

**ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
«НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР
ЭНДОКРИНОЛОГИИ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

На правах рукописи

ЛАПТЕВ ДМИТРИЙ НИКИТИЧ

**КАРДИОВАСКУЛЯРНАЯ ФОРМА АВТОНОМНОЙ НЕЙРОПАТИИ У
ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 1 ТИПА:
КЛИНИКО-ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ, АССОЦИИРОВАННЫЕ
СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫЕ ФАКТОРЫ РИСКА И СОВРЕМЕННЫЕ
ВОЗМОЖНОСТИ ПРОФИЛАКТИКИ**

14.01.02 – Эндокринология

Диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук

Научный консультант:

Академик РАН

Иван Иванович Дедов

Доктор медицинских наук, профессор

Москва – 2018

Оглавление

Оглавление	2
ВВЕДЕНИЕ	6
Актуальность темы исследования	6
Степень разработанности темы исследования	11
Цель исследования	13
Задачи исследования	13
Научная новизна	14
Теоретическая и практическая значимость работы	16
Методология и методы исследования	17
Положения, выносимые на защиту	17
Степень достоверности и апробация результатов работы	18
Публикации	20
Личный вклад автора	20
ГЛАВА 1. Обзор литературы	21
1.1. Кардиоваскулярная форма автономной нейропатии. Общие сведения	21
1.2. Эпидемиология кардиоваскулярной формы автономной нейропатии у детей и подростков	22
1.3. Патогенез кардиоваскулярной формы автономной нейропатии	26
1.4. Предикторы кардиоваскулярной формы автономной нейропатии	29
1.5. Диагностика кардиоваскулярной формы автономной нейропатии	30
1.6. Клинические проявления и состояния, ассоциированные с кардиоваскулярной формой автономной нейропатии	40
1.7. Сердечно–сосудистая патология у пациентов с сахарным диабетом 1 типа 44	
1.8. Факторы риска сердечно сосудистых заболеваний у пациентов с сахарным диабетом	50
1.9. Сердечно–сосудистая заболеваемость и смертность у пациентов с кардиоваскулярной формой автономной нейропатии	55

1.10. Синдром внезапной смерти у молодых пациентов с сахарным диабетом 1 типа	59
1.11. Значение оптимизации гликемического контроля в отношении риска развития и прогрессирования микро– и макрососудистых осложнений сахарного диабета.....	64
1.12. Современные подходы к оптимизации гликемического контроля у детей и подростков с сахарным диабетом 1 типа.....	66
ГЛАВА 2. Материалы и методы исследования.....	71
2.1. Дизайн исследования	71
2.1. Характеристика обследованных	72
2.2. Объем проведенного обследования.....	73
2.3. Клинико–лабораторное обследование пациентов.....	73
2.4. Суточное мониторирование ЭКГ.....	74
2.5. Мониторирование артериального давления	76
2.6. Нагрузочное тестирование (Тест PWC170)	77
2.7. Автономные кардиоваскулярные тесты.....	79
2.8. Мониторирование глюкозы	80
2.9. Мониторирование двигательной активности	83
2.10. Статистический анализ	83
ГЛАВА 3. Клинико-диагностические маркеры кардиоваскулярной формы автономной нейропатии.....	87
3.1. Распространенность кардиоваскулярной формы автономной нейропатии и состояние автономной функции, особенности использованной методики	87
3.2. Состояние автономной функции в зависимости от длительности заболевания, уровня гликемического контроля и пубертата по сравнению со здоровыми сверстниками.	93
3.3. Клиническая характеристика пациентов. Значимые предикторы кардиоваскулярной формы автономной нейропатии.....	98

3.4. Связь показателей гликемического контроля с кардиоваскулярной формой автономной нейропатии	105
ГЛАВА 4. Значимые факторы сердечно-сосудистого риска, ассоциированные с кардиоваскулярной формой автономной нейропатии.....	110
4.1. Связь кардиоваскулярной формы автономной нейропатии с показателями артериального давления и ригидности магистральных артерий	110
4.2. Связь кардиоваскулярной формы автономной нейропатии с показателями липидного профиля.....	115
4.3. Влияние кардиоваскулярной формы автономной нейропатии на частоту сердечных сокращений, вариабельность ритма сердца и частоту бессимптомной депрессии сегмента ST при проведении нагрузочного тестирования.....	119
ГЛАВА 5. Влияние гликемии на длительность интервала QT. Аритмогенное действие гипогликемии.	127
5.1. Длительность интервала QT на фоне гипогликемии в условиях нормальной двигательной активности	127
5.2. Длительность интервала QT на фоне гипогликемии при проведении нагрузочного тестирования.....	129
5.3. Связь нарушений ритма с ночной гипогликемией и кардиоваскулярной формой автономной нейропатии	134
ГЛАВА 6. Методы снижения риска развития и прогрессирования автономных нарушений и кардиоваскулярной формы автономной нейропатии.....	141
6.1. Использование помповой инсулинотерапии и непрерывного мониторингирования глюкозы для снижения вариабельности гликемии, частоты и продолжительности эпизодов гипогликемии.....	141
6.2. Влияние регулярных физических нагрузок на физическую работоспособность, показатели автономной функции, риск кардиоваскулярной формы автономной нейропатии	148
6.3. Влияние проводимой инсулинотерапии на состояние автономной функции	

ГЛАВА 7. Обсуждение результатов.....	163
7.1. Распространенность кардиоваскулярной формы автономной нейропатии и степень выраженности автономных нарушений в зависимости от клинических показателей.....	163
7.2. Клинические значимые предикторы кардиоваскулярной формы автономной нейропатии	167
7.3. Распространённость и связь с кардиоваскулярной формой автономной нейропатии клинически значимых сердечно–сосудистых факторов риска	171
7.4. Влияние кардиоваскулярной формы автономной нейропатии на частоту бессимптомной депрессии сегмента ST и восстановление сердечного ритма..	174
7.5. Связь вариабельности гликемии и эпизодов гипогликемии с кардиоваскулярной формой автономной нейропатии	178
7.6. Аритмогенное действие гипогликемии и связь нарушений ритма с кардиоваскулярной формой автономной нейропатии	182
7.7. Влияние интенсификации инсулинотерапии, мониторингирования гликемии и модификации образа жизни на гликемический контроль и автономную функцию	185
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	191
ВЫВОДЫ	196
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	198
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	200
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	202

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

В последние годы отмечается значительный рост заболеваемости сахарным диабетом (СД) во всем мире. По данным Всемирной Федерации Диабета (IDF), в настоящее время насчитывается порядка 425 миллионов людей с СД, что более чем втрое больше по сравнению с 1990 годом, с прогнозируемым увеличением до 629 миллионов к 2045 году [1]. Из общего числа больных СД в мире, более одного миллиона человек – дети с СД 1 типа (СД1), заболеваемость которым неуклонно растет в этой популяции, увеличиваясь ежегодно примерно на 3% [2]. Основными причинами инвалидизации и смертности пациентов с СД1 являются микро– и макрососудистые осложнения.

Среди других осложнений СД, диабетическая автономная нейропатия (ДАН) является наименее исследованной и редко диагностируемой патологией, несмотря на свое значительное влияние на продолжительность и качество жизни. Автономная (вегетативная) нервная система регулирует деятельность кровеносных сосудов, желез внутренней и внешней секреции, а также деятельность всех внутренних органов. При ДАН может поражаться любой отдел или автономная нервная система в целом. В следствие высокой частоты неблагоприятных исходов, в том числе сердечно–сосудистой заболеваемости и смертности, среди всех форм ДАН, кардиоваскулярная форма автономной нейропатии (КАН) является наиболее значимой. У детей и подростков с СД1, несмотря на редкость клинических форм КАН, распространенность субклинической КАН составляет от 16 до 75% [3], что зависит от обследованной популяции, использованных методов и критериев диагностики. Это указывает на необходимость использования в алгоритме ранней диагностики КАН эффективных и валидизированных методик и критериев, а также определения факторов, ассоциированных с КАН.

У взрослых пациентов с СД 1 типа (СД1) наличие КАН тесно ассоциировано с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ). При этом, по данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), за последние 15 лет ССЗ остаются ведущей причиной заболеваемости и смертности во всем мире. В свою очередь, у пациентов с СД1 по сравнению с общей популяцией отмечается более высокий риск сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности, что является одной из причин значительного снижения продолжительности жизни пациентов с СД1. У пациентов с СД1 сердечно-сосудистые события возникают в среднем на 10–15 лет раньше, чем у сопоставимой группы контроля без СД, а скорректированный на возраст относительный риск сердечно-сосудистых заболеваний примерно в 10 раз выше, чем в общей популяции [4]. По данным Федерального регистра сахарного диабета на 31.12.2016, в Российской Федерации сердечно-сосудистые заболевания (хроническая сердечно-сосудистая недостаточность, нарушения мозгового кровообращения, инфаркт миокарда и острые сердечно-сосудистые нарушения) являются причиной смерти 47% пациентов с СД1, а продолжительность жизни пациентов с СД1 составляет 50,3 и 58,5 лет для мужчин и женщин соответственно, против 66,5 и 77 лет в общей популяции [5; 6].

Наличие КАН значительно ухудшает прогноз и течение основного заболевания. Так у пациентов с СД и КАН уровень смертности в течение 5 лет в пять раз выше по сравнению с пациентами без этого осложнения. В связи с тем, что КАН тесно ассоциирована с сердечно-сосудистой патологией, многими авторами КАН рассматривается как значимый фактор сердечно-сосудистого риска. Несмотря на это, точные патофизиологические механизмы, ответственные за связь между неблагоприятными сердечно-сосудистыми событиями и КАН, недостаточно ясны. При этом ранние признаки сердечно-сосудистой патологии и доклинические проявления КАН могут быть обнаружены уже в детском возрасте. Очевидно, помимо того, что формирование КАН и ССЗ имеет общие патогенетические механизмы, КАН является самостоятельным фактором риска сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности, внося свой вклад в её

формирование и приводя к нарушению сердечно–сосудистой регуляции. У детей и подростков с СД1 в доступной литературе описана связь КАН с общими факторами риска ССЗ, при этом имеются лишь отдельные публикации изучавшие функциональные изменения сердечно–сосудистой деятельности на фоне КАН.

Основным фактором риска формирования и прогрессирования микро– и макрососудистых осложнений СД а следовательно и ССЗ, является гипергликемия. Гликемия ассоциирована со степенью выраженности атеросклероза, функцией левого желудочка, толщиной комплекса интима–медиа [4]. Эпидемиологические данные указывают на взаимосвязь между гипергликемией и клиническими проявлениями ССЗ у пациентов с СД1. Так высокий уровень HbA1c связан с большей частотой событий при ишемической болезни сердца (ИБС) [7], смертностью в результате ИБС [8] и общей с сердечно–сосудистой смертностью [9]. Несмотря на то, что основным показателем гликемического контроля является уровень HbA1c, он не отражает суточных колебаний глюкозы в крови – вариабельности гликемии (ВГ). И в последнее время появились данные, указывающие на роль ВГ и гипогликемии в патогенезе ССЗ и хронических осложнений СД [10]. Даже при целевых уровнях HbA1c у пациентов с СД1 риск общей и сердечно–сосудистой смертности выше примерно в 2,38 и 2,92 раза по сравнению со здоровой популяцией [11]. Кроме того, имеются убедительные доказательства того, что ВГ, даже в популяции без СД, является независимым фактором риска сердечно–сосудистой патологии [12]. В свою очередь, у пациентов с СД ВГ является предиктором смертности от всех причин и от ССЗ, в частности [13], ВГ ассоциирована с маркерами оксидативного стресса, эндотелиального и сердечно–сосудистого повреждения и связана с эндотелиальной дисфункцией [14]. Развитие оксидативного стресса связывают с развитием осложнений СД [15]. Таким образом, очевидно, ВГ вносит свой вклад в формирование и прогрессирование ССЗ и макрососудистых осложнений СД1, в том числе КАН. В свою очередь, сформировавшаяся автономная дисфункция усугубляет контр–регуляцию и приводит к учащению эпизодов гипогликемии и повышению ВГ,

замыкая порочный круг. Тем не менее, лишь немногими исследованиями проанализирована связь ВГ и гипогликемии с автономными нарушениями, причем только у взрослых пациентов с СД1, что требует изучения данной патогенетической связи у детей и подростков.

Кроме того, гипогликемия и КАН вовлечены в развитие внезапной необъяснимой смерти у молодых людей с СД1 – «dead in bed syndrome» [16; 17]. Данный синдром был описан ещё в 1991 году у 22 молодых (от 12 до 43 лет), пациентов с СД1 [18] без диабетических осложнений и с того времени было описано более ста эпизодов внезапной смерти, отвечающих критериям «dead in bed syndrome». У пациентов с СД1 в возрасте до 50 лет частота внезапной смерти практически в 10 раз выше, и она является причиной более чем 20% смертей пациентов с СД1, по сравнению с 1–5% в общей, сопоставимой по возрасту, популяции [19; 20]. Вероятной причиной синдрома является возникновение тяжелых нарушений ритма в результате удлинения нарушения процессов желудочковой реполяризации во время гипогликемии на фоне КАН. Ранее нами было показано, что эпизоды гипогликемии сопровождаются нарушением процессов желудочковой реполяризации в виде удлинения интервала QT у детей и подростков с СД1 [21–23]. Недавними исследованиями показана связь гипогликемии с различными нарушениями ритма и удлинением интервала QT у взрослых пациентов с СД1 [24]. У детей и подростков к настоящему времени подобных исследований не проведено.

Одной из причин высокого риска сердечно–сосудистых заболеваний у пациентов с СД1 является ускоренное развитие атеросклеротического процесса, в том числе в детском возрасте [25]. Факторами, связанными с развитием атеросклероза, являются дислипидемия, АГ, эндотелиальная дисфункция и воспаление. По данным ряда проведенных исследований, у пациентов с СД1, как и в общей популяции, дислипидемия является фактором риска сердечно–сосудистой патологии. У детей и подростков с СД1, по сравнению со сверстниками без СД, регистрируются более высокие уровни липидов, которые в значительной степени

зависят от гликемического контроля [26]. Кроме того, дислипидемия, наряду с гипергликемией, также вовлечена в патогенез диабетической нейропатии посредством метаболических и воспалительных механизмов, которые вызывают нейродегенерацию [27]. Гипергликемия и дислипидемия также известны как провоспалительные триггеры нейродегенеративных процессов [28].

Одним из факторов, тесно связанных с атеросклерозом и эндотелиальной дисфункцией, является жесткость (ригидность) магистральных артерий. Повышенная жесткость магистральных артерий является ранним признаком и важнейшим фактором риска сердечно-сосудистой заболеваемости. КАН может вносить свой вклад в формирование повышенной жесткости магистральных артерий путем воздействия на автономную регуляцию сердечного и сосудистого тонуса и др. Увеличение жесткости предшествует повышению систолического артериального давления (АД) и пульсового АД. Распространенность повышенного АД у детей и подростков с СД1 в возрасте от 3 до 17 лет составляет 5,9%, с большей частотой у пациентов с неудовлетворительным гликемическим контролем [29]. При этом повышение систолического АД (САД) и пульсового АД играет важнейшую роль в развитии гипертрофии левого желудочка, сердечной недостаточности и атеросклеротического процесса. Систолическая артериальная гипертензия (АГ) является основным фактором риска ИБС [30], инсульта [31], общей [32] и сердечно-сосудистой смертности [33]. Поэтому оценка ригидности магистральных артерий также прогнозирует дальнейший сердечно-сосудистый риск у взрослых [34]. Несмотря на это, проблема эластичности магистральных артерий у детей и подростков недостаточно изучена, а связь жесткости магистральных артерий с КАН установлена только во взрослой популяции [35].

Вследствие отсутствия способов медикаментозного патогенетического лечения, направленного на причины, лежащие в основе повреждений нерва, ключевым компонентом тактики ведения детей и подростков с СД1 является ранняя диагностика и адекватная терапия СД, что в значительной степени снижает риски развития и прогрессирования КАН и определяет продолжительность и

качество жизни. Профилактика КАН направлена на достижение и поддержание удовлетворительного гликемического контроля и модификацию образа жизни. При этом наиболее значимые доказательства возможности профилактики КАН были получены у взрослых пациентов с СД1. Так, в исследованиях DCCT (Diabetes Control and Complications Trial) и EDIC (Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications) в группах интенсивного контроля снижение риска развития КАН составило 45% и 31%, соответственно, что указывает на необходимость поддержания хорошего гликемического контроля при лечении СД1 [36]. В исследовании DPP (Diabetes Prevention Program) показано улучшение автономной функции в результате увеличения двигательной активности и физических нагрузок [37]. Одним из методов повышения эффективности гликемического контроля является использование постоянной подкожной инфузии инсулина (ППИИ) и непрерывное мониторирование глюкозы (НМГ), которые обеспечивают лучший гликемический контроль по сравнению с режимом множественных инъекций инсулина (МИИ) и снижение частоты и продолжительности гипогликемий у детей и подростков с СД1. Улучшение гликемического контроля и снижение частоты гипогликемии может быть ассоциировано с нормализацией автономного тонуса и снижением проявлений КАН, однако указывающих на это данных у детей и подростков с СД1 недостаточно.

Степень разработанности темы исследования

По данным опубликованных исследований, распространенность доклинической КАН у детей и подростков с СД1 варьирует в широком диапазоне. Значительные различия в распространенности КАН указывают на сохраняющиеся противоречия в методиках диагностики (используемых диагностических тестах и критериях диагностики) автономных нарушений и различиями в обследуемых популяциях. Поэтому для своевременной, ранней диагностики КАН необходимо

использование эффективных и валидизированных методик и критериев диагностики, а также определения факторов, ассоциированных с КАН.

Проведенными исследованиями установлена связь КАН с высоким уровнем сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности у взрослых пациентов с СД. При этом у детей и подростков с СД1 в доступной литературе описана связь КАН с общими факторами риска ССЗ, и имеются лишь отдельные публикации изучавшие функциональные изменения сердечно-сосудистой деятельности на фоне КАН.

К настоящему времени накоплено достаточно данных указывающих важную роль ВГ и гипогликемии в развитии и прогрессировании осложнений СД и сердечно-сосудистой патологии, однако, лишь немногими исследованиями проанализирована связь ВГ и гипогликемии с автономными нарушениями только у взрослых пациентов с СД1, что требует изучения данной патогенетической связи у детей и подростков.

В настоящее время имеются указания на то, что гипогликемия и КАН, вовлечены в развитие внезапной необъяснимой смерти у молодых пациентов с СД1 – «dead in bed syndrome». При этом в доступной литературе имеются лишь сведения, указывающие на аритмогенный потенциал гипогликемии у взрослых пациентов с СД. Учитывая преобладание указанного синдрома в основном среди молодых пациентов с СД1 и отсутствие сведений об аритмогенном потенциале гипогликемии в этой популяции, необходимо изучение связи гипогликемии и КАН с нарушениями ритма и изменениями на ЭКГ у детей и подростков с СД1 для установления их потенциала в развитии синдрома внезапной смерти.

Как показывают проведенные к настоящему времени исследования у взрослых пациентов с СД, эффективными методами профилактики КАН и нормализации автономного тонуса являются увеличение двигательной активности и физических нагрузок, улучшение гликемического контроля и снижение частоты гипогликемии, однако указывающих на это данных в Российской популяции у детей и подростков с СД1 не описано.

Цель исследования

Разработать персонализированный подход к ранней диагностике, лечению и профилактике кардиоваскулярной автономной нейропатии у детей с сахарным диабетом 1 типа.

Задачи исследования

1. Оценить распространенность доклинической стадий кардиоваскулярной автономной нейропатии путем комплексной оценки показателей вариабельности ритма сердца, длительности желудочковой реполяризации и кардиоваскулярного тестирования.
2. Проанализировать показатели автономной функции и частоту кардиоваскулярной автономной нейропатии в зависимости от длительности СД1, уровня гликемического контроля, и стадии полового развития.
3. Установить клинические показатели и сердечно-сосудистые факторы риска, которые могут рассматриваться как независимые предикторы кардиоваскулярной автономной нейропатии.
4. Определить влияние клинических и сердечно-сосудистых показателей на риск кардиоваскулярной автономной нейропатии.
5. Оценить диагностическую значимость нагрузочного тестирования для выявления факторов сердечно-сосудистого риска у детей с диабетической кардиоваскулярной автономной нейропатией.
6. Проанализировать показатели гликемического контроля (вариабельность гликемии, частота и продолжительность эпизодов гипогликемии), регистрируемые при длительном мониторингировании глюкозы в зависимости от наличия кардиоваскулярной автономной нейропатии.
7. Оценить частоту нарушений ритма и изменение показателей ЭКГ во время эпизодов гипогликемии, зарегистрированных при длительном параллельном

мониторировании ЭКГ и глюкозы и определить влияние кардиоваскулярной автономной нейропатии на риск возникновения нарушений ритма.

8. Изучить возможности непрерывного мониторинга глюкозы и помповой инсулинотерапии в отношении снижения показателей вариабельности гликемии, частоты и продолжительности эпизодов гипогликемии.
9. Изучить изменение уровня гликированного гемоглобина, показателей автономной функции и частоты кардиоваскулярной автономной нейропатии после инициации помповой инсулинотерапии относительно исходного уровня.
10. Проанализировать влияние регулярных физических нагрузок, на физическую работоспособность, показатели автономной функции и частоту кардиоваскулярной автономной нейропатии.

Научная новизна

У детей и подростков с сахарным диабетом 1 типа на большой выборке комплексно изучена распространенность, структура, клинко–диагностические особенности и факторы риска доклинической КАН. Установлены независимые предикторы КАН и предложен доступный метод прогнозирования КАН на основании ряда клинических показателей (пол, возраст, метод инсулинотерапии, уровень HbA1c, наличие осложнений СД).

Проанализирован ряд показателей сердечно–сосудистой деятельности и распространённость основных клинически значимых сердечно–сосудистых факторов риска и влияние КАН на них. Установлено, что КАН ассоциирована со значительно большей частотой сердечно–сосудистых факторов риска и более выраженными сердечно–сосудистыми изменениями. Впервые описана ассоциация КАН с увеличением ригидности магистральных артерий, а также связь КАН с бессимптомной депрессией сегмента ST, не нормальным восстановлением ЧСС на фоне проведения нагрузочного тестирования.

Впервые в России произведено изучение ВГ, при длительном мониторингировании глюкозы у детей и подростков с СД1, и установлена негативная взаимосвязь различных показателей ВГ (MAGE, SD), а также частоты и продолжительности гипогликемии с показателями автономной функции и КАН.

Впервые в мире, при длительном мониторингировании ЭКГ и гликемии, показано, что даже у детей и подростков с СД1 эпизоды ночной гипогликемии обладают проаритмогенным действием, приводя к учащению эктопических ритмов, и изменениям на ЭКГ. Показано, что наличие КАН способствует формированию нарушений ритма на фоне эпизодов гипогликемии, что может указывает на роль КАН и гипогликемии в развитии синдрома внезапной смерти у молодых пациентов с СД1.

Изучена проблема физических нагрузок у детей и подростков с СД1, оценено влияние физических нагрузок на показатели гликемии при длительном мониторингировании глюкозы, исследован уровень физической работоспособности. Установлено, что регулярные физические нагрузки ассоциированы с лучшими показателями автономной функции и меньшим риском КАН.

Впервые в России на большой выборке проанализированы различные показатели гликемического контроля, полученные при длительном мониторингировании глюкозы в зависимости от метода инсулинотерапии и контроля гликемии. Показано, что использование ППИИ и НМГ способствует меньшей ВГ, меньшей частоте и продолжительности эпизодов гипогликемии.

Впервые в России исследовано влияние метода проводимой инсулинотерапии на показатели автономной функции. Установлено, что оптимизация инсулинотерапии, путем перевода на ППИИ сопровождается улучшением показателей автономной функции и снижением распространенности КАН.

Таким образом, нашим исследованием приводится научное обоснование возможных причин высокой сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности у

пациентов с СД1 и КАН во взрослом возрасте, а также методов снижения факторов риска и профилактики автономной дисфункции.

Теоретическая и практическая значимость работы

Описана распространенность, а также предложены критерии и методы диагностики доклинической стадии КАН у детей и подростков с СД1, установлены факторы метаболического контроля и другие клинические факторы риска, связанные с наличием КАН, что будет способствовать оптимизации диагностики автономных нарушений и раннему выявлению КАН, а также определению тактики дальнейшего наблюдения и лечения.

Определены клинически значимые факторы риска сердечно–сосудистой патологии у детей и подростков с СД1, которые связаны с КАН и указывают на потенциальную роль КАН в развитии сердечно–сосудистой патологии, что позволит осуществлять раннюю диагностику и профилактику ССЗ и будет способствовать дальнейшим исследованиям в этом направлении для разработки методов снижения риска развития и прогрессирования хронических осложнений СД и ССЗ.

Установленная связь КАН с гипогликемией и ВГ позволяет теоретически обосновать значение данных факторов в развитии и прогрессировании хронических осложнений СД1, а также влияние КАН на показатели гликемического контроля.

Установлена связь кардиоваскулярной нейропатии и гипогликемии с развитием нарушений ритма сердца, что указывает на роль КАН и гипогликемии в патогенезе синдрома внезапной смерти у молодых пациентов с СД1.

Предложены методы оптимизации инсулинотерапии, контроля гликемии и модификации образа жизни у детей и подростков с СД1 которые позволяют улучшить показатели гликемического контроля, снизить риск КАН, уменьшить проявления автономных нарушений, что будет способствовать снижению риска

развития и прогрессирования хронических осложнений СД и ССЗ у пациентов во взрослом возрасте.

Методология и методы исследования

Работа выполнена в Институте детской эндокринологии ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России. В исследование было включено 353 пациента с СД1 (198 мальчиков и 155 девочек) в возрасте от 6 до 18 лет. Средний возраст составил 12,5 (4,1) лет, длительность СД 4,9 (3,6) лет, уровень HbA1c 9,3 (2,2) %. Группу контроля составили 42 здоровых сверстника в возрасте 13,7 (3,3) лет. Методы включали в себя проведение НМГ, холтеровского мониторирования ЭКГ, суточного мониторирования АД, кардиоваскулярного тестирования, оценка показателей ВРС в частотном и временном диапазонах, определение длительности интервала QT, пробы с физической нагрузкой PWC170 на фоне непрерывной регистрации ЭКГ и гликемии. Подробнее методология и методы представлены в главе 2.

Положения, выносимые на защиту

1. Доклиническая КАН является распространенным хроническим осложнением у детей и подростков с СД1.
2. Автономные нарушения и частота КАН увеличиваются со стажем заболевания, уровнем HbA1c и после начала пубертата и могут быть диагностированы уже при длительности СД1 <5 лет, HbA1c и до начала полового созревания.
3. Независимыми предикторами, повышающими шансы КАН, являются: большая длительность СД1 и уровень HbA1c, женский пол, наличие диабетической полинейро- и ретинопатии, микроальбуминурии, инсулинотерапия методом множественных инъекций.

4. КАН ассоциирована с факторами сердечно–сосудистого риска: повышением показателей АД, АГ, повышением показателей липидного профиля, дислипидемией, повышенной ригидностью магистральных артерий.
5. У пациентов с КАН на фоне проведения нагрузочного тестирования регистрируются значимые изменения на ЭКГ, бессимптомная депрессия сегмента ST и не нормальное восстановление ЧСС.
6. Повышение ВГ, частота и продолжительность эпизодов гипогликемии, регистрируемые при длительном мониторинговании, связаны с автономной дисфункцией и КАН
7. Эпизоды гипогликемии сопровождаются развитием нарушений ритма сердца, удлинением интервала QT, проявлениями автономной дисфункции и снижением амплитуды ST сегмента и зубца Т. Наличие КАН является независимым фактором риска развития нарушений ритма на фоне гипогликемии.
8. Регулярные физические нагрузки связаны с более высокими показателями физической работоспособности, повышению показателей автономной функции и снижению частоты КАН.
9. Применение ППИИ и НМГ сопровождается снижением частоты и продолжительности эпизодов гипогликемии, снижению ВГ по сравнению с МИИ и традиционным самоконтролем глюкозы.
10. Перевод на ППИИ позволяет улучшить гликемический контроль, определяемых по уровню HbA1c, снизить риск КАН и уменьшить проявления автономных нарушений.

Степень достоверности и апробация результатов работы

Достоверность научных положений, практических выводов и рекомендаций в диссертации обеспечивается всесторонним подходом к изучению данной проблемы. Выполнен анализ результатов фундаментальных и прикладных научно–

исследовательских работ зарубежных ученых по изучению кардиоваскулярной формы автономной нейропатии в детском возрасте. Результаты исследования согласуются с опубликованными данными по теме исследования, а также содержат новые данные. Основные положения диссертации были доложены и обсуждены 16 мая 2016 года на заседании ученого совета ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Министерства здравоохранения РФ и 19 ноября 2018 года на расширенной межотделенческой научной конференции ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России. Основные результаты работы доложены на Всероссийских и международных конференциях и конгрессах:

- 34th Annual Meeting of the International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes (Дурбан, Южная Африка, 2008)
- 37th Annual Meeting International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes (Майями Бич, США, 2011)
- 14th Congress ISHNE & 12th Congress ROHMINE (Москва, 2011)
- 48th Annual Meeting of the European Association for Diabetes (Берлин, Германия, 2012)
- World Diabetes Congress (Мельбурн, Австралия, 2013)
- 7th International Conference on Advanced Technologies & Treatments for Diabetes (Вена, Австрия, 2014)
- 52nd EASD Annual Meeting (Мюнхен, Германия, 2016)
- 10th International Conference on Advanced Technologies & Treatments for Diabetes (ATTD 2017) (Париж, Франция, 2017)
- 11-й Конгресс Российского Общества Холтеровского Мониторирования и Неинвазивной Электрофизиологии (Великий Новгород, 2010)
- VI Всероссийский конгресс эндокринологов с международным участием «Современные технологии в эндокринологии» (Москва, 2012)
- XIX Российский национальный конгресс «Человек и лекарство» (Москва, 2012)
- VI Всероссийский диабетологический конгресс "Сахарный диабет в XXI веке – время объединения усилий" (Москва, 2013)

- VII Всероссийский диабетологический конгресс (Москва, 2015)
- XII Российская научно-практическая конференция детских эндокринологов с международным участием «Персонализированная эндокринологическая помощь в педиатрии» (Санкт-Петербург, 2016)
- II Всероссийская конференция с международным участием. Сахарный диабет: микро– и макрососудистые осложнения (Москва, 2017)
- III Всероссийский эндокринологический конгресс с международным участием «Инновационные технологии в эндокринологии» (Москва, 2017)
- XII Российская научно-практическая конференция детских эндокринологов «Персонализированная эндокринологическая помощь в педиатрии» (Москва, 2017)
- VIII Всероссийский диабетологический конгресс с международным участием «Сахарный диабет – пандемия XXI века». (Москва, 2018).

Публикации

По теме диссертации опубликовано 25 печатных работ, из них 13 статей в журналах, включенных в перечень российских рецензируемых научных журналов и изданий для опубликования основных научных результатов диссертаций.

Личный вклад автора

Автором самостоятельно выполнялись все диагностические и терапевтические процедуры исследования включая: установку, проведение, анализ и интерпретацию данных НМГ, суточного мониторинга ЭКГ и АД, проведение, анализ и интерпретацию данных кардиоваскулярного тестирования, пробы с физической нагрузкой PWC170. Автором осуществлялась выгрузка, ведение базы данных, анализ и статистическая обработка данных исследования.

ГЛАВА 1. Обзор литературы

1.1. Кардиоваскулярная форма автономной нейропатии. Общие сведения

Диабетическая автономная нейропатия, несмотря на свое значительное влияние на продолжительность и качество жизни [38], является наименее изученным и редко диагностируемым осложнением сахарного диабета (СД). Автономная (вегетативная) нервная система регулирует деятельность кровеносных сосудов, желез внутренней и внешней секреции, а также деятельность всех внутренних органов. ДАН манифестирует с клинических или субклинических признаков дисфункции одного или нескольких органов и систем (сердечно-сосудистой, желудочно-кишечной, моче-половой и др.) [39]. Клинические проявления ДАН обычно появляются при большой длительности СД, в то время как субклинические признаки ДАН могут появиться значительно раньше: через год после манифестации СД2 и через 2 года после манифестации СД1 [40]. КАН, среди всех форм автономной нейропатии, является наиболее значимой и достаточно изученной, по причине высокой частоты неблагоприятных исходов, в том числе сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности.

КАН развивается как следствие поражения автономных нервных волокон, иннервирующих сердце и кровеносные сосуды, что клинически выражается в нарушении регуляции сердечной деятельности и сосудистой динамики. Ранними признаками КАН являются снижение вариабельности ритма сердца (ВРС) и удлинение интервала QT, в результате автономной дисфункции, что в свою очередь также является фактором риска развития жизнеугрожающих нарушений ритма и внезапной смерти.

1.2. Эпидемиология кардиоваскулярной формы автономной нейропатии у детей и подростков

Распространенность КАН значительно варьирует в зависимости от использованных методов и критериев диагностики, а также места проведения исследования: амбулаторно, в клинике или в специализированном центре. Дополнительными факторами, вносящими свой вклад в распространенность КАН, являются возраст, пол, длительность диабета, гликемический контроль, тип СД и другие.

По данным проведенных к настоящему времени исследований распространенность КАН составляет от 7,7% [41] у пациентов с впервые выявленным СД1, до 90% у потенциальных кандидатов на трансплантацию поджелудочной железы [42]. У детей, подростков и молодых людей с СД1 распространенность КАН, в зависимости от обследуемой популяции, конкретного метода и критериев диагностики, составляет от 16 до 75% при использовании для диагностики кардиоваскулярных тестов (проба Вальсальвы, ортостатическая проба, проба с глубоким дыханием, показатели ВРС в частотном диапазоне, барорефлекторная чувствительность) и от 8 до 61% при использовании для диагностики пупиллометрии [3] (**Таблица 1.1**).

По данным отечественных авторов распространенность КАН в Российской популяции детей и подростков с СД1 также значительно варьирует, составляя от 28,9 до 67%. В исследовании [43], где КАН диагностировалась на основании результатов четырех кардиоваскулярных тестов и показателей ВРС в частотном диапазоне на коротком временном интервале, распространенность КАН составила 24,8% для ранней и 31,7% для подтвержденной стадий КАН при медиане длительности СД1 5 лет. В исследовании [44] КАН выявлена у 67% детей и подростков с СД1 в возрасте $13 \pm 2,5$ лет, при этом КАН диагностировалась на основании результатов кардиоинтервалографии и показателей ВРС при суточном мониторингировании ЭКГ. Точная методика и критерии диагностики в публикации не

были представлены, что не позволяет оценить влияние методики на распространенность КАН. Отчасти, результаты могут быть связаны значительной декомпенсацией углеводного обмена, так как уровень HbA1c у пациентов с КАН составил 11,5%. В исследовании [45] у детей и подростков в возрасте от 11 до 17 лет, распространенность КАН составила 28,9%. КАН в этой работе диагностировалась с использованием модифицированной методики, основанной на проведении кардиоинтервалографии с последующим анализом ВРС по стандартным показателям. По данным [46], где КАН диагностировалась также с использованием модифицированной методики, основанной на проведении кардиоинтервалографии, распространенность КАН у 100 детей и подростков в возрасте от 8 до 15 лет составила 41% и в значительной степени зависела от компенсации углеводного обмена. В исследовании [47] частота КАН, диагностированная на основании кардиоинтервалографии и пробы Вальсальвы, составила 26,9%.

Тем не менее, даже столь высока распространенность КАН может недооцениваться, так в одном популяционном исследовании с использованием валидизированных неинвазивных тестов признаки кардиоваскулярной автономной дисфункции были выявлены у 47 из 110 детей и подростков с СД1 [48].

Таблица 1.1 – Клиническая характеристика пациентов и распространенность доклинической КАН у детей и подростков с СД1 по данным различных исследований (адаптировано из [3]). Данные представлены в виде среднего значения \pm SD, медианы [25;75 перцентиль] или диапазона (минимум–максимум)

Страна	n	Возраст (годы)	HbA1c (%)	Длительность СД (годы)	Отклонения показателей автономной функции (%)						Отклонения минимум одного теста (%)
					К выдох/вдох	К 30:15	ВРС	К Вальсальвы	Орто проба	Другие тесты	
Новая Зеландия	38	12,0 \pm 3,3	–	5,0 \pm 3,7	18	16	13	11	–	Средняя ЧСС во время глубокого дыхания: 29	55
Великобритания	75	16–19	–	0,5–17	19	–	–	–	–	–	19
Австралия	181	15,0 \pm 1,9	7,8 (6,9–8,9)	7,5 (5,0–10,3)	8	9	–	7	6	–	28
США	248	11,6 \pm 2,6	–	4,0 \pm 3,2	21	11	–	–	–	–	29
Австралия	142	10,4–19,8	7,9 (4,7–11,0)	0,7–18,3	9	8	–	9	9	–	31
Австралия	150	14,5 (12,7–16,1)	–	6,5 (3,8–9,5)	8	17	–	7	1	–	30
Италия	110	14,9 \pm 7,1	9,1 \pm 4,7	6,1 \pm 4,0	7	26	–	22	4	Проба с изометрической нагрузкой: 3	43
Австралия	102	14,5 (12,6–16,0)	7,8 (7,2–8,8)	6,8 (4,0–9,8)	7	9	–	4	8	–	21
Великобритания	129	3,7–16,8	6,8–17,9	0,1–13,4	2	2	6	3	–	–	16
Бельгия	75	12,1 \pm 6	7,9 \pm 1,2	4,6 \pm 3,6	–	–	36	–	–	–	36
Австралия	878	14,6 (14,1–16,6)	8,5 (7,8–9,2)	7,9 (6,2–10,3)	6	12	–	–	3	–	18
Турция	47	12 \pm 4	9,0 \pm 1,9	4,2 \pm 3,2	–	–	38	–	–	–	38

Страна	n	Возраст (годы)	HbA1c (%)	Длительность СД (годы)	Отклонения показателей автономной функции (%)						Отклоне ния миниму м одного теста (%)
					К выдох/вдо х	К 30:15	ВРС	К Вальсальвы	Орто проба	Другие тесты	
Германия	20	14±2,3	8,2±1,7	7,1±2,5	—	—	40	—	—	БРЧ: 30	75
Германия	15 0	13,9±2,8	7,8 ±1,4	5,8±4,1	—	—	—	—	—	БРЧ: 74	74
Австралия	13 7	14,7 (13,0– 16,8)	8,3 (7,5– 9,4)	6,3 (4,0–9,6)	6	8	—	7	7	—	23
объединенная распространенность % [95% ДИ]					8,7[7,6 –10]	11,5[10,2 –13]	21,4[17– 26,4]	8,3[6,7– 10,2]	4,4[3,4– 5,4]		28 [26,2– 30]

1.3. Патогенез кардиоваскулярной формы автономной нейропатии

В настоящее время сохраняются противоречия относительно патогенеза сосудистых осложнений СД вообще и ДАН в частности. Традиционно, в качестве основного механизма, приводящего к повреждению нервов у пациентов с СД, рассматривается оксидативный стресс [49]. Запускаясь, вероятней всего, посредством сосудистых нарушений и связанной с этим микроангиопатией, оксидативный стресс является ключевым патогенетическим механизмом в повреждении нервов, как у людей, так и в экспериментальных моделях [49; 50]. Проявлениями оксидативного стресса в периферических нервах на животных моделях СД1 и СД2 является повышенная продукция активных форм кислорода, перекисное окисление липидов, нитрозилирование (присоединение окиси азота) белков и сниженный уровень восстановленной формы глутатиона и аскорбиновой кислоты. При этом введение антиоксидантов, таких как альфа-липоевая, гамма-линолевая кислота, ингибиторов альдозоредуктазы предотвращает появление основных признаков нейропатии у животных с стрептозоцин-индуцированным диабетом [49; 51]. Несмотря на активацию нейронами антиоксидантных механизмов, нарушение энергетических процессов, проявляющиеся в виде снижения энергетических субстратов, нарушения аксонального транспорта белков, а также функциональная недостаточность ионных каналов приводит к нейродегенеративным изменениям [49; 51; 52].

К другим, хорошо описанным патогенетическим механизмам ДАН относят избыточную продукцию полиолов, в первую очередь сорбитола, при участии фермента альдозоредуктазы, что приводит к подавлению синтеза важнейшего компонента миелина – миоинозитола и снижению активности Na^+, K^+ -АТФазы, микроангиопатию и гипоксию затрагивающие периферический нервы, ганглии или спинной мозг, дефицит ростовых факторов и гликозилирование структурных белков нейронов [53]. Кроме того, определенную роль в патогенезе ДАН могут играть иммунные механизмы [54].

Также за последнее время появились данные о новых патогенетических механизмах ДАН. Несколькими экспериментальными исследованиями изучена прямая сигнальная роль инсулина на нейроны и аксоны. Показано, что локальное введение низких доз инсулина у животных с СД рядом с нервом восстанавливает скорость моторного проведения по нервам на той же стороне, не оказывая при этом гипогликемического эффекта. При этом введение инсулина не оказывает влияние на скорость проведения импульса в других областях [55]. Кроме того, малые дозы инсулина, введенные интратекально, восстанавливают моторное и сенсорное нервное проведение, атрофированные миелинизированные аксоны и иннервацию кожи [56]. Аналогичные дозы, введенные подкожно, не оказывают влияния на нейропатию. Инсулин, введенный интратекально, захватывается сенсорными нейронами, связываясь с их поверхностными рецепторами и запуская синтез внутриклеточных молекул, которые способствуют росту и выживанию [57]. Рецепторы к инсулину обнаружены на митохондриях, и он может восстанавливать неадекватную деполяризацию при СД [58]. Замедление проведения нервного импульса и аксональная атрофия, к которым приводит интратекальный дефицит инсулина, могут быть искусственно симитированы интратекальным введением антител к инсулину [59]. Это предполагает, независимое от гликемического действия, трофическое действие инсулина на периферические нейроны.

Независимым действием на периферические нервы может обладать С-пептид [60]. Дефицит С-пептида может объяснить ряд изменений наблюдаемых при СД1, которые отсутствуют при СД2, несмотря на одинаковый гликемический контроль.

Еще одним патогенетическим звеном ДАН является связывание конечных продуктов гликирования с нейрональными и глиальными рецепторами (RAGE), которое приводит к неадекватной активации вторичных клеточных мессенджеров (например транскрипционный фактор NF- κ B) [61]. RAGE и мРНК интенсивно активируются в периферических нервах и ганглиях при СД, в то время как у животные с недостатком RAGE нейропатия не развивается [62].

