе пациентов с наличием микроальбуминурии ($p < 0,05$) (рис.4).

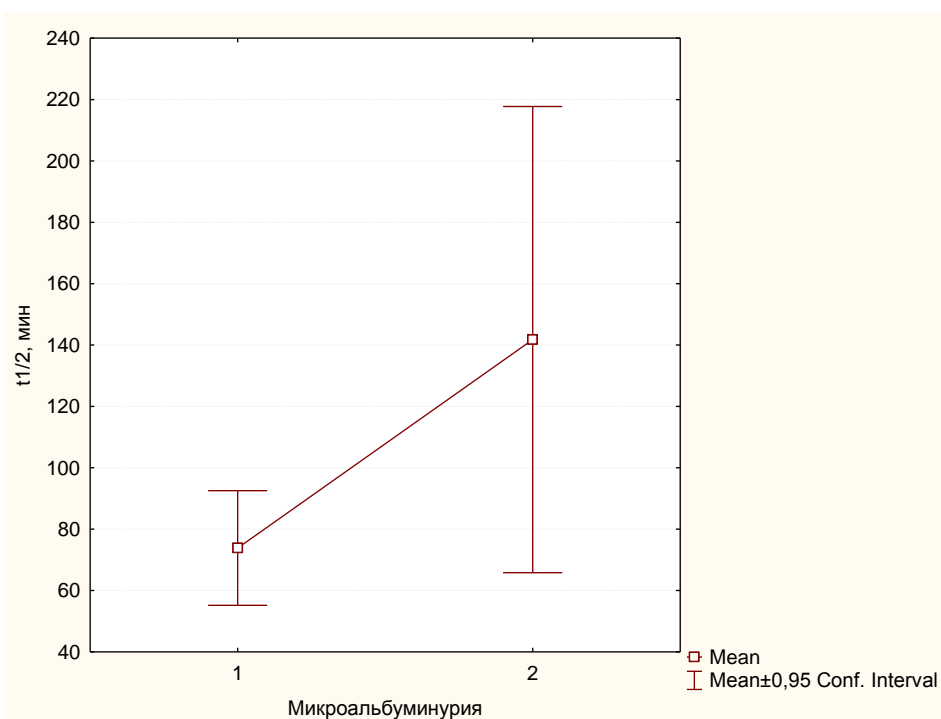


Рис.4 Зависимость времени эвакуации ($t_{1/2}$) от наличия МАУ.

В то же время в группе детей с задержанной эвакуацией время эвакуации из желудка не было ассоциировано с наличием диабетической дистальной полинейропатии (ДДП) и диабетической ретинопатии (ДР). Частота встречаемости ДДП составляла 42,1% (8 чел) и 46,1% (12 чел) в 1-й и 2-й группах соответственно и достоверно не различалась ($p > 0,05$). Однако, во 2-й группе степень выраженности ДДП была первой у всех обследованных пациентов, в то время как в группе с задержанной эвакуацией 2 пациента с СД1 имели ДДП 2 степени. РП на разных стадиях развития была выявлена у 23% пациентов из группы с нормальной эвакуацией и у 26,3% пациентов – с задержанной, статистически значимых отличий не выявлено ($p > 0,05$).

Корреляционный анализ между нарушениями моторно-эвакуаторной функции ЖКТ и кардио-васкулярной формой автономной нейропатии (КАН) у детей и подростков с СД1.

КАН – наиболее изученная и клинически значимая форма диабетической автономной нейропатии (ДАН). КАН встречается у 17% взрослых пациентов с СД1, и около 9% пациентов имеют пограничные изменения. Ранние проявления КАН могут быть выявлены при проведении

неинвазивных тестов. При этом можно обнаружить ухудшение показателей вариабельности ритма сердца (BPC), удлинение интервала QT [Г.В. Рябыкина, Д.Н. Лаптев, А.В. Соболев и др. 2007]. Кардиоваскулярные тесты чувствительны, просты в осуществлении и позволяют диагностировать КАН. Они включают измерение ЧСС при медленном глубоком дыхании (6 в 1 мин), тест Вальсальвы, тест Шелонга (ортостатическая проба), тест 30:15, пробу с изометрической нагрузкой, определение интервала QT.

Для того, чтобы изучить связь задержанной эвакуации и ДАН, подросткам с СД1 помимо изотопного дыхательного теста с каприловой кислотой был проведен ряд диагностических тестов для диагностики КАН.

У 31 ребенка и подростка (17 мальчиков и 14 девочек) в возрасте $16 \pm 2,8$ лет, больных СД1 типа, было проведено обследование с целью выявления КАН и нарушения моторно-эвакуаторной функции ЖКТ (признака гастроинтестинальной формы ДАН). Установлена зависимость между длительностью интервала QTс за сутки и временем эвакуации ($R=0,6$; $p<0,05$) (рис.5).

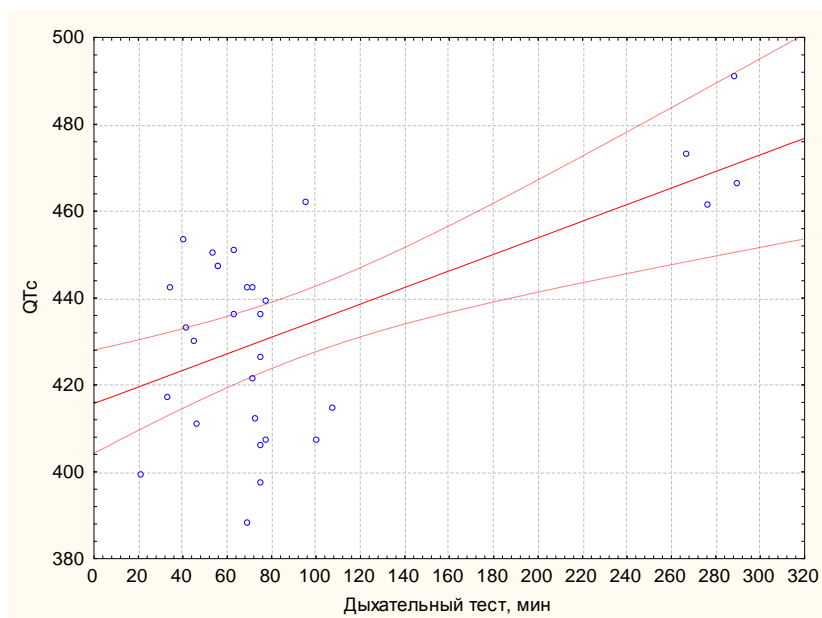


Рис.5 Корреляционная связь между временем эвакуации из желудка ($t^{1/2}$) и длительностью интервала QTс у пациентов с СД1.

При проведении кардиоваскулярных тестов выявлено в 1-й группе: 1 положительный тест – 15,4% (2 чел), 2 положительных теста – 7,7% (1 чел), 3 положительных теста – 15,4% (2 чел). В группе с нормальной эвакуацией 1 положительный тест выявлен 33,3%, 2 положительных теста – у 16,7%, 3 положительных теста не выявлено ни у кого (рис.6). Достоверной зависимости между результатами кардиоваскулярных тестов, показателей BPC со временем эвакуации в нашем исследовании выявлено не было.