Активация Поли(АДФ-рибоза)-полимеразы (PARP) в микрососудах и нейронах также может принимать участие в патогенезе ДАН. PARP участвует в репарации повреждений ДНК и ремоделировании хроматина за счет поли-АДФ-рибозилирования гистонов и активируется пероксинитритом – свободным радикалом, образуемым в результате реакции оксида азота с супероксидом. Избыточная активация PARP истощает запасы энергии в клетке, что приводит к её апоптозу. Считается, что PARP вносит свой вклад в развитие микроангиопатии и он экспрессируется в нейронах при СД [63].

Кроме того, в последнее время значительное внимание в патогенезе развития хронических осложнений СД уделяется нестабильности гликемии, которая отражает амплитуду колебаний уровня глюкозы в крови и включает в себя эпизоды высоких и низких значений глюкозы, что в условиях высокой ВГ подразумевает наличие частых эпизодов гипо- и/или гипергликемии. В последнее время появляется все больше данных в пользу наличия связи ВГ с микро- и макрососудистыми осложнениями СД. Так в частности в исследовании DCCT уровень HbA1c в сочетании с длительностью СД объяснял только 11% вариации риска диабетической ретинопатии, что может указывать на наличие дополнительных, помимо HbA1c, факторов объясняющих оставшиеся 89% вариации риска [64]. Несмотря на то, что без сомнений высокий средний уровень гликемии (HbA1c) значительно повышает риск осложнений СД, очевидно, что ВГ также играет свою патогенетическую роль в их развитии. У пациентов с СД1 ВГ (определяемая по SD гликемии) является предиктором диабетической нейропатии и нечувствительности к гипогликемии (hypoglycemic unawareness), что может указывать на особую предрасположенность нервной системы к воздействию колебаний гликемии [65]. Так как понятие вариабельности включает в себя эпизоды повышения и снижения гликемии, значительная ВГ подразумевает эпизоды гипогликемии. При этом гипогликемия у пациентов с СД связана с развитием как микро- так и макрососудистых осложнений [66; 67], повышенным риском смертности [68]. К настоящему времени имеются убедительные данные

указывающие на связь КАН с ВГ, особенно в гипогликемическом диапазоне у взрослых пациентов с СД [10]. Ключевым фактором, связывающим ВГ с развитием хронических осложнений СД является оксидативный стресс, в частности избыточная продукция супероксида на митохондриальном уровне [69].

1.4. Предикторы кардиоваскулярной формы автономной нейропатии

Как в случае с другими микрососудистыми осложнениями СД1, основным фактором риска КАН является хроническая гипергликемия, определяемая большей длительностью заболевания и высоким уровнем гликированного гемоглобина.

У детей и подростков уровень HbA1c связан с изменением максимальной скорости сужения зрачка [70], отрицательно коррелирует с диаметром зрачка в покое ($r = -0,24$, $p = 0,004$) [70], показателями ВРС у детей ≥ 11 лет ($r = 0,45$, $p < 0,01$) [71], показателями пробы с глубоким дыханием ($r = -0,27$, $p < 0,05$) [46], ортостатической пробы [46]. Продолжительность СД1 также отрицательно связана с диаметром зрачка в покое ($r = -0,22$, $p = 0,025$) [70], барорефлекторной чувствительностью ($r = -0,19$, $p = 0,027$) [72].

Следует отметить, что в ряде исследований, даже при использовании одномерного или многомерного анализа, не было обнаружено никакой ассоциации КАН с гликемическим контролем и длительностью СД1, что может указывать на роль факторов, отличных от хронической гипергликемии, в формировании КАН.

Другими описанными предикторами КАН, являются: больший возраст [73], мужской пол [73], большая продолжительность СД1 до [74] и после [75] пубертата, диастолическое АД (ДАД) более 90-й процентиля [76], более высокие показатели САД и ДАД [73], более высокий уровень общего холестерина (ОХС) [75] и триглицеридов (ТГ) [73], большая окружность талии [73], наличие других микрососудистых осложнений [43].

1.5. Диагностика кардиоваскулярной формы автономной нейропатии

Для диагностики КАН разработаны стандартизованные тесты, которые, в основном, основываются на оценке ВРС, т.е. изменения длительности сердечного цикла от сокращения к сокращению. ВРС отражает баланс между симпатическими и парасимпатическими влияниями на сердце, который нарушается при КАН. Оценка автономной функции проводится на основании данных о длительности R–R интервалов, полученных при записи электрокардиограммы (ЭКГ). Также для диагностики КАН предложены другие, менее распространенные и технически сложные методики.

Кардиоваскулярные тесты. Еще в 70–х годах прошлого века Ewing с соавт. [77] предложил для диагностики КАН пять простых, неинвазивных кардиоваскулярных тестов: проба Вальсальвы, проба 30:15, проба с глубоким дыханием, ортостатическая проба, проба с изометрической нагрузкой. В дальнейшем эти тесты, полностью, частично или в комбинации с другими методами, были успешно использованы многими исследователями для диагностики КАН у детей, подростков и молодых пациентов с СД1.

Результаты этих тестов являются специфическим маркером КАН только в случае если исключена органическая патология, а также учтены другие факторы, потенциально влияющие на результаты тестирования: сопутствующие заболевания, использование препаратов (антидепрессанты, антигистаминные препараты, диуретики, аспирин и другие), занятия спортом, курение, употребление кофеина и возраст. Эти факторы могут в различной степени влиять на автономную нервную систему [78].

Проба с глубоким дыханием. Изменение ЧСС во время глубокого дыхания в основном отражает парасимпатическую активность, хотя симпатическая нервная система также может оказывать влияние на результаты этой пробы [79]. Фармакологическая блокада блуждающего нерва атропином устраняет синусовую

аритмию, в то время как симпатическая блокада пропранололом оказывает лишь незначительное влияние на ней [79].

При проведении пробы с глубоким дыханием на фоне непрерывной регистрации ЭКГ пациент лежит спокойно и глубоко дышит с частотой шесть раз в минуту. При этом оцениваются самые длинные и самые короткие сердечные циклы (интервалы RR). За многие годы было предложено несколько способов оценки ВРС во время этой пробы: коэффициент Е/І (выдох/вдох), стандартное отклонение, коэффициент вариации, среднее значение за цикл, максимум–минимум, спектральный анализ ВРС [80]. Наиболее часто используется коэффициент выдох/вдох – соотношение самых длинных RR интервалов во время выдоха к самым коротким RR интервалам во время вдоха (**Таблица 1.2**).

Проба 30:15 (ортостатическая реакция ЧСС). При этой пробе оценивается ответ сердечно–сосудистой системы при смене положения тела из горизонтального в вертикальное. Значительное снижение активности парасимпатической нервной системы играет основную роль в регуляции ЧСС при смене положения тела из горизонтального в вертикальное, что приводит к быстрому учащению ЧСС [81]. Активация симпатического отдела автономной нервной системы, в ответ на изменение АД при смене положения тела, происходит посредством барорецепторного рефлекса [82]. Реакция ЧСС практически полностью блокируется введением атропина [81], что свидетельствует о большем вкладе парасимпатического отдела автономной нервной системы в регуляцию ЧСС при этой пробе. В ответ на смену положения тела у здоровых людей отмечается быстрое учащение ритма сердца, которое достигает своего максимума примерно на 15 удар после подъема. После этого отмечается урежение ритма сердца, который достигает своего минимума примерно на 30 удар после подъема. У пациентов с СД и автономной дисфункцией отмечается лишь учащение ЧСС. При проведении этой пробы на фоне непрерывной записи ЭКГ пациент сначала лежит, а затем быстро встает в полный рост. Регистрация ЭКГ необходима для определения коэффициента 30:15, рассчитываемого как соотношение между самым длинным

интервалом RR, примерно на 30 ударе, к самому короткому интервалу RR, примерно на 15 ударе. Учитывая, что минимальный и максимальный интервал RR не всегда приходится на 15 и 30 удар, рекомендуется рассчитывать коэффициент 30:15 как соотношение между самым длинным интервалом RR, на 20–40 ударе, к самому короткому интервалу RR, примерно на 5–25 ударе [41].

Проба Вальсальвы. У здоровых людей в ответ на эту пробу отмечается тахикардия и периферическая вазоконстрикция во время форсированного выдоха с последующим подъемом давления и брадикардией после форсированного выдоха. Реакция сердечно-сосудистой системы на пробу Вальсальвы опосредуется через симпатическую и парасимпатическую нервную систему [83]. У пациентов с СД и КАН, в результате дисфункции этих отделов автономной нервной системы, отмечается менее выраженная реакция ЧСС и более выраженное снижение АД во время форсированного выдоха, а также медленное восстановление ЧСС после него. При проведении пробы Вальсальвы, на фоне непрерывной регистрации ЭКГ, пациент находящийся в положении лежа делает форсированный выдох при заданном сопротивлении 40 мм.рт.ст. в течение 15 секунд. При этом происходит резкое повышение внутрибрюшного и внутригрудного давления с соответствующими гемодинамическими изменениями. Коэффициент Вальсальвы определяется как соотношение между самым длинным RR (реакция на повышение АД) интервалом после форсированного выдоха к самому короткому RR (реакция на напряжение во время форсированного выдоха) интервалу во время него. Проба Вальсальвы может быть самым лучшим способом наблюдения за прогрессированием автономных нарушений [84].

Ортостатическая проба (ортостатическая реакция АД). При изменении положения тела, обычно, АД изменяется не значительно. Регуляция АД при этом осуществляется симпатической нервной системой. У здоровых людей при смене положения тела происходит депонирование крови, что приводит к снижению АД, которое моментально стабилизируется благодаря барорефлекторной периферической вазоконстрикции и тахикардии. У здоровых людей снижение САД

не превышает 10 мм.рт.ст. через 30 секунд после смены положения тела. У пациентов с СД и автономной дисфункцией нарушен компенсаторный механизм барорефлекторной компенсации. Проба считается положительной если ДАД снижается более чем на 10 мм.рт.ст. или САД снижается на 30 мм.рт.ст в течение двух минут после смены положения тела из горизонтального в вертикальное [80]. Рабочая группа American Academy of Neurology и the American Autonomic Society рекомендует диагностировать ортостатическую гипотензию в случае снижения САД более чем на 20 мм.рт.ст. или ДАД более чем на 10 мм.рт.ст. сопровождающееся клинической симптоматикой [85].

Проба с изометрической нагрузкой. При этой пробе изометрическое мышечное сокращение, измеряемое ручным динамометром, приводит к повышению САД и ДАД и ЧСС посредством рефлекторного механизма, активируемого сокращающимися мышцами. Пациенту предлагается сжимать в течение 5 минут динамометр с силой в 30% от максимально возможной, которая определяется до начала исследования. Нормальной реакцией считается повышение ДАД более чем на 16 мм.рт.ст., в то время как подъем менее чем на 10 мм.рт.ст. считается недостаточным [86]. У пациентов с КАН отмечается лишь незначительное повышение диастолического АД при проведении этой пробы.

Использование данного теста для диагностики КАН в настоящее время не рекомендовано так как он в значительной степени зависит от гипертонического статуса и ДАД пациента, что вероятно связано с избыточной вазопрессорной реакцией в ответ на нагрузку [87].

Тилт-тест (пассивная ортостатическая проба). Пассивная ортостатическая проба предоставляет более точный уровень диагностики и уменьшает мышечные сокращения ног, которые могут снизить депонирование крови в нижних конечностях. Данная проба вызывает последовательную компенсаторную реакцию в ответ на смену положения тела: тахикардию и вазоконстрикцию. У пациентов с автономной дисфункцией отмечается значительное снижение АД после смены положения тела в связи депонированием

крови. Для этого теста используется специальный стол, на котором располагается пациент, и после нахождения в горизонтальном положении в течении 15–45 минут головной конец стола поднимается на угол 60° на 10–60 минут или до появления ортостатических симптомов.

Исследование ВРС. Позже для оценки автономной функции были также использованы другие методы исследования ВРС в том числе с использованием современных, цифровых технологий [88]. Оценка ВРС для диагностики КАН может проводиться в частотном (исследование спектральных компонентов различной плотности) и временной диапозонах (исследование средней длительности интервалов RR и отклонений от нее). При этом ВРС может анализироваться при длительном мониторинговании ЭКГ (Холтеровское мониторингование) и на стандартной ЭКГ покая. При длительном мониторинговании показатели ВРС, обычно, анализируются за 24 часа, в то время как на стандартной ЭКГ покая за короткие интервалы времени, обычно, от 2–х до 10 минут.

Спектральный или частотный анализ ВРС. Проводится посредством разделения всех зарегистрированных RR интервалов, с помощью быстрого преобразования Фурье на частотные спектры разной мощности [89]:

- Высокочастотный спектр (HF – high frequency) – волны от 0,15 до 0,40 Гц;
- Низкочастотный (LF – low frequency) – волны от 0,04 до 0,15 Гц;
- Очень низкие волны (VLF – very low frequency) – волны от 0,0033 до 0,04 Гц;
- Сверхнизкие волны (ULF – ultra low frequency) – волны до 0,0033 Гц.

При спектральном анализе могут обрабатываться различные по времени участки записи (от 2 до 15 мин), однако классическим является анализ 5 минутных интервалов. Различные компоненты спектра имеют определенную физиологическую интерпретацию. Высокочастотный компонент спектра (ВЧ) отражает в основном парасимпатическое влияние [90], а низкочастотный компонент (НЧ) преимущественно симпатические влияния на сердечный ритм, хотя парасимпатический тонус также отчасти влияет на него [91]. Отношение низкочастотного компонента спектра к высокочастотному (LF/HF) отражает

уровень вагосимпатического баланса [92]. Преимуществом спектрального анализа является то, что при этом фактически не требуется участие пациента, а показатели ВРС можно измерить в различном диапазоне часто.

Однако, исследование ВРС на коротких интервалах, а также использование спектральных методов имеет определенные ограничения и недостатки. При исследовании ВРС на коротких интервалах необходимо строгое соблюдение ряда условий таким образом, чтобы механизмы, модулирующие ЧСС не менялись во время записи ЭКГ (положение лежа, состояние покоя и др.). Следовательно, в таких условиях ВРС анализируется только в узком диапазоне частоты сердечных сокращений и не продолжительное время, что не отражает полной информации об особенностях ритма сердца обследуемого. Прогностическая ценность показателей ВРС полученных при холтеровском мониторировании заметно выше аналогичных показателей, измеренных на стандартной ЭКГ покоя, так как позволяет получить подробную информацию о ВРС за сутки [93]. При спектральном анализе не решены основные вопросы клинической интерпретации показателей ВРС. Многими специалистами и в том числе рабочей группой Американской ассоциации кардиологов рекомендуется использовать спектральный анализ только для оценки коротких, 5 минутных периодов записи [94].

Представляется перспективным использование новых методов оценки ВРС, таких как разработанный в ФГБУ РКНПК МЗ РФ метод, основанный на оценке вариаций коротких участков ритмограммы (ВКРМ) и средневзвешенная вариация ритмограммы (СВВР) [95], который по своей сути относится к временным методам оценки ВРС при холтеровском мониторировании. Особенностью метода является то, что для оценки ВРС используются не индивидуальные значения интервалов RR, а характеристики ритмограммы, полученные в результате усреднения величин интервалов RR и их разностей за сравнительно небольшие промежутки времени (20–40 секунд).

Между результатами кардиоваскулярных тестов и показателями ВРС в частотном и временном диапазонах имеется тесная взаимосвязь. Самая высокая

корреляция коэффициентов кардиоваскулярных тестов наблюдается с показателями высокочастотного компонента спектра [96]. Следовательно, анализ ВРС обладает не меньшим значением для диагностики КАН, как и стандартные кардиоваскулярные тесты.

Другие методы диагностики КАН. Другими, менее распространенными, методами диагностики КАН не связанными с исследованием ВРС являются определение барорефлекторной чувствительности [97], пупиллометрия [75], микронейрография, сцинтиграфия и др.

Пупиллометрия основана на оценке размера зрачка, который в покое в большей степени контролируется симпатическим отделом автономной нервной системы, в то время как зрачковый рефлекс (изменение размера зрачка в ответ на световой стимул) в большей степени опосредуется посредством парасимпатического отдела. Наиболее широко используемым методом является инфракрасная, компьютерная пупиллометрия.

Микронейрография – инвазивная методика регистрации постганглионарного симпатического нейронного движения непосредственно из периферических нервов человека, ведущих к мышцам и коже. Микронейрография позволяет проводить прямое и непрерывное мониторирование нервного трафика.

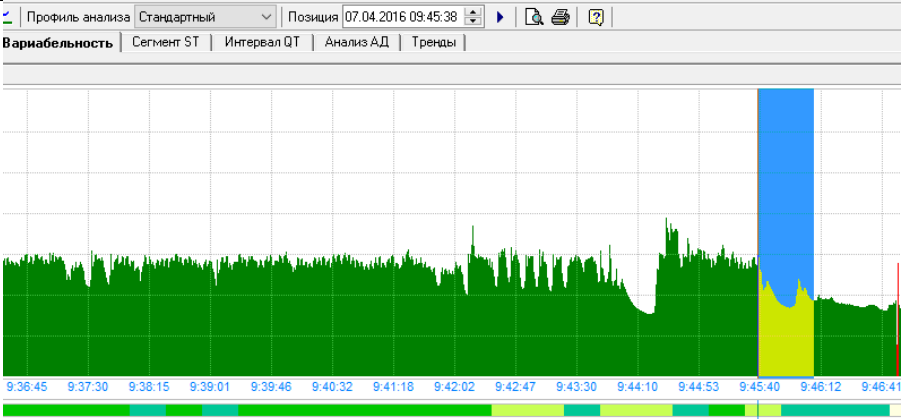
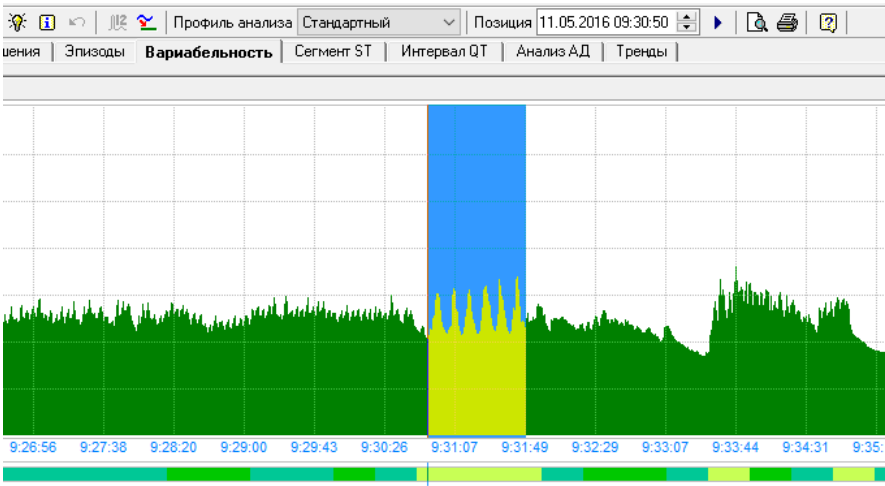
Барорефлекс является самым быстрым механизмом регуляции АД посредством влияния на сердечный ритм, сократимость и периферическое сопротивление. Показатели барорефлекторной чувствительности отражают степень влияния барорефлекса на частоту сердечных сокращений.

Сердечная симпатическая иннервация может быть оценена с использованием сцинтиграфии с мечеными радиоизотопами (симпатомиметические амины или катехоламины). При этом у пациентов с СД1 и КАН отмечаются региональные различия в сосудистом поглощении или удержании изотопов. Сцинтиграфия оценивает непосредственно структурную целостность симпатической нервной системы сердца.

В целом следует отметить, что данные методы требуют сложной и дорогой инфраструктуры а также высококвалифицированных кадров, что довольно дорого и требует много времени [98], поэтому они не рекомендуются для клинической практики и используются только в рамках научных исследований.

Таблица 1.2 – Методы и показатели, используемые для диагностики КАН

Кардиоваскулярные тесты	
Название	Описание
Проба Вальсальвы (маневр Вальсальвы)	<p>На фоне непрерывной регистрации ЭКГ пациент форсировано выдыхает с заданным сопротивлением 40 мм.рт.ст. в течение 15 секунд.</p> <p>Результат пробы выражается как результат деления максимального RR интервала, зафиксированного в течение 20–45 секунд после максимальной ЧСС во время форсированного выдоха на минимальный RR интервал во время выдоха.</p> 
Проба 30:15 (ортостатическая реакция ЧСС)	<p>На фоне непрерывной регистрации ЭКГ после непродолжительного отдыха лежа пациент быстро встает. Оценивается соотношение самого длинного RR интервала в районе 20–40 сердечного цикла к самому короткому RR интервалу в районе 5–25 сердечного цикла после принятия вертикального положения.</p>

	
<p>Проба с глубоким дыханием</p>	<p>На фоне непрерывной регистрации ЭКГ пациент глубоко дышит с частотой 1 раз в 10 секунд (6–7 раз в минуту) в течение 1 минуты. Вычисляется соотношение среднего значения самых длинных RR интервалов во время выдоха к среднему значению самым коротким RR интервалам во время вдоха.</p> 
<p>Ортостатическая проба (ортостатическая реакция АД)</p>	<p>Пациент лежит на спине в течение 10 мин, после чего измеряется АД. Затем пациент встает, и АД измеряется на 2–й, 4–й, 6–й, 8–й и 10–й минутах.</p>
<p>Проба с изометрической нагрузкой</p>	<p>Пациенту предлагается сжимать в течение 3–5 минут динамометр с силой в 30% от максимально возможной, которая определяется до начала исследования. АД измеряется до и после пробы.</p>

Тилт–тест (пассивная ортостатическая проба)	На фоне регистрации ЭКГ и АД, пациент располагается на специальном, подвижном стол, в горизонтальном положении в течении 15–45 минут после чего головной конец стола поднимается, обычно, на угол 60° на 10–60 минут или до появления ортостатических симптомов.
Показатели вариабельности ритма сердца	
Mean RR	средняя величина интервала R–R
SDANN	стандартное отклонение усредненных нормальных синусовых интервалов R–R всех 5–минутных периодов за все время наблюдения
SDNN	стандартное отклонение всех нормальных синусовых интервалов R–R
SDNNi	среднее значение всех стандартных отклонений всех нормальных интервалов R–R для всех 5–минутных сегментов записи за все время наблюдения
pNN50	процент соседних интервалов R–R, различающихся более, чем на 50 мсек
rMSSD	среднеквадратичное отклонение различий между интервалами сцепления соседних интервалов R–R
HRV triangular index	интеграл плотности распределения (общее количество NN интервалов), отнесенный к максимуму плотности распределения.
BKPM	вариация коротких участков ритмограммы – среднее значения ВРС за короткие интервалы времени от 20 до 40 секунд (33 интервала RR)
CBVP	средневзвешенная вариация ритмограммы – количественная характеристика суточной ВРС с учетом ЧСС

HF – high frequency	Высокочастотный диапазон – волны от 0,15 до 0,40 Гц
Total power	Общая сила спектра
LF – low frequency	Низкочастотный диапазон – волны 0,04–0,15 Гц
VLF – very low frequency	Очень низкие волны – волны 0,0033–0,04 Гц
ULF – ultra low frequency	Сверхнизкие волны – волны до 0,0033 Гц
LF/HF ratio	уровень вагосимпатического баланса – отношение низких к высокочастотным компонентам
Другие методы	
<ul style="list-style-type: none"> • Определение длительности скорректированного по различным формулам (Bazett, Fridericia, и др.) интервала QTc при длительном мониторинге ЭКГ или на ЭКГ покоя • Определение барорефлекторной чувствительности • Оценка изменения размера зрачка в ответ на световой стимул (Пупиллометрия) • Оценка мышечной симпатической нервной активности (микронейрография) • Определение уровня катехоламинов в плазме • Сцинтиграфия сердца 	

1.6. Клинические проявления и состояния, ассоциированные с кардиоваскулярной формой автономной нейропатии

К симптоматическим проявлениям КАН относятся синусовая тахикардия, ортостатическая гипотензия, снижение толерантности к физическим нагрузкам,

операционная сердечно–сосудистая лабильность, безболевого ишемия миокарда, синдром ортостатической тахи– и брадикардии.

Ортостатическая гипотензия. Ортостатическая гипотензия встречается у 6–32% пациентов с СД в зависимости от обследуемой популяции и критериев диагностики [99]. Ортостатические симптомы, такие как головокружение, ухудшение зрения, обморок или боль в области шеи или плеча в положении стоя могут прогрессировать по утрам, после еды, после длительного нахождения в вертикальном положении, на фоне физической активности [99]. Ортостатическая гипотензия диагностируется в случае снижения САД более чем на 20 мм.рт.ст и/или ДАД более чем на 10 мм.рт.ст. при переходе из положения лежа в положение стоя [85]. Ортостатическая гипотензия возникает в результате поражения симпатических вазомоторных нервных волокон, особенно висцерального сосудистого русла.

Ортостатическая гипотензия проявляется у пациентов головокружением и другой пресинкопальной симптоматикой. Также могут отмечаться жалобы на слабость, боль в шее, ухудшение зрения, головную боль и др. Однако у многих пациентов клинические проявления ортостатической гипотензии могут отсутствовать вплоть до значительного снижения АД. Диагностика КАН с проведением соответствующего тестирования (кардиоваскулярные тесты, ВРС и др.) позволяет провести дифференциальную диагностику КАН с другими причинами пресинкопального состояния.

Снижение толерантности к физическим нагрузкам. У пациентов с КАН отмечается недостаточный прирост ЧСС и повышение АД и, связанное с этим, уменьшение сердечного выброса в ответ на физическую нагрузку [100]. При этом степень выраженности КАН напрямую связана с приростом и максимальной ЧСС во время физической нагрузки. У пациентов с диагностированной КАН рекомендуется проведение стресс–теста и разработка программы физических нагрузок с учетом полученных результатов [101].

Операционная сердечно–сосудистая лабильность. У пациентов с СД интраоперационная заболеваемость и смертность выше в 2–3 раза по сравнению с общей популяцией. В свою очередь, у пациентов с КАН во время проведения оперативных вмешательств отмечаются нарушения компенсаторных механизмов приводящие к недостаточному приросту АД и ЧСС в результате вазодилатационного эффекта анестезии [102]. Также существует связь между КАН и более выраженной интраоперационной гипотермией, что приводит к снижению метаболизма препаратов и плохому заживлению ран [103]. Это свидетельствует о необходимости проведения предоперационного кардиоваскулярного тестирования для разработки терапевтических процедур во время операции и выявления пациентов с высоким риском развития осложнений во время операции.

Безболевая ишемия миокарда. Несмотря на то, что вопрос о причине безболевой ишемии миокарда у пациентов с СД остается открытым, многими исследованиями подтверждена связь этого состояния с КАН. Результаты мета–анализа 12 исследований сравнивающих наличие безболевой ишемии миокарда у пациентов с СД без и с КАН, показал, что объединенная распространенность безболевой ишемией миокарда с КАН составила 1,96 95% доверительный интервал 1,53–2,51 ($P < 0,001$; 1468 пациентов) [80].

Причиной безболевой ишемии миокарда у пациентов с КАН может быть нейропатическое повреждение сенсорных волокон автономной нервной системы в миокарде, что приводит к нарушению проведения болевых стимулов и снижает чувствительность к ишемии [104].

Синдром ортостатической тахи– и брадикардии. Симптомы, возникающие при смене положения тела из горизонтального в вертикальное (слабость, головокружение, головная боль), могут быть связаны с синдромом постуральной тахикардии, неадекватной синусовой тахикардией, нейрокардиогенным синкопальным состоянием или нарушениями барорефлекторной функции. В отличие от ортостатической гипотензии, при данном синдроме не происходит падения АД при смене положения тела, но при

этом возникает тахикардия или брадикардия. Причиной данного синдрома может быть нарушение периферической вазоконстрикции с усилением кровотока в нижних конечностях, а также повышение периферического артериального сопротивления со снижением общего кровотока [105; 106]. Синдром постуральной тахикардии связан с изменениями нервных волокон в коже. Концентрация норадреналина, связанная с выраженностью автономной нейропатии, и потеря периферических С волокон приводит к несоответствию венозного возврата и гиповолемии [107]. У пациентов с данным синдромом, несмотря на значительную гиповолемию, не происходит изменения активности ренина и сохраняется низкий уровень альдостерона. Кроме того, у этих пациентов отмечается снижение уровня эритропоэтина, что может указывать на роль поражения почек в патогенезе данного синдрома [108]. У пациентов с синдромом постуральной тахикардии отмечается повышенная симпатическая мышечная нервная активность в сочетании с барорефлекторными проблемами [109]. В положении лежа, у них отмечается нормальный уровень общего периферического сопротивления и объем крови, однако в вертикальном положении отмечается гиповолемия и депонирование крови в висцеральном отделе, несмотря на значительную периферическую вазоконстрикцию. У этих пациентов висцеральной вазоконстрикции могут противодействовать локальные регуляторные факторы [110].

Кроме того, множество других сердечно–сосудистых отклонений могут быть ассоциированы с КАН (**Таблица 1.3**), что может играть свою роль в повышенной сердечно–сосудистой заболеваемости и смертности у пациентов с КАН [80].

Таблица 1.3 – Сердечно–сосудистые отклонения и нарушения периферической сосудистой функции связанные с КАН (адаптировано из [111])

Сердечно–сосудистая система
Операционная сердечно–сосудистая лабильность.
Тахикардия в покое
Утрата рефлекторных изменений сердечного ритма

Артериальная гипертензия
Снижение толерантности к физическим нагрузкам
Ортостатическая гипотензия
Постпрандиальная гипотония
Безболевая ишемия миокарда
Дисфункция и гипертрофия левого желудочка
Удлинение интервала QT
Нарушение барорефлекторной чувствительности
Недостаточное снижение АД в ночное время (Non–dipping)
↓ Симпатической вазодилатации коронарных сосудов
↑ Ригидность артерий
Функция периферических сосудов
↑ периферического кровотока (теплая кожа)
↑ артериовенозного шунтирования (набухшие вены)
↑ венозное давление
Отек ног и стоп
Утрата защитных кожных вазомоторных рефлексов
Потеря веноуло–артериолярного рефлекса с микрососудистым повреждением
↑ транскапиллярная проницаемость для макромолекул

1.7. Сердечно–сосудистая патология у пациентов с сахарным диабетом 1 типа

По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), за последние 15 лет сердечно–сосудистые заболевания остаются ведущей причиной смерти во всем мире. Так из 56,4 миллионов случаев смерти в 2015 году, более 15 миллионов пришлось на ИБС и инсульт [112]. Схожая тенденция наблюдается и в Российской Федерации, так в 2016 году, согласно данным Федеральной службы государственной статистики [6], в более чем 47% случаев основной причиной

смерти являлись болезни системы кровообращения, что составило более 900 тысяч случаев. Среди них вследствие ИБС умерло 481780 человек (25,5%), от цереброваскулярных болезней 279818 (14,8%), от инфаркта миокарда 62 940 (3,3%), от гипертонической болезни с преимущественным поражением сердца и/или почек 17717 (0,9%), от других болезней сердца 80 001 (4,2%).

У пациентов с СД1 по сравнению с общей популяцией и пациентами с СД2 отмечается более высокий риск сердечно–сосудистой заболеваемости и смертности и в настоящее время они справедливо расцениваются как хронические осложнения СД1. У пациентов с СД1 сердечно–сосудистые события возникают значительно чаще и в среднем на 10–15 лет раньше чем у сопоставимой группы контроля без диабета, но в основном при длительности заболевания более 20 лет [113]. Частота сердечно–сосудистых заболеваний в значительной степени зависит от длительности СД1, а также возраста и пола. В исследовании EDC (Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications) частота основных событий ИБС у пациентов с СД1 в возрасте от 28 до 38 лет составила 0,98% в год, и достигла более чем 3% после возраста 55 лет, являясь ведущей причиной смертности в этой популяции [8]. При этом первичная сердечно–сосудистая заболеваемость у людей без СД варьирует от 0,1% в группе 35–44 лет до 7,4% в группе от 85 до 94 лет [4]. По данным других исследований скорректированный на возраст относительный риск сердечно–сосудистых заболеваний у пациентов с СД1 был примерно в 10 раз выше чем в общей популяции [4].

Как и в общей популяции Российской Федерации, у пациентов с СД1 и СД2 сердечно–сосудистая патология является основной причиной смертности. По данным Федерального регистра сахарного диабета на 31.12.2016, хроническая сердечно–сосудистая недостаточность, нарушения мозгового кровообращения, инфаркт миокарда и острые сердечно–сосудистые нарушения являются причиной смерти 47% пациентов с СД1 и 67% пациентов с СД2 [5].

Следует отметить, что структура смертности пациентов с СД1 значительно изменяется в зависимости от возраста. По данным Шотландского регистра, у

пациентов в возрасте от 20 до 49 лет сердечно–сосудистые заболевания являются причиной 23,5% и 25,2% смертей у мужчин и женщин соответственно, из них на ИБС приходится 20,7% и 15,3%, а на цереброваскулярные заболевания 0% и 4,5% для мужчин и женщин соответственно [114]. При этом ДКА и другие осложнения СД1 являются причиной смерти 20,1 и 21,6% мужчин и женщин данной возрастной категории соответственно. В тоже время у пациентов с СД1 в возрасте от 50 лет сердечно–сосудистые заболевания являются причиной 49,2% и 45,9% смертей у мужчин и женщин соответственно, из них на ИБС приходится 35,1 и 30,6%, а на цереброваскулярные заболевания 5,1% и 7,1% для мужчин и женщин соответственно. А ДКА и другие осложнения СД1 являются причиной смерти уже только 6,8 и 4,7% мужчин и женщин данной возрастной категории соответственно. Таким образом, у молодых пациентов с СД1 в структуре смертности основную роль, наравне с сердечно–сосудистой патологией, играют острые осложнения СД, в то время как у пациентов с СД1 старшего возраста, сердечно–сосудистая патология лидирует с большим отрывом среди других причин смерти.

Большая заболеваемость и смертность от сердечно–сосудистой патологии является одной из причин значительного снижения продолжительности жизни пациентов с СД1. Так по данным ряда зарубежных исследований, ожидаемая продолжительность жизни пациентов с СД1 заметно меньше по сравнению с общей популяцией и составляет: 1) в Шотландии [114] 66,2 и 68,1 лет для мужчин и женщин соответственно, что на 11,1 и 12,9 лет меньше чем в популяции без СД; 2) в Австралии [115] 66,7 и 70,9 лет для мужчин и женщин соответственно, что на 11,6 лет и 12,5 лет меньше чем в общей популяции; 3) в Швеции [116] 69,7 и 71,9 лет для мужчин и женщин соответственно, что на 10,2 и 11,6 лет меньше чем в общей популяции. В Российской Федерации, по данным Федерального регистра сахарного диабета на 31.12.2016, продолжительность жизни пациентов с СД1 составляет 50,3 и 58,5 лет для мужчин и женщин соответственно, против 66,5 и 77 лет в общей популяции [5; 6].

Структура сердечно–сосудистой заболеваемости у пациентов с СД1.

Основной патологией в структуре сердечно–сосудистой заболеваемости у пациентов с СД1 является ИБС. По сравнению с общей популяцией, СД1 ассоциирован с повышенным отношением моментальных рисков для основных событий ИБС (HR 3,6 и 9,6 для мужчин и женщин соответственно) [113]. В большинстве исследований, кумулятивная заболеваемость ИБС составляет около 15% в среднем за 15 лет наблюдения [9]. Кумулятивная смертность в результате ИБС за 14–18 лет наблюдения составляет от 6 до 8% и выше у мужчин и у пациентов в возрасте более 40 лет [117].

Хотя частота инсультов у пациентов с СД1 меньше по сравнению с ИБС, они также являются одной из основных причин сердечно–сосудистой заболеваемости и смертности. Кумулятивная частота цереброваскулярных событий у пациентов с СД1 составляет от 0,3% в до 0,74% в год, по сравнению с 0,2–0,3% в общей популяции [9].

Ещё одним важным сосудистым осложнением СД1 являются периферические поражения артерий. Частота не травматических ампутаций при СД1 крайне высока и составляет от 0,4 до 7,2% в год. Кроме того, к 65 годам кумулятивная вероятность ампутации нижней конечности составляет 11 и 20,7% для женщин и мужчин соответственно, что в 86 раз выше чем в общей популяции [118].

По сравнению с СД2, при СД1 сердечно–сосудистые заболевания возникают раньше и поражают мужчин и женщин в равной степени, а факторы риска по–разному влияют на риск развития сердечно–сосудистых заболеваний. И хотя для обоих типов диабета характерно, что плохой гликемический контроль и микроальбуминурия значительно влияют на сердечно–сосудистые события, в то же время при СД1 курение и воспаление имеют меньшее значение. При этом высокий уровень липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) влияет на сердечно–сосудистые события в большей степени при СД2, а АГ при СД1. Атеросклеротические изменения коронарных артерий у пациентов с СД1 по

сравнению с пациентами с СД2 и общей популяцией, носят более диффузный и концентрический характер.

Субклинические проявления сердечно–сосудистой патологии у пациентов с СД1. Одной из причин высокого риска сердечно–сосудистых заболеваний у пациентов с СД1 является ускоренное развитие атеросклеротического процесса. Толщина комплекса интима–медиа сонных артерий и размер бляшек увеличены у детей, подростков и взрослых с СД1 по сравнению со здоровыми сверстниками [119]. У пациентов с СД1 с толщиной интима–медиа сонных артерий и размером бляшек ассоциированы возраст, длительность СД, ИМТ, ОХС, ЛПНП, АД, курение и уровень микроальбуминурии.

Данные некоторых исследований указывают на связь воспаления с ССЗ при СД. В общей популяции воспаление является центральным патологическим процессом атеросклероза [120]. Данные свидетельствуют о том, что воспаление более выражено у пациентов с СД1 по сравнению с людьми без этой патологии. Признаки воспаления могут быть выявлены у детей, даже вскоре после диагностики СД1.

У пациентов с СД1 эндотелиальная функция нарушается даже при незначительном стаже заболевания [121]. При этом, степень эндотелиальной дисфункции значимо связана с уровнем гликемии и длительностью СД1. В исследовании EDC у пациентов с признаками эндотелиальной дисфункции чаще регистрировалась ИБС.

Одним из факторов, тесно связанных с атеросклерозом и эндотелиальной дисфункцией, является жесткость (ригидность) магистральных артерий. Ригидность магистральных артерий зависит от ряда факторов (сосудистая структура и функция, АД, частота сердечных сокращений (ЧСС) и др.), которые, действуя совместно или независимо, приводят к ее изменению. Выброс крови из сердца в аорту создает волну давления, которая распространяется по всему телу. В периферическом артериальном русле эта, первая волна отражается и формирует вторую, отраженную волну, которая движется в обратном направлении в обратную

сторону. При этом амплитуда первой волны, время ее распространения и пересечения со второй волной зависят от жесткости артериальной стенки.

Ригидности артерий отводится всё большая роль в патогенезе сердечно–сосудистых заболеваний. Увеличение жесткости предшествует повышению САД и пульсового АД. При этом повышение САД и пульсового АД играет важнейшую роль в развитии гипертрофии левого желудочка, сердечной недостаточности и атеросклеротического процесса. Систолическая АГ является основным фактором риска ИБС [30], инсульта [31], общей [32] и сердечно–сосудистой смертности [33]. Поэтому оценка ригидности магистральных артерий также прогнозирует дальнейший сердечно–сосудистый риск у взрослых [34].

Снижение эластичности артерий может быть выявлено у взрослых людей с АГ, СД [122], метаболическим синдромом [123], дислипидемией [33], терминальной стадии ХП [124], малоподвижным образом жизни [125], а также по мере взросления [126]. У взрослых людей сниженная эластичность артерий является предиктором АГ [127], неблагоприятных сердечно–сосудистых событий [128] и, в целом, сильно взаимосвязана с факторами сердечно–сосудистого риска [129]. Эластичность магистральных артерий, определяемая по СПВ, является наиболее сильным, независимым предиктором неблагоприятных сердечно–сосудистых событий [34]. Регулярные физические нагрузки улучшают показатели эластичности магистральных артерий [130].

Исследований, посвященных изучению эластичности магистральных артерий у детей и подростков заметно меньше. При этом, повышенная жесткость артерий, оцениваемая по ИА, отмечается у детей с предрасполагающими к сердечно–сосудистым заболеваниям факторами риска, такими как СД1 [131] и СД2 [132]. Повышенная жесткость артерий, измеряемая с использованием УЗ методов, отмечается в случае отягощенной наследственности по инфаркту миокарда [133], при повышении ОХС и ЛПНП [134], ожирении [135; 136], повышении уровня лептина [55], повышении АД [137], гиперинсулинемии связанной с ожирением [138] и СД1 [139]. Снижение эластичности плечевых артерий отмечается при

манифестации ожирения и впоследствии усугубляется в подростковом возрасте при ожирении и гиперинсулинемии [138], поэтому может быть использована для выявления ранних сердечно–сосудистых изменений у молодых людей ещё до развития метаболического синдрома и СД2.

1.8. Факторы риска сердечно сосудистых заболеваний у пациентов с сахарным диабетом

Гипергликемия. У пациентов с СД1, по данным ряда исследований включавших оценку эндотелиальной функции, толщины комплекса интима–медиа, автономной функции, функции левого желудочка, гликемия ассоциирована с доклиническими признаками атеросклероза [4]. В исследовании Oslo, степень выраженности атеросклероза, по данным внутрисосудистого ультразвукового исследования, была связана с уровнем HbA1c, таким образом, что увеличение среднего уровня HbA1c было связано с усилением стеноза коронарных сосудов на 6,4% [140].

Эпидемиологические данные подтверждают взаимосвязь между гипергликемией и клиническими проявлениями ИБС у пациентов с СД1. В небольшом исследовании 177 пациентов с СД1 частота событий ИБС за 7 лет наблюдения была связана с исходным уровнем HbA1c [7]. Однако исследование EURODIAB не показало связи между HbA1c и ИБС после коррекции на другие факторы риска сердечно–сосудистых заболеваний, в то время как альбуминурия была важным предиктором ИБС [113]. Результаты десятилетнего наблюдения в рамках исследования Pittsburgh EDC также не смогли подтвердить связь между гликемией и ИБС [141], хотя последующий анализ продемонстрировал связь гликемии со смертностью в результате ИБС [8]. В исследовании WESDR HbA1c не был связан с частотой инфаркта миокарда, но был устойчиво, в течение 20 летнего наблюдения, связан с сердечно–сосудистой смертностью [9]. Кроме того, недавно опубликованные данные Шведского регистра, указывают на достаточно сильную

связь между HbA1c и ИБС у пациентов с СД1 (отношение рисков 1,3 на 1% HbA1c) [142].