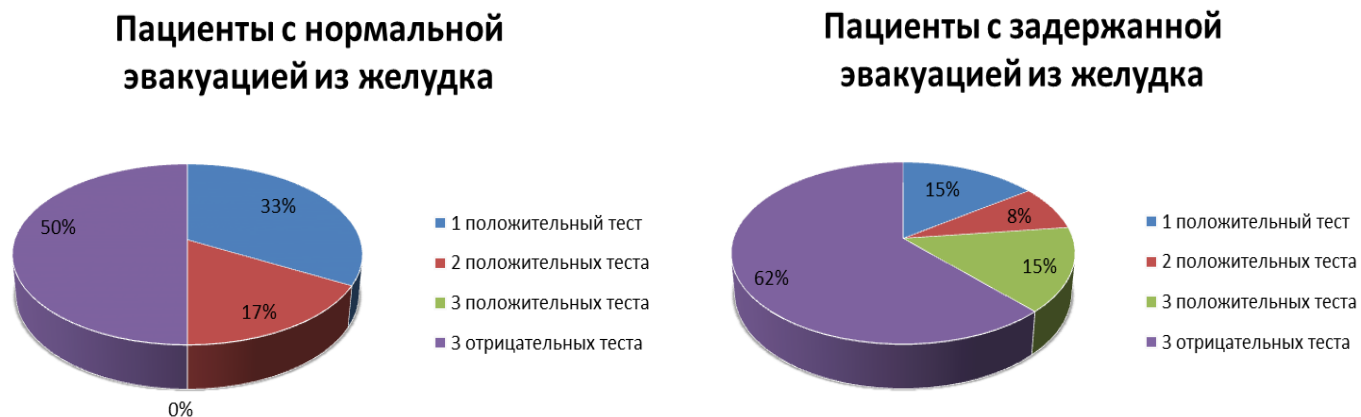


Рис.6 Признаки КАН у пациентов с нормальной и задержанной эвакуацией из желудка.

Таким образом, полученные данные о задержке эвакуации из желудка и ее связи с проявлениями КАН могут свидетельствовать о наличии гастроинтестинальной формы диабетической автономной нейропатии у подростков с сахарным диабетом 1 типа. Обнаружена связь между проявлениями КАН и нарушением моторно-эвакуаторной функции верхних отделов ЖКТ. По нашим данным, наличие микроальбуминурии более характерно для группы пациентов с задержанной эвакуацией. Нарушение моторно-эвакуаторной функции ЖКТ очевидно коррелируется с уровнем гликированного гемоглобина и нефропатией в стадии МАУ. Однако не известно обратимы ли данные процессы при компенсации СД1, в связи с чем необходимо проспективное исследование пациентов с признаками ДАН.

Выводы

1. У детей с СД1 серологические маркеры целиакии (АтГл и/или АтТГ) встречались в 7,4% случаев, что в 10 раз чаще, чем в популяции. При этом АтТГ, как более специфичные и широко используемые в мире для скрининга целиакии, выявлены в 3,2 % случаев. Комбинация антител АтТГ и АтГл встречалась в 2,2% случаев.
2. При наличии серопозитивности по целиакии у пациентов с СД1 гастроинтестинальные симптомы (нарушения стула, вздутие и болезненность живота, рвота, снижение аппетита) встречались чаще (29,7%) по сравнению с серонегативными (11,7%). Железодефицитная анемия выявлена у 24,3% серопозитивных пациентов против 8,6% у серонегативных ($p < 0,05$). Частота встречаемости аутоиммунных заболеваний (ХАИТ, витилиго, аллопеция) у серопозитивных пациентов составила 24%, при наличии высоких титров АутоТГ - 50%, в группе без серологических маркеров целиакии – 14,1% ($p < 0,05$).
3. 78,8% серопозитивных пациентов имели гаплотипы *DQ2* и/или *DQ8* HLA. Частота встречаемости этих гаплотипов была одинакова. При высоком титре АтТГ частота встречаемости HLA генотипов с *DQ2* и/или *DQ8* повышается до 100% против 77% в популяции.
4. Моторно-эвакуаторная функция желудка, исследуемая с помощью изотопного дыхательного теста с ¹³C-каприловой кислотой, замедлена у 42% детей и подростков с СД1. Выраженная задержка эвакуации (более 120 мин) наблюдалась в 11,1% случаев. Частота гастроинтестинальных нарушений статистически достоверно не различалась в группах с задержанной и нормальной эвакуацией, что свидетельствует о преобладании субклинической формы гастроинтестинальной диабетической автономной нейропатии у подростков с задержанной эвакуацией.
5. В группе с задержанной эвакуацией выявлена прямая корреляционная связь уровня гликированного гемоглобина и времени эвакуации ($R=0,48$, $p < 0,05$), а также частота встречаемости МАУ (>30 мг/сут) была выше по сравнению с группой нормальной эвакуации ($p < 0,05$).
6. Обнаружена высокая степень корреляции между признаками двух форм диабетической автономной нейропатии: кардиоваскулярной и гастроинтестинальной (зависимость между длительностью интервала QTc за сутки и временем эвакуации $R=0,6$, $p < 0,05$) при отсутствии связи между гастроинтестинальной и периферической диабетической нейропатией.