Вариабельность гликемии. Даже при целевых уровнях HbA1c у пациентов с СД1 риск сердечно–сосудистой смертности выше примерно в 2,92 раза [11]. Кроме того, имеются убедительные доказательства того, что ВГ, даже в популяции без СД, является независимым фактором риска сердечно–сосудистой патологии [12]. В свою очередь у пациентов с СД2 ВГ является предиктором смертности от всех причин и от сердечно–сосудистых заболеваний в частности [13].

ВГ ассоциирована с маркерами оксидативного стресса, эндотелиального и сердечно–сосудистого повреждения у пациентов с небольшим стажем СД2 и оптимальным метаболическим контролем [14]. ВГ связана с эндотелиальной дисфункцией [143] у пациентов с СД2. На животных моделях, повторные колебания гликемии способствуют и ускоряют эндотелиальную адгезию моноцитов, макрофагов и формированию фиброзных атеросклеротических повреждений [69]. Таким образом, оксидативный стресс и эндотелиальная дисфункция, к которым приводит высокая ВГ, могут быть ключевыми элементами сердечно–сосудистых осложнений у пациентов с СД. Подтверждением этому служит тот факт, что стабилизация гликемии с использованием ингибиторов DPP–4 сопровождается снижением оксидативного стресса и воспаления [144] и приводит к уменьшению толщины комплекса интима–медиа у пациентов с СД2 [145].

Ожирение и инсулинорезистентность. В общей популяции ожирение является независимым фактором риска сердечно–сосудистых заболеваний, тем не менее у пациентов с СД1 эта связь не вполне очевидна. Так в исследовании EDC ассоциированный с наименьшей смертностью ИМТ составил от 25 до 30 кг/м², что выше по сравнению с общей популяцией [117]. Тем не менее, как и в общей популяции, ожирение может сопровождаться большей частотой сердечно–сосудистых факторов риска включая висцеральное ожирение, повышенное АД, дислипидемию и инсулинорезистентность [146]. Несмотря на то, что СД1

характеризуется абсолютным дефицитом инсулина, инсулинорезистентность, очевидно, вносит свой вклад в сердечно–сосудистый риск у пациентов с СД1.

Так наличие отягощенной по СД2 наследственности у пациентов с СД1, что косвенно указывает на генетическую предрасположенность к инсулинорезистентности, связано с повышенным риском сердечно–сосудистых заболеваний [147]. Кроме того, чувствительность к инсулину, по данным клэмп исследований, связанная с кальцификацией коронарных артерий [148], прогнозирует сердечно–сосудистые заболевания и диабетическую нефропатию [149]. Также у пациентов с СД1, инсулинорезистентность является независимым фактором риска микроангиопатии и связана с гипертрофией левого желудочка и диастолической дисфункцией [150].

Дислипидемия. У детей и подростков с СД1, по сравнению со сверстниками без СД, регистрируются более высокие уровни липидов, которые в значительной степени зависят от гликемического контроля [26]. Как и в общей популяции, по данным исследований, проведенных у пациентов с СД1, дислипидемия является фактором риска сердечно–сосудистой патологии. При СД1 особый интерес представляют липопротеины высокой плотности (ЛПВП), поскольку у них метаболизм ЛПВП может быть изменен из-за аномальной активности липазы липопротеинов и гепатической липазы, что связано с экзогенным введением инсулина. Кроме того, менее эффективное связывание гемагглобином генотипа 2–2 у пациентов с СД1 препятствует их удалению макрофагами, что позволяет им взаимодействовать с ЛПВП, снижая его функциональность [151].

Болезнь почек. Микроальбуминурия (МАУ) является вероятным индикатором диффузного повреждения сосудов. Учитывая, что МАУ может спонтанно прекращаться, она не обязательно отражает паренхимальное поражение почек [152]. МАУ значительно связана с частотой сердечно–сосудистой патологии [153]. Пациенты с СД1 и изолированной МАУ имеют более чем 4–х кратно повышенный риск сердечно–сосудистых заболеваний [153]. В исследовании EDC МАУ была связана со стандартизированным показателем смертности

составлявшем 6,4. В исследовании FinnDiane риск смертности был также у пациентов с микроальбуминурией (стандартизированный показатель смертности 2,8).

Скорость клубочковой фильтрации (СКФ) является независимым от альбуминурии фактором риска ССЗ [154]. Меньшая СКФ у пациентов с СД1 связана с повышенным риском прогрессирования кальцификации коронарных артерий [155]. Терминальная стадия хронической почечной недостаточности (ТХПН), как крайняя степень снижения СКФ, связана со значительным риском ССЗ. В исследовании EDC ТХПН была связана со стандартизированным показателем смертности равным 29,8 для общей смертности, в то время как в исследовании FinnDiane данный показатель составил 18,3.

Частично, связанный с диабетическим поражением почек, риск смертности и сердечно-сосудистых заболеваний может быть опосредован наличием других сердечно-сосудистых факторов риска, таких как АГ, дислипидемия и инсулинорезистентности. Помимо этого, диабетическое поражение почек усугубляет традиционные факторы риска ССЗ, в частности, задержку жидкости и активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы с повышением АД, дислипидемии со снижением ЛПВП, повышением ЛПНП и ТГ и инсулинорезистентность. Диабетическое поражение почек может способствовать развитию ССЗ посредством других, менее изученных механизмов, например, накоплением асимметричного диметиларгинина, нарушением минерального обмена и анемией, вызванной дефицитом эритропоэтина, что способствует гипертрофии ЛЖ [156].

Артериальная гипертензия. У пациентов с СД1 АГ встречается значительно чаще и является одним из важнейших, независимых от поражения почек, факторов риска ССЗ. В исследовании SEARCH частота повышенного АД у детей и подростков с СД1 в возрасте от 3 до 17 лет составила 5,9%. с диспропорциональным поражением этнических меньшинств, пациентов с ожирением и неудовлетворительным гликемическим контролем [29]. Повышение

АД может быть связано с диабетическим поражением почек или ожирением. Хроническая гипергликемия также вносит значительный вклад в АД. Так в исследовании DCCT/EDIC, более высокий уровень HbA1c был в значительной степени связан с более высоким риском АД, и интенсифицированная инсулинотерапия снижала долговременный риск АД на 24% [157]. Еще одно небольшое исследование у пациентов с СД1 показало, что у 29% пациентов была АД, которая коррелировала с продолжительностью и тяжестью заболевания [158]. В исследовании EDC было показано, что, несмотря на ухудшение со временем гликемического контроля, гипертония оставалась сильным предиктором ССЗ [159].

Факторы риска и субклинические проявления сердечно сосудистых заболеваний у детей с СД1. Несмотря на то, что сердечно–сосудистые события не ожидаются в детском возрасте, патологические изменения, характерные для атеросклероза начинают формироваться в детстве и могут быть выявлены уже в раннем возрасте [25]. Так при углубленном обследовании у детей и подростков могут быть обнаружены, ассоциированные с атеросклерозом, субклинические проявления сердечно–сосудистых заболеваний, такие как признаки эндотелиальной дисфункции, повышенная жесткость магистральных артерий и др. По сравнению со здоровыми сверстниками, у детей, подростков с СД1 увеличена толщина комплекса интима–медиа сонных артерий и размер бляшек [72; 119].

В отличие от общей популяции, у детей и подростков с СД1 факторы риска сердечно–сосудистых заболеваний встречаются чаще [160]. Так по данным популяционных исследований, от 14 до 45% детей с СД1 имеют ≥ 2 факторов риска сердечно–сосудистых заболеваний [161]. Как и у здоровых сверстников, распространенность факторов риска сердечно–сосудистых заболеваний увеличивается с возрастом [161], при этом у лиц женского пола факторы риска встречаются чаще, чем у мальчиков. В популяции норвежских детей с СД1 было показано, что девочки с большей вероятностью имели повышенный уровень ЛПНП и сниженный уровень ЛПВП, чем мальчики [119]. Также, по данным исследования проведенного в Германии у 33 000 детей и подростков с СД1, было установлено,

что девочки имели более высокую распространенность повышенного уровня HbA1c ($\geq 7,5\%$), ИМТ > 97 -й процентиля, ТГ > 200 мг/дл, ЛПВП > 130 мг/дл и АД ≥ 90 -й процентиля, тогда как у мальчиков чаще имелось низкое содержание ЛПВП < 35 мг/дл [162]. В исследовании проведенном в США у 535 детей с СД1, были показаны более высокие уровни ЛПВП, АД, глюкозы и ИМТ, по сравнению со здоровыми сверстниками [163]. При длительном наблюдении 360 пациентов с СД1 при повторной оценке выявлены устойчивые отклонения липидного профиля, в частности, ТГ ≥ 200 мг/дл (16,9%), ЛПВП < 35 мг/дл (3,3%) и не-ЛПВП ≥ 130 мг/дл (27,8%), ≥ 160 мг/дл (10,6%) и ≥ 190 мг/дл (3,3%) [155]. При этом, уровень HbA1c был статистически значимо связан с ТГ и не-ЛПВП, а SDS ИМТ было обратно связано с ЛПВП, однако неясно, можно ли объяснить эти отклонения избыточной массой тела.

1.9. Сердечно-сосудистая заболеваемость и смертность у пациентов с кардиоваскулярной формой автономной нейропатии

Риск развития сердечно-сосудистых осложнений (инфаркт миокарда, стенокардия, желудочковая тахикардия или фибрилляция, необходимость проведения реваскуляризации коронарных артерий) у пациентов с КАН в 3,4 раза выше чем у пациентов без этого осложнения ($p < 0,05$) [164].

Также многими исследованиями показано, что у пациентов с СД и КАН выше уровень смертности по сравнению с пациентами без КАН. Ewing с соавт. [165] показал, что уровень смертности за 5 лет у пациентов с СД и автономной дисфункцией составил 53% по сравнению с 15% у пациентов с нормальной автономной функцией, при одинаковой давности СД у пациентов с КАН и без. При этом среди пациентов с автономной дисфункцией, 29% умерли в результате внезапной смерти.

В исследовании O'Brien с соавт. [166] 5-летний уровень смертности у пациентов с КАН составил 27% по сравнению с 8% у пациентов с нормальной

автономной функцией. Разницы в длительности СД у умерших пациентов с КАН и без не было. При дискриминантном анализе автономная нейропатия оказалась независимым предиктором смертности в большей степени, чем САД, ИМТ, полинейропатия, диабетическая стопа, протеинурия и макрососудистые заболевания [167].

У пациентов с КАН без клинических проявлений выраженных осложнений СД (протеинурия, пролиферативная ретинопатия, ИБС, инсульт) смертность за 8 лет исследования постепенно возрастала (6% после 2 лет, 14% после 4 лет, 17% после 6 лет, 23% после 8 лет) по сравнению с сопоставимой по возрасту, полу и длительности диабета группой без КАН, где была зарегистрирована только одна смерть [168].

В одном популяционном исследовании 487 пациентов с СД уровень смертности у пациентов с КАН был в 4 раза выше за 2 года наблюдения по сравнению с пациентами без КАН [169]. В другом популяционном исследовании под наблюдением в течение 8 лет находилось 159 пациентов с СД2. В этом исследовании общая смертность, и смертность от сердечно-сосудистых причин, была связана с нарушенной автономной функцией [170]. Несколькими эпидемиологическими исследованиями, проведенными у пациентов с СД, показано, что для пациентов с КАН уровень смертности в течение 5 лет в пять раз выше по сравнению с пациентами без кардиоваскулярных автономных нарушений [80].

В проведенном Vinik A. с соавт. мета-анализе 15 проспективных исследований с длительностью наблюдения от 1 до 16 лет оценка автономной функции проводилась на основании одного и более положительных кардиоваскулярных тестов [80]. Уровень общей смертности в 11 исследованиях был статистически значимо выше у пациентов с КАН по сравнению с пациентами без КАН. Относительный риск смертности у пациентов с КАН варьировал от 0,91 до 9,2. Объединенный риск по всем исследованиям (2900 пациентов) составил 2,14 (ДИ 95% 1,83–2,51 ($P < 0,0001$)) (Таблица 1.4).

Таблица 1.4 – Риск смертности пациентов с СД и КАН (адаптировано из [111]). ГД – проба с глубоким дыханием, ССЗ – сердечно–сосудистые заболевания, ОР – относительный риск

Автор	Тип СД	n	Длительность наблюдения	Кардио–васкулярное тестирование	Смертность	ОР
Wheeler [171]	СД 1–2	532	3,5	ГД	все причины	1,49
Astrup [172]	СД1	388	10	ГД	ССЗ	4,9
Soedamah–Muthu [113]	СД1	2787	7	Ортопроба	все причины	2,4
Lykke [173]	СД1	391	10	ГД	все причины	2,5
				QTc		2,3
				ГД+QTc		7,9
Ziegler [174]	СД 1–2	160	9	ЧСС Max–Min	все причины	1,74
				QTc		3
Pop–Busui [175]	СД2	8135	3,5	ЧСС+SDNN+QTc	все причины	1,55–2,14
					ССЗ	1,92–2,95

Причины высокого уровня смертности у пациентов с КАН по сравнению с общей популяцией пациентов с СД1 не вполне ясны. Предполагается, что в этот процесс может быть вовлечено несколько механизмов. Одним из объяснений может быть наличие сопутствующей патологии, которая само по себе связана с высоким риском смертности. У пациентов с клиническими проявлениями КАН высокая смертность может быть вызвана непосредственным действием автономной дисфункции и опосредованным через ускорение развития

микрососудистых осложнений [176]. Наличие КАН может способствовать ускорению прогрессирования диабетической гломерулопатии, хотя патогенез этого процесса не вполне ясен [167]. У пациентов с СД1 и нефропатией, КАН независимо связана с рядом факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний (АГ, масса тела, уровни ЛПВП и ЛПНП) [177–179]. Следовательно, наличие факторов сердечно-сосудистого риска может в дальнейшем привести к сердечно-сосудистым заболеваниям и КАН. Необходимы более длительные проспективные исследования для уточнения роли факторов сердечно-сосудистого риска, нефропатии и КАН в развитии сердечно-сосудистых заболеваний.

Еще одной из причин высокого уровня смертности у пациентов с КАН может быть нарушение респираторного ответа на гипоксию и высокая чувствительность к препаратам, угнетающим дыхательную систему. В одном исследовании авторами описано 12 случаев кардиореспираторного ареста у пациентов с выраженной автономной нейропатией [180]. Другой причиной может быть нарушение восприятия гипогликемии и контррегуляции [167]. Повышенный риск смертности у пациентов с КАН также может быть связан с развитием гипертрофии левого желудочка в результате нарушения циркадного профиля АД.

Наличие КАН связано с неблагоприятным исходом после перенесенного инфаркта миокарда у пациентов с СД [181]. Наличие КАН связано с повышенным риском развития ишемических цереброваскулярных событий. Так автономная дисфункция является независимым фактором риска инсульта [182].

Рядом исследований показана связь внезапной смерти у пациентов с СД с КАН [168]. Это может быть связано с развитием фатальных аритмий на фоне безболевой ишемии миокарда [168], внутрисердечного симпатического дисбаланса [183; 184], острой сердечной недостаточности, даже в отсутствии признаков ИБС и дисфункции левого желудочка [185].

1.10. Синдром внезапной смерти у молодых пациентов с сахарным диабетом 1 типа

Основным методом лечения пациентов с СД1 и значительной части пациентов с СД2 в настоящее время является заместительная инсулинотерапия. Однако достижение оптимальных показателей глюкозы в крови, позволяющих снизить риск появления поздних осложнений СД, осложняется высоким риском развития гипогликемии. При этом с гипогликемией у людей с СД1 связывают различную сердечно–сосудистую патологию: развитие атеросклероза, изменения процессов реполяризации сердца в виде удлинения интервала QT, нарушения ритма сердца и внезапную сердечную смерть.

У пациентов с СД гипогликемия является распространенным явлением с частотой 42,9 эпизодов гипогликемии за год у пациентов с СД1 и 16,4 у пациентов с СД2 [186]. При этом частота тяжелой гипогликемии, у пациентов с СД1 составляет от 1,2 до 3,2 эпизодов в год, а у пациентов с СД2 от 3,5 до 7 эпизодов в год [187].

У детей гипогликемия является ещё более актуальной и частой проблемой, что связано со сложностями в дозировании инсулина, длительным тощачковым периодом в ночное время, лабильностью аппетита, непредсказуемой физической активностью и ограниченной возможностью маленьких детей чувствовать гипогликемию. Отдельной проблемой у детей являются эпизоды ночной гипогликемии, которые являются частым явлением, при этом многие эпизоды достаточно тяжелы и продолжительны [24]. Большинство эпизодов ночной гипогликемии протекают скрыто и регистрируются только при проведении НМГ [188]. У детей в возрасте до 12 лет частота ночной гипогликемии достигает до 78%, при этом 91% из этих эпизодов них протекает скрыто [189].

С гипогликемией тесно связано развитие различных осложнений, самым значимым из которых является внезапная смерть молодых пациентов с СД1 [190].

При этом в последние годы намечается определенный рост смертности в результате гипогликемии с 2-4% в период до 2000-х годов, до 6–10% в последние годы [190].

Гипогликемия и КАН, вероятно, вовлечены в развитие внезапной необъяснимой смерти у практически здоровых молодых людей с СД1 – «dead in bed syndrome» [16]. Данный синдром был описан ещё в 1991 году у 22 молодых (от 12 до 43 лет) практически здоровых пациентов с СД1, найденных утром мертвыми в своих постелях [18]. Во всех описанных случаях не было найдено свидетельств агонального состояния или избыточного потоотделения и не установлено очевидной причины при проведении аутопсии. Учитывая время смерти, авторы связали развитие данного синдрома с гипогликемией. С того времени было описано более ста эпизодов внезапной смерти, отвечающих критериям «dead in bed syndrome» [19; 20; 153; 191–195] (**Таблица 1.5**).

Таблица 1.5 – Распространённость «dead in bed syndrome» у больных СД1 в Великобритании и Скандинавских странах

Источник	Период исследования	Возраст (годы)	Частота смертей «dead in bed» среди всех причин
[196]	1976	0 – 50	4,7%
[194]	1981–1990	0 – 40	6,7%
[193]	1977–1985	0 – 28.5	27%
[153]	1982–1988	0 – 50	23%
[8]	Данные регистра	19–37	
[192]	Обзор литературы	14–49	–6%

Некоторые из умерших пациентов имели частые эпизоды гипогликемии незадолго до смерти, а смертность была выше в последние 3 года исследования, что исследователи связали с интенсификацией инсулинотерапии [194]. В двух исследованиях установлено, что внезапная смерть являлась причиной более чем

20% смертей у молодых (до 50 лет) пациентов с СД1, по сравнению с 1–5% в общей, сопоставимой по возрасту, популяции [19; 20]. По данным обзора [192] порядка 5–6% всех смертей пациентов с СД1 соответствуют критериям «dead in bed» синдрома. По сравнению с общей популяцией, у молодых пациентов с СД1 (до 50 лет) частота внезапной смерти практически в 10 раз выше (Таблица 1.6).

Таблица 1.6 – Ежегодная частота синдрома «dead in bed» у пациентов с СД1 по сравнению с внезапной смертностью в общей популяции (адаптировано из [8])

Источник	Возраст (годы)	Частота смертей «dead in bed» на 100000 в год
		СД1
[8]	19–37	1
[192]	14–49	–60
Общая популяция		
[197]	20–40	4,1 (женщины); 8,7 (мужчины) Внезапная смерть
[198]	18–35	4,5 Внезапная необъяснимая смерть
[199]	1–40	0,2 Внезапная необъяснимая смерть
[199]	–4	1,2 (женщины); 2,9 (мужчины) Внезапная смерть

Возможной причиной «dead in bed syndrome» является возникновение тяжелых нарушений ритма в результате удлинения интервала QT во время гипогликемии на фоне КАН и, возможно, предрасполагающих генетических факторов. Ранее нами показано, что эпизоды гипогликемии сопровождаются нарушением процессов желудочковой реполяризации в виде удлинения интервала QT у детей и подростков с СД1 [21–23]. Нарушения процессов желудочковой

реполяризации в свою очередь могут привести к развитию жизнеугрожающих аритмий. Недавно исследователями показана связь гипогликемии с различными нарушениями ритма и удлинением интервала QT у взрослых пациентов с СД1 [24], однако подобные работы в детской популяции отсутствуют.

Патогенез удлинения интервала QT является многофакторным и, вероятно, включает в себя автономные нарушения иннервации сердца, метаболические и электролитные отклонения в миокарде, гипертрофию левого желудочка, ишемическую болезнь сердца и генетические факторы. Как было показано многими исследованиями [200], удлинение интервала QT у является фактором повышенного риска смертности как у здоровых людей, так и у пациентов с СД1 [201] и СД2 [202]. Так, в одном проспективном пятилетнем исследовании, смертность за всё время наблюдения у пациентов с СД1 составила 6,32%, причем у выживших пациентов интервал QT был короче, чем у умерших [201]. У больных СД с более выраженными изменениями интервала QT имеется тенденция к более высоким цифрам САД и ДАД, а также они более подвержены осложнениям со стороны сердечно-сосудистой системы[203].

Однако, ночную гипогликемию регулярно испытывают многие пациенты с СД1, при этом возникает «dead in bed syndrome» довольно редко. Поэтому развитию жизнеугрожающих аритмий и внезапной смерти на фоне гипогликемии у молодых пациентов может способствовать КАН. КАН, как и гипогликемия, приводит к нарушению процессов реполяризации в виде удлинения интервала QT. Подтверждением роли КАН в данном случае служит тот факт, что погибшие пациенты с СД и КАН в анамнезе имеют большую длительность QT по сравнению с выжившими [20]. В развитии смерти от гипогликемии может быть вовлечено так называемое «нарушение автономной регуляции, связанное с гипогликемией» (НАРСГ). НАРСГ является результатом несостоятельности симпатoadреналовой системы в результате недавнего эпизода ятрогенной гипогликемии и, по крайней мере, частично обратима при тщательном избегании гипогликемии [204]. Нарушение механизмов контр-регуляции (отсутствие возможности снижения

уровня инсулинемии и повышения уровня глюкагона совместно с нарушением выброса адреналина) а также невосприимчивость гипогликемии (в результате нарушения активации симпатoadреналовой системы) являются компонентами нарушения автономной регуляции связанное с гипогликемией. Невосприимчивость гипогликемии – состояние развивающиеся на фоне повторных эпизодов гипогликемии, которые в свою очередь, приводят к снижению порогового уровня глюкозы в крови, запускающего контр–инсулярный ответ, необходимый для восстановления нормогликемии [205]. Поэтому, у пациентов с частыми, повторными эпизодами гипогликемии отсутствуют симптомы гипогликемии до тех пор, пока уровень глюкозы не достигнет минимальных значений. У некоторых пациентов уровень глюкозы в крови, приводящий к выбросу контр–инсулярных гормонов ниже уровня, при котором появляются симптомы нейрогликопении и первым признаком гипогликемии у данных пациентов является спутанность сознания, и им приходится полагаться на помощь других, чтобы распознать или справиться с гипогликемией. Развитие НАРСГ связано с более чем 25-кратным увеличением риска развития тяжелой гипогликемии на фоне интенсифицированной инсулинотерапии. В сравнении с гиперинсулинемической нормогликемией гиперинсулинемическая гипогликемия снижает барорефлекторную чувствительность, мышечный симпатический нервный ответ на нитропрусид–индуцированную гипотонзию, а также выброс норадреналина в ответ на пробу с отрицательным давлением на нижнюю часть тела [206]. Повторные эпизоды гипогликемии в свою очередь могут оказывать проаритмогенное действие.

Тем не менее необходимо клиническое подтверждение ассоциации нарушений ритма с гипогликемией и КАН или автономной дисфункцией, в том числе у лиц молодого возраста, так как развитие внезапной смерти рассматривается применительно к молодым пациентам с СД1.

1.11. Значение оптимизации гликемического контроля в отношении риска развития и прогрессирования микро– и макрососудистых осложнений сахарного диабета

Рядом исследований среди взрослых с СД1 показано, что не удовлетворительный гликемический контроль в сочетании с большей продолжительностью диабета независимо связаны с развитием микрососудистых и макрососудистых осложнений СД. Учитывая, что гликемия является одним из факторов риска ССЗ у пациентов с СД1, оптимизация гликемического контроля может рассматриваться как потенциальный метод профилактики возникновения и прогрессирования ССЗ. Результаты ряда, проведенных к настоящему времени исследований, предоставили определенные доказательства в пользу положительного эффекта лучшего гликемического контроля на сердечно–сосудистые исходы. В исследовании DCCT/EDIC, оценивавшем эффект гликемического контроля на хронические осложнения СД [207], было продемонстрировано, что через 17 лет наблюдения у пациентов, получавших интенсифицированную терапию в процессе участия в DCCT, частота сердечно–сосудистых событий была ниже, несмотря на одинаковую инсулинотерапию и гликемический контроль после окончания DCCT. Так, общая частота сердечно–сосудистых событий в этой группе была на 42% ниже, а частота не фатального инфаркта миокарда, инсульта или сердечно–сосудистой смерти на 57% ниже по сравнению с пациентами, получавшими традиционную инсулинотерапию [208]. Также интенсифицированная инсулинотерапия снижала долговременный риск АГ на 24% [157]. Этот эффект главным образом объяснялся различием в HbA1c во время DCCT. Так же по данным DCCT, интенсифицированная инсулинотерапия была связана с противовоспалительным эффектом в виде снижения количества внутриклеточной молекулы адгезии первого типа и увеличением количества рецептора 1 фактора некроза опухоли альфа [209]. В мета–анализе исследований, посвященных оценке эффективности интенсифицированной инсулинотерапии у

пациентов с СД1 (≈ 1800 пациентов), комбинированный относительный риск для любого макрососудистого события у пациентов в группе интенсифицированного контроля был значительно ниже, чем у пациентов получавших традиционную терапию [210]. У взрослых пациентов с СД1 интенсифицированная инсулинотерапия улучшает автономную функцию [211] и предотвращает рост ЧСС в покое [212]. Достижение более оптимального гликемического контроля способствует снижению массы и улучшению функции левого желудочка с [213].

У взрослых пациентов с СД1 при хорошем гликемическом контроле, уровень липидов соответствует таковому у людей без СД [214]. Соответственно, неудовлетворительный гликемический контроль, большая масса тела и инсулинотрезистентность связаны с более атерогенным распределением липидов в этой популяции, а улучшение гликемического контроля способствует нормализации уровня липидов [215]. Учитывая тот факт, что у подростков неудовлетворительный гликемический контроль связан с факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний, улучшение гликемического контроля снижает уровень аполипопротеина В и уменьшает окислительный стресс [216]. Кроме того, в исследовании SEARCH было показано, что более низкий уровень HbA1c у подростков с СД1 независимо связан с более низкими уровнями ОХС, ТГ и ЛПНП [26].

Лучший контроль гликемии коррелирует с меньшим риском возникновения МАУ [217]. В исследовании DCCT интенсифицированная терапия способствовала снижению риска возникновения МАУ и макроальбуминурии на 39% и 54% соответственно и снижению скорости клубочковой фильтрации (СКФ) на 50% [218], что свидетельствует о том, что гипергликемия приводит к МАУ и снижению СКФ при СД1 [218]. Положительный эффект интенсификации инсулинотерапии, в отношении микро- и макроальбуминурии и СКФ, сохранялся и после окончания DCCT («метаболическая память»).

Исследованием DCCT показано стойкое преимущество строгого гликемического контроля в отношении снижения заболеваемости КАН на 31% при

интенсифицированном лечении по сравнению с традиционным [211]. Однако, если у взрослых пациентов с СД1 сразу несколько исследований проспективно оценивали долгосрочное влияние гликемического контроля на прогрессирование КАН [219], то у детей и подростков с СД1 лишь отдельные исследования оценивали влияние гликемического контроля на маркеры субклинической автономной дисфункции у подростков с СД1 [220].

1.12. Современные подходы к оптимизации гликемического контроля у детей и подростков с сахарным диабетом 1 типа

В последнее время ППИИ и НМГ всё шире используются во всем мире у пациентов с СД1. ППИИ и НМГ признаны эффективным и безопасным методом, в том числе у детей и подростков с СД1 [221]. Основными преимуществами ППИИ и НМГ, особенно в сочетании друг с другом, по сравнению с МИИ и традиционным самоконтролем глюкозы крови (СМГК) является улучшение гликемического контроля, снижение риска развития гипогликемии (в т.ч. эпизодов тяжелой гипогликемии), повышение качества жизни.

В систематических обзорах и мета-анализах, включавших исследования, в которых использовались различные инсулины, использование ППИИ в педиатрической популяции с СД1 было связано с лучшим гликемическим контролем (т.е. более низким HbA1c), чем МИИ [222–226]. Как и у взрослых пациентов, степень улучшения зависит от исходного уровня HbA1c [223]. Кроме того, данные этих исследований показали, что использование ППИИ в педиатрической популяции связано с более низкой потребностью в инсулине [224; 226] и более низким уровнем риска гипогликемии [223], по сравнению с МИИ.

Так в систематическом обзоре [225] в педиатрической подгруппе до 18 лет среднее различие в HbA1c составило 0,2% в пользу ППИИ по сравнению с МИИ. В исследованиях, включенных в данный обзор, использовались различные критерии и шкалы для определения нетяжелой и тяжелой гипогликемии, вследствие чего

провести мета-анализ было не приемлемо. В мета-анализе [226], обобщавшем результаты шести РКИ ($N = 165$) в педиатрической популяции, различие в уровне $HbA1c$ к концу исследований составило -0.24% в пользу ППИИ. Использование ППИИ сопровождалось статистически значимым снижением суточной дозы инсулина, при этом риск ДКА и тяжелой гипогликемии не различался между групп.

По данным систематического обзора [222], включавшем семь исследований у детей и подростков с СД1 ($N = 176$), два исследования ($n = 41$) не обнаружили значительного улучшения $HbA1c$ по сравнению с МИИ. Одно исследование сообщило о значительных улучшениях в $HbA1c$ по сравнению с МИИ через три месяца ($p < 0,05$) после начала исследования. Четыре исследования с оценкой показателей до начала и после окончания исследования ($n = 98$) показали значительные улучшения в $HbA1c$ по сравнению с исходными уровнями (p от $< 0,05$ до $0,001$). В одном исследовании улучшения сохранялись в течение четырех лет ($n = 6$, $p < 0,001$). В двух исследованиях не было найдено различий между ППИИ и МИИ в отношении тяжелой гипогликемии. Во всех остальных исследованиях ППИИ уменьшило количество гипогликемических эпизодов почти на 50% . Однако это снижение не было статистически значимым. В двух РКИ ($n = 59$) наблюдалось небольшое, но статистически значимое увеличение эпизодов легкой и умеренной гипогликемии.

По данным систематического обзора [223], включавшем исследования у детей, подростков и взрослых пациентов с СД1 и СД2, в педиатрической подгруппе в одном исследовании показано снижение $HbA1c$ на 1% , а в пяти обсервационных исследованиях у маленьких детей (до 7 лет) снижение $HbA1c$ составило на $0,2-1,6\%$. Исследование у детей показало статистически значимое снижение частоты тяжелой гипогликемии, основанное на пяти эпизодах на МИИ против двух на ППИИ.

При использовании НМГ в реальном времени, по данным разных исследований, среднее снижение $HbA1c$ по сравнению с СМГК составляет от $0,1$ до $0,6\%$ в зависимости от возраста и длительности ношения НМГ [227]. При этом

лучшие результаты отмечаются при использовании НМГ более 70% времени [228]. Так в исследовании Guard Control проведенном у 161 пациента, в том числе 54 подростков (27 в группе НМГ и 27 в контрольной группе, с неудовлетворительным метаболическим контролем ($HbA1c > 8,1\%$)), было оценено влияние не постоянного ношения НМГ с перерывами (3 дня каждые 2 недели) по сравнению с непрерывным. По сравнению с контрольной группой в группе с постоянным использованием НМГ было зафиксировано снижение $HbA1c$ на 0,6% через 3 месяца [229]. Ретроспективный анализ в педиатрической группе показал статистически значимую разницу в снижении уровней $HbA1c$ через 3 месяца между группой НМГ ($-0,72 \pm 1,13\%$) и контрольной группой ($-0,05 \pm 0,78\%$).

В исследовании JDRF CGM у 114 детей старше 8–12 лет и 110 подростков в возрасте 13–18 лет с исходным уровнем $HbA1c$ более 7%, после 6 месяцев использования снижение $HbA1c$ было незначительным (от $-0,2$ до $-0,3\%$) у детей, в группе НМГ, по сравнению с контрольной группой, что было связано с тем, что только 21% когорты поддерживали частое использование сенсора в течение всего исследования. Тем не менее, те, кто использовал НМГ не менее 6–7 дней в неделю, показали снижение уровня $HbA1c$ на 0,8% через 6 месяцев после начала исследования, без увеличения частоты гипогликемии [227].

Многие исследования по оценке эффективности НМГ и ППИИ были проведены у пациентов, одновременно получающих ППИИ и НМГ, при этом в качестве контрольной группы выступали пациенты, использующие традиционный СМГК в сочетании с ППИИ. Так в исследовании STAR1 у подростков было показано снижение $HbA1c$ на 0,42% через 6 месяцев после начала исследования в пользу ППИИ и НМГ, однако эта разница не была статистически значимой [230]. Также в исследовании [231] анализ, проведенный отдельно в подростковой группе (16 в группе НМГ и 16 в контрольной группе), показал статистически значимую разницу между группами в изменении $HbA1c$ в 0,6 % в пользу группы НМГ ($p=0,025$). В исследовании ONSET в популяции 160 детей в возрасте от 1 до 16 лет оценивалось использование ППИИ дополненной НМГ с момента постановки

диагноза по сравнению с использованием ППИИ в сочетании традиционным СМГК. В исследовании было обнаружено статистически значимое различие между двумя группами в HbA1c (-0.5% , $p < 0.05$) через 12 месяцев у детей регулярно использующих НМГ, кроме того в группе НМГ уменьшилась ВГ, определяемая по средней амплитуде гликемических экскурсий (MAGE) (-0.66 , $p < 0.04$) [232]. В исследовании [233] у хорошо контролируемых пациентов (HbA1c $< 7.5\%$), включавшем 27 детей и подростков в группе НМГ и 26 в контрольной группе, была установлена статистически значимая межгрупповая разница в HbA1c через 6 месяцев исследования (с коррекцией на исходный уровень HbA1c, медицинский центр и возрастную группу) для всей популяции (в среднем 6,69 против 6,95). В крупном исследовании STAR3, где сравнивалось использование ППИИ дополненной НМГ по сравнению с режимом МИИ, было включено 78 детей и подростков в группе ППИИ в сочетании с НМ-ГРВ и 78 детей и подростков на МИИ [234]. Через 12 месяцев разница в HbA1c между группами составила 0,5% в пользу ППИИ в сочетании с НМГ ($p < 0.001$), кроме того в группе ППИИ+ НМГ больше детей достигли целевого уровня HbA1c (межгрупповая разница 25%, $p < 0.005$). При этом частота ДКА и тяжелой гипогликемии статистически значимо не различалась между групп.

Использование НМГ также может быть эффективным в отношении снижения частоты и продолжительности гипогликемии. В исследовании [232] было показано значительное снижение частоты тяжелой гипогликемии в группе НМГ и ППИИ по сравнению с группой СМГК и ППИИ (0 против 4, соответственно). В исследовании JDRF у пациентов с хорошим гликемическим контролем было показано значительное снижение времени, проведенного в гипогликемии $< 3,3$ ммоль/л (медиана, контроль против НМГ на 26 неделе: 35 против 18 мин/день, соответственно) в группе НМГ во всей исследуемой популяции [228]. Другое исследование у пациентов с хорошим гликемическим контролем продемонстрировало значительное снижение времени гипогликемии $< 3,9$ ммоль/л (контроль против НМГ на 26 неделе: $1,60 \pm 2,02$ против $0,91 \pm 0,81$ ч/день, $p < 0,01$), $<$

3,5 ммоль/л ($0,97 \pm 1,55$ против $0,48 \pm 0,57$ ч/день, $p < 0,03$) и $< 3,0$ ммоль/л ($0,41 \pm 0,48$ против $0,22 \pm 0,34$ ч/д, $p < 0,05$), а также значительное снижение количества гипогликемических эпизодов $< 3,5$ и $< 3,0$ ммоль/л в течение ночи ($0,21 \pm 0,32$ против $0,30 \pm 0,31$, $p = 0,009$ и $0,13 \pm 0,30$ против $0,19 \pm 0,19$, $p = 0,01$, соответственно) для всей исследуемой группы и 64% статистически значимое сокращение времени гипогликемии $< 3,5$ ммоль/л в педиатрической подгруппе (10–17 лет) ($p < 0,001$) [234]. Battelino et al. оценил влияние НМГ на частоту гипогликемии у пациентов с исходным уровнем HbA1c $< 7,5\%$. В это исследование было включено 120 пациентов, 58 из которых использовали НМГ и 62 СМГК в течение 26 недельного периода. Использование НМГ было связано с сокращением времени, проведенного в гипогликемии, и сопутствующим снижением HbA1c у детей и взрослых с диабетом 1 типа [233].

Эти результаты указывают на значительный потенциал НМГ и ППИИ в отношении улучшения гликемического контроля как в виде снижения уровня HbA1c, так и снижения частоты и продолжительности эпизодов гипогликемии, что может быть использовано для повышения эффективности, достижения поставленных целей лечения и профилактики микро– и макрососудистых осложнений СД1.

ГЛАВА 2. Материалы и методы исследования

Работа выполнена в Институте детской эндокринологии ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России.

2.1. Дизайн исследования

Одномоментное (поперечное) не рандомизированное открытое исследование. Для оценки эффективности ППИИ в отношении автономной функции – одномоментное проспективное с обследованием исходно и повторно через 12 месяцев, средняя длительность наблюдения составила 1,2 (0,2) года.

Критерии включения в исследование:

1. Пациенты с сахарным диабетом 1 типа независимо от стажа заболевания:
 - а. Возраст от 6 до 18 лет;
 - б. Инсулинотерапия путем МИИ или ППИИ;
 - с. Отсутствие клинических проявлений КАН (ортостатическая гипотензия, снижение толерантности к физическим нагрузкам и др.);
2. Практически здоровые дети и подростки
 - а. Возраст от 6 до 18 лет;

Критерии исключения из исследования:

1. Наличие клинически значимых, острых и хронических заболеваний сердечно–сосудистой, нервной, мочеполовой систем, желудочно–кишечного тракта, заболевания крови и инфекционных заболеваний.
2. Диагностированная не диабетическая нейропатия.

2.1. Характеристика обследованных

В исследование было включено 353 пациента с СД1 (198 мальчиков и 155 девочек) в возрасте от 6 до 18 лет. Средний возраст составил 13(4) лет, длительность 5,1 (3,7) лет, уровень HbA1c 9,2 (1,9) %. Группу контроля составили 42 здоровых сверстника в возрасте 13,7 (3,3) лет (**Таблица 2.1**).

Таблица 2.1 – Клиническая характеристика участников исследования. Данные представлены в виде Среднее (SD) или n (%)

	СД1 N = 353		Здоровые N = 42	
	М (SD)	Me (25–75 перцентили)	М (SD)	Me (25–75 перцентили)
Возраст (годы)	13 (4)	13,4 (9,4–15,8)	13,7 (3,3)	14,2 (12,5–16,6)
Пол (муж/жен)	198/155		20/22	
Рост (см)	153 (21)	155,7 (135,2–167,8)	159,9 (15,8)	160,8 (137,4– 169,9)
Вес (кг)	47,3 (17,5)	46 (30–59)	47,3 (12,8)	46,2 (29–59)
ИМТ (кг/м²)	19,3 (3,3)	18,6 (16,4–21,1)	18,5 (2,8)	17,5 (15,3–20,4)
Длительность СД (годы)	5,1 (3,7)	4 (2–7)	–	–
HbA1c (%)	9,2 (1,9)	8,9 (7,8–10,2)	–	–
Инсулинотерапия путем ППИИ	129 (36,5%)		–	–
Длительность ППИИ (годы)	1,4 (1,4)	1 (0–2,2)	–	–

Получаемое лечение. Все пациенты с СД1 получали интенсифицированную инсулинотерапию путем ППИИ или МИИ генно–инженерными аналогами инсулина. Пациенты на ППИИ использовали помпы следующих моделей:

Medtronic Paradigm MMT–712, MMT–722, MMT–754, Accu–Chek Spirit, Combo, D–Tron.

2.2. Объем проведенного обследования

Всем пациентам с СД1 было проведено полное клиническое обследование, у 119 выполнено лабораторное обследование, у 233 мониторинг ЭКГ с оценкой длительности интервала QT, показателей BPC во временном и частотном диапазонах (SDNN, RMSSD, SDANN, SDNNi, CCBP, ОНЧ, НЧ, ВЧ, TP), у 233 кардиоваскулярное тестирование (проба с глубоким дыханием, проба Вальсальвы, проба 30:15) по стандартной методике, у 270 непрерывное мониторирование глюкозы в течение трех дней с оценкой показателей гликемического контроля (ВГ, частота и продолжительность гипо– и гипергликемии), у 150 параллельное, синхронизированное по времени мониторирование ЭКГ и глюкозы, у 72 суточное мониторирование АД с оценкой показателей АД и ригидности магистральных артерий, у 71 нагрузочное тестирование (Тест PWC170 - Physical Working Capacity) с оценкой показателей физической работоспособности, МПК и показателей ЭКГ (BPC, ST сегмент, Т зубец, ЧСС), у 20 проведено мониторирование двигательной активности.

У здоровых сверстников проведено мониторирование ЭКГ с оценкой длительности интервала QT, показателей BPC во временном и частотном диапазонах (SDNN, RMSSD, SDANN, SDNNi, CCBP, ОНЧ, НЧ, ВЧ, TP) и серия кардиоваскулярных тестов (проба с глубоким дыханием, проба Вальсальвы, проба 30:15) по стандартной методике.

2.3. Клинико–лабораторное обследование пациентов

Общеклиническое обследование включало сбор жалоб, анамнеза, изучение родословной, осмотр, оценку антропометрических данных с расчетом ИМТ (по

формуле $ИМТ(кг/м^2) = \frac{масса(кг)}{рост^2(м^2)}$ и размера его стандартного отклонения (SDS ИМТ [235]).

Неврологическое обследование включало определение температурной, вибрационной, тактильной чувствительности и сухожильных рефлексов по стандартным методикам.

Офтальмологическое обследование включало визометрию, офтальмоскопию при расширенном зрачке и проводилось на базе отделения диабетической ретинопатии и офтальмохирургии ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России.

Пробы венозной крови брали не менее чем через 8 часов после последнего приема пищи. Исследование липидов крови (ОХС, ЛПВП и ЛПНП, ТГ) и микроальбуминурии выполнялось на биохимическом анализаторе Architect 8000 (Abbott Diagnostics, США) иммунным турбодинамическим методом. Определение уровня гликированного гемоглобина (HbA1c) проводилось методом высокоэффективной жидкостной хроматографии на анализаторе BioRad D-10 (BioRad Laboratories, США) с использованием набора того же производителя по стандартной методике.