Практические рекомендации:

1. Определение серологических маркеров целиакии целесообразно у детей с СД1, учитывая высокую ассоциацию аутоиммунного диабета и целиакии, а также возможное развитие у серопозитивных пациентов гастроинтестинальных симптомов, железодефицитной анемии, других аутоиммунных заболеваний и снижение костной плотности.
2. Дыхательный тест с использованием каприловой кислоты C13 для определения моторно-эвакуаторных нарушений желудка может быть рекомендован у детей и подростков с СД1 как безопасный и диагностически значимый метод верификации гастроинтестинальной формы диабетической автономной нейропатии.

Список публикаций:

1. Серологические маркеры целиакии у детей и подростков сахарным диабетом 1 типа // Е.О.Хеннесси, Кураева Т.Л., Зверева Я.С., Степанова С.М., Ильин А.В., Петеркова В.А. // Проблемы эндокринологии. – 2011. - №5. – с.9-13
2. Серологические маркеры целиакии и антигены HLA класса II у детей и подростков с сахарным диабетом 1 типа // Е.О. Хеннесси, Т.Л. Кураева, С.А. Прокофьев, Н.Б. Смирнова, Ю.В. Тишина, Е.В. Титович, В.А. Петеркова // Вопросы современной педиатрии. – 2012. - №1 (принято в печать)
3. Конгресс Европейского общества эндокинологов-педиатров 22-25 сентября 2010, Прага. Обзор. /Е.О.Хеннесси, Т.Ю.Ширяева// Сахарный диабет. – 2010. - №3. – р.156
4. Нарушения моторно-эвакуаторной функции ЖКТ у детей и подростков с СД1 типа. //Е.О.Хеннесси, Ю.Г.Лейтес, Д.Н.Лаптев, Т.Л.Кураева.// V Всероссийский диабетологический Конгресс, май 2010). Постерный доклад.
5. Серологические маркеры целиакии и их ассоциация с гаплотипами DR и DQ локуса у детей и подростков с СД1 типа // Хеннесси Е. О., Степанова С. М., Атаманова Т. М., Прокофьев С. А., Кураева Т. Л.// «Алмазовские чтения 2011» Всероссийская научно-практическая конференция, Санкт-Петербург, май 2011. Тезисы.
6. Аутоиммунный полигландулярный синдром 3 типа. // Е.О.Хеннесси// IV Городская научно-практическая конференция «Эндокринологические аспекты в педиатрии», Тезисы.
7. Gastric emptying disorder in children and adolescents with DM1// Е.О.Hennessy, Yu.G.Leytes, T.L.Kuraeva, V.A.Peterkova// Hormone Research in Paediatrics – 2010 - Vol. 74 - Suppl. 3 – р. 194 (Тезисы и устный доклад, 50 Meeting of the ESPE сентябрь, 2011, Глазго, Великобритания)
8. Relationship between the Cardiovascular and Gastrointestinal Forms of Autonomic Neuropathy in Young Patients with Type 1 Diabetes Mellitus. //D. Laptev, T. Kuraeva, E. Hennessy// 37th Annual Meeting International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes. Постерный доклад.

Список сокращений:

СД1 – сахарный диабет 1 типа

АтГл – антитела к глиадину

АтТГ – аутоантитела к тканевой трансглутаминазе

ИМТ – индекс массы тела

МАУ – микроальбуминурия

ЖКТ – желудочно-кишечный тракт

ХАИТ – хронический аутоиммунный тиреоидит

ДАН – диабетическая автономная нейропатия

КАН – кардиоваскулярная форма диабетической автономной нейропатии

ДДП – дистальная диабетическая полинейропатия

ДР – диабетическая ретинопатия

ВРС – вариабельность ритма сердца

ЧСС – частота сердечных сокращений