Лабораторные исследования были проведены на базе клинической лаборатории биохимии ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России.

Дислипидемия. В целях данной работы дислипидемией считалось повышение ЛПНП $\geq 2,6$ ммоль/л, повышение ТГ $\geq 1,7$ ммоль/л, снижение ЛПВП $\leq 1,1$ ммоль/л. Данное определение было выбрано исходя из рекомендаций консенсуса ISPAD по клинической практике [236].

2.4. Суточное мониторирование ЭКГ

Регистрация и анализ суточной ЭКГ проводилось по методике, описанной нами ранее [21–23; 237]. Регистрация ЭКГ проводилась с использованием системы холтеровского мониторирования «Холтер–ДМС» фирмы «ДМС Передовые Технологии» в трех модифицированных грудных отведениях MV5, MAVF, MV3 с

частотой дискретизации 250 Гц. Програмное обеспечение анализа холтеровских записей включало модуль автоматического измерения интервалов QT, QTc, RR и оценки показателей ВРС.

Измеряемые параметры ЭКГ. Автоматическая оценка интервалов QT и RR производилось в отведении с максимальной амплитудой зубца Т по следующей методике. Из анализа удаляются участки записи с ЧСС более 120. Далее вся запись ЭКГ разбивается на идущие один за другим кванты. Квант – это последовательность из 8 последовательных комплексов QRST. Из полученных комплексов исключаются наджелудочковые и желудочковые экстрасистолы и далее формируется усредненный комплекс. Параметры этого усредненного комплекса используются для определения продолжительности интервала QT. Качество кванта определяется количеством пригодных для усреднения комплексов и близостью между ними, определяемым показателем межкомплексной корреляции. В нашем исследовании в анализ включались кванты, содержащие не менее 5 усредняемых комплексов и коэффициентом межкомплексной корреляции более 85%. Для каждого кванта автоматически измерялись средние значения интервала RR и интервала QT (QRST), т.е. продолжительности участка усредненной ЭКГ от начала зубца Q до конца зубца Т. Так как длительность интервала QT в первую очередь определяется частотой сердечных сокращений (ЧСС), для исключения этого влияния используют разнообразные способы коррекции интервала QT. В нашем исследовании для этого использовалась формула Базета: QT_c (корригированный интервал QT) = QT/\sqrt{RR} . Считается, что корригированный интервал QT свыше 450 мс, является удлинненным и является признаком синдрома длинного QT. Исходя из этого в нашем исследовании, интервал QTc длительностью более 450 мс назывался длинным.

Для статистической обработки помимо усредненных за 5 минут значений использовались значения, усредненные за час. Первому часу соответствовал период времени с 1:00:00 до 1:59:59, второму часу период с 2:00:00 до 2:59:59 и т.д.

Оценка ВРС во временном диапазоне проводилась по показателям SDNN – стандартное отклонение величин нормальных интервалов RR, RMSSD – квадратный корень из среднего значения квадратов разностей величин последовательных пар интервалов RR, SDANN — стандартное отклонение усредненных нормальных синусовых интервалов R–R всех 5–минутных периодов за все время наблюдения, SDNNi – стандартное отклонение величин нормальных интервалов RR за все 5–минутные интервалы, и по показателю средневзвешенной вариации ритмограммы (CBVP) [95]. Оценка ВРС в частотном диапазоне проводилась по показателям: ОНЧ – очень низкий частотный спектр (волны от 0,0033 до 0,04 Гц), НЧ – очень низкий частотный спектр (волны от 0,04 до 0,15 Гц), ВЧ – высокочастотный спектр (волны от 0,15 до 0,40 Гц), ТР – общая мощность спектра.»

Изменение сегмента ST (мВ) измерялось по амплитуде точки «i» = J+80 мс в отведении MV5.

2.5. Мониторирование артериального давления

Мониторирование и анализ АД проводилось по методике, описанной нами ранее [238]. Суточное мониторирование АД (СМАД) производилось на системе бифункционального мониторинга «Союз» производства ООО «ДМС Передовые Технологии». Данная система испытана по методикам Международного протокола ESH 2010, протокола BHS 1993 и стандарта AAMI; точность измерения АД соответствует категории A/A по протоколу BHS 1993. Измерение АД проводилось осциллометрическим методом. Бифункциональное мониторирование начинали в период с 8 до 11 часов утра, длительность исследования составляла не менее 24 ч. Максимальные промежутки между измерениями составили 15 минут в период с 7 до 23 ч и 30 мин в период с 23 до 7 ч.

Измеряемые параметры артериального давления. При анализе СМАД оценивались следующие показатели: средние значения САД, ДАД, среднее АД (СрАД) за сутки, среднее значение частоты пульса.

Диагностика артериальной гипертензии. АГ диагностировалась в соответствии с рекомендациями Рабочей группы по диагностике, лечению и профилактике артериальной гипертензии у детей и подростков [239]. Диагноз АГ устанавливался в случае если по данным СМАД регистрировались средние за сутки уровни САД и/или ДАД ≥ 95 -го перцентилю для данного пола и роста.

Оценка ригидность магистральных артерий. Жесткость магистральных артерий оценивалась по показателям СПВ и ИА, определяемых при помощи используемых в комплексе «Союз» алгоритмов контурного анализа пульсовой волны и математической модели распространения пульсовой волны. СПВ рассчитывается путем деления дистанции пройденной пульсовой волной (в метрах) на разницу во времени (в секундах) между началом первой и второй (отраженной) пульсовой волны. Чем жестче артерия, тем скорее по артериальному сосуду распространяется пульсовая волна и выше показатель СПВ. ИА рассчитывается как отношение разности амплитуд пульсовой и отраженной волн к амплитуде пульсовой волны. При увеличении жесткости магистральных артерий и повышении амплитуды отраженной волны ИА увеличивается. Валидация параметров ригидности, определяемых в комплексе «Союз», продемонстрировала их высокую связь с данными эхокардиографии и цветового дуплексного сканирования артерий [240].

2.6. Нагрузочное тестирование (Тест PWC170)

Нагрузочное тестирование и анализ полученных показателей проводилось по методике, описанной нами ранее [241; 242]. Тест PWC170 был проведен на комплексе «Валента» по стандартному протоколу на фоне параллельного мониторингирования ЭКГ и не ранее чем через 3 часа после стандартного завтрака и введения инсулина в соответствии со схемой инсулинотерапии пациента. Общая

продолжительность пробы составила семнадцать минут (две ступени по пять минут с интервалом три минуты и четыре минуты восстановительного периода). В восстановительном периоде пациенты находились в положении сидя. Нагрузка первой ступени составила один Ватт, а второй ступени полтора Ватта на килограмм веса. Сразу перед пробой всем пациентам было проведено измерение уровня гликемии с помощью персональных глюкометров (модели различные), также всем обследуемым были даны комплексные углеводы (печенье) в объеме десять грамм (в пересчете на углеводы) с целью предупреждения гипогликемии во время и после пробы. Повторные измерения гликемии проводились по окончании первой ступени (через пять минут) и по окончании пробы (через тринадцать минут). Ни у кого из пациентов не было зарегистрировано эпизодов гипогликемии (глюкоза крови по данным глюкометра менее 3,9 ммоль/л) и не отмечалось жалоб во время тестирования.

Всем пациентам было рекомендовано воздержаться от каких-либо дополнительных физических нагрузок накануне исследования. Введение инсулина проводилось в соответствии со схемой инсулинотерапии пациента и оставалось без значительных изменений на время исследования.

Измеряемые параметры теста PWC170. Физическая работоспособность оценивалась по показателям PWC170 и максимального потребления кислорода (МПК). PWC170 (Вт или кгм) – это мощность физической нагрузки, при которой ЧСС достигает 170 ударов в минуту. МПК (л/мин) – максимальный объем кислорода, который человек способен потребить в течение минуты. МПК рассчитывалось по формуле Карпмана: $\text{МПК} = 1,7 \times \text{PWC170} + 1240$. Прогнозируемая максимальная ЧСС (ЧСС_{max}) была вычислена по формуле Asmussen: $210 - (0,8 \times \text{возраст})$.

Оценка показателей ST во время нагрузочного тестирования. Измерение сегмента ST осуществлялось по данным суточного мониторинга ЭКГ, в соответствующее физической нагрузке время. В дальнейшем для анализа использовались усредненные за одну минуту значения амплитуды ST в конце

второй ступени нагрузки (тринадцатая минута – «пик нагрузки») и в восстановительном периоде (четырнадцатая и пятнадцатая минуты – «первая» и «вторая минуты восстановительного периода», соответственно). Депрессией сегмента ST считалось горизонтальное или нисходящее снижение сегмента ST на 0,1 мВ или более в точке, отстоящей на 80 мсек от точки J длящейся не менее 1 минуты [13].

Оценка показателей ЭКГ во время тестирования. Для анализа результатов тестирования, по данным суточного мониторирования ЭКГ, были использованы следующие показатели: ЧСС, SDNN, CBBP, RMSSD. В дальнейшем для анализа использовались усредненные за одну минуту значения этих показателей сразу перед нагрузкой (нулевая минута теста – «до нагрузки»), в конце первой ступени нагрузки (пятая минута – «первая ступень, в конце второй ступени нагрузки (тринадцатая минута – «пик нагрузки») и в восстановительном периоде (четырнадцатая и пятнадцатая минуты – «восстановление1» и «восстановление2»).

Оценка восстановления показателей SDNN, CBBP, RMSSD и ЧСС. Восстановление показателей SDNN, CBBP, RMSSD и ЧСС оценивалось как разница между средними значениями этих показателей в конце второй ступени нагрузки и за первую минуту в восстановительном периоде, а для ЧСС ещё и за вторую минуту в восстановительном периоде. В связи с отсутствием рекомендованных нормативов восстановления показателей ВРС после нагрузки, полученные результаты были представлены в виде абсолютных значений (дельты). А для ЧСС также были определены пациенты с «нормальным» и «не достаточным» восстановлением ЧСС. «Нормальное» восстановление ЧСС на первой минуте определялось как снижение ЧСС более чем на 12 уд/мин, на второй – 22 уд/мин.

2.7. Автономные кардиоваскулярные тесты

Оценка автономной функции и диагностика КАН проводилось по методике, описанной нами ранее [243; 244]. Для оценки автономного статуса были

использованы следующие тесты: проба Вальсальвы (коэффициент Вальсальвы – $K_{\text{Вальсальвы}}$), проба с глубоким дыханием (коэффициент выдох/вдох – $K_{\text{выдох/вдох}}$), проба 30:15 (коэффициент 30:15 – $K_{30:15}$) по стандартной методике. Все пробы выполнялись в первой половине дня до 12 часов и проводились лежа с приподнятым на 30° головным концом на фоне непрерывной регистрации ЭКГ. Пробы начинались после 20 минутного отдыха в положении лежа. Интервал между пробами составлял не менее 3 минут. Показатели глюкозы в крови до и после тестирования составляли не менее 3,9 ммоль/л.

Критерии диагностики КАН. Диагностика КАН основывалась на оценке показателей кардиоваскулярных тестов, ВРС и длительности интервала QTc полученных за сутки при холтеровском мониторинге ЭКГ. В качестве пограничных значений были взяты нормативные показатели для данной возрастной группы. КАН диагностировалась в случае отклонения от нормы 2-х и более из 7 показателей:

1. $K_{30:15}$ менее 1,2 [245];
2. $K_{\text{Вальсальвы}}$ менее 1,35 [245];
3. $K_{\text{выдох/вдох}}$ менее 1,17 [245];
4. QTc за сутки более 450 мс [246];
5. SDNN за сутки менее 101 мс [246];
6. CBBP за сутки менее 1370 мс у подростков и 1170 мс у детей [95];
7. RMSSD за сутки менее 25 мс [246].

2.8. Мониторирование глюкозы

Мониторирование глюкозы и анализ получаемых данных проводилось по методике, описанной нами ранее [247]. НМГ проводилось в течение 72 ч (не менее 60 ч) с использованием систем непрерывного мониторинга глюкозы в режиме реального времени (Paradigm REAL-Time и Guardian Medtronic, США) или «слепым» методом (iPro2® и CGMS Gold®, Medtronic, США).

В данных системах НМГ сенсор устанавливается подкожно и измеряет уровень глюкозы в интерстициальной жидкости. Так как показания уровня глюкозы в интерстициальной жидкости могут расходиться с таковым в капиллярной крови, в процессе использования системы (для всех НМГ в реальном времени и CGMS Gold®) или после считывания показаний (для НМГ iPro2®) проводится калибровка систем НМГ, используя показаниями глюкометра.

Каждая из систем НМГ измеряет уровень глюкозы каждые 5 минут. Границы измерения уровня глюкозы данными приборами составляют от 2,2 ммоль/л до 22,2 ммоль/л. При использовании систем непрерывного мониторинга глюкозы слепым методом пользователь не имеет доступа к текущим показателям глюкозы по данным сенсора, по окончании исследования данные по показателям глюкозы сенсора предоставляются лечащему врачу для ретроспективного анализа. В свою очередь, системы мониторинга в режиме реального времени предоставляют показатели глюкозы в реальном времени, т.е. пациент или врач в любой момент времени могут посмотреть текущий или предшествующий уровень глюкозы, что позволяет быстро корректировать проводимую инсулинотерапию.

Все пациенты были предварительно обучены использованию системами НМГ: калибровка приборов и получение информации о текущем уровне глюкозы в крови в реальном времени. Настройки предупреждающих сигналов НМГ были произведены индивидуально лечащим врачом в соответствии с рекомендованными возрастными целевыми значениями. При проведении НМГ все пациенты осуществляли самоконтроль глюкозы в крови под контролем медицинского персонала не менее 9 раз в сутки в 9.00, 12.00, 14.00, 16.00, 18.00, 21.00, 24.00, 3.00, 6.00 часов с погрешностью во времени ± 15 минут, а также при необходимости в любое другое время. Полученные данные регистрировались в дневнике мониторинга с указанием даты и времени измерения. Эти данные использовались для калибровки систем НМГ.

Так как показатели уровня глюкозы по данным сенсора обязательно калибруются по уровню глюкозы в крови, они фактически отражают уровень

гликемии. Поэтому в работе к получаемым этим методом данным применялось понятие «гликемия».

В случае выделения дневных и ночных интервалов в мониторинге глюкозы, периоду «День» соответствовало время суток от 7:00:00 до 22:59:59, периоду «Ночь» соответствовало время суток от 23:00:00 до 6:59:59».

Эпизоды гипогликемии. В целях данной работы эпизодом гипогликемии считалось снижение глюкозы по данным системы НМГ менее $\leq 3,9$ ммоль/л в течение 20 и более минут, исходя из рекомендаций рабочей группы Американской Диабетической Ассоциации [190] и консенсуса ISPAD по клинической практике [248] .

Вариабельность гликемии. ВГ оценивалась по показателям: 1) SD – стандартное отклонение от среднего значения гликемии по данным НМГ за все время мониторинга и 2) MAGE (mean amplitude of glycemic excursions) – средняя амплитуда колебаний гликемии. Для расчета MAGE на первом этапе находились все локальные максимальные и минимальные значения гликемии за все время мониторинга глюкозы. На следующем этапе разница (по модулю) между двумя последовательными максимумами и минимумами последовательно сопоставлялась со стандартным отклонением (SD) гликемии за этот же период времени. Если локальная разница между максимумом и минимумом была меньше одного SD, то этот эпизод исключался из дальнейшего анализа. Если разница от минимума до максимума (или наоборот) была больше, чем одно SD, то она учитывалась в дальнейших расчетах. MAGE рассчитывается как усредненное значение всех локальных перепадов гликемии превышающих одно SD за заданный период времени.

Параллельное, синхронизированное по времени мониторинг ЭКГ и глюкозы. При параллельном Холтеровском мониторинге и мониторинге глюкозы время работы приборов было синхронизировано. При сопоставлении данных НМГ и холтеровского монитора, для статистической обработки, использовались показатели ЭКГ, усредненные за 5 минут.

2.9. Мониторирование двигательной активности

Мониторирование двигательной активности проводилось по методике, подробно описанной нами ранее [249]. Система суточного мониторинга ЭКГ включала в себя встроенный трехмерный акселерометр, с помощью которого определялась сила тяжести, приложенная к датчику, в проекции на три его ортогональные оси. Эта сила измерялась в «ускорениях свободного падения» – g ($= 9,8 \text{ м/с}^2$). По каждой оси значения параметра меняются с изменением положения и ориентации прибора в пространстве. Считается, что чем сильнее в совокупности варьируются кривые во всех трех осях, тем интенсивнее движение. На основании анализа кривых, полученных с датчика движения, формируется параметр, названный уровнем двигательной активности. В работе использовалась суммарная двигательная активность за пять минут.

Мониторирование двигательной активности проводилось у больных СД1 детей в условиях стационара без использования специальной физической нагрузки. Уровень двигательной активности оценивался в условных единицах двигательной активности.

2.10. Статистический анализ

Статистическая обработка полученных результатов была произведена с использованием статистического пакета STATISTICA (StatSoft, США). При нормальном распределении количественного признака, данные представлены в виде среднего значения и его стандартного отклонения: $M(SD)$ или в виде среднего значения и стандартной ошибки среднего: $M \pm SEM$, если не указано другого. При отличном от нормального распределения количественного признака, данные представлены в виде медианы значения и его интерквартильного размаха: Me (25–75 перцентили), если не указано другого. Различие между количественными признаками оценивалось с помощью метода Манна–Уитни. При сопоставлении 3–х и более групп использовался метод Краскела–Уоллиса и в случае статистически

значимого различия групп проводилось попарное сравнение групп с использованием теста Манна–Уитни с поправкой Бонферонни при оценке значения p . Для сравнения показателей в двух зависимых группах использовался критерий Вилкоксона. Различие между качественными признаками оценивалось с помощью двустороннего точного критерия Фишера. Взаимосвязь между двумя показателями оценивалась с использованием корреляционного анализа методом Спирмена.

Для оценки связи между ВГ, гипогликемией и автономной дисфункцией были построены линейные регрессионные модели. Сначала была построена модель без коррекции (модель 1), которая в дальнейшем была скорректирована на HbA1c, возраст и длительность диабета (модель 2).

Для оценки связи между показателями ригидности магистральных артерий и других факторов сердечно–сосудистого риска с автономной дисфункцией КАН была построена линейная регрессионная модель. Вероятные кандидаты для регрессионного анализа включались в модель, в случае, если они статистически значимо ($p < 0,05$) коррелировали с уровнем автономной дисфункции, определяемой по количеству положительных тестов на КАН, подчинялись закону нормального распределения (в случае распределения отличного от нормального осуществлялось преобразование Бокса–Кокса) и не отмечалось избыточной коллинеарности с другими переменными. Таким образом, в качестве независимых предикторов в модель вошли HbA1c, длительность СД1, ЧСС, САД, ДАД, ОХС, ЛПНП, показатели ригидности артерий: СПВ, ИА. Для отбора в модель статистически значимых признаков была выполнена обратная пошаговая процедура. Сначала в модель были включены все независимые признаки, затем последовательно удалялись статистически не значимые, до тех пор, пока в модели не остались только статистически значимые коварианты с уровнем $p < 0,05$. После построения модели была проведена оценка нормальности распределения остатков путем построения вероятностного графика остатков.

Для выявления клинических показателей, ассоциированных с КАН, для каждого предиктора были построены одномерные и многомерные логистические

регрессионные модели. В качестве независимых переменных в модель были включены пол, длительность СД, HbA1c, тип инсулинотерапии, SDS ИМТ, наличие осложнений СД (диабетическая ретинопатия, диабетическая полинейропатия, МАУ), в качестве зависимой переменной взято наличие КАН. В многомерных моделях обязательными независимыми предикторами были пол, возраст и уровень HbA1c.

Для выявления показателей липидного профиля, ассоциированных с КАН, для каждого предиктора были построены одномерные и многомерные логистические регрессионные модели. В качестве независимых переменных в модель были включены ОХС, ТГ, ЛПНП, дислипидемия, в качестве зависимой переменной взято наличие КАН. В многомерных моделях обязательными независимыми предикторами были пол, возраст и уровень HbA1c.

Для выявления показателей АД и ригидности магистральных артерий, ассоциированных с КАН, для каждого предиктора были построены одномерные и многомерные логистические регрессионные модели. В качестве независимых переменных в модель были включены САД за сутки, ДАД за сутки, СрАД за сутки, АГ по систолическому типу, АГ по диастолическому типу, СПВ, ИА, в качестве зависимой переменной взято наличие КАН. В многомерных моделях обязательными независимыми предикторами были пол, возраст и уровень HbA1c.

Для выявления ассоциации КАН с эпизодами бессимптомной депрессии сегмента ST, были построены три однофакторные логистические регрессионные модели независимой переменной в которых являлось наличие КАН, а зависимыми наличие депрессия $ST \geq 0,1$ мВ на пике нагрузки, первой и второй минутах отдыха после ФН.

Для выявления факторов, связанных с наличием эктопических комплексов, была построена многомерная логистическая регрессионная модель. В качестве независимых переменных в модель включены длительность СД, возраст пациентов, HbA1c, осложнения СД1, в качестве зависимой переменной взято наличие эктопических комплексов на суточной ЭКГ.

Для выявления ассоциации физической работоспособности и регулярных физических нагрузок с шансами КАН, для каждого параметра были построены одномерные и многомерные логистические регрессионные модели. В качестве независимых переменных в модель включены показатели физической работоспособности (PWC170, МПК) и наличие регулярных физических нагрузок, в качестве зависимой переменной взято наличие КАН. В многомерных моделях обязательными независимыми предикторами были пол, возраст и уровень HbA1c.

С целью анализа диагностической значимости показателей ВРС за сутки во временном диапазоне по сравнению с кардиоваскулярными тестами для каждого диагностического теста ($K_{\text{выдох/вдох}}$, $K_{\text{Вальсальвы}}$, $K_{30:15}$, SDNN, SDNNi, RMSSD, CBBP) по отношению к эталонному тесту (диагноз КАН на основании отклонения 2-х из 7 показателей) были построены ROC-кривые с оценкой площади под кривой для данных показателей.

Для разработки метода диагностики на наличие КАН исходя из клинических показателей, с учетом полученных данных о клинических предикторах КАН были построены многомерные регрессионные модели с последовательным включением в каждую новую модель в качестве не зависимой переменной одного из клинических предикторов КАН в зависимости от значения его регрессионного коэффициента в следующей последовательности: МАУ, диабетическая ретинопатия, пол, ППИИ, диабетическая полинейропатия, HbA1c, длительность СД, SDS ИМТ, возраст. Таким образом было получено девять регрессионных моделей, на основании которых были рассчитаны вероятности наличия КАН для каждого случая и на основании этих данных построены ROC-кривые с расчетом значения площади под кривой.

Для всех статистических методов значение $p < 0,05$ считалось статистически значимым.

ГЛАВА 3. Клинико-диагностические маркеры кардиоваскулярной формы автономной нейропатии

3.1. Распространенность кардиоваскулярной формы автономной нейропатии и состояние автономной функции, особенности использованной методики

Оценка распространенности КАН, её связь с клиническими показателями (длительностью заболевания, уровнем метаболической компенсации, антропометрическими показателями, методом проводимой инсулинотерапии и др.) а также с другими осложнениями СД1 была проведена у 166 детей и подростков с СД1 в возрасте от 6 до 18 лет. Медиана возраста составила 14,8 (12,4–16,5) лет, уровня HbA1c 9,1 (7,9–10,3) %, длительности СД1 4,5 (2,5–8,5) лет. Все пациенты находились на интенсифицированной инсулинотерапии, 68 (41%) путем ППИИ остальные в режиме МИИ. Ни у кого из пациентов не отмечалось клинических проявлений КАН. В качестве контроля была взята группа (42 человека) здоровых сверстников в возрасте от 6 до 18 лет (медиана возраста 14,2 (12,4–16,7) лет¹).

Частота отклонений от нормы показателей тестирования на КАН в обследованной выборке у детей и подростков с СД1 и здоровых сверстников представлена на **рисунке 3.1**. Если у пациентов с СД1 в 53% случаев отмечались ненормальные результаты тестирования, то в группе здоровых сверстников отклонение показателей от нормы отмечалось лишь у 7 обследованных, при этом ни у кого из них не было отклонений более одного показателя. Структура отклонений тестирования на КАН у пациентов с СД1 была следующей: у 5,4% (9 из 166) обследованных отмечалось отклонение показателя $K_{\text{выдох/вдох}}$; у 12,7% (42 из 166) отмечалось отклонение показателя $K_{\text{Вальсальвы}}$; у 21,7% (36 из 166) обследованных отмечалось отклонение показателя $K_{30:15}$; у 25,9% (43 из 166) обследованных отмечалось отклонение показателя QTc; у 9% (15 из 166)

¹ В параграфе использованы результаты научных работ, выполненных соискателем в соавторстве [250]

обследованных отмечалось отклонение показателя SDNN; у 16,3% (27 из 166) обследованных отмечалось отклонение показателя rMSSD; у 17,5% (29 из 166) обследованных отмечалось отклонение показателя CBBP.

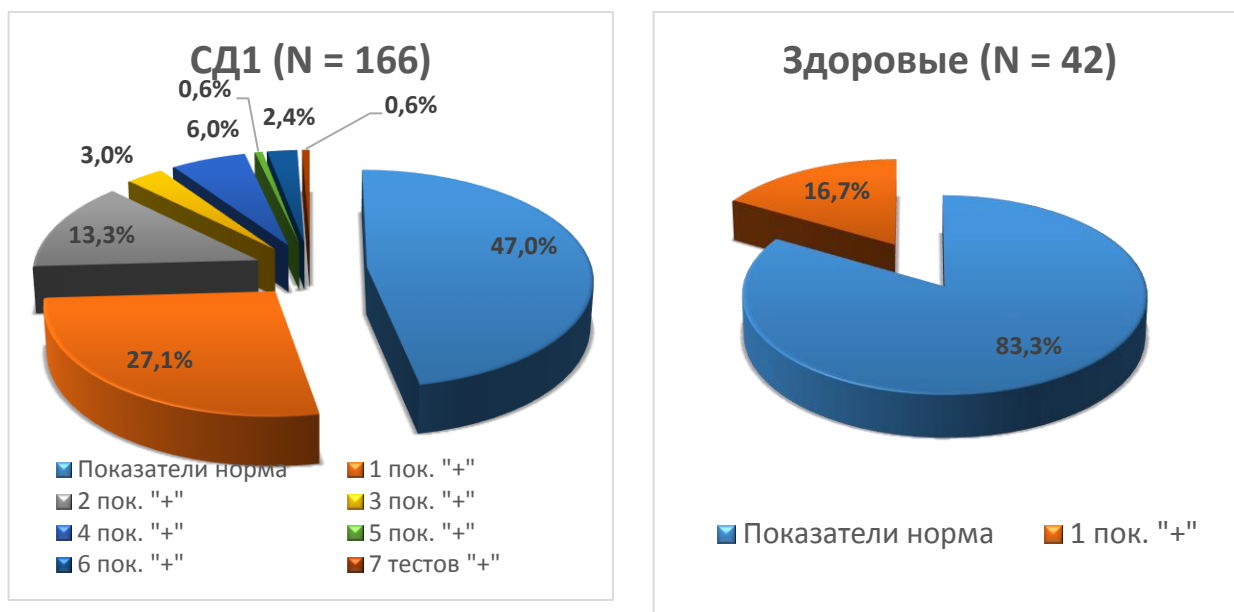


Рисунок 3.1 – Распространенность отклонений от нормы показателей тестирования на КАН у пациентов с СД1 и здоровых сверстников

Учитывая, что отклонение одного теста на КАН встречается и у здоровых, для оценки минимально необходимого количества тестов для диагностики значимых отклонений автономной функции был проведен анализ показателей тестирования на КАН у пациентов с СД1 в зависимости от состояния автономной функции (количества положительных тестов на КАН) по сравнению со здоровыми сверстниками (**Таблица 3.1**). По сравнению со здоровыми сверстниками у пациентов с отклонением двух тестов отмечается статистически значимое снижение показателей всех кардиоваскулярных тестов ($K_{\text{выдох/вдох}}$, $K_{\text{Вальсальвы}}$, $K_{30:15}$; везде $p < 0,05$), среднесуточных тестирования на КАН показателей ВРС (SDNN, SDNNi, RMSSD, CBBP; везде $p < 0,05$). Аналогично, у пациентов с отклонением трех и более тестов, по сравнению со здоровыми сверстниками, отмечается статистически значимое снижение показателей всех кардиоваскулярных тестов ($K_{\text{выдох/вдох}}$, $K_{\text{Вальсальвы}}$, $K_{30:15}$; везде $p < 0,05$), среднесуточных показателей ВРС

(SDNNRMSSD, CBBP; везде $p < 0,05$). При этом, у пациентов с отклонением от нормы не более одного теста по сравнению со здоровыми сверстниками не отмечается статистически значимых отличий в показателях тестирования на КАН.

Таблица 3.1 – Показатели ВРС, QTc (по данным суточного мониторинга ЭКГ) и кардиоваскулярных тестов у детей и подростков с СД1 в зависимости от количества положительных тестов на КАН по сравнению со здоровыми сверстниками. Данные представлены в виде Медиана (Q1–Q3), * – уровень статистической значимости (p) менее 0,05 по сравнению с группой здоровых сверстников.

	СД1 0–1 тест «+» N = 123	СД1 2 теста «+» N = 22	СД1 >3 тестов «+» N = 21	Здоровые N = 42
K_{выдох/вдох}	1,48 (1,39–1,61)	1,3 (1,3–1,4)*	1,2 (1,2–1,3)*	1,46 (1,39–1,55)
K_{Вальсальвы}	1,78 (1,53–2,14)	1,67 (1,51–1,89)*	1,35 (1,22–1,69)*	1,96 (1,68–2,56)
K_{30:15}	1,4 (1,27–1,66)	1,25 (1,18–1,48)*	1,16 (1,11–1,35)*	1,58 (1,4–1,79)
QTc (мс)	425 (412–435)	437 (420–447)	442 (421–450)	430 (412–440)
SDNN (мс)	172 (144–196)	132 (108–148)*	100 (88–116)*	152 (128–168)
rMSSD (мс)	60 (40–80)	28 (24–36)*	20 (16–24)*	56 (40–88)
CBBP (мс)	1996 (1584–2560)	1354 (1140–1588)*	936 (724–1036)*	2032 (1664–2552)

Учитывая полученные результаты, в дальнейшей работе для диагностики КАН использовалось отклонение от нормы не менее двух показателей тестов на

КАН. Таким образом, общая распространенность КАН, определяемая по отклонению двух и более показателей тестирования, составила 25,9% (43 из 166 обследованных). В структуре КАН распространенность ранней стадии КАН (отклонения от нормы двух показателей в соответствии с [80]) составила 13,3% случаев, а подтвержденная (отклонения трех и более показателей от нормы в соответствии с [80]) 12,7% случаев (**Рисунок 3.2.**).

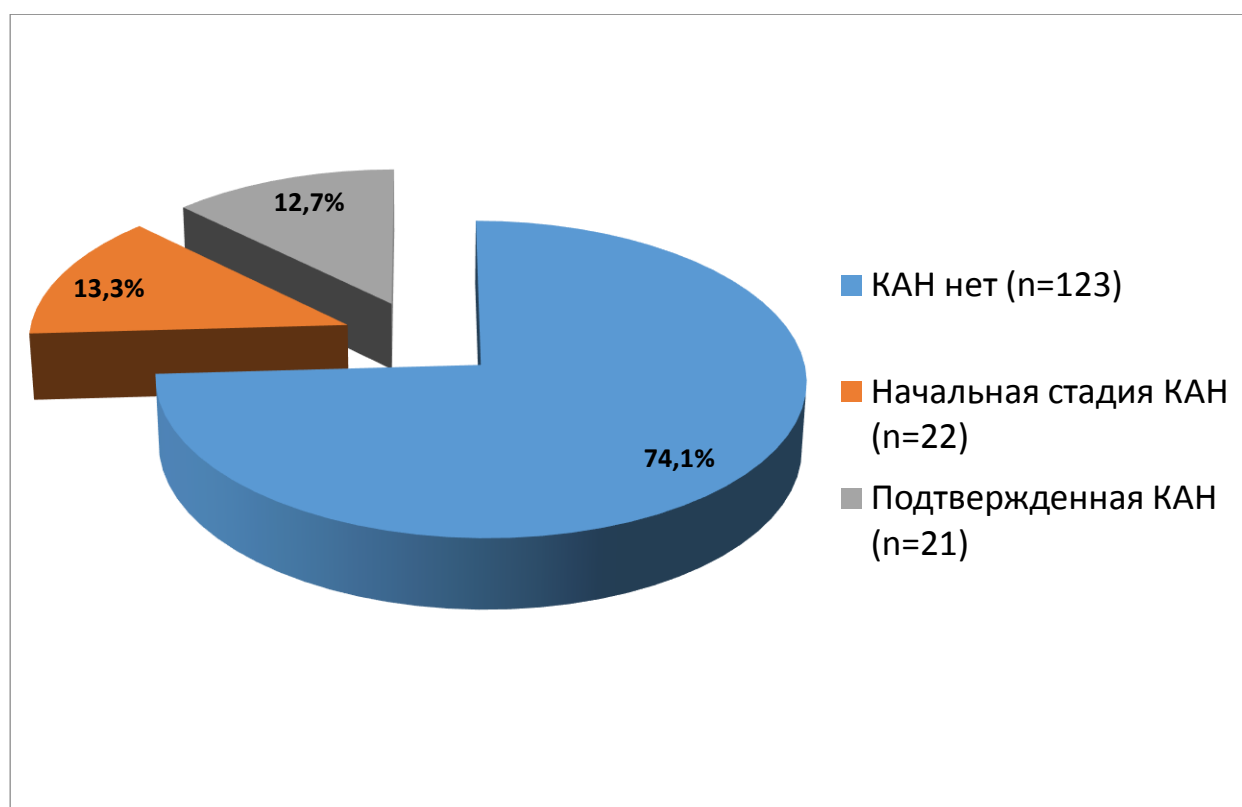


Рисунок 3.2 – Распространенность различных стадий КАН в соответствии с [80]

Для оценки обоснованности и новизны использованной в работе методики, проведена оценка диагностической значимости показателей ВРС за сутки во временном диапазоне по сравнению с кардиоваскулярными тестами. На **рисунке 3.3** представлены ROC–кривые и значения площади под кривой для данных показателей. По результатам построения ROC–кривых наибольшие значения площади были получены для показателей ВРС за сутки во временном диапазоне, что указывает на дополнительную к показателям кардиоваскулярных тестов диагностическую значимость этих тестов.

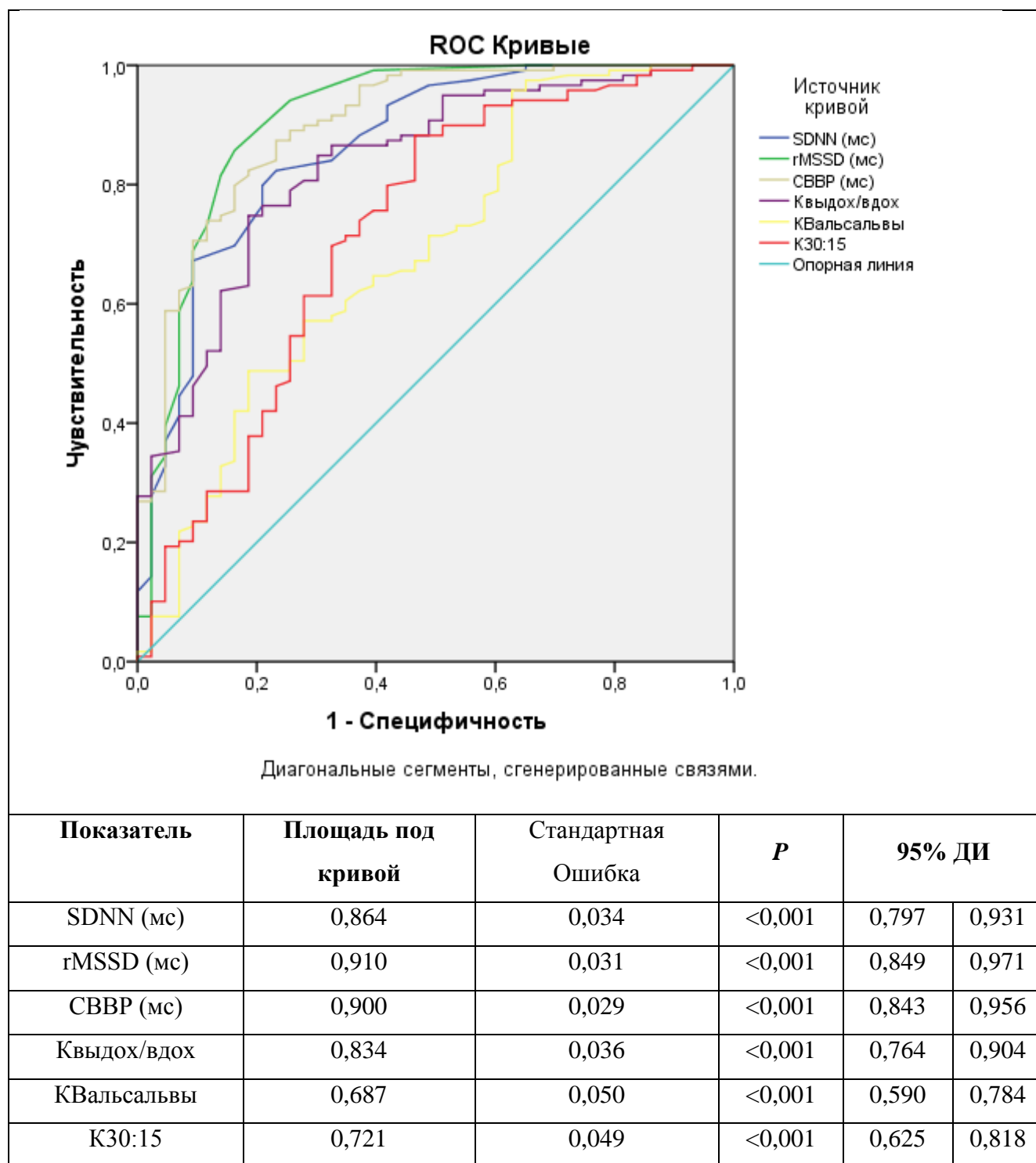


Рисунок 3.3 – ROC–кривые диагностических тестов на КАН

Для оценки взаимосвязи отдельных показателей тестирования на КАН (BPC в частотном и временном диапазонах, показателей кардиоваскулярных тестов и длительности интервала QTc) была построена корреляционная матрица (**Таблица**

3.2). Многие показатели демонстрируют статистически значимую взаимосвязь между собой. Кроме того, показатели ВРС за сутки в частотном диапазоне и показатели ВРС во временном диапазоне SDNNi и SDANN, также статистически значимо коррелируют с другими показателями тестирования на КАН, что указывает на возможность их использования для оценки автономной функции. В связи с этим в дальнейшей работе эти показатели также были использованы как показатель автономной функции.

Таблица 3.2 – Взаимосвязь показателей тестирования на КАН. Данные представлены в виде корреляционных коэффициентов. * – уровень статистической значимости (p) менее 0,05

Показатель	К _{выдох/вдох}	К _{Вальсальвы}	К _{30:15}	QTc		SDNN	SDANN
К _{выдох/вдох}	—	0,40*	0,25*	−0,17*		0,47*	0,42*
К _{Вальсальвы}	0,40*	—	0,23*	−0,16*		0,32*	0,36*
К _{30:15}	0,25*	0,23*	—	−0,06		0,29*	0,21*
QTc	−0,17*	−0,16*	−0,06	—		−0,20*	−0,14
SDNN	0,47*	0,32*	0,29*	−0,20*		—	0,95*
SDANN	0,42*	0,36*	0,21*	−0,14		0,95*	1,00
SDNNi	0,63*	0,42*	0,31*	−0,28*		0,87*	0,71*
rMSSD	0,60*	0,36*	0,32*	−0,15*		0,79*	0,65*
CBBP	0,60*	0,36*	0,31*	−0,14*		0,64*	0,54*
ОНЧ	0,11	0,23*	0,23*	0,04		−0,13	−0,17*
НЧ	0,27*	0,22*	0,28*	0,01		0,04	−0,05
ВЧ	0,38*	0,18*	0,22*	0,03		0,17*	0,08
TP	0,31*	0,22*	0,26*	0,03		0,06	−0,02
продолжение							
	SDNNi	rMSSD	CBBP	ОНЧ	НЧ	ВЧ	TP
К _{выдох/вдох}	0,63*	0,60*	0,60*	0,11	0,27*	0,38*	0,31*
К _{Вальсальвы}	0,42*	0,36*	0,36*	0,23*	0,22*	0,18*	0,22*
К _{30:15}	0,31*	0,32*	0,31*	0,23*	0,28*	0,22*	0,26*
QTc	−0,28*	−0,15*	−0,14*	0,04	0,01	0,03	0,03

Показатель	К _{выдох/вдох}	К _{Вальсальвы}	К _{30:15}	QTc		SDNN	SDANN
SDNN	0,87*	0,79*	0,64*	–0,13	0,04	0,17*	0,06
SDANN	0,71*	0,65*	0,54*	–0,17*	–0,05	0,08	–0,02
SDNNi	1,00	0,93*	0,87*	–0,02	0,18*	0,32*	0,23*
rMSSD	0,93*	–	0,93*	0,07	0,37*	0,56*	0,42*
CBBP	0,87*	0,93*	–	0,20*	0,42*	0,62*	0,50*
ОНЧ	–0,02	0,07	0,20*	–	0,74*	0,53*	0,78*
НЧ	0,18*	0,37*	0,42*	0,74*	–	0,83*	0,94*
ВЧ	0,32*	0,56*	0,62*	0,53*	0,83*	–	0,92*
TP	0,23*	0,42*	0,50*	0,78*	0,94*	0,92*	–

3.2. Состояние автономной функции в зависимости от длительности заболевания, уровня гликемического контроля и пубертата по сравнению со здоровыми сверстниками.

Сравнительные показатели результатов кардиоваскулярного тестирования, среднесуточных показателей ВРС и длительности QTc по данным суточного мониторирования ЭКГ во всей группе обследованных детей и подростков с СД1 по сравнению со здоровыми сверстниками представлены в **таблице 3.3**. У пациентов с СД1 по сравнению со здоровыми сверстниками, отмечалось снижение всех показателей кардиоваскулярных коэффициентов ($K_{\text{выдох/вдох}}$, $K_{\text{Вальсальвы}}$, $K_{30:15}$; везде $p < 0,05$) и одного среднесуточного показателя ВРС во временном диапазоне (CBBP; $p < 0,05$) и всех показателей ВРС в частотном диапазоне (ОНЧ, НЧ, ВЧ, TP; везде $p < 0,05$). Также у пациентов с СД1 отмечалась большая частота отклонений показателей кардиоваскулярного тестирования ($K_{\text{выдох/вдох}}$), ВРС (RMSSD, CBBP; $p < 0,05$) и длительности QTc от нормальных значений ($p < 0,05$)².

Таблица 3.3 – Показатели и частота отклонения от нормальных возрастных значений кардиоваскулярных тестов, ВРС и QTc по данным суточного

² В параграфе использованы результаты научных работ, выполненных соискателем лично.

мониторирования ЭКГ у детей и подростков с СД1 по сравнению со здоровыми сверстниками. Данные представлены в виде Медиана (Q1–Q3), н/з – статистически не значимые различия

	СД1 N = 166	Здоровые N = 42	P
K_{выдох/вдох}	1,42 (1,32–1,55)	1,5 (1,4–1,6)	< 0,05
K_{Вальсальвы}	1,72 (1,48–2,03)	1,96 (1,68–2,56)	< 0,05
K_{30:15}	1,37 (1,21–1,6)	1,58 (1,4–1,79)	< 0,05
QTc (мс)	427 (415–441)	430 (412–440)	н/з
SDNN (мс)	156 (126–190)	152 (128–168)	н/з
SDANN (мс)	140 (112–172)	128 (108–148)	н/з
SDNNi (мс)	72 (52–88)	72 (56–96)	н/з
rMSSD (мс)	50 (32–72)	56 (40–88)	н/з
CBBP (мс)	1776 (1344–2392)	2032 (1664–2552)	< 0,05
ОНЧ (мс2)	1722 (1480–2039)	2229 (1945–2446)	< 0,05
НЧ (мс2)	935 (746–1213)	1292 (984–1836)	< 0,05
ВЧ (мс2)	1316 (1046–1875)	2222 (1578–3051)	< 0,05
TP (мс2)	4049 (3378–4954)	5966 (4571–7038)	< 0,05

В зависимости от стажа заболевания все пациенты с СД1 были разделены на группы: СД1 с длительностью до 5 лет – 85 пациентов, СД1 длительностью 5 и более лет – 81 пациент в которых были оценены показатели тестирования на КАН по сравнению со здоровыми сверстниками (**Таблица 3.4**). По сравнению со здоровыми сверстниками у пациентов со стажем СД1 менее 5 лет отмечалось снижение показателей ВРС в частотном диапазоне (ОНЧ, НЧ, ВЧ, TP; везде $p < 0,05$) и двух кардиоваскулярных коэффициентов ($K_{\text{Вальсальвы}}$ и $K_{30:15}$; $p < 0,05$). В свою очередь у пациентов со стажем 5 и более лет по сравнению со здоровыми сверстниками также отмечалось снижение показателей трех кардиоваскулярных

тестов ($K_{\text{выдох/вдох}}$, $K_{\text{Вальсальвы}}$ и $K_{30:15}$; $p < 0,05$) и снижение показателей ВРС в частотном и временном диапазонах (СВВР, ОНЧ, НЧ, ВЧ, ТР; $p < 0,05$).

Таблица 3.4 – Показатели ВРС, длительности QTc и кардиоваскулярных тестов у детей и подростков с СД1 в зависимости от длительности СД (< 5 лет и ≥ 5 лет) по сравнению со здоровыми сверстниками. Данные представлены в виде Медиана (Q_1 – Q_3), * – уровень статистической значимости (p) менее 0,05 по сравнению с группой здоровых сверстников

	СД1 Стаж СД1 < 5 лет N = 85	СД1 Стаж СД1 ≥ 5 лет N = 81	Здоровые N = 42
$K_{\text{выдох/вдох}}$	1,42 (1,33–1,55)	1,43 (1,31–1,56)*	1,46 (1,39–1,55)
$K_{\text{Вальсальвы}}$	1,73 (1,45–2,03)*	1,71 (1,48–2,09)*	1,96 (1,68–2,56)
$K_{30:15}$	1,4 (1,24–1,68)*	1,34 (1,2–1,49)*	1,58 (1,4–1,79)
QTc (мс)	426 (415–437)	428 (414–442)	430 (412–440)
SDNN (мс)	160 (124–188)	156 (128–192)	152 (128–168)
SDANN (мс)	136 (108–164)	144 (116–176)	128 (108–148)
SDNNi (мс)	72 (56–88)	68 (52–92)	72 (56–96)
rMSSD (мс)	52 (32–72)	44 (28–76)	56 (40–88)
СВВР (мс)	1906 (1378–2476)	1736 (1304–2160)*	2032 (1664–2552)
ОНЧ (мс2)	1790 (1601–2142)*	1600 (1385–1908)*	2229 (1945–2446)
НЧ (мс2)	970 (800–1266)*	898 (708–1176)*	1292 (984–1836)
ВЧ (мс2)	1422 (1048–2032)*	1237 (970–1776)*	2222 (1578–3051)
ТР (мс2)	4288 (3555–5355)*	3725 (3208–4677)*	5966 (4571–7038)
КАН (%)	17(20%)*	26(32,1%)*	–

В зависимости от наличия пубертата все пациенты с СД1 были разделены на группы: до пубертата – 39 пациентов, после пубертата – 127 пациентов в которых также были оценены показатели тестирования на КАН по сравнению со здоровыми сверстниками (**Таблица 3.5**). По сравнению со здоровыми сверстниками у

пациентов до пубертата отмечалось снижение показателей двух кардиоваскулярных тестов ($K_{\text{Вальсальвы}}$ и $K_{30:15}$; $p < 0,05$). В свою очередь у пациентов после начала пубертата по сравнению со здоровыми сверстниками отмечалось снижение показателей трех кардиоваскулярных тестов ($K_{\text{выдох/вдох}}$, $K_{\text{Вальсальвы}}$ и $K_{30:15}$; $p < 0,05$) и снижение показателей ВРС в частотном и временном диапазонах (СВВР, ОНЧ, НЧ, ВЧ, ТР; $p < 0,05$).

Таблица 3.5 – Показатели ВРС, длительности QTc и кардиоваскулярных тестов у детей и подростков с СД1 в зависимости от начала пубертата (до, после начала пубертата) по сравнению со здоровыми сверстниками. Данные представлены в виде Медиана (Q1–Q3), * – уровень статистической значимости (p) менее 0,05 по сравнению с группой здоровых сверстников

	СД1 До пубертата N = 39	СД1 После пубертата N = 127	Здоровые N = 42
$K_{\text{выдох/вдох}}$	1,45 (1,33–1,61)	1,42 (1,32–1,55)*	1,46 (1,39–1,55)
$K_{\text{Вальсальвы}}$	1,72 (1,58–1,88)*	1,71 (1,45–2,13)*	1,96 (1,68–2,56)
$K_{30:15}$	1,37 (1,19–1,76)*	1,37 (1,22–1,58)*	1,58 (1,4–1,79)
QTc (мс)	428 (419–446)	427 (412–440)	430 (412–440)
SDNN (мс)	148 (108–184)	160 (128–192)	152 (128–168)
SDANN (мс)	128 (104–160)	142 (116–176)	128 (108–148)
SDNNi (мс)	68 (52–84)	72 (56–92)	72 (56–96)
rMSSD (мс)	52 (36–72)	48 (28–72)	56 (40–88)
СВВР (мс)	2010 (1448–2664)	1764 (1296–2288)*	2032 (1664–2552)
ОНЧ (мс2)	2110 (1737–2351)	1613 (1440–1885)*	2229 (1945–2446)
НЧ (мс2)	1176 (875–1602)	895 (720–1087)*	1292 (984–1836)
ВЧ (мс2)	1880 (1268–3186)	1218 (959–1635)*	2222 (1578–3051)
ТР (мс2)	5205 (4057–6828)	3809 (3286–4453)*	5966 (4571–7038)
КАН (%)	9 (23,1%)*	34 (26,8%)*	–

В зависимости от уровня гликемического контроля определяемого по уровню HbA1c пациенты с СД1 были разделены на группы: HbA1c < 7,5% – 24 пациентов, HbA1c ≥ 7,5% – 141 пациент в которых также были оценены показатели тестирования на КАН по сравнению со здоровыми сверстниками (Таблица 3.6). По сравнению со здоровыми сверстниками у пациентов с уровнем HbA1c < 7,5% отмечалось снижение показателей ВРС в частотном диапазоне (ОНЧ, НЧ, ВЧ, ТР; везде $p < 0,05$) и одного показателя кардиоваскулярного тестирования ($K_{\text{Вальсальвы}}$; $p < 0,05$). В свою очередь у пациентов с уровнем HbA1c ≥ 7,5% по сравнению со здоровыми сверстниками отмечалось снижение показателей двух кардиоваскулярных тестов ($K_{\text{Вальсальвы}}$ и $K_{30:15}$; $p < 0,05$) и снижение показателей ВРС в частотном диапазоне (ОНЧ, НЧ, ВЧ, ТР; $p < 0,05$).

Таблица 3.6 – Показатели ВРС, длительности QTc и кардиоваскулярных тестов у детей и подростков с СД1 в зависимости от уровня HbA1c (< 7,5% и ≥ 7,5%) по сравнению со здоровыми сверстниками. Данные представлены в виде Медиана (Q1–Q3), * – уровень статистической значимости (p) менее 0,05 по сравнению с группой здоровых сверстников

	СД1 HbA1c < 7,5% N = 24	СД1 HbA1c ≥ 7,5% N = 141	Здоровые N = 42
$K_{\text{выдох/вдох}}$	1,43 (1,32–1,57)	1,43 (1,33–1,55)	1,46 (1,39–1,55)
$K_{\text{Вальсальвы}}$	1,64 (1,4–1,95)*	1,72 (1,51–2,07)*	1,96 (1,68–2,56)
$K_{30:15}$	1,47 (1,27–1,73)	1,35 (1,21–1,57)*	1,58 (1,4–1,79)
QTc (мс)	428 (416–439)	427 (415–442)	430 (412–440)
SDNN (мс)	160 (120–192)	154 (126–190)	152 (128–168)
SDANN (мс)	140 (104–176)	140 (112–168)	128 (108–148)
SDNNi (мс)	68 (60–88)	72 (52–88)	72 (56–96)
rMSSD (мс)	48 (32–68)	52 (30–74)	56 (40–88)
CBBP (мс)	1732 (1384–2398)	1780 (1306–2384)	2032 (1664–2552)
ОНЧ (мс2)	1869 (1608–2158)*	1672 (1459–1998)*	2229 (1945–2446)

НЧ (мс2)	941 (835–1069)*	934 (722–1238)*	1292 (984–1836)
ВЧ (мс2)	1308 (1114–1577)*	1316 (1003–1920)*	2222 (1578–3051)
ТР (мс2)	4264 (3672–4747)*	4021 (3331–5184)*	5966 (4571–7038)
КАН (%)	4 (16,7%)*	39 (27,7%)*	–

3.3. Клиническая характеристика пациентов. Значимые предикторы кардиоваскулярной формы автономной нейропатии

Сравнительная характеристика клинических показателей детей и подростков с СД1 в зависимости от наличия КАН представлена в **таблице 3.7**. Все пациенты с автономной дисфункцией (КАН+) не различались по возрасту, антропометрическим показателям и полу от пациентов без автономных нарушений (КАН–). При этом у пациентов с КАН отмечалась большая частота использования ППИИ и длительность СД1 ($p < 0,05$) по сравнению с пациентами без КАН. Продолжительность ППИИ не различалась между группами КАН+ и КАН–³.

Таблица 3.7 – Клиническая характеристика детей и подростков с СД1 и КАН (КАН+) по сравнению с пациентами без КАН (КАН–) и со здоровыми сверстниками. Данные представлены в виде Медиана (Q1–Q3) или n (%), н/з – статистически не значимые различия.

	КАН– N = 123	КАН+ N = 43	P
Возраст (годы)	14,9 (12,7–16,5)	14,5 (11,5–16,9)	н/з
Пол (муж/жен)	86/37	17/26	$< 0,05$
Длительность СД (годы)	4 (2,5–7,5)	7 (2–10)	н/з
НbA1c (%)	8,9 (7,9–9,9)	11,1 (8,1–12,5)	$< 0,05$
Инсулинотерапия путем ППИИ	57 (46,3%)	11 (25,6%)	$< 0,05$
Длительность ППИИ N = 68 (годы)	1,1 (0–2,6)	0,8 (0–1,8)	н/з
Рост (см)	161,7 (150,2–172)	158,7 (148–167,3)	н/з

³ В параграфе использованы результаты научных работ, выполненных соискателем лично.

Вес (кг)	54 (40,5–64,6)	51 (41,2–59,8)	н/з
ИМТ (кг/м²)	19,9 (17,7–21,6)	20 (17,4–22,5)	н/з
Диабетическая полинейропатия	30 (24,2%)	18 (41,9%)	< 0,05
Диабетическая ретинопатия	3(2,5%)	8(18,6%)	< 0,05
МАУ	1(0,8%)	4(9,3%)	< 0,05

Также у пациентов с КАН, статистически значимо, чаще диагностировались микрососудистые осложнения СД1, такие как диабетическая полинейропатия в 24,2% случаев против 41,9% у пациентов без КАН, диабетическая ретинопатия в 18,6% случаев по сравнению с 2,4% у пациентов без КАН и диабетическая нефропатия в стадии микроальбуминурии в 9,3% случаев по сравнению с 0,8% у пациентов без КАН.

При оценке связи клинических показателей со степенью выраженности автономной дисфункции, определяемой по показателям кардиоваскулярных тестов и ВРС в частотном и временном диапазонах, у детей и подростков с СД1 было установлено, что возраст пациентов статистически значимо был связан со снижением ВРС в частотном диапазоне, длительность СД1 со снижением $K_{\text{Вальсальвы}}$ и отдельных показателей ВРС в частотном диапазоне, $HbA1c$ со снижением отдельных показателей кардиоваскулярных тестов и ВРС, показатели роста, веса и ИМТ были связаны с более высоким уровнем отдельных показателей кардиоваскулярных тестов и ВРС во временном диапазоне и снижением показателей ВРС в частотном диапазоне (**Таблица 3.8**).

Таблица 3.8 – Связь клинических и антропометрических показателей, проводимой инсулинотерапии, наличия микрососудистых осложнений, со степенью выраженности автономной дисфункции. Данные представлены в виде корреляционных коэффициентов. * – уровень статистической значимости (p) менее 0,05

	Возраст (годы)	Длительность СД (годы)	НbA1c (%)	Рост (см)	Вес (кг)	ИМТ (кг/м²)
SDNN (мс)	0,08	0,00	–0,18*	0,27*	0,29*	0,20*
SDANN (мс)	0,09	–0,03	–0,13	0,23*	0,26*	0,20*
SDNNi (мс)	0,11	0,01	–0,25*	0,19*	0,18*	0,09
rMSSD (мс)	–0,11	0,04	–0,22*	0,05	0,07	0,04
CBBP (мс)	–0,22*	0,03	–0,24*	–0,12	–0,12	–0,12
ОНЧ (мс2)	–0,40*	0,12	–0,19*	–0,29*	–0,35*	–0,32*
ВЧ (мс2)	–0,31*	0,17*	–0,09	–0,40*	–0,34*	–0,21*
НЧ (мс2)	–0,26*	0,14*	–0,12	–0,29*	–0,26*	–0,18*
TP (мс2)	–0,36*	0,15*	–0,15	–0,36*	–0,34*	–0,24*
К_{выдох/вдох}	–0,06	0,09	–0,25*	0,02	0,05	0,03
К_{Вальсальвы}	–0,04	0,16*	–0,11	0,09	0,04	–0,01
К_{30:15}	0,08	0,09	–0,24*	0,09	0,19*	0,21*
QTc (мс)	–0,14	0,07	0,03	–0,28*	–0,19*	–0,02

Для выявления клинических показателей, независимо ассоциированных с КАН, для каждого фактора риска были построены одномерные и многомерные логистические регрессионные модели (**Таблица 3.9**). По результатам построения данной модели, независимыми, статистически значимыми факторами, ассоциированными с КАН, были: пол, длительность СД1, уровень гликированного гемоглобина, тип проводимой инсулинотерапии, наличие диабетических микрососудистых осложнений.

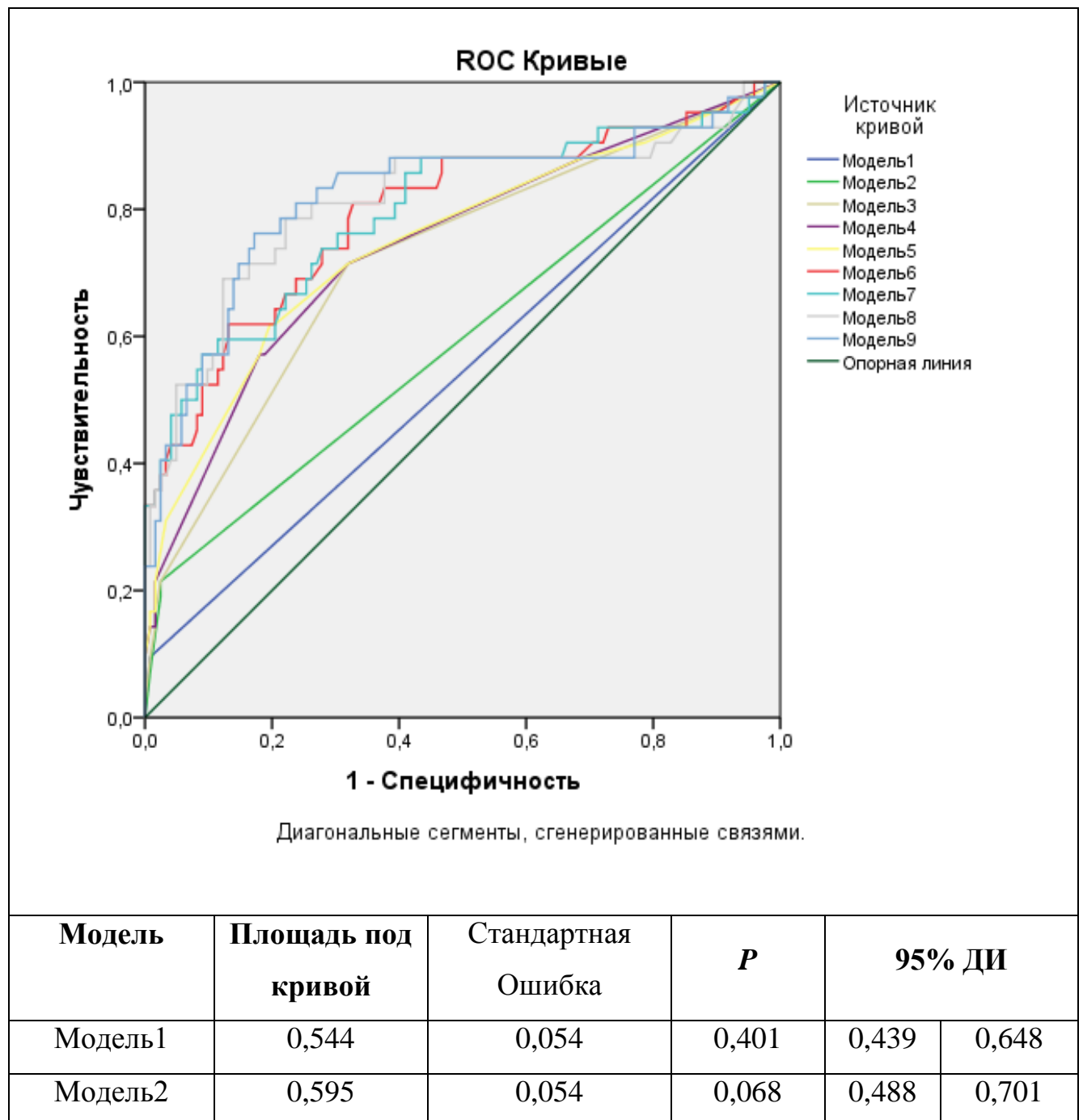
Таблица 3.9 – Результаты одномерной и многомерной логистической регрессии факторов риска КАН. Данные представлены в виде, регрессионных коэффициентов (В), отношения шансов (ОШ) и 95% доверительного интервала (ДИ)

Логистическая регрессия N = 166	В	ОШ	95% ДИ		P
Одномерная					
Возраст (на 1 год)	−0,02	0,98	0,88	1,1	0,733
Пол (жен/муж)	1,268	3,55	1,73	7,32	0,001
Длительность СД (на 1 год)	0,11	1,12	1,02	1,22	0,015
HbA1c (на 1 %)	0,416	1,52	1,24	1,85	<0,001
ППИИ (да/нет)	−0,921	0,4	0,18	0,86	0,019
SDS ИМТ (на 1 кг/м2)	−0,07	0,93	0,62	1,4	0,734
Диабетическая полинейропатия (да/нет)	0,792	2,21	1,06	4,59	0,034
Диабетическая ретинопатия (да/нет)	2,205	9,07	2,28	36	0,002
Микроальбуминурия (да/нет)	2,519	12,41	1,35	114	0,026
Многомерная					
Возраст (на 1 год)	−0,075	0,93	0,8	1,07	0,307
Пол (муж/жен)	1,551	4,72	2,05	10,9	<0,001
Длительность СД (на 1 год)	0,154	1,17	1,03	1,32	0,013
HbA1c (на 1 %)	0,436	1,55	1,24	1,93	<0,001
ППИИ (да/нет)	−0,788	0,45	0,19	1,06	0,039
SDS ИМТ (на 1 кг/м2)	−0,149	0,86	0,53	1,39	0,541
Диабетическая полинейропатия (да/нет)	0,912	2,49	1	6,21	0,049
Диабетическая ретинопатия (да/нет)	2,519	12,41	2,34	65,9	0,003
Микроальбуминурия (да/нет)	2,521	12,44	1,07	145	0,044

Таким образом, по данным многомерной модели, шансы КАН увеличивались более чем в два раза при наличии диабетической полинейропатии, более чем в четыре раза у лиц женского пола, более чем в 12 раз при наличии диабетической ретинопатии и микроальбуминурии. Кроме того, шансы КАН были выше на 60% при увеличении HbA1c на 1% и на 19% с каждым годом длительности диабета. Использование ППИИ было связано с более чем двукратно меньшими шансами наличия КАН.

В Рисунке 3.4 представлены результаты построения ROC–кривых для девяти регрессионных моделей каждой из которых соответствует

последовательное включение в качестве не зависимой переменной одного из клинических предикторов КАН в зависимости от значения его регрессионного коэффициента (Таблица 3.9) в следующем порядке: МАУ, диабетическая ретинопатия, пол, ППН, диабетическая полинейропатия, НвА1с, длительность СД, SDS ИМТ, возраст. Площадь под ROC-кривыми увеличивались по мере включения в модель новых предикторов и максимальная площадь под кривой зафиксирована для модели9.



Модель3	0,723	0,048	<0,001	0,630	0,817
Модель4	0,743	0,047	<0,001	0,650	0,835
Модель5	0,749	0,048	<0,001	0,655	0,842
Модель6	0,796	0,044	<0,001	0,709	0,883
Модель7	0,797	0,045	<0,001	0,709	0,885
Модель8	0,814	0,045	<0,001	0,725	0,902
Модель9	0,822	0,044	<0,001	0,735	0,908

Рисунок 3.4 – ROC–кривая диагностических тестов на наличие КАН

На основании регрессионных коэффициентов модели9 были рассчитаны вероятности КАН и показатели чувствительности и специфичности порогового уровня для использования в качестве диагностического теста на наличие КАН (таблица 3.10).

Таблица 3.10 – Показатели чувствительности и специфичности диагностического теста на наличие КАН. Представлены первые двадцать значений по мере убывания суммы чувствительности и специфичности

Пороговый уровень (больше или равно)	Чувствительность	1 – Специфичность	Сумма чувствительности и специфичности
0,2825	0,762	0,172	1,590
0,281	0,762	0,18	1,582
0,308	0,738	0,164	1,574
0,2775	0,762	0,189	1,573
0,2635	0,786	0,213	1,573
0,2415	0,81	0,238	1,572
0,316	0,714	0,148	1,567
0,2945	0,738	0,172	1,566
0,2735	0,762	0,197	1,565
0,2575	0,786	0,221	1,564
0,238	0,81	0,246	1,564

Пороговый уровень (больше или равно)	Чувствительность	1 – Специфичность	Сумма чувствительности и специфичности
0,2135	0,833	0,27	1,563
0,3135	0,714	0,156	1,559
0,2695	0,762	0,205	1,557
0,2495	0,786	0,23	1,556
0,2355	0,81	0,254	1,555
0,211	0,833	0,279	1,555
0,196	0,857	0,303	1,554
0,328	0,69	0,139	1,551
0,3115	0,714	0,164	1,550

Максимальная сумма показателей специфичности и чувствительности отмечается при пороговом значении вероятности более 0,2825, при этом показатель чувствительности составляет 76,2% (специфичность 82,8%). Большая чувствительность показателя достигается при пороговом значении 0,1960, при этом чувствительность метода составляет 86%, а специфичность 70%, что более оптимально для диагностического теста.

Вероятность наличия КАН для пациента с СД1 может быть рассчитана по следующей формуле:

$$\frac{1}{1 + 2,725,87 - 1,69 * П + 0,647 * ИТ - 0,09 * ДД - 0,4 * НВА1с - 0,42 * ДП - 1,7 * ДР - 0,39 * МАУ + 0,14 * В + 0,21 * SDS_{имт}}$$

где: П – пол: 1 – лица женского пола и 0 – лица мужского пола;

ИТ – метод инсулинотерапии: 1 – ППИИ и 0 – МИИ;

ДД – длительность СД1 в годах;

ДП – диабетической полинейропатия: 1 – есть и 0 – нет;

ДР – диабетической ретинопатия: 1 – есть и 0 – нет;

МАУ – микроальбуминурия: 1 – есть и 0 – нет;

В – возраст пациента в годах;

SDS_{имт} – величина стандартного отклонения для индекса массы тела пациента.

3.4. Связь показателей гликемического контроля с кардиоваскулярной формой автономной нейропатии

Для оценки связи гипогликемии и ВГ с КАН у детей и подростков с СД1 была отобрана группа из 130 пациентов с СД1 (74 мальчиков и 56 девочек) в возрасте от 6 до 18 лет. Медиана возраста составила 14,5 (12,2–16,2) лет, длительности СД 4 (2–8) года, медиана уровня HbA1c 9,1 (8,0–10,4) %. В зависимости от наличия КАН пациенты были на две группы: без КАН (КАН–) – 105(80,8%) пациент и с КАН(КАН+) – 25(19,2%) пациент (таблица 3.11)⁴.

Таблица 3.11 – Клиническая характеристика пациентов при определении показателей гликемического контроля в зависимости от наличия КАН. Данные представлены в виде Медианы (Q1–Q3) или n (%), н/з – статистически не значимые различия

	КАН(–) N = 105	КАН(+) N = 25	P
Возраст (годы)	14,7 (12,2–16,5)	14 (11,6–15,3)	н/з
Пол (м/ж)	64/41	10/15	н/з
Длительность СД (годы)	4,0 (2,0–7,0)	7,0 (3,0–10,0)	< 0,05
HbA1c (%)	8,7 (7,6–9,6)	8,9 (8,1–11,9)	н/з
ИМТ (кг/м2)	19,7 (17,5–21,6)	20,5 (18–23,3)	н/з
ППИИ	49 (47%)	8 (32%)	н/з
Длительность помповой терапии (годы)	1,1 (0–2,7)	0,9 (0–1,4)	н/з

Результаты НМГ за время исследования в зависимости от состояния автономной функции представлены на **рисунке 3.5 и 3.6**. По данным НМГ средний уровень ГК не зависел от наличия автономной дисфункции и составил 8,8 (8 – 10,7)

⁴ В параграфе использованы результаты научных работ, выполненных соискателем лично [244].

и 9,0 (7,5 – 9,9), для пациентов без и с КАН соответственно ($p>0,05$). В то же время оба показателя ВГ – MAGE и SD были статистически значимо выше у пациентов с КАН, что сопровождалось большим временем, проведенным в гипогликемии $\leq 3,9$ ммоль/л, но не в гипергликемии >10 ммоль/л. Кроме того, более высокая ВГ у пациентов с КАН, сопровождалась более частыми и продолжительными эпизодами гипогликемии, что указывает на связь ВГ и гипогликемии.

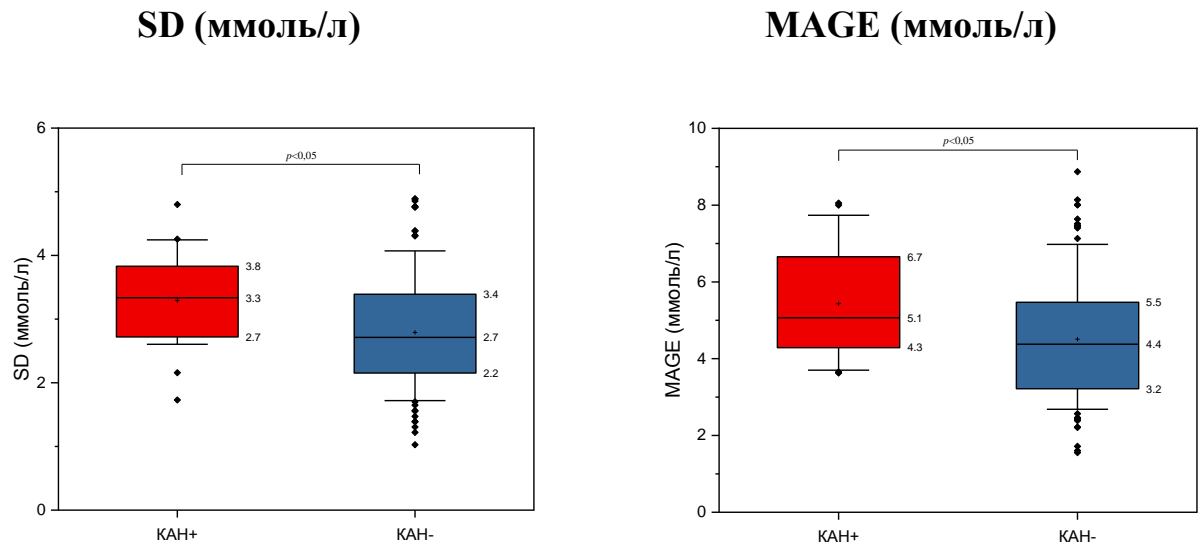
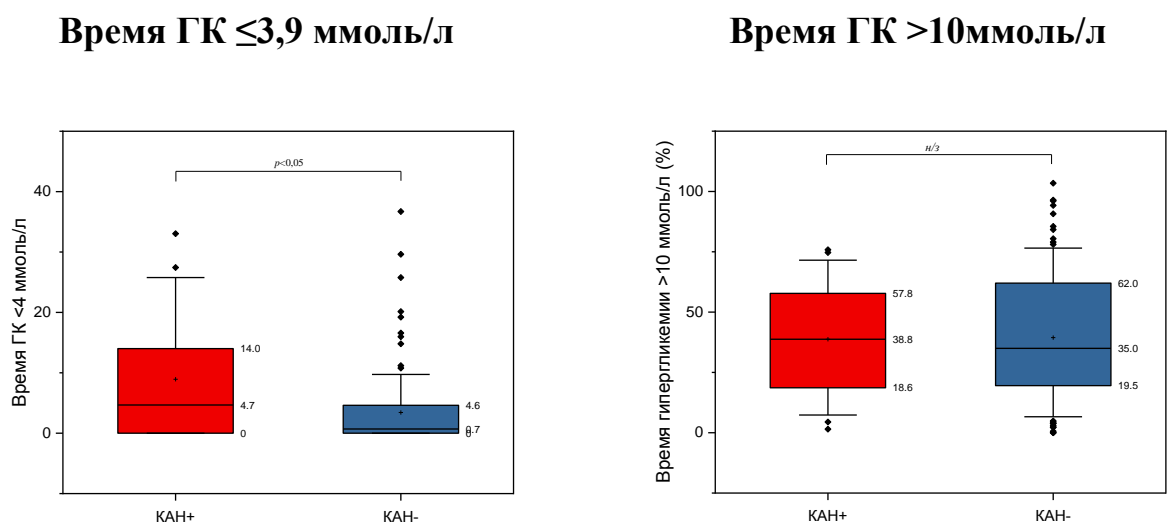


Рисунок 3.5 – Результаты непрерывного мониторинга глюкозы. Данные представлены в виде: Медиана (линия), Среднее (+), 25–75 перцентиль (□), 10–90 перцентиль (┐ и ┘)



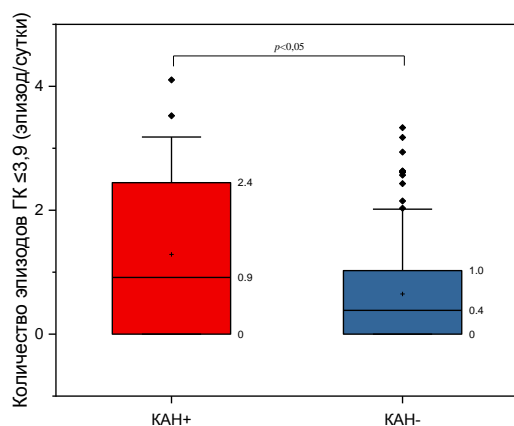
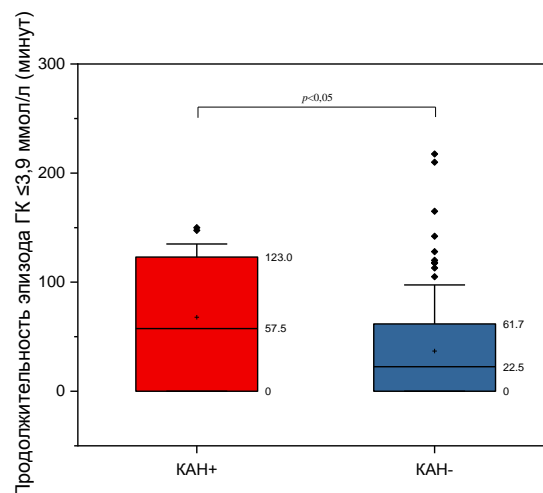
Количество эпизодов ГК $\leq 3,9$ **ммоль/л****Продолжительность эпизода ГК $\leq 3,9$** **ммоль/л**

Рисунок 3.6 – Результаты непрерывного мониторингирования глюкозы. Данные представлены в виде: Медиана (линия), Среднее (+), 25–75 перцентиль (\square), 10–90 перцентиль (\top и \perp)

С целью анализа взаимосвязи между ВГ и гипогликемией с КАН были построены линейные регрессионные модели. На первом этапе была построена модель без коррекции (модель 1), которая в дальнейшем была скорректирована на возраст, HbA1c и длительность диабета (модель 2). В **таблицах 3.12 и 3.13** представлены результаты построения линейных регрессионных моделей зависимости степени автономной дисфункции с гипогликемией и ВГ и обратная зависимость показателей гипогликемии и ВГ от степени автономной дисфункции. Модели без коррекции продемонстрировали статистически значимую связь показателей ВГ (SD и MAGE) с количеством положительных показателей автономной дисфункции. После коррекции модели связь этих показателей несколько ослабевает, однако сохраняется статистически значимой. Для показателей гипогликемии (количество эпизодов гипогликемии и время гипогликемии $\leq 3,9$ ммоль/л) уровень статистической значимости в модели 1 достигнут не был ($p > 0,05$). Однако после коррекции модели (модель 2) была установлена статистически значимая взаимосвязь этих показателей с количеством

положительных показателей тестирования на КАН ($p < 0,05$). Следует отметить, что полученные коэффициенты детерминации могут свидетельствовать о невысокой значимости модели.

Таблица 3.12 – Регрессионные модели связи ВГ и гипогликемии с автономной дисфункцией. Зависимая переменная – количество положительных показателей тестирования на КАН. Независимые переменные – SD и MAGE, количество эпизодов гипогликемии $\leq 3,9$ ммоль/л, время гипогликемии $\leq 3,9$ ммоль/л. Модель 1: без коррекции, Модель 2: модель 1, скорректированная на HbA1c, возраст, длительность диабета. β (SE) – регрессионный коэффициент (оценка модели) и его стандартная ошибка, R2 – коэффициент детерминации

Количество положительных показателей автономной дисфункции	β (SE)	<i>P</i>	R2 модели
Линейная регрессия для SD			
Модель 1	0,286 (0,085)	0,001	0,082
Модель 2	0,209 (0,093)	0,027	0,122
Линейная регрессия для MAGE			
Модель 1	0,281 (0,085)	0,001	0,079
Модель 2	0,224 (0,091)	0,015	0,130
Линейная регрессия для количества эпизодов гипогликемии $\leq 3,9$ ммоль/л			
Модель 1	0,131 (0,088)	0,136	0,017
Модель 2	0,268 (0,091)	0,04	0,147
Линейная регрессия для времени гипогликемии $\leq 3,9$ ммоль/л			
Модель 1	0,100 (0,088)	0,258	0,01
Модель 2	0,214 (0,092)	0,022	0,126

Таблица 3.13 – Регрессионные модели связи автономной дисфункции с ВГ и гипогликемией. Зависимые переменные – SD, MAGE, количество эпизодов гипогликемии $\leq 3,9$ ммоль/л и время гипогликемии $\leq 3,9$ ммоль/л. Независимая

переменная – количество положительных показателей тестирования на КАН. Модель 1: без коррекции, Модель 2: модель 1, скорректированная на HbA1c, возраст, длительность диабета. β (SE) – регрессионный коэффициент (оценка модели) и его стандартная ошибка, R2 – коэффициент детерминации

Количество положительных показателей автономной дисфункции	β(SE)	<i>P</i>	R2 модели
Линейная регрессия для SD			
Модель 1	0,286 (0,085)	0,001	0,082
Модель 2	0,185 (0,083)	0,027	0,221
Линейная регрессия для MAGE			
Модель 1	0,281 (0,085)	0,001	0,079
Модель 2	0,209 (0,085)	0,015	0,190
Линейная регрессия для количества эпизодов гипогликемии $\leq 3,9$ ммоль/л			
Модель 1	0,131 (0,088)	0,136	0,017
Модель 2	0,242 (0,083)	0,004	0,229
Линейная регрессия для времени гипогликемии $\leq 3,9$ ммоль/л			
Модель 1	0,100 (0,088)	0,258	0,01
Модель 2	0,195 (0,084)	0,022	0,203

ГЛАВА 4. Значимые факторы сердечно-сосудистого риска, ассоциированные с кардиоваскулярной формой автономной нейропатии

4.1. Связь кардиоваскулярной формы автономной нейропатии с показателями артериального давления и ригидности магистральных артерий

Оценка связи КАН с показателями АД и ригидности артериальных артерий была проведена у 72 пациентов с СД1 (43 мальчика и 29 девочек) в возрасте от 7 до 18 лет без нефропатии (в т.ч. микроальбуминурии) и макрососудистых заболеваний в анамнезе. Медиана возраста составила 15,7 (14,3–17,3) лет, медиана длительности СД 6 (2,6–10) лет, медиана уровня HbA1c 9,1 (8,0–10,4) %. В зависимости от наличия КАН пациенты были на две группы: без КАН (КАН–) – 49(68,1%) пациент и с КАН(КАН+) – 23(31,9%) пациент (таблица 4.1)⁵.

Таблица 4.1 – Клиническая характеристика пациентов при мониторинговании АД в зависимости от наличия КАН. Данные представлены в виде Медианы (Q1–Q3) или n (%), н/з – статистически не значимые различия

	КАН+ N = 23	КАН– N = 49	Уровень Р
Возраст (годы)	16,4 (14,3–17,8)	15,6 (14,3–17,1)	н/з
Пол (м/ж)	10/13	33/16	н/з
Длительность СД (годы)	9 (4,3–12)	4,2 (2–8)	< 0,05
HbA1c (%)	12,5 (9,5–13,6)	8,7 (7,7–9,7)	< 0,05
ИМТ (кг/м²)	20,6 (18,2–22,5)	20,2 (18,2–23,1)	н/з

У детей и подростков с КАН статистически значимо был выше уровень САД, ДАД и СрАД, чаще встречалась АГ по диастолическому и систолодиастолическому типам (Таблица 4.2, Рисунок 4.1). При этом различий в степени ночного снижения

⁵ В параграфе использованы результаты научных работ, выполненных соискателем лично [238].

АД между групп не было обнаружено (Таблица 4.2). По результатам исследования ригидности магистральных артерий, определяемых по показателям СПВ и ИА, у детей и подростков с КАН отмечалось повышение жесткости артериальной стенки (Рисунок 4.2.).

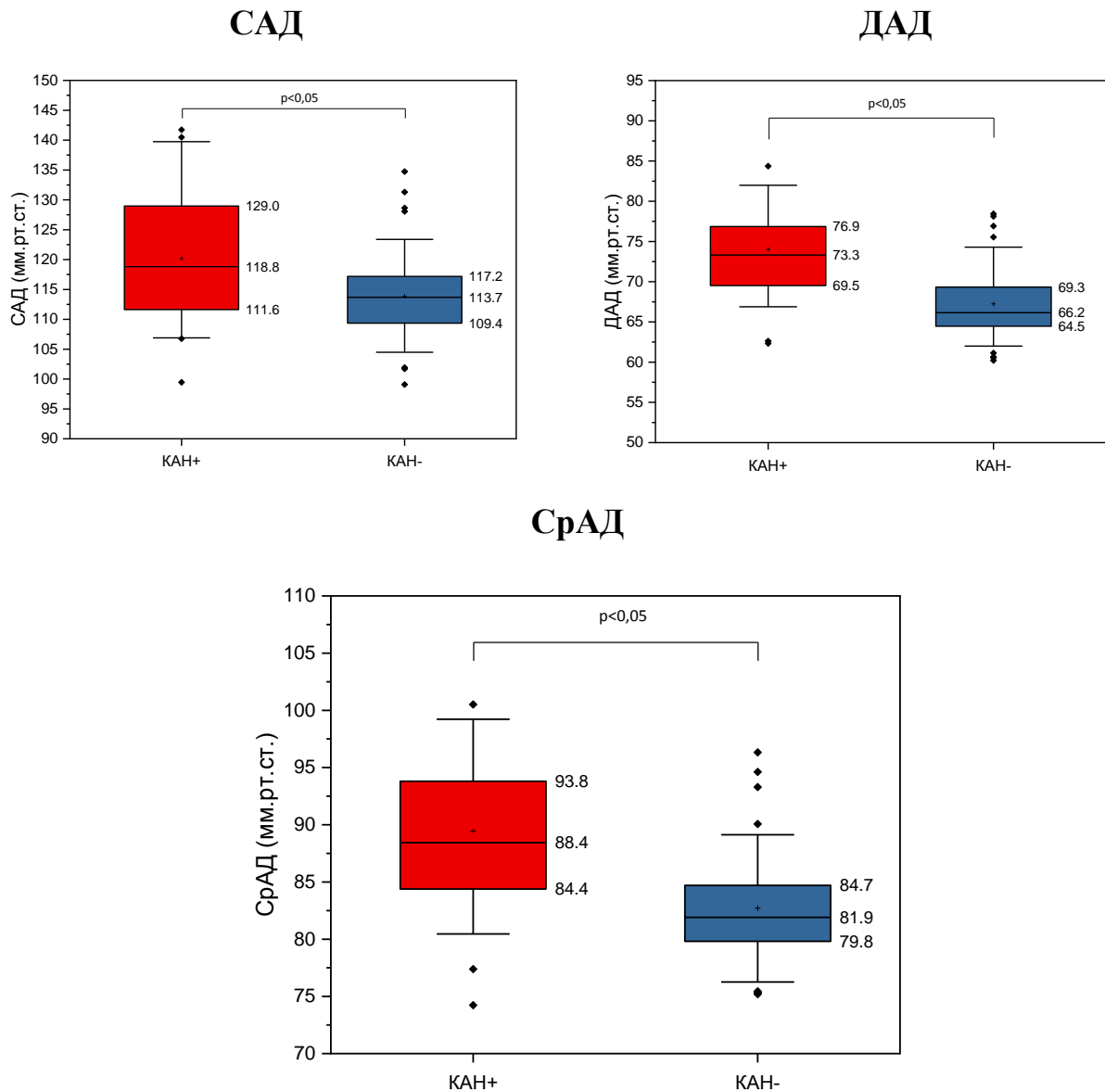


Рисунок 4.1 – Показатели АД, с КАН (КАН+) и без (КАН-). Примечание. Данные представлены в виде: Медиана (линия), Среднее (+), 25–75 перцентиль (□), 10–90 перцентиль (Т и ⊥), точки данных (♦).

СПВ

ИА

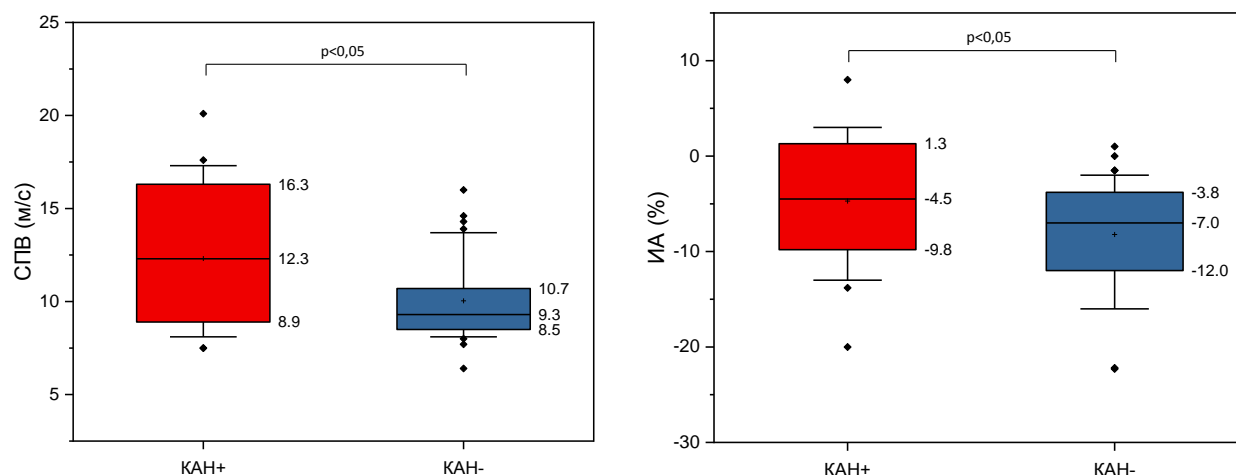


Рисунок 4.2 – Показатели жесткости артерий у пациентов с КАН (КАН+) и без (КАН–). Обозначения: СПВ – скорость пульсовой волны, м/с (выше – жестче); ИА – индекс аугментации, % (больше – жестче). Данные представлены в виде: Медиана (линия), Среднее (+), 25–75 перцентиль (□), 10–90 перцентиль (┐ и ┌), точки данных (◆).

Таблица 4.2 – Показатели АД у детей и подростков с СД1 в зависимости от наличия КАН. Данные представлены в виде Медиана (Q1–Q3) или n (%), н/з – статистически не значимые различия

Суточное мониторирование артериального давления	КАН– N = 49	КАН+ N = 23	P
Систолическая АГ n(%)	3 (6,1%)	3 (13%)	0,37
Диастолическая АГ n(%)	2 (4,1%)	5 (21,7%)	< 0,05
Систолодиастолическая АГ n(%)	0 (0%)	4 (17,4%)	< 0,05
СНС САД (%)	10,2 (7,2–12,7)	10 (5,3–12,8)	н/з
СНС ДАД (%)	18,3 (13,9–21,4)	16,8 (13,6–21,9)	н/з
Недостаточная СНС САД	21 (42,9%)	11 (47,8%)	н/з
Недостаточная СНС ДАД	4 (8,2%)	3 (13%)	н/з
Повышенная СНС САД	1 (2%)	0 (0%)	н/з

Повышенная СНС ДАД	15 (30,6%)	9 (39,1%)	н/з
Устойчивое повышение ночного САД	1 (2%)	1 (4,3%)	н/з
Устойчивое повышение ночного ДАД	0 (0%)	0 (0%)	н/з

В таблице 4.3 представлены результаты корреляционного анализа показателей ригидности магистральных артерий и АД с показателями автономной функции. Большая жесткость магистральных артерий, определяемая по СПВ, была связана с меньшими показателями одного кардиоваскулярного теста ($K_{\text{выдох/вдох}}$) и со снижением ВРС во временном диапазоне (CBBP, SDNN, SDNNi). Большая жесткость магистральных артерий, определяемая по ИА, была связана с меньшими показателями двух кардиоваскулярных тестов ($K_{\text{выдох/вдох}}$, $K_{\text{Вальсальвы}}$) и со снижением ВРС во временном диапазоне (SDNN, SDNNi). Также у обследованных пациентов более высокий уровень САД был связан и более низкими значениями ВРС (CBBP), более высокий уровень ДАД с более низкими значениями кардиоваскулярных тестов ($K_{\text{выдох/вдох}}$, $K_{\text{Вальсальвы}}$, $K_{30:15}$), большей длительностью интервала QTc и более низкими значениями ВРС (SDNN, SDNNi, SDANN, rMSSD и CBBP), а повышение СрАД было связано с более низкими значениями кардиоваскулярных тестов ($K_{\text{выдох/вдох}}$, $K_{\text{Вальсальвы}}$), большей длительностью интервала QTc и более низкими значениями ВРС (SDNN, SDNNi, rMSSD и CBBP).

Таблица 4.3 – Зависимость показателей ригидности магистральных артерий от показателей автономной функции. Данные представлены в виде корреляционных коэффициентов. * – уровень статистической значимости (p) менее 0,05

	САД (мм рт.ст.)	ДАД (мм рт.ст.)	СрАД (мм рт.ст.)	СПВ (м/с)	ИА (%)
$K_{\text{выдох/вдох}}$	–0,16	–0,55*	–0,41*	–0,40*	–0,29*

	САД (мм рт.ст.)	ДАД (мм рт.ст.)	СрАД (мм рт.ст.)	СПВ (м/с)	ИА (%)
К_{Вальсальвы}	–0,11	–0,36*	–0,29*	–0,23	–0,25*
К_{30:15}	–0,15	–0,35*	–0,24	–0,13	–0,19
QTc (мс)	0,16	0,35*	0,33*	0,03	–0,02
SDNN (мс)	–0,05	–0,39*	–0,26*	–0,19	–0,25*
SDANN (мс)	0,01	–0,29*	–0,16	–0,14	–0,20
SDNNi (мс)	–0,17	–0,53*	–0,41*	–0,31*	–0,27*
rMSSD (мс)	–0,18	–0,47*	–0,38*	–0,27*	–0,22
CBBP (мс)	–0,29*	–0,54*	–0,46*	–0,26*	–0,23
ОНЧ (мс²)	0,01	–0,09	–0,08	0,00	–0,07
НЧ (мс²)	–0,02	–0,04	–0,05	–0,06	–0,07
ВЧ (мс²)	–0,06	–0,05	–0,08	0,01	–0,02
TP (мс²)	–0,06	–0,09	–0,10	–0,04	–0,07

Для выявления показателей АД и жесткости магистральных артерий, независимо ассоциированных с КАН, для каждого фактора риска были построены одномерные и многомерные логистические регрессионные модели (**Таблица 4.4**). По результатам построения данных моделей, независимыми, статистически значимыми факторами риска, ассоциированными с КАН, были уровень САД, ДАД, СрАД, АГ по систолическому и диастолическому типам, ригидность магистральных артерий определяемая по показателям ИА и СПВ. При этом, наличие АГ значительно повышало шансы КАН в 8 раз для систолического и диастолического типов.

Таблица 4.4 – Результаты одномерной и многомерной логистической регрессии факторов риска КАН. Данные представлены в виде, регрессионных коэффициентов (В), отношения шансов (ОШ) и 95% доверительного интервала (ДИ)

Логистическая регрессия	В	ОШ	95% ДИ		Р
N = 72					
Одномерная					
САД сутки (на 10 мм рт.ст.)	0,718	2,05	1,16	3,62	0,013
ДАД сутки (на 10 мм рт.ст.)	2,059	7,84	2,49	24,6	<0,001
СрАД сутки (на 10 мм рт.ст.)	1,706	5,5	2,03	14,9	0,001
АГ САД (да/нет)	1,903	6,71	1,55	29,1	0,011
АГ ДАД (да/нет)	2,116	8,29	1,52	45,12	0,014
СПВ (на 1 м/с)	0,272	1,31	1,09	1,58	0,004
ИА (на 1 %)	0,106	1,11	1,01	1,22	0,028
Многомерная					
САД сутки (на 10 мм рт.ст.)	1,246	3,48	1,42	8,5	0,006
ДАД сутки (на 10 мм рт.ст.)	1,703	5,49	1,32	22,9	0,020
СрАД сутки (на 10 мм рт.ст.)	1,985	7,28	1,75	30,2	0,006
АГ САД (да/нет)	2,489	12,05	1,57	92,5	0,017
АГ ДАД (да/нет)	1,482	4,4	0,5	38,5	0,180
СПВ (на 1 м/с)	0,211	1,23	0,96	1,59	0,102
ИА (на 1 %)	0,096	1,1	0,97	1,24	0,121

4.2. Связь кардиоваскулярной формы автономной нейропатии с показателями липидного профиля

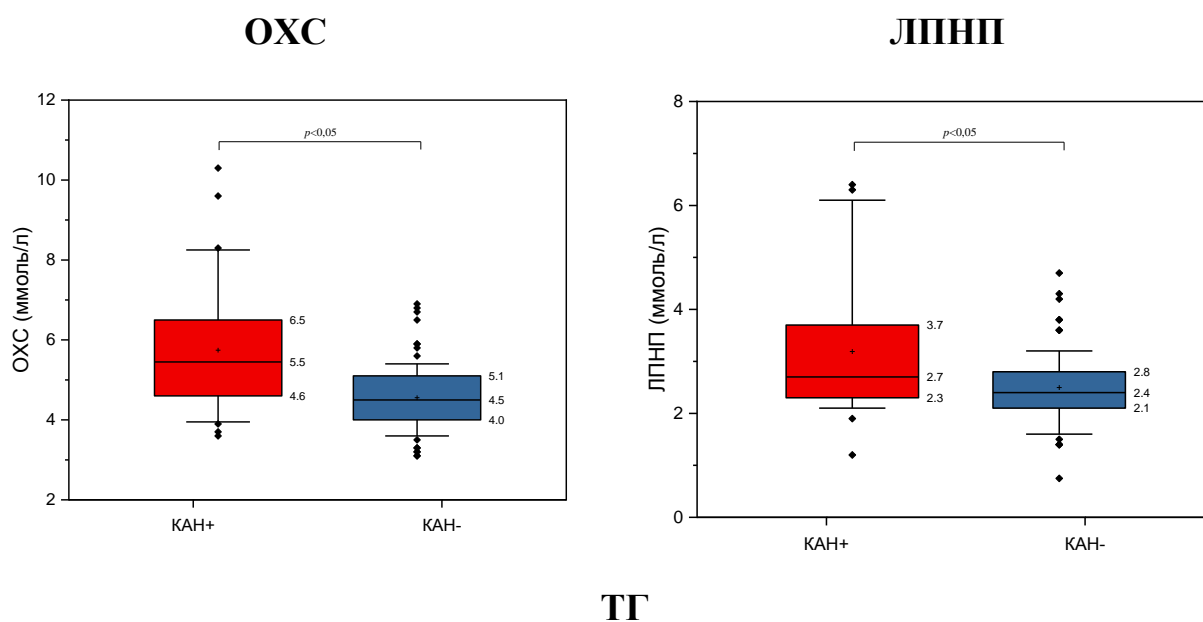
Оценка связи КАН с показателями липидного профиля была проведена у 119 детей и подростков с СД1 в возрасте от 6 до 18 лет. Средний возраст составил 14,4 (2,9) лет, средний уровень НbA1с 9,4 (1,9) %, средняя длительность СД1 5,8 (3,9) лет. В зависимости от наличия КАН пациенты были на две группы: без КАН (КАН–) – 89(74,8%) пациент и с КАН(КАН+) – 30(25,2%) пациент (**таблица 4.5**)⁶.

⁶В параграфе использованы результаты научных работ, выполненных соискателем лично [238].

Таблица 4.5 – Клиническая характеристика пациентов при определении липидного профиля в зависимости от наличия КАН. Данные представлены в виде Медиана (Q1–Q3) или n (%), н/з – статистически не значимые различия

Показатель	КАН–	КАН+	<i>P</i>
Пол (м/ж)	59/30	12/18	н/з
Возраст (годы)	15 (13,2–16,5)	15,6 (12,4–17)	н/з
Длительность СД (годы)	4,1 (2,5–8)	7,8 (3–11)	< 0,05
НbA1c (%)	8,9 (7,8–9,8)	11,2 (8,9–12,9)	< 0,05
ИМТ (кг/м ²)	20 (17,9–22,1)	20 (18–21,9)	н/з
ППИИ (n(%))	51(57,3%)	8(26,7%)	< 0,05
Длительность ППИИ (годы)	1,1 (0–2,4)	1,1 (0,4–1,8)	н/з

На **рисунке 4.3** представлена сравнительная характеристика липидного профиля в зависимости от наличия КАН. У детей и подростков с КАН отмечался статистически значимо более высокий уровень ОХС, ЛПНП и ТГ.



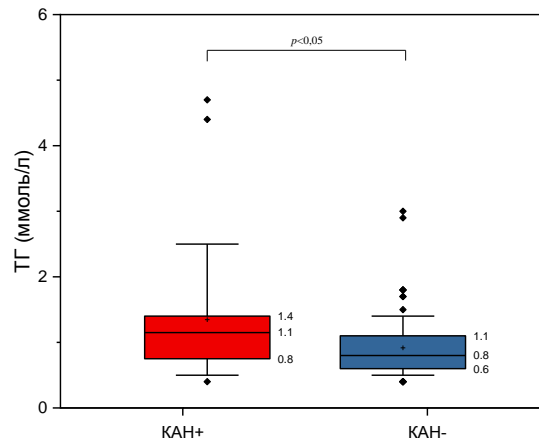


Рисунок 4.3 – Показатели липидного профиля у пациентов с КАН (КАН+) и без (КАН–). Обозначения: ОХС – Общий холестерин, ЛПНП – липопротеины низкой плотности, ТГ – триглицериды, ммоль/л. Данные представлены в виде: Медиана (линия), Среднее (+), 25–75 перцентиль (□), 10–90 перцентиль (└ и ┘), точки данных (◆)

В таблице 4.6 представлены результаты корреляционного анализа показателей липидного профиля риска с показателями автономной функции. Более высокий уровень ОХС был связан с меньшими показателями кардиоваскулярных тестов ($K_{\text{выдох/вдох}}$ и $K_{\text{Вальсальвы}}$), большей длительностью интервала QTc и со снижением ВРС во временном диапазоне (CBBP, SDNN, rMSSD, SDANN, SDNNi). Более высокий уровень ЛПНП был связан с большей длительностью интервала QTc и со снижением ВРС во временном диапазоне (CBBP, SDNN, SDANN, SDNNi). Более высокий уровень ТГ был связан с большей длительностью интервала QTc и со снижением ВРС во временном диапазоне (CBBP, SDNN, rMSSD, SDNNi) и одного показателя в частотном диапазоне (ОНЧ).

Таблица 4.6 – Связь показателей кардиоваскулярных тестов, суточной ВРС и QTc с липидным профилем. Данные представлены в виде корреляционных коэффициентов. * – уровень статистической значимости (p) менее 0,05

	ОХС (ммоль/л)	ЛПНП (ммоль/л)	ТГ (ммоль/л)

К_{выдох/вдох}	–0,22*	–0,12	–0,17
К_{Вальсальвы}	–0,21*	–0,11	–0,18
К_{30:15}	–0,11	–0,15	–0,13
QTc (мс)	0,41*	0,31*	0,23*
SDNN (мс)	–0,34*	–0,27*	–0,21*
SDANN (мс)	–0,27*	–0,21*	–0,17
SDNNi (мс)	–0,41*	–0,30*	–0,28*
rMSSD (мс)	–0,29*	–0,19	–0,24*
CBBP (мс)	–0,28*	–0,21*	–0,26*
ОНЧ (мс²)	–0,07	–0,04	–0,22*
НЧ (мс²)	0,03	0,14	–0,10
ВЧ (мс²)	0,04	0,11	–0,11
TP (мс²)	–0,03	0,05	–0,17

Для выявления показателей липидного профиля, независимо ассоциированных с КАН, для каждого фактора риска были построены одномерные и многомерные логистические регрессионные модели (**Таблица 4.7**). По результатам построения данной модели, независимыми, статистически значимыми факторами, ассоциированными с КАН, были уровень ОХС, ЛПНП и ТГ. Более высокий уровень ЛПНП увеличивал шансы КАН в два, а ОХС и ТГ в более чем два раза.

Таблица 4.7 – Результаты одномерной и многомерной логистической регрессии факторов риска КАН. Данные представлены в виде, регрессионных коэффициентов (В), отношения шансов (ОШ) и 95% доверительного интервала (ДИ)

Логистическая регрессия N = 119	В	ОШ	95% ДИ		Уровень р
Одномерная					
ОХС (на 1 ммоль/л)	0,905	2,47	1,56	3,92	< 0,001

Логистическая регрессия N = 119	B	OШ	95% ДИ		Уровень p
ЛПНП (на 1 ммоль/л)	0,716	2,05	1,26	3,34	0,004
ТГ (на 1 ммоль/л)	0,952	2,59	1,3	5,17	0,007
Дислипидемия (да/нет)	0,72	2,05	0,82	5,14	0,124
Многомерная					
ОХС (на 1 ммоль/л)	0,565	1,76	1,07	2,9	0,027
ЛПНП (на 1 ммоль/л)	0,467	1,6	0,91	2,8	0,104
ТГ (на 1 ммоль/л)	0,581	1,79	0,99	3,24	0,056
Дислипидемия (да/нет)	0,496	1,64	0,57	4,71	0,356

4.3. Влияние кардиоваскулярной формы автономной нейропатии на частоту сердечных сокращений, вариабельность ритма сердца и частоту бессимптомной депрессии сегмента ST при проведении нагрузочного тестирования

Оценка влияния автономной дисфункции на частоту сердечных сокращений и ВРС на фоне физической нагрузки было проведена у 71 пациента с СД1 (41 мальчик и 30 девочек) в возрасте от 9 до 18 лет без макрососудистых заболеваний в анамнезе. Средний возраст составил 15,2 (13,6–16,5) года, длительность СД 5,0 (2,5–9) лет, уровень HbA1c 9,1 (7,9–10,2) %. В зависимости от наличия КАН пациенты были на две группы: без КАН (КАН–) – 49(69%) пациент и с КАН(КАН+) – 22(31%) пациент (**таблица 4.8**). Пациенты в обеих группах не различались по возрасту, полу, антропометрическим показателям, длительности и распространенности помповой инсулинотерапии, длительности СД и уровню HbA1c⁷.

⁷ В параграфе использованы результаты научных работ, выполненных соискателем в соавторстве [241; 242].

Таблица 4.8 – Клиническая характеристика пациентов при проведении нагрузочного тестирования в зависимости от наличия КАН. Данные представлены в виде Медиана (Q1–Q3) или n (%), н/з – статистически не значимые различия

Показатель	КАН– (N = 49)	КАН+ (N = 22)	P
Возраст (годы)	15,4 (13,8 – 16,8)	14,7 (12,7 – 16,1)	н/з
Пол (м/ж)	33/16	8/14	н/з
Длительность СД (годы)	4,5 (2,5 – 9)	5,3 (3 – 9)	н/з
НbA1c (%)	9,1 (7,6 – 10,3)	9,1 (8,2 – 9,5)	н/з
ИМТ (кг/м ²)	20,3 (17,9 – 22,1)	19,9 (18,4 – 23,8)	н/з
ППИИ (n(%))	21 (43%)	8 (36%)	н/з
Длительность ППИИ (годы)	2,2 (0 – 3,8)	1 (0,4 – 2,5)	н/з

В **Таблице 4.9** представлены показатели нагрузочного тестирования (теста PWC170) в зависимости от наличия КАН.

По результатам нагрузочного тестирования у пациентов с КАН наблюдалась более высокая частота сердечных сокращений при пиковой нагрузке, а также достигнутый процент максимальной прогнозируемой ЧСС для данного возраста ($p < 0,05$). Кроме того, у пациентов с КАН наблюдалось снижение физической работоспособности, определяемое показателями МПК и PWC170 как по абсолютным значениям, так на массу тела. При проведении корреляционного анализа было установлено, что физическая работоспособность, по показателям МПК и PWC170, не связана с возрастом, продолжительностью диабета и уровнем НbA1c ($p > 0,05$). Однако была зафиксированна статистически значимая положительная корреляция между полом и МПК ($r = 0,31$, $p < 0,05$) и отрицательная корреляция между PWC170 и ИМТ ($r = -0,37$, $p < 0,05$). В то же время наличие КАН было связано с более низкими показателями физической работоспособности, по показателю МПК ($r = -0,40$, $p < 0,05$) и PWC170 ($r = -0,39$; $p < 0,05$).

Таблица 4.9 – Результаты нагрузочного тестирования в зависимости от наличия КАН. Данные представлены в виде Медиана (Q1–Q3) или n (%), н/з – статистически не значимые различия

Показатель	КАН– N = 49	КАН+ N = 22	P
Результаты нагрузочного тестирования			
Пиковая ЧСС (уд/мин)	149 (132–165)	160 (148–169)	< 0,05
Пиковая ЧСС (% от ЧСС_{max})	74 (67–83)	81 (74–85)	< 0,05
МПК (л/мин)	2,5 (2,2–2,8)	2,2 (2–2,4)	< 0,05
МПК (мл/мин/кг)	44 (38–51)	38 (34–49)	< 0,05
PWC170 (Вт)	121 (96–151)	80 (71–107)	< 0,05
PWC170 (кгм/мин)	735 (583–922)	585 (433–664)	< 0,05
PWC170 (Вт/кг)	2,2 (1,7–2,7)	1,7 (1,3–2)	< 0,05

На фоне пробы с физической нагрузкой PWC170 в обеих группах отмечалось снижение ВРС, определяемой по показателям SDNN, CBVP и RMSSD, и учащение сердечного ритма (**Рисунок 4.4**). При этом у пациентов с КАН на пике нагрузки показатели SDNN и CBVP были статистически значимо ниже, чем у пациентов без КАН. Кроме того, статистически значимо более низкие показатели ВРС у пациентов с КАН отмечались до нагрузки и в периоде отдыха после нагрузки. Также у пациентов с КАН отмечались статистически значимо большая ЧСС во время нагрузки и в периоде отдыха после нагрузки.

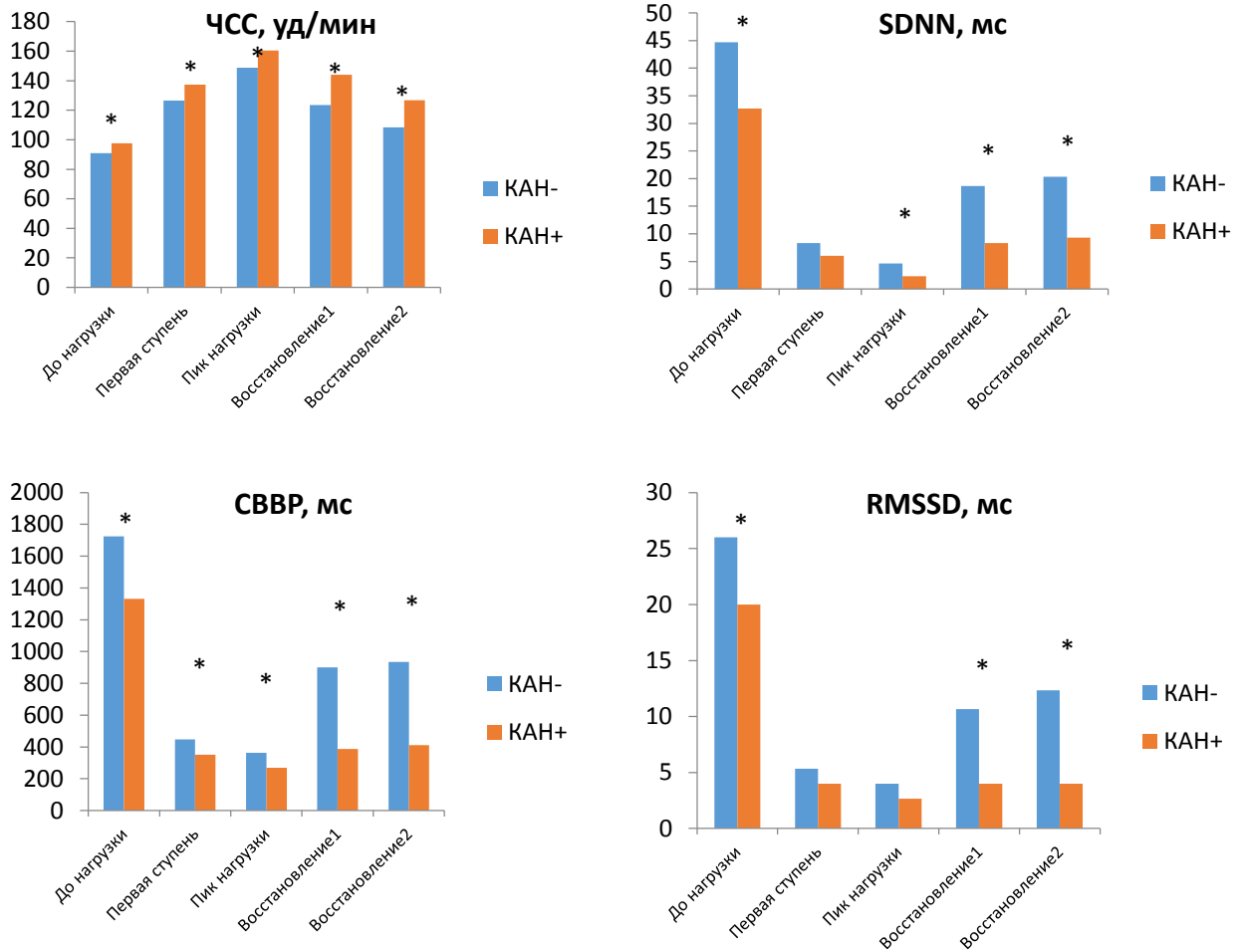


Рисунок 4.4 – Динамика показателей ЧСС, SDNN, CBVP и RMSSD на фоне физической нагрузки и в периоде отдыха у пациентов с автономной дисфункцией (КАН+) и без (КАН–). Данные представлены в виде медианы значения. * – полученный уровень статистической значимости (p) менее 0,05 при сравнении групп КАН+ и КАН–

При анализе показателей ВРС и ЧСС на первой и второй минуте периода отдыха после ФН у пациентов с КАН отмечалось статистически значимо менее выраженное восстановление параметров SDNN, RMSSD, CBVP и ЧСС по сравнению с пациентами без автономной дисфункции (**Рисунок 4.5**).

ЧСС (уд/мин)

SDNN (мс)

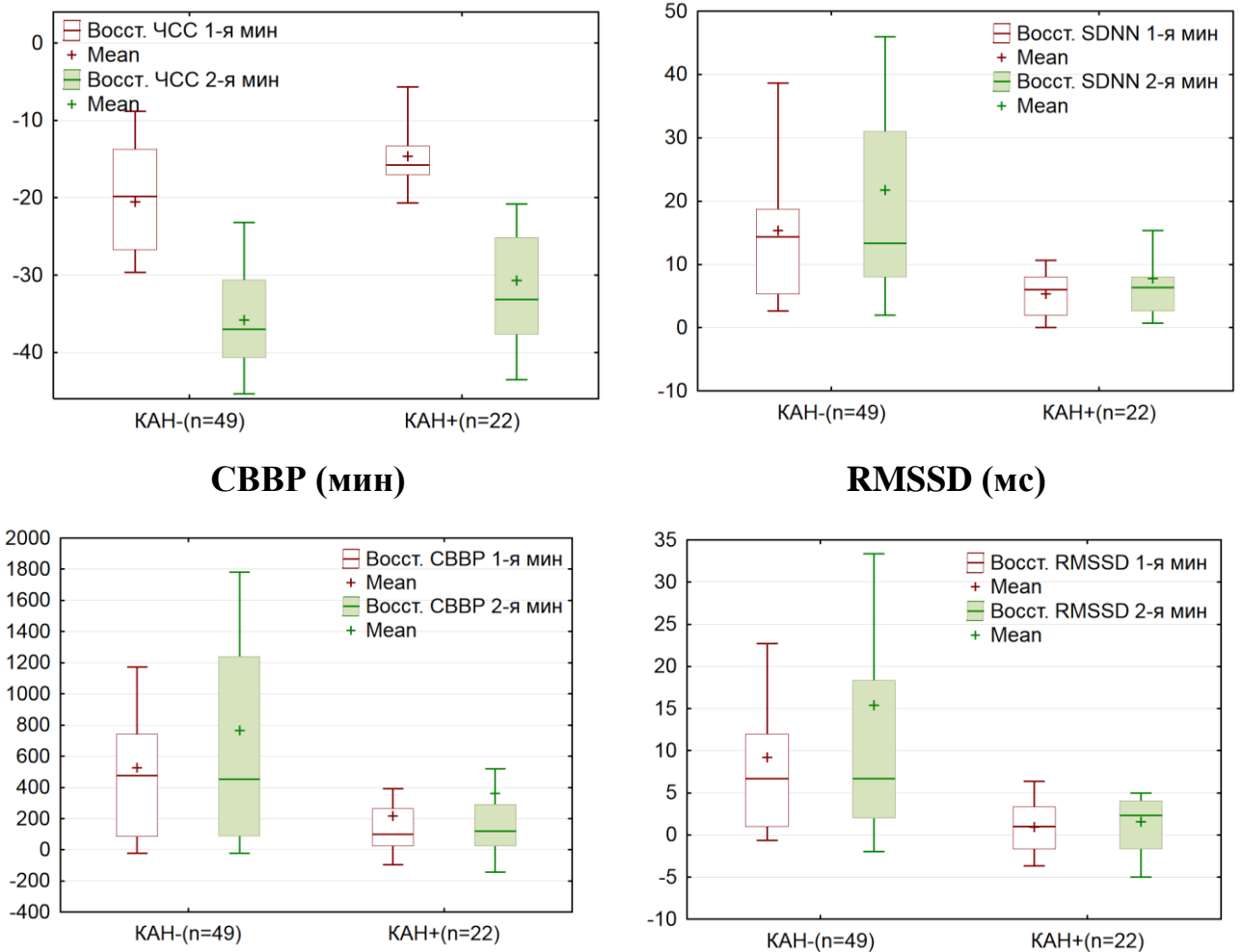


Рисунок 4.5 – Восстановление показателей ЧСС, SDNN, CBVP и RMSSD на первой и второй минуте периода отдыха после нагрузки у пациентов с автономной дисфункцией (КАН+) и без (КАН–). Данные представлены в виде: Медиана (линия), Среднее (+), 25–75 перцентиль (\square), 10–90 перцентиль (\top и \perp). Уровень статистической значимости (p) при сравнении групп КАН+ и КАН– везде менее 0,05

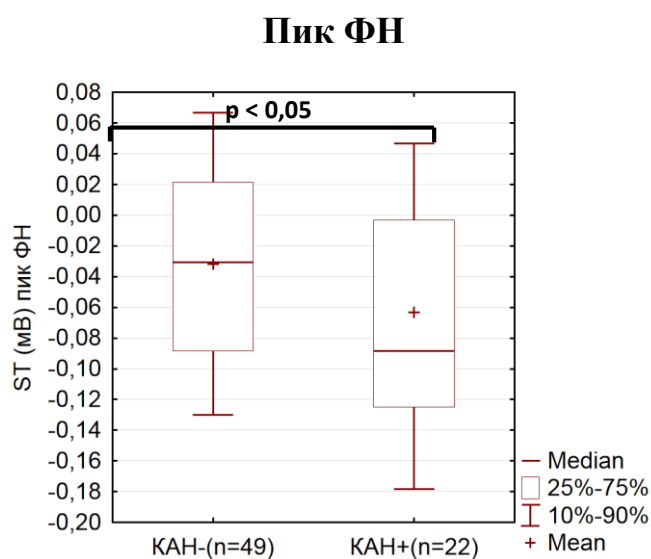
На первой минуте периода отдыха недостаточное восстановление ЧСС было зарегистрировано у 9 пациентов с КАН (18,4%) и у 5 пациентов без автономной дисфункции (22,7%) (**Таблица 4.10**). Статистически значимых различий при этом выявлено не было ($p=0,75$). В свою очередь на второй минуте периода отдыха после ФН недостаточное восстановление ЧСС было зарегистрировано уже у 7 пациентов с КАН (31,8%) и только у 4 пациентов без автономной дисфункции (8,2%), при этом

недостаточное восстановление ЧСС статистически значимо чаще сохранялась у пациентов с КАН ($p=0,028$).

Таблица 4.10 – Восстановление ЧСС после нагрузочного тестирования у пациентов с автономной дисфункцией (КАН+) и без (КАН–). Нормальное восстановление ЧСС на первой минуте определялось как снижение ЧСС более чем на 12 уд/мин, на второй – 22 уд/мин

	Восстановление ЧСС	КАН–	КАН+	<i>P</i>
Первая минута	<i>Нормальное</i>	40 (81,6%)	17 (77,3%)	0,75
	<i>Не нормальное</i>	9 (18,4%)	5 (22,7%)	
Вторая минута	<i>Нормальное</i>	45 (91,8%)	15 (68,2%)	0,028
	<i>Не нормальное</i>	4 (8,2%)	7 (31,8%)	

На фоне физической нагрузки у всех обследованных отмечалось смещение сегмента ST ниже изолинии, при этом у пациентов с КАН снижение ST статистически значимо более выражено по сравнению с пациентами без признаков автономной дисфункции как на пике нагрузки, так и в восстановительном периоде (**Рисунок 4.6**).



Первая минута отдыха после ФН

Вторая минута отдыха после ФН

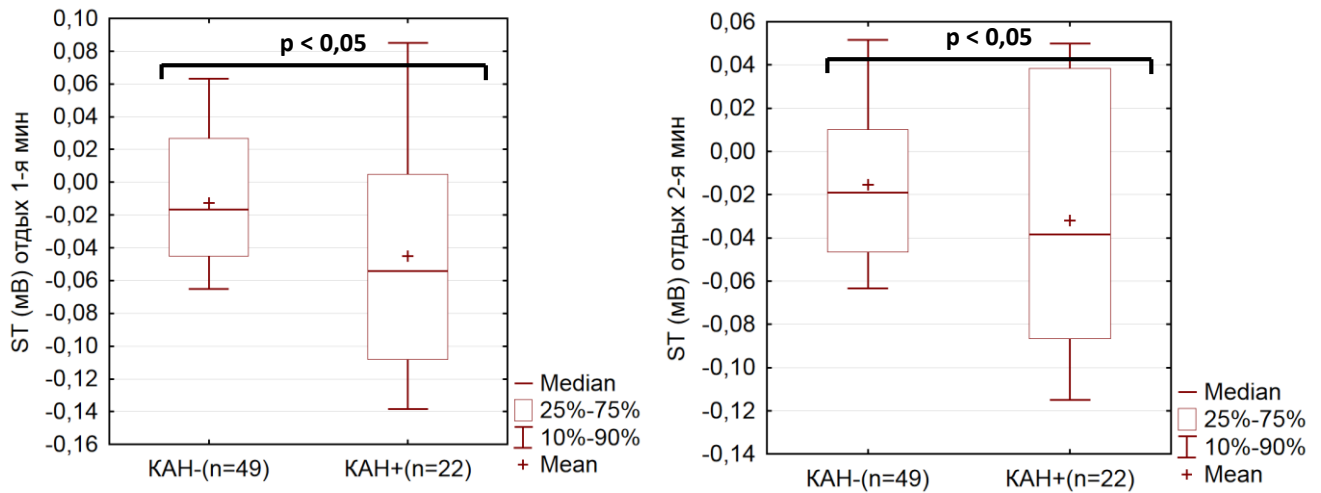


Рисунок 4.6 – Динамика смещения сегмента ST относительно изолинии на фоне физической нагрузки у пациентов с автономной дисфункцией (КАН+) и без (КАН–). Данные представлены в виде: Медиана (линия), Среднее (+), 25–75 перцентиль (□), 10–90 перцентиль (┐ и ┘)

Снижение сегмента ST статистически значимо было более выражено у пациентов с КАН ($p < 0,05$) за исключением 2-й минуты восстановительного периода. Также, у пациентов с КАН статистически значимо чаще встречалась депрессия $ST \geq 0,1$ мВ на пике нагрузки (10 (45,5%) и 9 (18,4%) пациентов, КАН+ и КАН– соответственно, $p = 0,042$) (**Таблица 4.11**). Кроме того, у пациентов с КАН чаще сохраняется депрессия ST в периоде отдыха после ФН. Так на первой минуте периода отдыха после ФН депрессия ST отмечена у 8 пациентов ($p < 0,05$), а на второй минуте депрессия ST отмечена у 5 пациентов с КАН ($p < 0,05$). В то время как в группе без КАН депрессия ST сохраняется только у одного пациента, как на первой, так и на второй минутах периода отдыха после ФН.

Таблица 4.11 – Абсолютное число и доля пациентов с депрессией сегмента $ST \geq 0,1$ мВ на пике нагрузки и после нагрузочного тестирования у пациентов в зависимости от наличия КАН. Данные представлены в виде n(%)

	КАН–	КАН+	<i>P</i>
Пик ФН	9 (18,4%)	10 (45,5%)	0,042

Первая минута периода отдыха после ФН	1 (2%)	8 (36,4%)	0,0003
Вторая минута периода отдыха после ФН	1 (2%)	5 (22,7%)	0,0095

Для выявления клинических показателей, независимо ассоциированных с КАН, были построены три однофакторные логистические регрессионные модели, независимой переменной, в которых являлось наличие КАН а зависимыми наличие депрессия $ST \geq 0,1$ мВ на пике нагрузки, первой и второй минутах отдыха после ФН. (Таблица 4.12). По результатам построения данной модели наличие КАН статистически значимо увеличивало шанс депрессии сегмента $ST \geq 0,1$ мВ в 3,25, 22,57 и 11,09 раз на пике ФН, первой и второй минуте отдыха соответственно.

Таблица 4.12 – Результаты однофакторной логистической регрессии (модели скорректированы на возраст, пол). Данные представлены в виде регрессионных коэффициентов (В), отношения шансов (ОШ) и 95% доверительного интервала (ДИ)

Логистическая регрессия N = 71	В	ОШ	95% ДИ		P
Депрессия ST ≥ 0,1 мВ – Пик нагрузки					
КАН (1 – да/0 – нет)	1,38	3,25	0,9	12	0,040
Депрессия ST ≥ 0,1 мВ – Первая минута периода отдыха					
КАН (1 – да/0 – нет)	3,117	22,57	2,4	209	0,006
Депрессия ST ≥ 0,1 мВ – Вторая минута периода отдыха					
КАН (1 – да/0 – нет)	2,406	11,09	1,1	109	0,039

ГЛАВА 5. Влияние гликемии на длительность интервала QT. Аритмогенное действие гипогликемии.

5.1. Длительность интервала QT на фоне гипогликемии в условиях нормальной двигательной активности

Для оценки влияния гипогликемии, возникающей на фоне физической активности, была обследована группа из 20 детей и подростков с СД 1 типа в возрасте 12,4 (2,7) лет, с длительностью заболевания 5,5 (3,9) лет. Уровень гликированного гемоглобина составил в среднем 9,0 (3,1) %⁸.

На **рисунке 5.1** представлена суточная динамика длительности интервала QTс в сравнении с гликемией. Наибольших значений QTс достигают в период с 1 часа ночи до 6 часов. Пиковые значения QTс приходятся на период с 2 до 6 часов. Минимальные значения днем отмечаются в период с 12 до 13 часов.

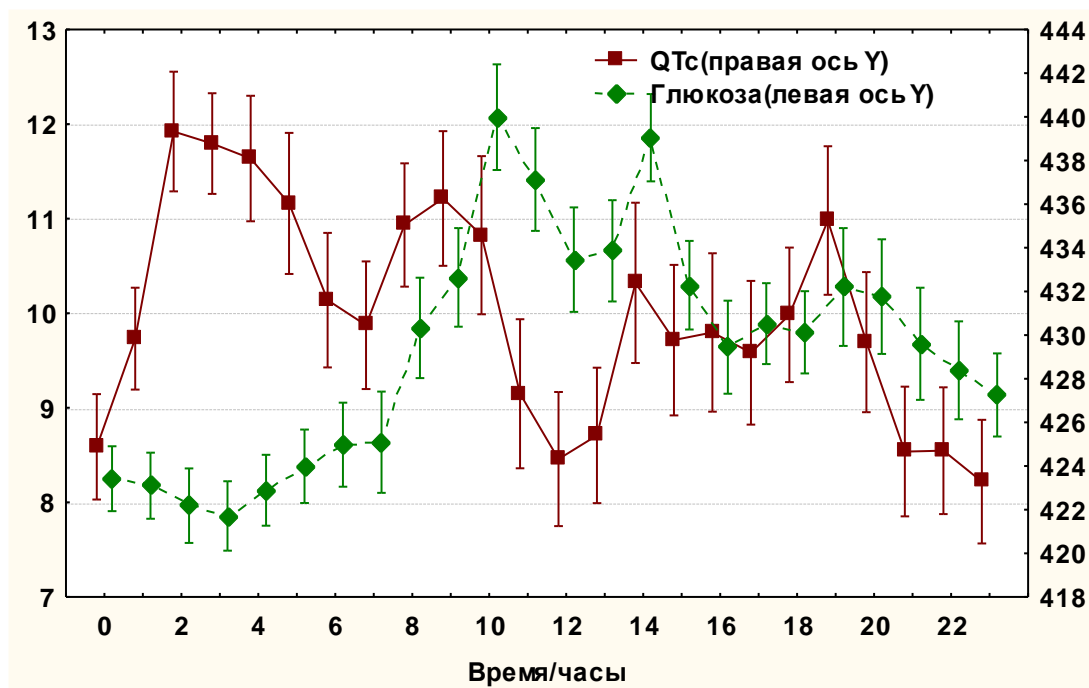


Рисунок 5.1 – Почасовая динамика показателей интервала QTс и гликемии за сутки. Данные усреднены за 60 минут и представлены в виде Среднее±SEM

⁸ В параграфе использованы результаты научных работ, выполненных соискателем в соавторстве [249; 251; 252].

В таблице 5.1 представлены коэффициенты корреляции между усредненными за сутки показателями интервалов QTc, RR, гликемии и двигательной активности. Повышение двигательной активности связано с увеличением ЧСС (урежением RR) и укорочением интервала QTc. Связь между усредненными за сутки показателями гликемии и длительности интервалов QTc была статистически не значимой, что может быть связано с недостаточным количеством пациентов и нелинейной связью этих параметров.

Таблица 5.1 – Коэффициенты корреляции между средними показателями длительности интервалов RR, QTc, уровня глюкозы крови (ГК) и физической активности у обследованных пациентов. Данные представлены в виде корреляционных коэффициентов. * – уровень статистической значимости (p) менее 0,05

N = 20	RR, мс	QTc, мс	ГК, ммоль/л	Физическая активность, Ед
RR, мс	1,00	0,20	–0,33	–0,67*
QTc, мс	0,20	1,00	–0,36	–0,46*
ГК, ммоль/л	–0,33	–0,36	1,00	0,18
Физическая активность, Ед	–0,67*	–0,35	0,18	1,00

На рисунке 5.2 представлена гистограмма распределения длительности интервалов QTc в зависимости от уровня гликемии и приведено количество точек измерений гликемии и соответствующих ей интервалов QTc. При уровне гликемии менее 4 ммоль/л отмечены наибольшие значения интервалов QTc ($p < 0,05$). Также статистически значимое удлинение интервалов QTc отмечено при увеличении гликемии более 16 и до 21 ммоль/л. Значения длительности QTc при гликемии

более 21 ммоль/л вследствие малого количества измерений были статистически не значимыми.

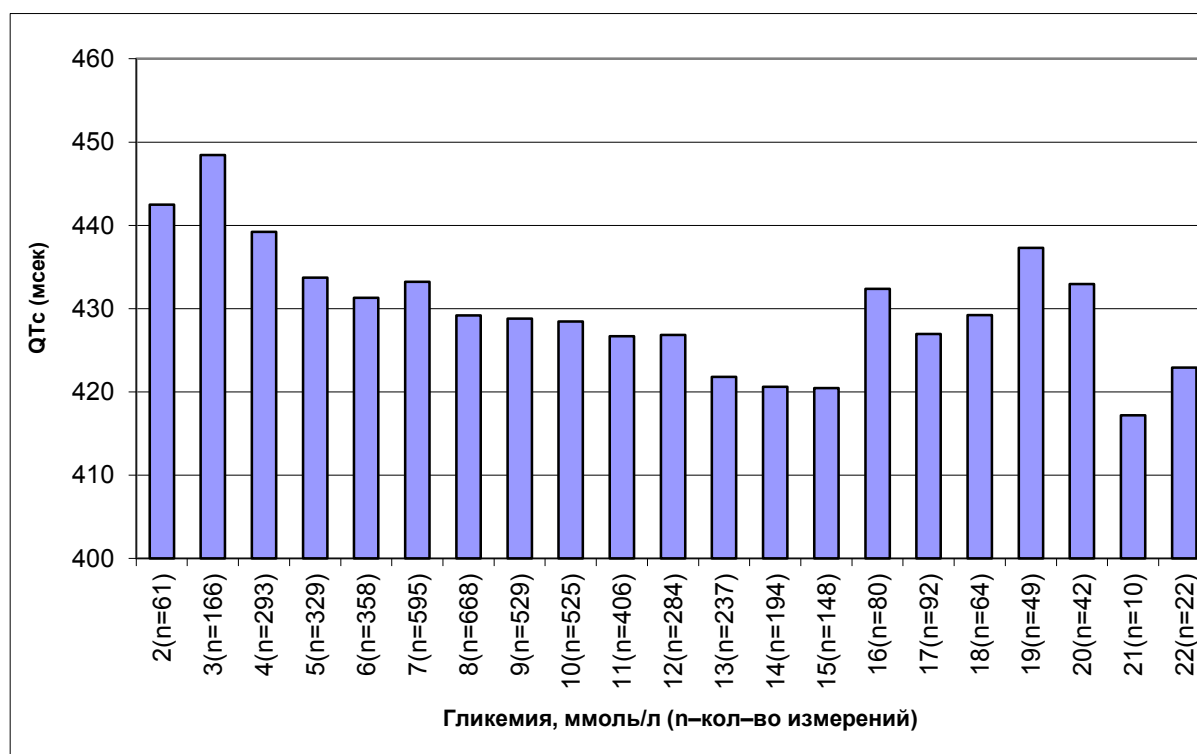


Рисунок 5.2 – Изменение длительности интервала QTc в зависимости от уровня гликемии (данные за сутки). Уровню гликемии 2 соответствуют измерения от 2,2 до 2,9 ммоль/л, уровню 3 соответствуют измерения от 3,0 до 3,9 ммоль/л и т.д. до уровня 22 которому соответствуют измерения от 22,0 до 22,2 ммоль/л

5.2. Длительность интервала QT на фоне гипогликемии при проведении нагрузочного тестирования

Для оценки влияния гипогликемии, возникающей на фоне дозированной физической нагрузки, была обследована группа из 15 детей и подростков с СД 1 типа в возрасте 14,6 (2,2) лет, с длительностью заболевания 5,9 (4,3) лет. Уровень гликированного гемоглобина составил в среднем 9,4 (1,8) %⁹.

⁹ В параграфе использованы результаты научных работ, выполненных соискателем в соавторстве [253; 254]

В таблице 5.2 представлены результаты проведенного нагрузочного тестирования и физической работоспособности обследованных детей и подростков с СД1.

Таблица 5.2 – Показатели физической работоспособности и результаты нагрузочного тестирования. Данные представлены в виде Среднее (SD)

Показатель	Значение
Хронотропный резерв	72 (23)
Инотропный резерв	10 (15)
Коэффициент расходования	2,2 (1,1)
Индекс двойной производительности	194 (35)
Индекс энергетических затрат	4,7 (1,4)
PWC170, Вт	121 (50)
PWC170, кгм/мин	686 (295)

Гликемия после пробы с ФН заметно отличалась по сравнению с предыдущим днем. На рисунке 5.3 представлена суточная почасовая динамика гликемии в день с ФН по сравнению с днем без ФН. Нулевой точке соответствует время начала пробы PWC170

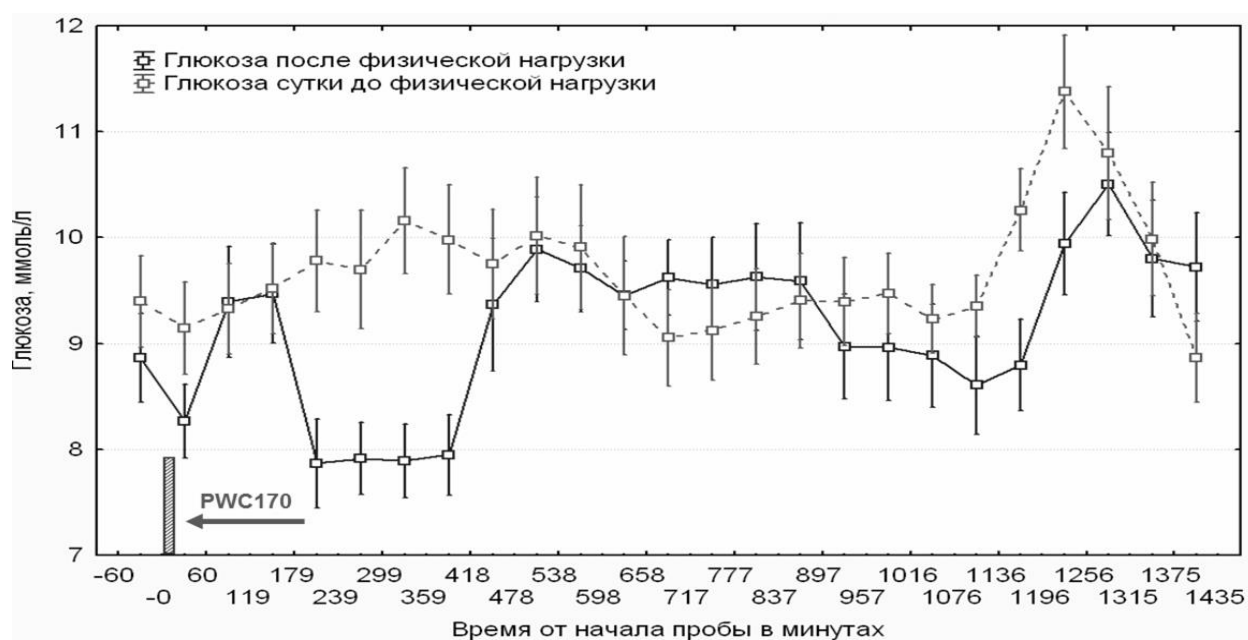


Рисунок 5.3 – Суточная почасовая динамика гликемии за сутки отдыха (светлая пунктирная линия) и за сутки с ФН (темная сплошная линия). Данные усреднены за 15 минут и представлены в виде Среднее \pm SEM; * – достигнутый уровень статистической значимости (p) менее 0,05

За время исследования отмечалось несколько периодов снижения гликемии после ФН. Средняя гликемия за 5 минут до начала физической нагрузки статистически значимо не отличалась от гликемии в такое же время в сутки накануне ($8,4\pm 2,6$ и $9,2\pm 2,7$ соответственно, $p>0,05$). Непосредственно во время физической нагрузки и в течение 45 минут от её начала отмечалось статистически значимое снижение гликемии в сутки с ФН по сравнению с сутками отдыха, затем следовал подъем гликемии до исходного уровня (**Рисунок 5.4**).

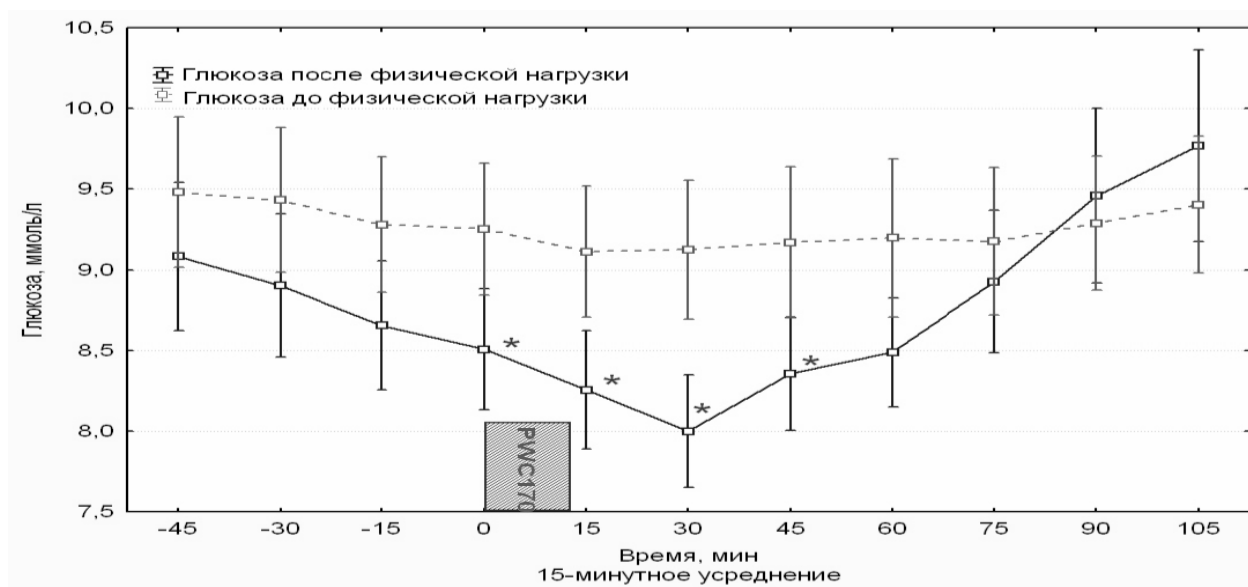


Рисунок 5.4 – Гликемия за час до, во время и через 105 минут после физической нагрузки в сутки отдыха (светлая пунктирная линия) и в те же временные интервалы в сутки с ФН (темная сплошная линия). Данные усреднены за 15 минут и представлены в виде Среднее \pm SEM; * – достигнутый уровень статистической значимости (p) менее 0,05

Достаточно продолжительное статистически значимое снижение гликемии отмечалось в период 180–420 минут от начала ФН в сутки с ФН, по сравнению с теми же временными интервалами в сутки отдыха (**Рисунок 6.5**).

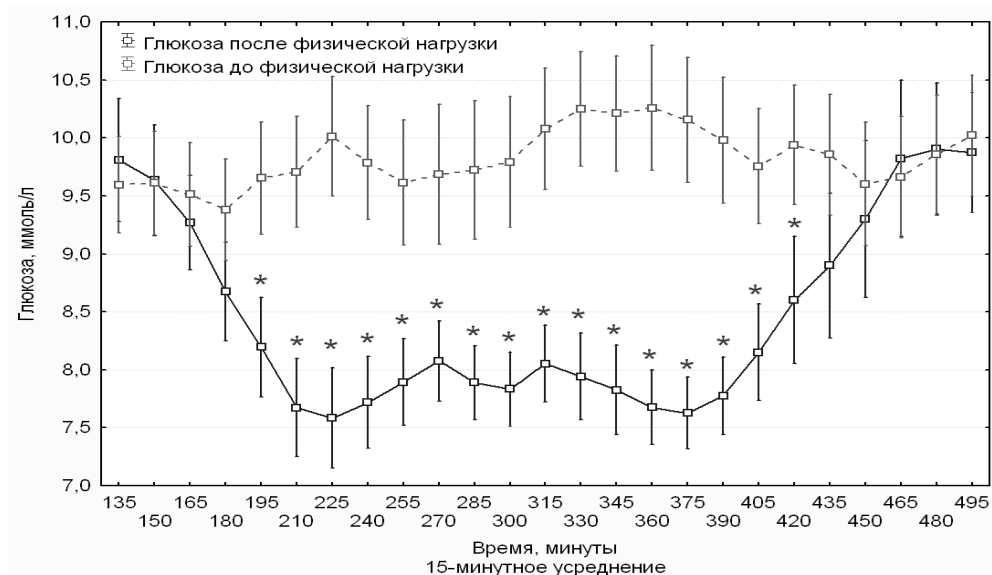


Рисунок 5.5 – Гликемия через 120–495 минут после ФН в сутки отдыха (светлая пунктирная линия) и в сутки с ФН (темная сплошная линия). Данные усреднены за 15 минут и представлены в виде Среднее \pm SEM; * – достигнутый уровень статистической значимости (p) менее 0,05

Ещё один эпизод статистически значимого снижения гликемии в сутки с ФН по сравнению с сутками отдыха отмечался в период 19–21 час после начала ФН ($9,3\pm 3,1$ и $10,8\pm 3,1$ соответственно, $p < 0,05$).

При анализе динамики гликемии и длительности интервала QTс за время исследования, в целом, отмечалась слабая, статистически не значимая обратная зависимость между этими показателями ($r = -0,15$; $p < 0,05$).

Во время PWC170 и через 30 минут после её начала отмечается статистически значимое удлинение интервала QTс по сравнению с базальным (до нагрузки) уровнем (**Рисунок 5.6**).

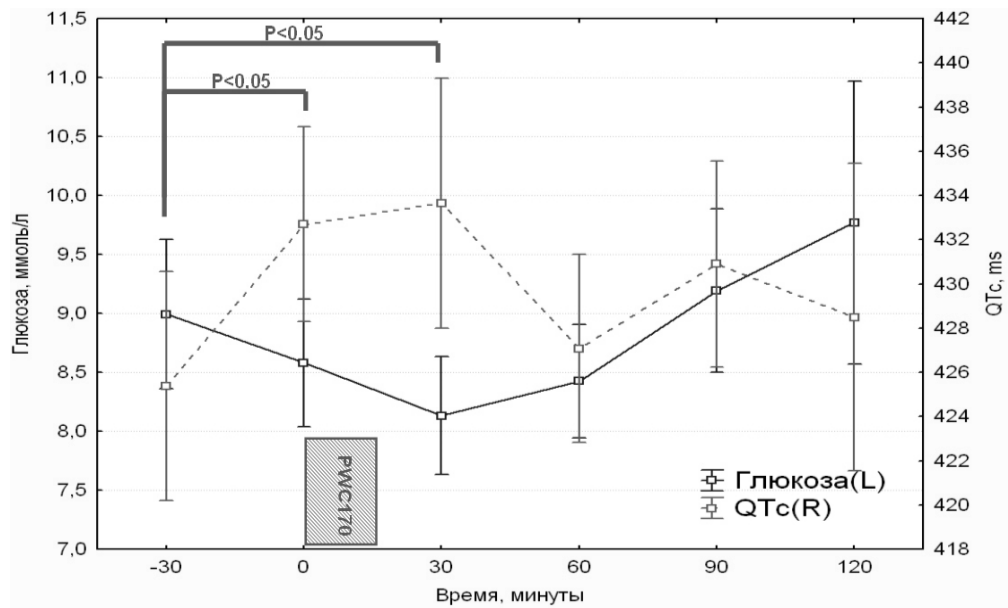


Рисунок 5.6 – Длительность интервала QTc (светлая пунктирная линия) на фоне физической нагрузки и гликемии (темная сплошная линия). Данные усреднены за 30 минут и представлены в виде Среднее \pm SEM; * – достигнутый уровень статистической значимости (p) менее 0,05

В период снижения гликемии через 180–520 минут после начала нагрузки, статистически значимое удлинение интервала QTc отмечается с некоторой задержкой: с 270 минут от начала ФН и продолжается больше чем период снижения гликемии: до 480 минут (**Рисунок 5.7**). Средняя продолжительность интервала QTc в этот период времени составила $427\pm 26,5$ мс.

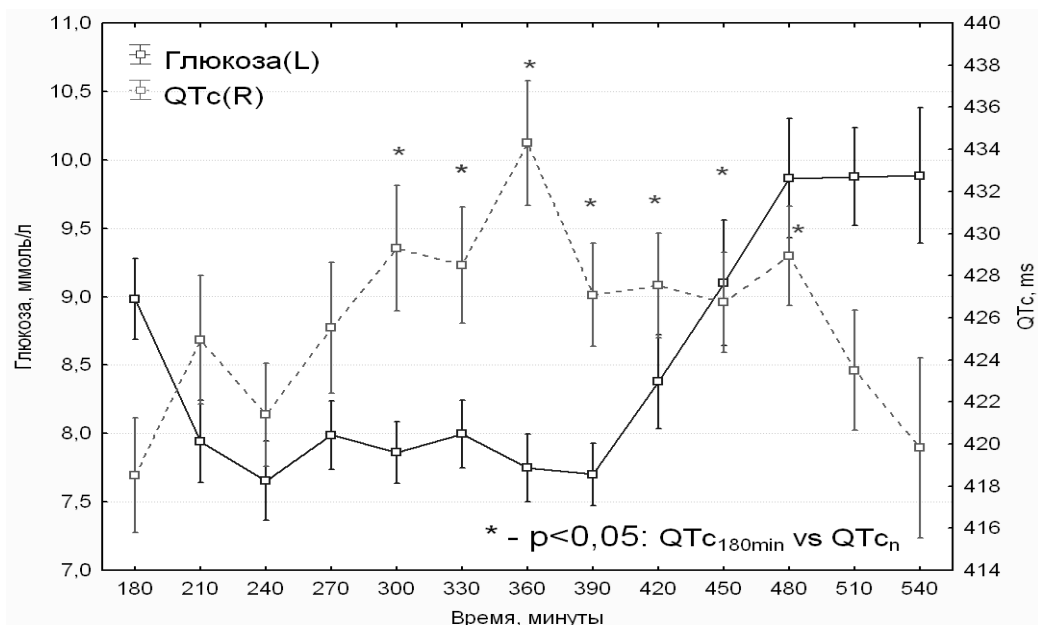


Рисунок 5.7 – Длительность интервала QTc (светлая пунктирная линия) в период снижения гликемии (темная сплошная линия) после ФН. Данные усреднены за 30 минут и представлены в виде Среднее \pm SEM; * – достигнутый уровень статистической значимости (p) менее 0,05

Уровень двигательной активности в период снижения гликемии через 180–420 минут после начала ФН практически не отличался от уровня физической активности перед началом этого периода (**Рисунок 5.8**). Статистически значимо уровень двигательной активности отличался только в точке 300 минут от начала ФН, что не могло значительно повлиять на снижение гликемии за такой длительный период.

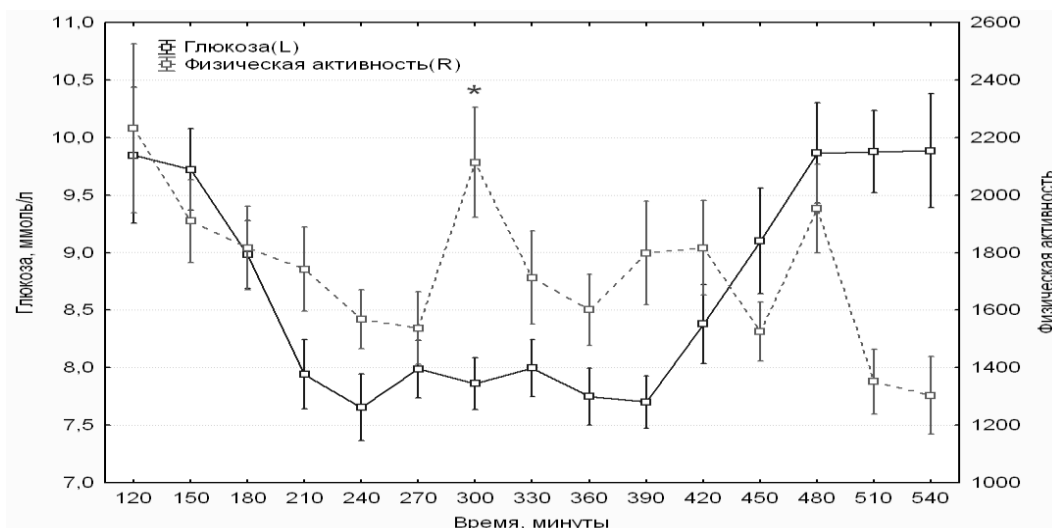


Рисунок 5.8 – Глюкоза крови (темная сплошная линия) и двигательная активность (светлая пунктирная линия) в период снижения гликемии после PWC170. Данные усреднены за 30 минут и представлены в виде Среднее \pm SEM; * – достигнутый уровень статистической значимости (p) менее 0,05

5.3. Связь нарушений ритма с ночной гипогликемией и кардиоваскулярной формой автономной нейропатии

Для исследования аритмогенного действия гипогликемии у детей и подростков с СД1 была обследована группа из 150 детей и подростков с СД 1 типа

в возрасте от 6 до 18 лет, средний возраст составил 13,8 (2,9) лет, длительность

а За время исследования как минимум один эпизод гипогликемии в ночное время был зарегистрирован у 32 пациентов (21,3%), в дневное время у 46 пациентов (30,7%). Общее количество эпизодов гипогликемии составило 89 и 39 в дневное и ночное время соответственно. Максимальная длительность эпизода гипогликемии $\leq 3,9$ ммоль/л составила 9 часов 15 минут, максимальная длительность эпизода гипогликемии менее 2,5 ммоль/л – 7 часов 45 минут.

а Средняя длительность интервала QTc во время гипогликемии за все время у всех пациентов была больше чем при нормогликемии – 434 (28) и 428 (28) мс, $p < 0,05$. Также у всех пациентов показатели ВРС были меньше во время гипогликемии $\leq 3,9$ ммоль/л по сравнению с нормогликемией 5–15 ммоль/л: SDNN 66 (35) и 75 (37) мс; RMSSD 47 (34) и 53 (35) мс; CBVP 1804 (908) и 2008 (1187) мс, везде $p < 0,05$.

, Как в дневное, так и в ночное время во время эпизодов гипогликемии регистрировалось статистически значимое удлинение интервала QTc, снижение показателей ВРС и снижение сегмента ST и амплитуды зубца Т (Таблица 5.3).

(

Таблица 5.3 – Параметры ЭКГ в зависимости от уровня гликемии. Данные представлены в виде Среднее (SD)

	ГК $\leq 3,9$ ммоль/л	ГК 5–15 ммоль/л	<i>P</i>
ДЕНЬ (7:00–23:00) N = 46			
ГК (ммоль/л)	3,3 (0,5)	8,6 (2,6)	$< 0,05$
SDNN (мс)	58 (28)	63 (31)	$< 0,05$
RMSSD (мс)	32 (26)	36 (38)	$< 0,05$
CBVP (мс)	1614 (866)	1614 (866)	н/з
QTc (мс)	436 (22)	430 (25)	$< 0,05$

у

В параграфе использованы результаты научных работ, выполненных соискателем в соавторстве [243].

о

в

	ГК ≤3,9 ммоль/л	ГК 5–15 ммоль/л	<i>P</i>
Смещение ST сегмента (мВ)	0,02 (0,078)	0,04 (0,079)	< 0,05
Амплитуда зубца Т (мВ)	0,40 (0,236)	0,46 (0,268)	< 0,05
НОЧЬ (23:00–7:00) N = 32			
ГК (ммоль/л)	3,2 (0,5)	7,7 (2,1)	< 0,05
SDNN (мс)	68 (38)	90 (37)	< 0,05
RMSSD (мс)	56 (34)	61 (37)	< 0,05
CBBP (мс)	1997 (888)	2211 (977)	< 0,05
QTc (мс)	431 (27)	420 (24)	< 0,05
Смещение ST сегмента (мВ)	0,05 (0,107)	0,08 (0,065)	< 0,05
Амплитуда зубца Т (мВ)	0,56 (0,295)	0,69 (0,269)	< 0,05

Для оценки аритмогенного эффекта гипогликемии были отдельно проанализированы пациенты с различными нарушениями ритма (супра- и вентрикулярные эктопические комплексы) и наличием эпизодов гипогликемии. Нарушения ритма на фоне гипогликемии регистрировались у 30 пациентов. При этом на фоне гипогликемии отмечалась значимо более высокая частота различных нарушений ритма (**Таблица 5.4**).

Таблица 5.4 – Частота нарушений ритма в дневное и ночное время зависимости от уровня гликемии. Данные представлены в виде среднего (SD) количества эпизодов за 5 минут

	ГК ≤ 3,9 ммоль/л	ГК 5–15 ммоль/л	<i>P</i>
Все время (0:00–24:00) N = 30			
Вентрикулярные экстрасистолы	0,271 (2,082)	0,036 (0,264)	< 0,05
Вентрикулярные бигеминии	0,004 (0,065)	0 (0)	< 0,05
Вентрикулярные тригеминии	0,288 (1,053)	0,011 (0,166)	< 0,05
Суправентрикулярные экстрасистолы	0,022 (0,188)	0,004 (0,065)	< 0,05

Суправентрикулярные куплеты	0,001 (0,035)	0 (0)	н/з
Суправентрикулярные бигеминии	0 (0,031)	0 (0)	н/з
Суправентрикулярные тригеминии	0 (0,016)	0 (0)	н/з
Суправентрикулярные тахикардии	0 (0,022)	0 (0)	н/з
Паузы более 1500 мс	0,008 (0,24)	0 (0)	н/з
Тахикардии	0,423 (1,163)	0,323 (0,936)	н/з
Брадикардии	0 (0)	0 (0)	

Также у пациентов с эпизодами нарушений ритма отдельно было проанализировано ночное время. Во время эпизодов ночной гипогликемии отмечается усиление эктопической активности в виде учащения супра- и вентрикулярных аритмий, удлинения интервала QTс, снижения всех показателей ВРС и СВВР, а также снижения сегмента ST и амплитуды зубца Т (**Рисунок 5.9, 5.10**).

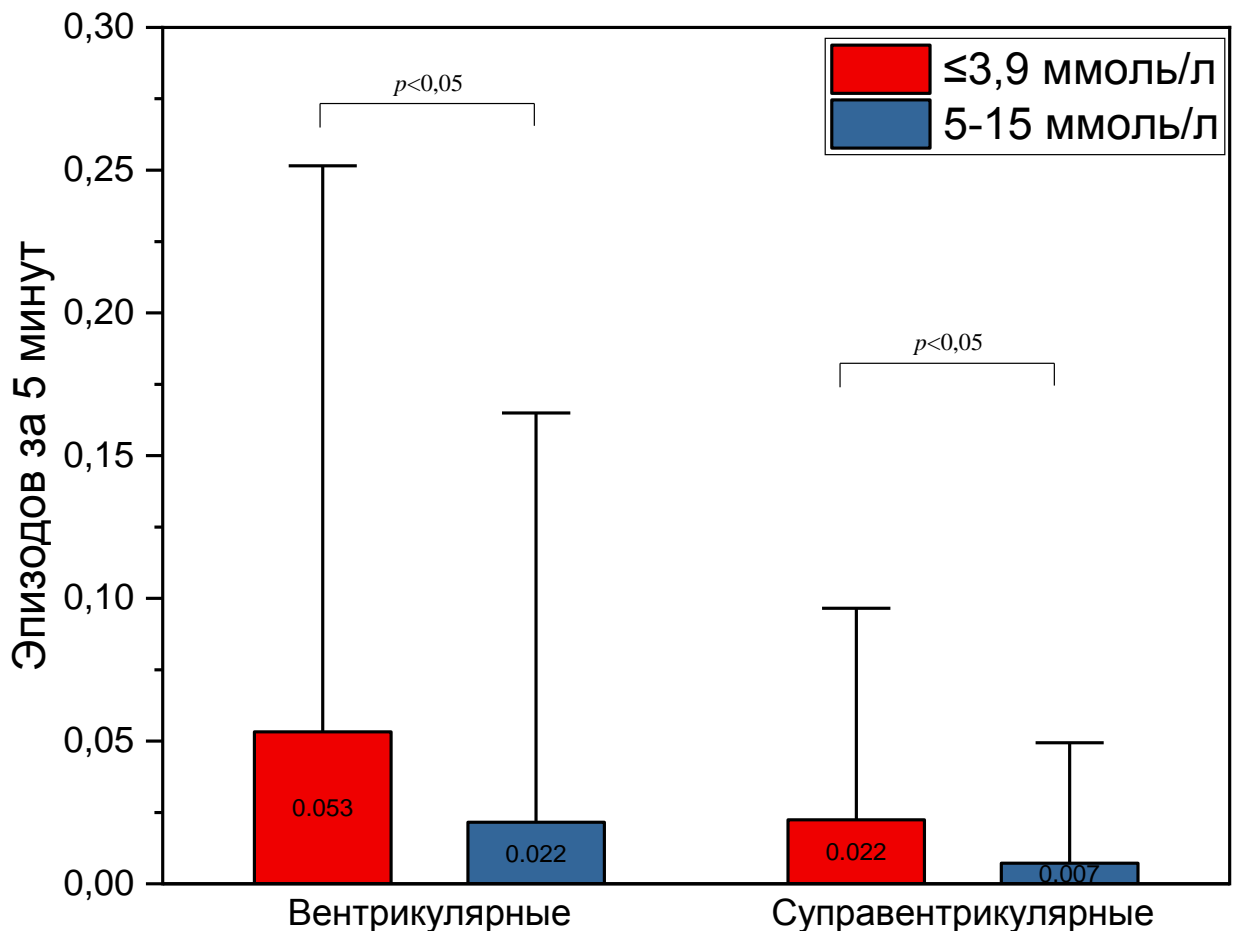


Рисунок 5.9 – Частота супра- и вентрикулярных эктопических комплексов в ночное время зависимости от уровня гликемии. Данные представлены в виде: Среднее (линия), $0,5*SD$ (\top)

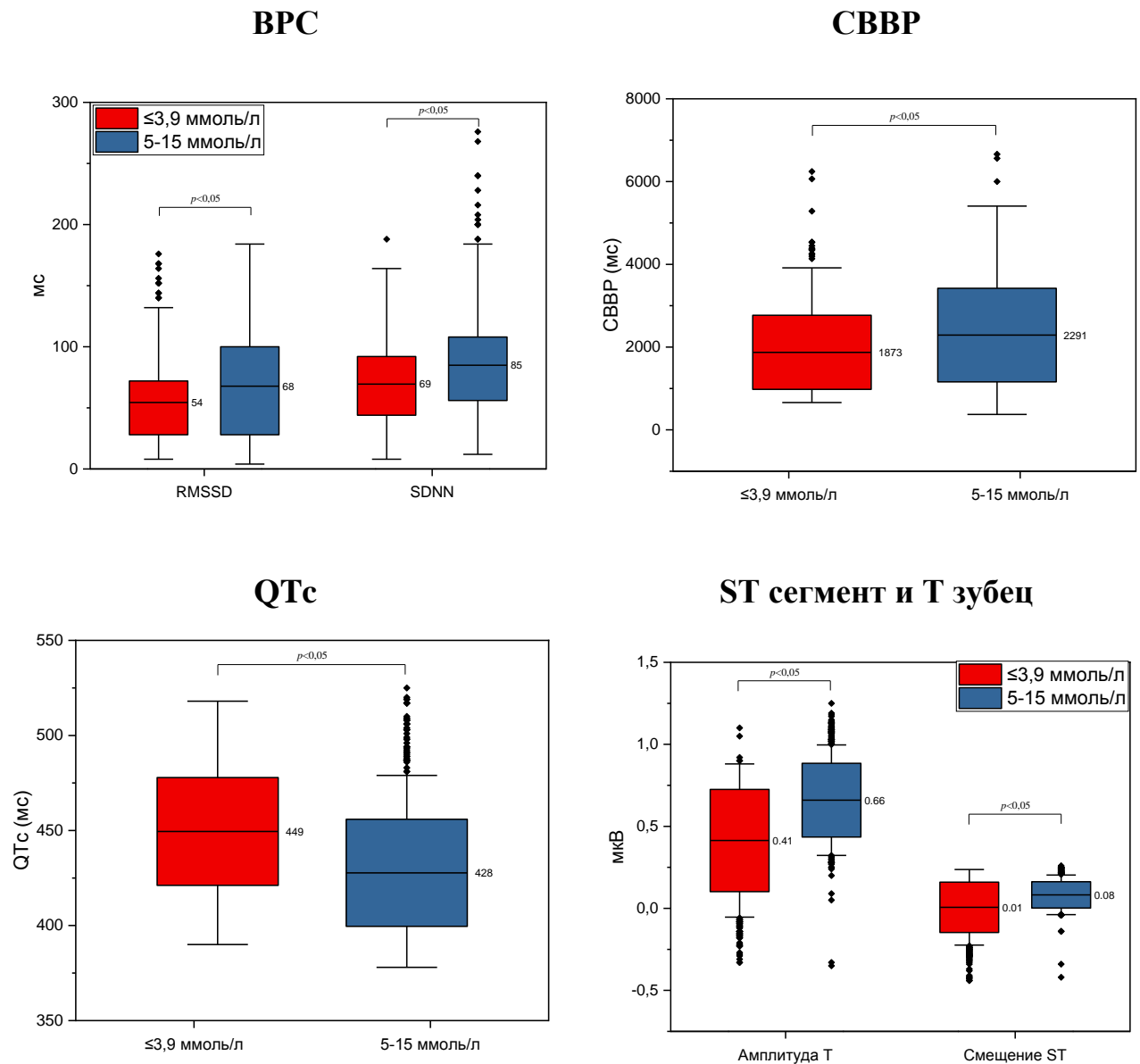


Рисунок 5.10 - Показатели BPC, CBVP, длительности интервала QTc, амплитуды сегмента ST и зубца T в ночное время в зависимости от уровня гликемии. Данные представлены в виде: Среднее (линия), SD (\square), $1,5*SD$ (\top и \perp), точки данных (\blacklozenge)

На **рисунке 5.11** представлен фрагмент записи ЭКГ в ночное время пациентки 15 лет с СД1. Во время регистрации фрагмента уровень гликемии составлял 3,3 ммоль/л, при этом отмечалось удлинение интервала QTc до 495 мс на фоне чего зарегистрирован эпизод желудочковой бигеминии.

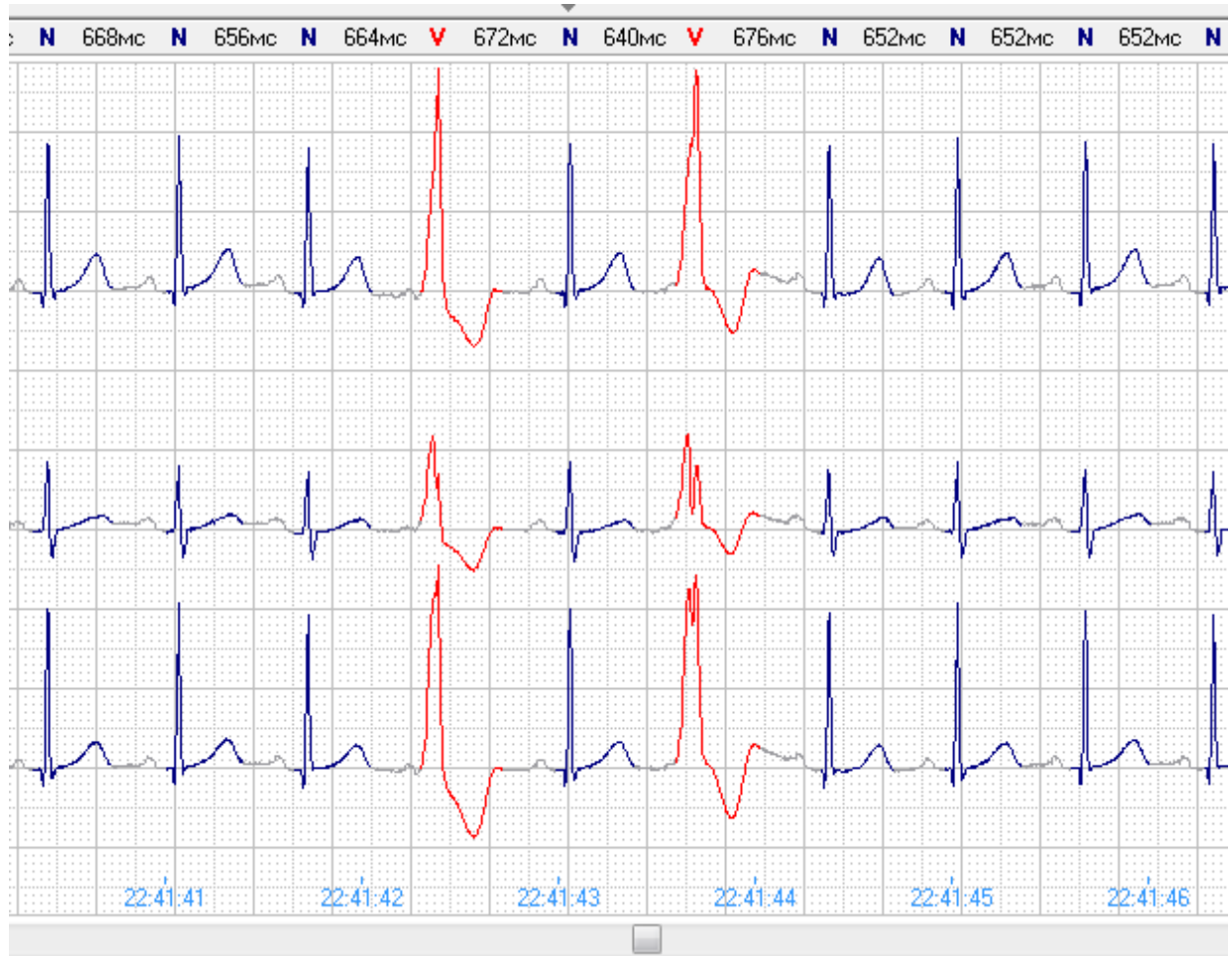


Рисунок 5.11 – Эпизод желудочковой бигеминии зарегистрированный во время эпизода гипогликемии у пациентки 15 лет. Уровень глюкозы в крови – 3,3 ммоль/л. Длительность интервала QTc – 495 мс

Для выявления факторов связанных с наличием эктопических комплексов нами был проведен регрессионный анализ (**Таблица 5.5**). В качестве предикторов рассмотрены длительность СД (годы), возраст пациентов (годы), HbA1c (%), осложнения СД (есть/нет), в качестве зависимой переменной взято наличие эктопических комплексов на суточной ЭКГ (есть/нет). Установлено, что появление различных нарушений ритма на суточной ЭКГ связано с наличием дистальной

полинейропатии а также КАН ($p < 0,05$). При этом возраст, длительность заболевания, HbA1c не влияли на наличие нарушений ритма ($p > 0,05$).

Таблица 5.5 – Факторы риска, ассоциированные с наличием нарушений ритма. Результаты логистической регрессии. Данные представлены в виде отношения шансов (ОШ) и 95% доверительного интервала (ДИ)

Логистическая регрессия	ОШ (95% ДИ)	<i>P</i>
Возраст (годы)	1,1 (0,96, 1,25)	0,157
Длительность диабета (годы)	0,92 (0,83, 1,03)	0,17
HbA1c (%)	1,01 (0,82, 1,24)	0,942
Диабетическая полинейропатия (да/нет)	2,84 (1,23, 6,55)	0,014
КАН	3,01 (1,06, 8,51)	0,038

ГЛАВА 6. Методы снижения риска развития и прогрессирования автономных нарушений и кардиоваскулярной формы автономной нейропатии

6.1. Использование помповой инсулинотерапии и непрерывного мониторингирования глюкозы для снижения вариабельности гликемии, частоты и продолжительности эпизодов гипогликемии

Для оценки влияния вида проводимой инсулинотерапии (ППИИ или МИИ) и НМГ в реальном времени на частоту и продолжительность эпизодов гипогликемии у детей и подростков с СД1 была обследована группа из 190 пациентов с СД1 (109 мальчиков и 81 девочки) в возрасте от 1 до 18 лет. Средний возраст обследованных составил 11,3 (4,5) лет, длительность СД 4,0 (3,0) года, уровень HbA1c 9,0 (1,7) %. В зависимости от способа проводимой инсулинотерапии (ППИИ или МИИ), а также метода мониторингирования гликемии все обследованные были разделены на 4 группы. Первая группа – «МИИ»: система мониторингирования гликемии «слепым» методом в сочетании с МИИ, вторая группа – «ППИИ»: система мониторингирования гликемии «слепым» методом в сочетании с ППИИ, третья группа – «НМГ» система мониторингирования гликемии в реальном времени в сочетании с МИИ, четвертая группа – «ППИИ-НМГ»: система мониторингирования гликемии в реальном времени в сочетании с ППИИ. Пациенты в обследованных группах не различались по возрасту, длительности заболевания, ИМТ, уровню HbA1c, среднесуточной дозе инсулина (таблица 6.1)¹¹.

Таблица 6.1 – Сравнительная характеристика групп обследованных. Данные представлены в виде Медиана (Q1–Q3). ^a – достигнутый уровень статистической значимости между группами «1» и «2»; ^b – между группами «1» и «3»; ^c – между

¹¹ В параграфе использованы результаты научных работ, выполненных соискателем в соавторстве [247; 255; 256].

группами «1» и «4»; ^d – между группами «2» и «3»; ^e – между группами «2» и «4»; ^f – между группами «3» и «4», н/з – статистически не значимые различия

	МИИ N = 50	ППИИ N = 44	НМГ N = 50	ППИИ–НМГ N = 46	P
Возраст (годы)	11 (7,6–15,3)	12,4 (10,2–15,5)	10 (6,5–14,6)	13,1 (7,1–15,3)	н/з
Длительность СД (годы)	2,5 (1,5–5,5)	4,3 (2,2–6)	3,5 (2,5–6)	3 (1–5)	н/з
HbA1c (%)	9,1 (7,7–10,5)	8,7 (8,2–9,8)	8,8 (7,9–9,7)	9 (7,6–10,4)	н/з
Длительность ППИИ (годы)	0 (0–0)	1,4 (0,9–2,5)	1,7 (1,1–3,1)	0 (0–0)	н/з
ИМТ (кг/м ²)	16,9 (15,3–19,2)	18,1 (16,4–22,2)	17 (15,4–20,1)	18,5 (15,8–21,4)	н/з
Среднесуточная доза инсулина (Ед/кг)	0,9 (0,6–1)	0,8 (0,7–1)	0,8 (0,7–0,9)	0,8 (0,6–1)	н/з

Общее количество эпизодов гипогликемии за все время исследования составило 104 и 191 в ночное и дневное время соответственно. Частота эпизодов гипогликемии статистически значимо была выше в группе МИИ по сравнению с остальными и различалась между группами НМГ и ППИИ–НМГ только в ночное время (**Рисунок 6.1**). Доля скрытых эпизодов гипогликемии составила в первой группе 41,9% (18 из 43) и 42,0% (34 из 87), во второй группе 36,7% (11 из 30) и 46,7% (21 из 45) в ночное и дневное время соответственно ($p > 0,05$) (в 3 и 4 группах эпизоды скрытых гипогликемий не анализировались, т.к. у пациентов всегда была информация о текущем уровне ГК).

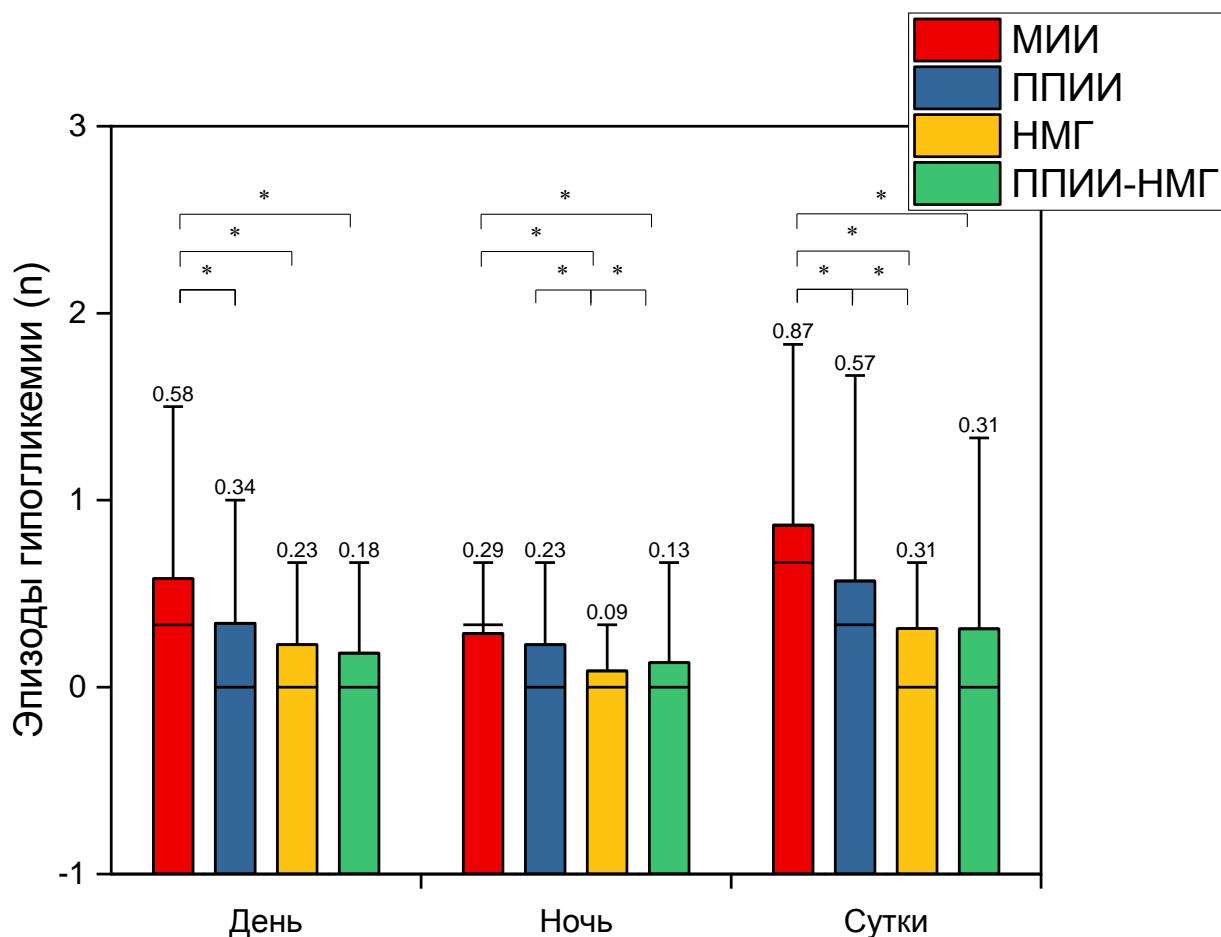


Рисунок 6.1 – Количество эпизодов гипогликемии на одного пациента за одни сутки, день и ночь. Данные представлены в виде: Медиана (линия), Среднее (вершина), 90 перцентиль (T). * – уровень статистической значимости (p) менее 0,05

В группах НМГ и ППИИ–НМГ по сравнению было статистически значимо меньше пациентов с гипогликемией за одну ночь (из трех) мониторинга по сравнению с группами МИИ и ППИИ (**Таблица 6.2**). Также отмечалось статистически значимое снижение количества пациентов с гипогликемией за две ночи мониторинга в группе ППИИ–НМГ по сравнению с группой МИИ. В дневное время статистически значимых различий в количестве пациентов с эпизодами гипогликемии выявлено не было.

Таблица 6.2 – Сравнительный анализ распространенности эпизодов гипогликемии в обследованных группах. Данные представлены в виде относительных значений

(%). * – любая ночь из трех; ** – любой день из трех; ^a – достигнутый уровень значимости между группами «1» и «2»; ^b – между группами «1» и «3»; ^c – между группами «1» и «4»; ^d – между группами «2» и «3»; ^e – между группами «2» и «4»; ^f – между группами «3» и «4»

	МИИ N = 50	ППИИ N = 44	НМГ N = 50	ППИИ-НМГ N = 46	P
Пациентов с гипогликемией ночью (23:00–7:00),%					
За одну ночь*	52,0	45,5	18,0	23,9	< 0,05 ^{bcd}
За две ночи	18,0	9,1	6,0	4,3	< 0,05 ^c
За три ночи	4,0	0,0	0,0	2,2	> 0,05 ^{abcde}
Пациентов с гипогликемией днем (7:00–23:00), %					
За один день**	42,0	38,6	26,0	32,6	> 0,05 ^{abcde}
За два дня	16,0	15,9	8,0	10,9	> 0,05 ^{abcde}
За три дня	8,0	6,8	6,0	0,0	> 0,05 ^{abcde}

Средние уровни гликемии значимо не различались между группами, при этом по сравнению с группой МИИИ, в группах ППИИ, НМГ и ППИИ–НМГ отмечалось снижение времени гипогликемии $\leq 3,9$ ммоль/л, как в относительных (%), так и в абсолютных (минуты) значениях (**Таблица 6.3**). При этом время гипергликемии > 10 ммоль/л значимо не различалось между групп за все периоды времени.

Таблица 6.3 – Абсолютная и относительная продолжительность гипогликемии в дневное и ночное время. Данные представлены в виде Медиана (Q1–Q3). ^a – достигнутый уровень статистической значимости между группами «1» и «2»; ^b – между группами «1» и «3»; ^c – между группами «1» и «4»; ^d – между группами «2» и «3»; ^e – между группами «2» и «4»; ^f – между группами «3» и «4», н/з – статистически не значимые различия

	МИИ N = 50	ППИИ N = 44	НМГ N = 50	ППИИ–НМГ N = 46	P
Сутки (24 часа)					
Гипергликемия >10 ммоль/л (мин/сутки)	475 (205– 625)	472,5 (330,8– 831,7)	638,3 (311,7– 848,3)	615,8 (373,3– 870)	н/з
Гипергликемия >10 ммоль/л (%)	38,9 (15,3– 53,3)	40,5 (27,6– 69,3)	44,7 (22,6– 59,7)	42,8 (28,1– 60,4)	н/з
Гипогликемия ≤3,9 ммоль/л (мин/сутки)	20,8 (0–100)	9,2 (0– 50,8)	0 (0–23,3)	0 (0–15)	< 0,05 ^{bcd}
Гипогликемия ≤3,9 ммоль/л (%)	2 (0–7,2)	0,7 (0–4,5)	0 (0–1,6)	0 (0–1)	< 0,05 ^{bcd}
День (7:00–23:00)					
Гипергликемия >10 ммоль/л (мин/день)	293,3 (115– 438,3)	316,7 (188,3– 529,2)	371,7 (196,7– 535)	373,3 (236,7– 570)	н/з
Гипергликемия >10 ммоль/л (%)	38,3 (18,5– 60,7)	44,4 (29,8– 75,9)	42,2 (21,9– 60,4)	41,5 (27,1–66)	н/з
Гипогликемия ≤3,9 ммоль/л (мин/день)	16,7 (0–60)	0 (0–20)	0 (0–8,3)	0 (0–5)	< 0,05 ^{abc}
Гипогликемия ≤3,9 ммоль/л (%)	2,8 (0–7,7)	0 (0–2,3)	0 (0–1)	0 (0–0,6)	< 0,05 ^{abc}
Ночь (23:00–7:00)					
Гипергликемия >10 ммоль/л (мин/ночь)	181,7 (35– 271,7)	207,5 (71,7–275)	230,8 (103,3– 318,3)	205 (95–355)	н/з
Гипергликемия >10 ммоль/л (%)	33,6 (6,5– 48,3)	41,4 (15,2– 52,5)	43,9 (20,2– 60,8)	43,4 (17,6– 67,6)	н/з
Гипогликемия ≤3,9 ммоль/л (мин/ночь)	5,8 (0–28,3)	0 (0–25,8)	0 (0–0)	0 (0–0)	< 0,05 ^{bcde}
Гипогликемия ≤3,9 ммоль/л (%)	0,9 (0–5,2)	0 (0–4,8)	0 (0–0)	0 (0–0)	< 0,05 ^{bcde}

Использование НМГ было связано с меньшей средней продолжительностью эпизода гипогликемии за сутки по сравнению с МИИ (**Рисунок 6.2**), в свою очередь использование НМГ в сочетании с ППИИ было связано с меньшей средней продолжительностью эпизода гипогликемии за все периоды времени по сравнению с МИИ, в ночное время и за сутки по сравнению с использованием только ППИИ и по сравнению с использованием только НМГ в ночное время ($p < 0,05$).

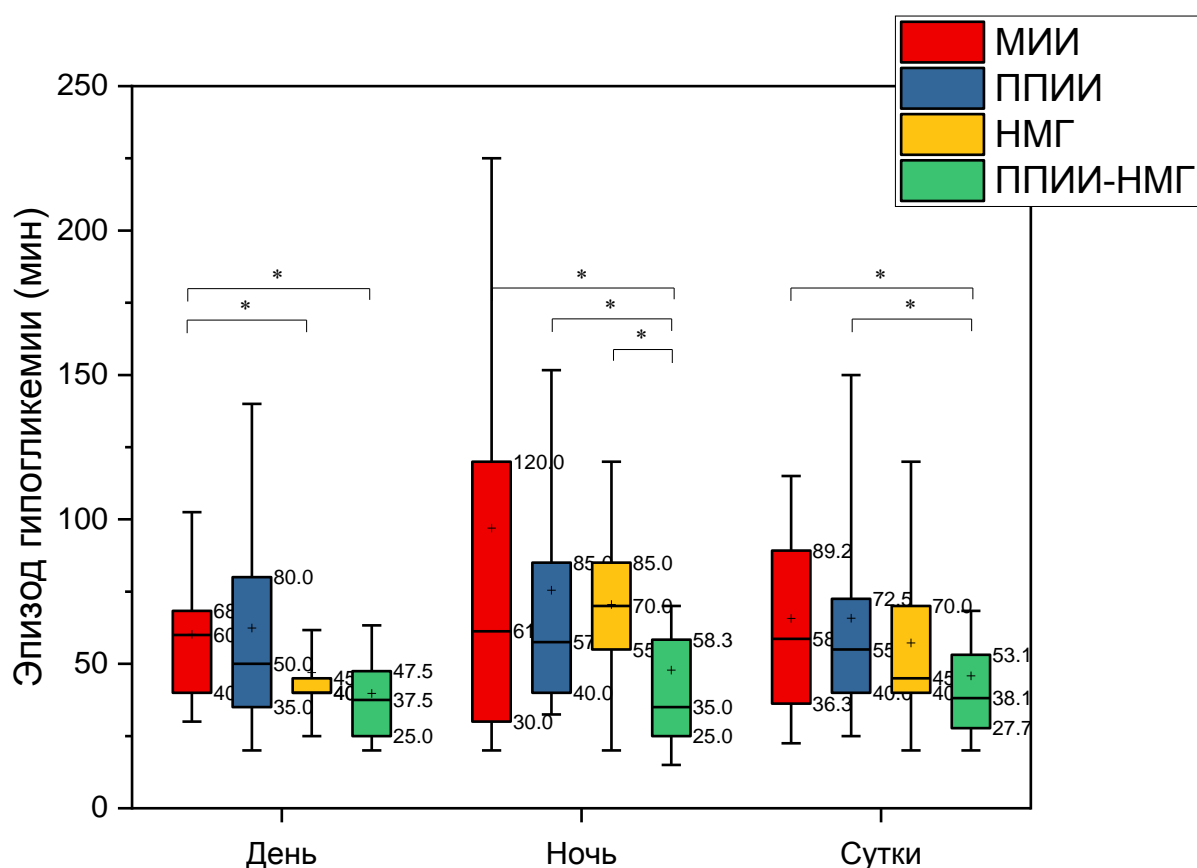


Рисунок 6.2 – Продолжительность эпизода гипогликемии $\leq 3,9$ ммоль/л за сутки, в дневное и ночное время. Данные представлены в виде: Медиана (линия), Среднее (+), 25–75 перцентиль (\square), 10–90 перцентиль (\top и \perp). * – уровень статистической значимости (p) менее 0,05

Кроме того, по сравнению с МИИ, использование НМГ было связано с меньшей ВГ по показателю SD в дневное время и за сутки, а также по показателю MAGE за все периоды времени, использование ППИИ–НМГ было связано с

меньшей ВГ по показателям SD и MAGE в дневное время и за сутки (Рисунок 6.3 и 6.4).

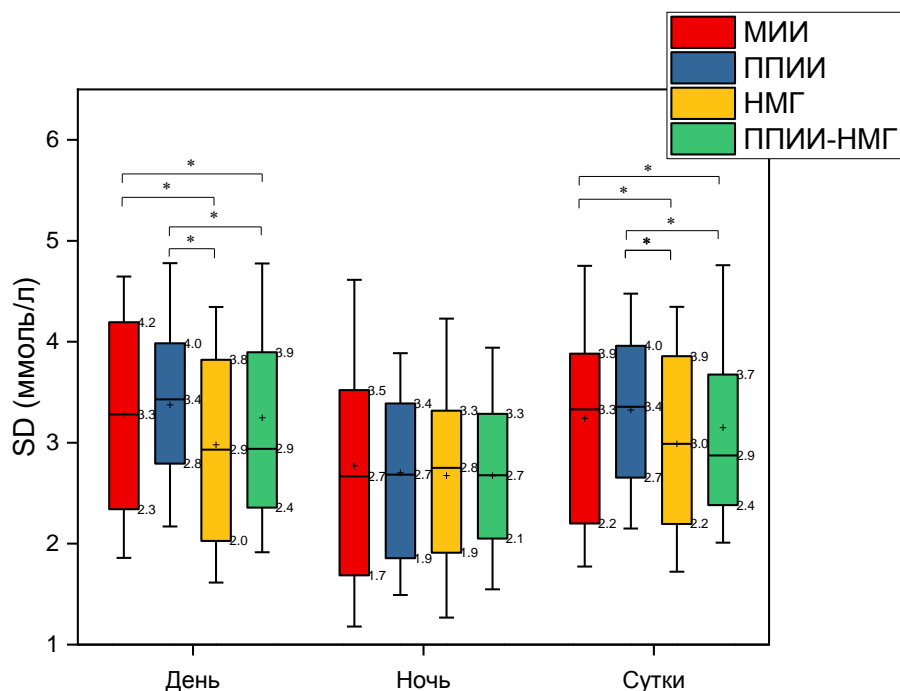


Рисунок 6.3 – Вариабельность гликемии по показателю SD за сутки, в дневное и ночное время. Данные представлены в виде: Медиана (линия), Среднее (+), 25–75 перцентиль (\square), 10–90 перцентиль (\top и \perp). * – уровень статистической значимости (p) менее 0,05.

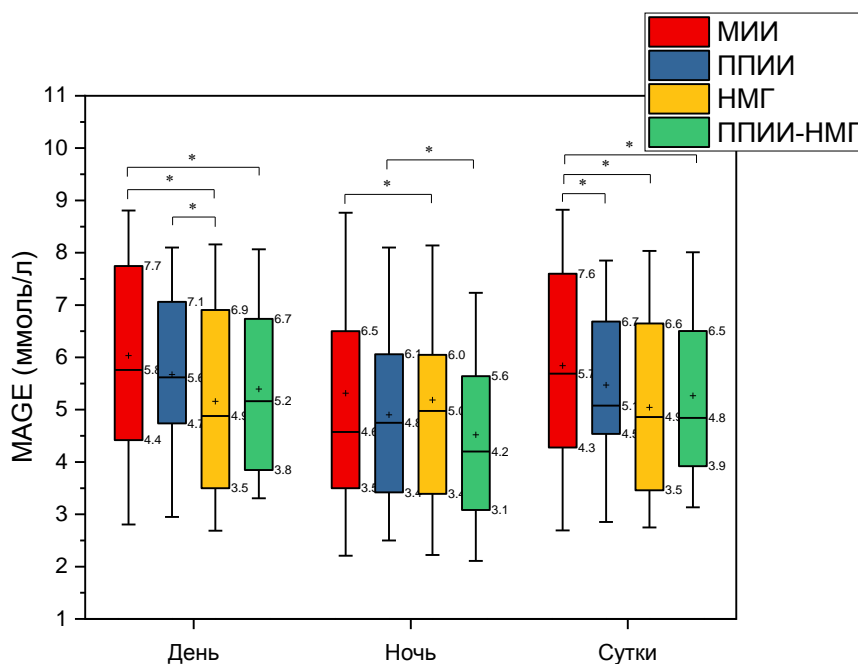


Рисунок 6.4 – Вариабельность гликемии по показателю MAGE за сутки, в дневное и ночное время. Данные представлены в виде: Медиана (линия), Среднее (+), 25–75 перцентиль (\square), 10–90 перцентиль (\top и \perp). * – уровень статистической значимости (p) менее 0,05.

6.2. Влияние регулярных физических нагрузок на физическую работоспособность, показатели автономной функции, риск кардиоваскулярной формы автономной нейропатии

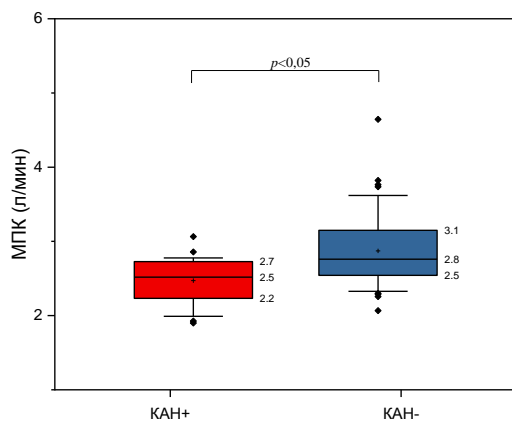
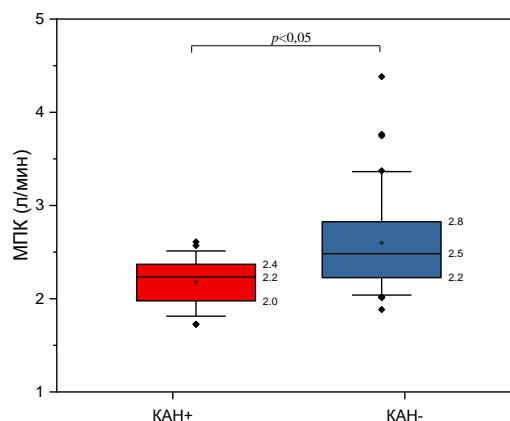
Для оценки влияния регулярных физических нагрузок на степень выраженности автономной дисфункции у детей и подростков с СД1 была обследована группа из 71 пациента с СД1 (41 мальчик и 30 девочек) в возрасте от 9 до 18 лет без макрососудистых заболеваний в анамнезе. Средний возраст составил 15,2 (13,6–16,5) года, длительность СД 5,0 (2,5–9) лет, уровень HbA1c 9,1 (7,9–10,2) %. В зависимости от частоты и продолжительности физических нагрузок в домашних условиях участники были разделены на две группы: «регулярные физические нагрузки» – физические нагрузки с частотой не реже двух раз в неделю и общей продолжительностью не менее 180 минут, «нерегулярные физические нагрузки» – физические нагрузки с частотой менее двух раз в неделю и/или общей продолжительностью менее 180 минут. Пациенты в обеих группах не различались по возрасту, уровню HbA1c, антропометрическим показателям и длительности помповой терапии, однако пациенты с регулярной физической активностью имели больший стаж СД (**Таблица 6.4**)¹².

Таблица 6.4 – Клиническая характеристика пациентов в зависимости от регулярности физических нагрузок. Данные представлены в виде Медианы (Q1–Q3) или n (%), n/з – статистически не значимые различия

¹²В параграфе использованы результаты научных работ, выполненных соискателем в соавторстве [257; 258].

	Нерегулярные ФН N = 31	Регулярные ФН N = 40	P
Пол (муж/жен)	14/17	26/14	н/з
Возраст (годы)	15,4 (13,8–16,5)	14,9 (13,1–16,6)	н/з
Длительность СД (годы)	4,3 (2–9)	6,5 (3–9,5)	н/з
НbA1с (%)	9 (8,1–9,8)	9,2 (8–10,9)	н/з
ИМТ (кг/м ²)	20,4 (18,5–23,8)	20 (17,9–21,8)	н/з
Длительность ППИИ (годы)	0,9 (0–2,1)	3 (0,3–4)	< 0,05
Инсулиноterapia путем ППИИ	11 (35,5%)	18 (58,1%)	н/з

У обследованных с регулярными физическими нагрузками отмечались статистически значимо более высокие показатели физической работоспособности, определяемые по показателям МПК и PWC170 (Рисунок 6.5).

МПК_{Dobelen}МПК_{Карпман}

PWC170, Вт/кг

PWC170, кгм/мин

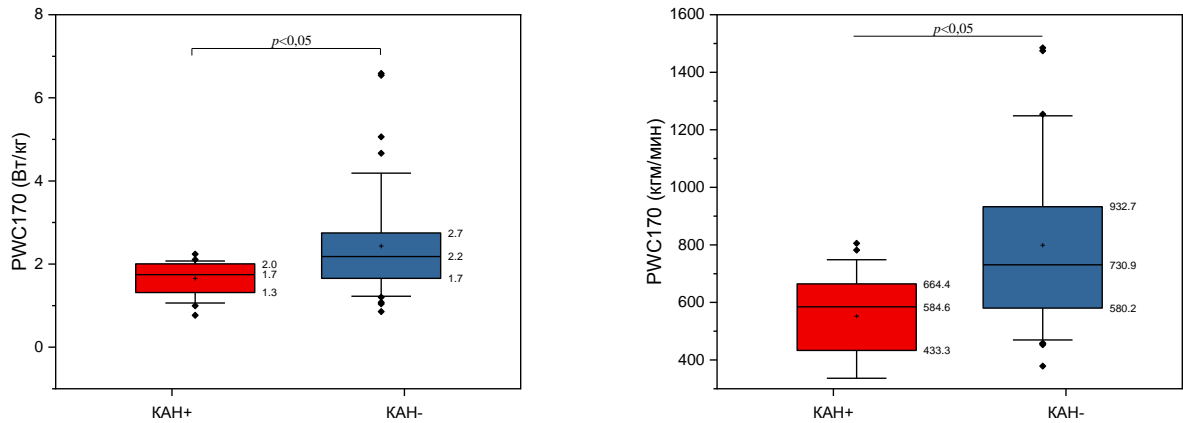


Рисунок 6.5 – Показатели физической работоспособности у детей и подростков с СД1 в зависимости от регулярности физических нагрузок. Данные представлены в виде: Медиана (линия), Среднее (+), 25–75 перцентиль (□), 10–90 перцентиль (└ и ┘)

Также у пациентов в этой группе были статистически значимо выше показатели ВРС во временном диапазоне (SDNN, SDNNi, rMSSD, CBBP) и один из показателей кардиоваскулярного тестирования ($K_{\text{выдох/вдох}}$) (**Таблица 6.5**). При этом длительность интервала QTc не различалась между групп. Также в группе регулярных физических нагрузок была статистически значимо ниже частота диагностики КАН, которая составила 20% (8 обследованных) по сравнению с 45,2% (14 обследованных) в группе с не регулярной физической активностью.

Таблица 6.5 – Показатели кардиоваскулярных тестов, суточной ВРС и QTc по данным суточного мониторингирования ЭКГ у детей и подростков с СД1 в зависимости от регулярности физических нагрузок. Данные представлены в виде Медианы (Q1–Q3), н/з – статистически не значимые различия

	Нерегулярные ФН N = 31	Регулярные ФН N = 40	P
$K_{\text{выдох/вдох}}$	1,35 (1,25–1,52)	1,41 (1,32–1,56)	н/з

К_{Вальсальвы}	1,67 (1,41–1,87)	1,95 (1,58–2,23)	< 0,05
К_{30:15}	1,4 (1,25–1,58)	1,32 (1,18–1,47)	н/з
QTc (мс)	429 (419–440)	426 (414–435)	н/з
SDNN (мс)	148 (124–180)	180 (136–202)	< 0,05
SDANN (мс)	134 (112–164)	158 (120–182)	н/з
SDNNi (мс)	62 (48–76)	78 (62–98)	< 0,05
rMSSD (мс)	38 (24–64)	56 (32–80)	< 0,05
ОНЧ (мс²)	1607 (1455–1875)	1727 (1484–1900)	н/з
НЧ (мс²)	973 (756–1197)	904 (655–1082)	н/з
ВЧ (мс²)	1308 (1046–2019)	1179 (908–1602)	н/з
TP (мс²)	3960 (3318–4840)	3752 (3286–4404)	н/з
CBBP (мс)	1468 (1096–1976)	1784 (1370–2386)	< 0,05
КАН (%)	14 (45,2%)	8 (20,0%)	< 0,05

В таблице 6.6 представлены результаты корреляционного анализа показателей физической работоспособности с показателями автономной функции. Более высокая работоспособность была связана с большим показателем $K_{\text{выдох/вдох}}$, большей ВРС во временном диапазоне: rMSSD (за исключением показателя PWC170, Вт/кг), SDNNi, CBBP (за исключением показателей PWC170, Вт/кг и МПК_{Карпман}).

Таблица 6.6 – Связь показателей кардиоваскулярных тестов, суточной ВРС и QTc с показателями физической работоспособности. Данные представлены в виде корреляционных коэффициентов. * – уровень статистической значимости (p) менее 0,05

	PWC170 (Вт/кг)	PWC170 (кгм/мин)	МПК_{Dobelen} (л/мин)	МПК_{Карпман} (л/мин)
К_{ВЫДОХ/ВДОХ}	0,36*	0,42*	0,44*	0,42*
К_{Вальсальвы}	−0,01	−0,08	−0,02	−0,08
К_{30:15}	−0,18	−0,16	−0,16	−0,16
QTc (мс)	−0,08	−0,06	−0,11	−0,06
SDNN (мс)	0,07	0,21	0,23	0,21
SDANN (мс)	0,05	0,21	0,24	0,21
SDNNi (мс)	0,31*	0,39*	0,41*	0,39*
rMSSD (мс)	0,18	0,29*	0,28*	0,29*
ОНЧ (мс²)	−0,04	−0,23	−0,24	−0,23
НЧ (мс²)	0,06	0,02	0,02	0,02
ВЧ (мс²)	−0,08	−0,05	−0,05	−0,05
TP (мс²)	−0,04	−0,09	−0,09	−0,09
CBBP (мс)	0,22	0,29*	0,28	0,29*

Для оценки связи физической работоспособности и регулярных физических нагрузок с шансами КАН, для каждого параметра были построены одномерные и многомерные логистические регрессионные модели (**Таблица 6.7**). По результатам построения многомерной модели, установлено, что регулярные физические нагрузки статистически значимо снижают шансы наличия КАН в 5,9 раз, повышение физической работоспособности статистически значимо снижает шансы КАН в 1,1 раз при повышении показателя PWC170 на 10 кгм/мин, в 5,9 раз при повышении показателя PWC170 на 1 Вт/кг, в 16,7 раз при повышении показателя МПК_{Карпман} на 1 л/мин и в 12,5 раз при повышении показателя МПК_{Dobelen} на 1 л/мин.

Таблица 6.7 – Результаты одномерной и многомерной логистической регрессии факторов риска КАН. Данные представлены в виде, регрессионных коэффициентов (В), отношения шансов (ОШ) и 95% доверительного интервала (ДИ)

Логистическая регрессия N = 71	В	ОШ	95% ДИ		P
Одномерная					
PWC170 (на 1 Вт/кг)	−1,46	0,23	0,08	0,66	0,006
PWC170 (на 1 кгм/мин)	−0,054	0,95	0,92	0,98	0,002
Регулярные нагрузки	−1,647	0,19	0,06	0,61	0,005
МПК _{Карпман} (на 1 л/мин)	−3,159	0,04	0,01	0,32	0,002
МПК _{Dobelen} (на 1 л/мин)	−2,73	0,07	0,01	0,38	0,003
Многомерная					
PWC170 (на 1 Вт/кг)	−1,754	0,17	0,05	0,58	0,004
PWC170 (на 1 кгм/мин)	−0,049	0,95	0,92	0,99	0,005
Регулярные нагрузки	−1,771	0,17	0,05	0,62	0,007
МПК _{Карпман} (на 1 л/мин)	−2,906	0,06	0,01	0,42	0,005
МПК _{Dobelen} (на 1 л/мин)	−2,519	0,08	0,01	0,5	0,007

6.3. Влияние проводимой инсулинотерапии на состояние автономной функции

Для оценки влияния проводимой инсулинотерапии на изменение показателей автономной дисфункции у детей и подростков с СД1 была обследована группа из 108 пациентов (73 мальчиков и 35 девочки) в возрасте от 8 до 18 лет. Средний возраст обследованных составил 14,0 (2,2) лет, длительность СД1 4,8 (2,5) года, уровень HbA1c 9,2 (1,6) %. Обследование проводилось исходно и повторно через 12 месяцев. Средняя длительность наблюдения составила 1,2 (0,2) года. После

исходного обследования группа из 50 человек была переведена на ППНИ. Соответственно, в зависимости от проводимой инсулинотерапии в периоде наблюдения участники были разделены на две группы: «ППНИ» – инсулинотерапия путем ППНИ, «МИИ» – инсулинотерапия путем МИИ. Исходно, пациенты в обеих группах не различались по возрасту, стажу СД1, уровню HbA1c, антропометрическим показателям. (Таблица 6.8)¹³.

Таблица 6.8 – Клиническая характеристика пациентов в зависимости от проводимой инсулинотерапии. Данные представлены в виде Медиана (Q1–Q3) или n (%), н/з – статистически не значимые различия

	МИИ (N = 58)	ППНИ (N = 50)	<i>P</i>
Пол (муж/жен)	40/18	33/17	н/з
Возраст (годы)	14 (13–15,6)	14,7 (11,5–15,7)	н/з
Длительность СД1 (годы)	5 (2,9–7,7)	4,6 (2,5–6)	н/з
HbA1c (%)	9,6 (8,1–10,5)	9,1 (8,1–9,8)	н/з
ИМТ (кг/м²)	19,9 (18,1–24)	19,3 (17,6–20,8)	н/з

К концу наблюдения, в группе пациентов, получавших инсулинотерапию путем ППНИ, отмечена статистически значимая положительная динамика гликемического контроля в виде снижения уровня HbA1c (**Рисунок 6.6**) относительно исходного уровня по сравнению с пациентами получавшими инсулинотерапию путем МИИ, при этом различие в изменении уровня HbA1c между групп составило 0,9% ($p < 0,05$).

¹³ В параграфе использованы результаты научных работ, выполненных соискателем лично.

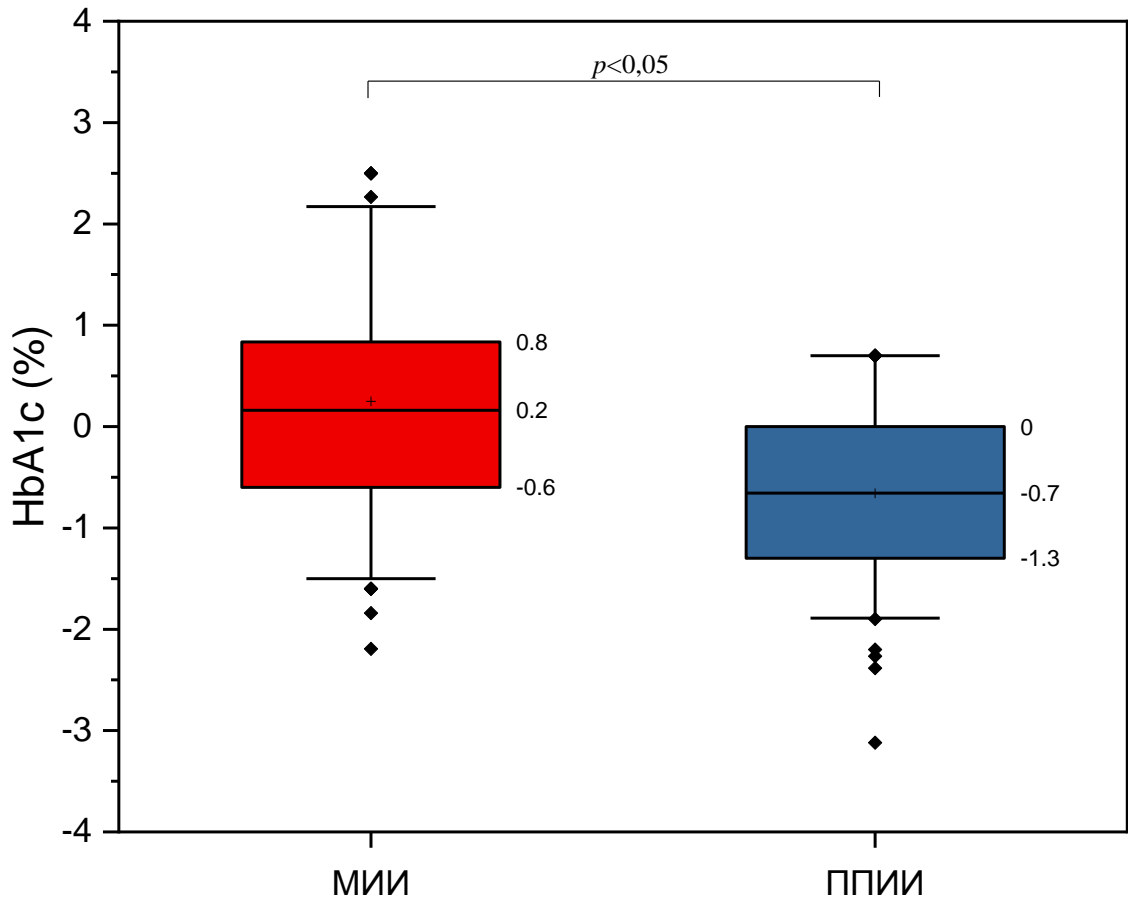


Рисунок 6.6 – Изменение HbA1c относительно исходных уровней после перевода на ППИИ по сравнению с МИИ. Данные представлены в виде: Медиана (линия), Среднее (+), 25–75 перцентиль (\square), 10–90 перцентиль (\top и \perp).

Изменение показателей кардиоваскулярных тестов относительно исходного уровня имело положительную динамику, однако различия достигли статистической значимости только в отношении показателя $K_{\text{Вальсальвы}}$ (**Рисунок 6.7, Таблица 6.9**). При этом у пациентов, получавших инсулинотерапию путем МИИ, наблюдалась, статистически значимая, отрицательная динамика показателей кардиоваскулярных тестов относительно исходного уровня. Кроме того, динамика изменений показателей к концу исследования относительно исходного уровня статистически значимо различалась между групп в пользу ППИИ.

$K_{\text{выдох/вдох}}$

$K_{\text{Вальсальвы}}$

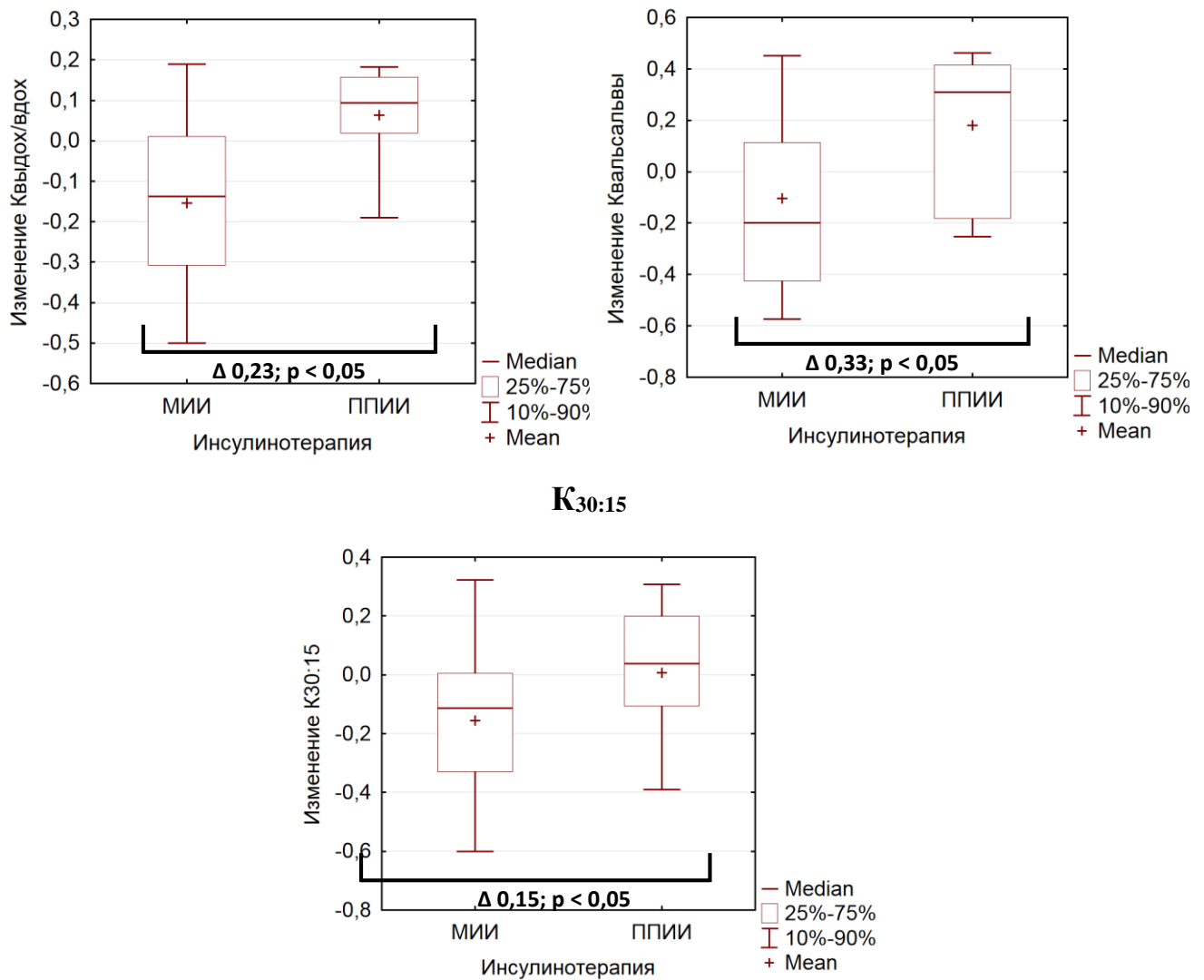
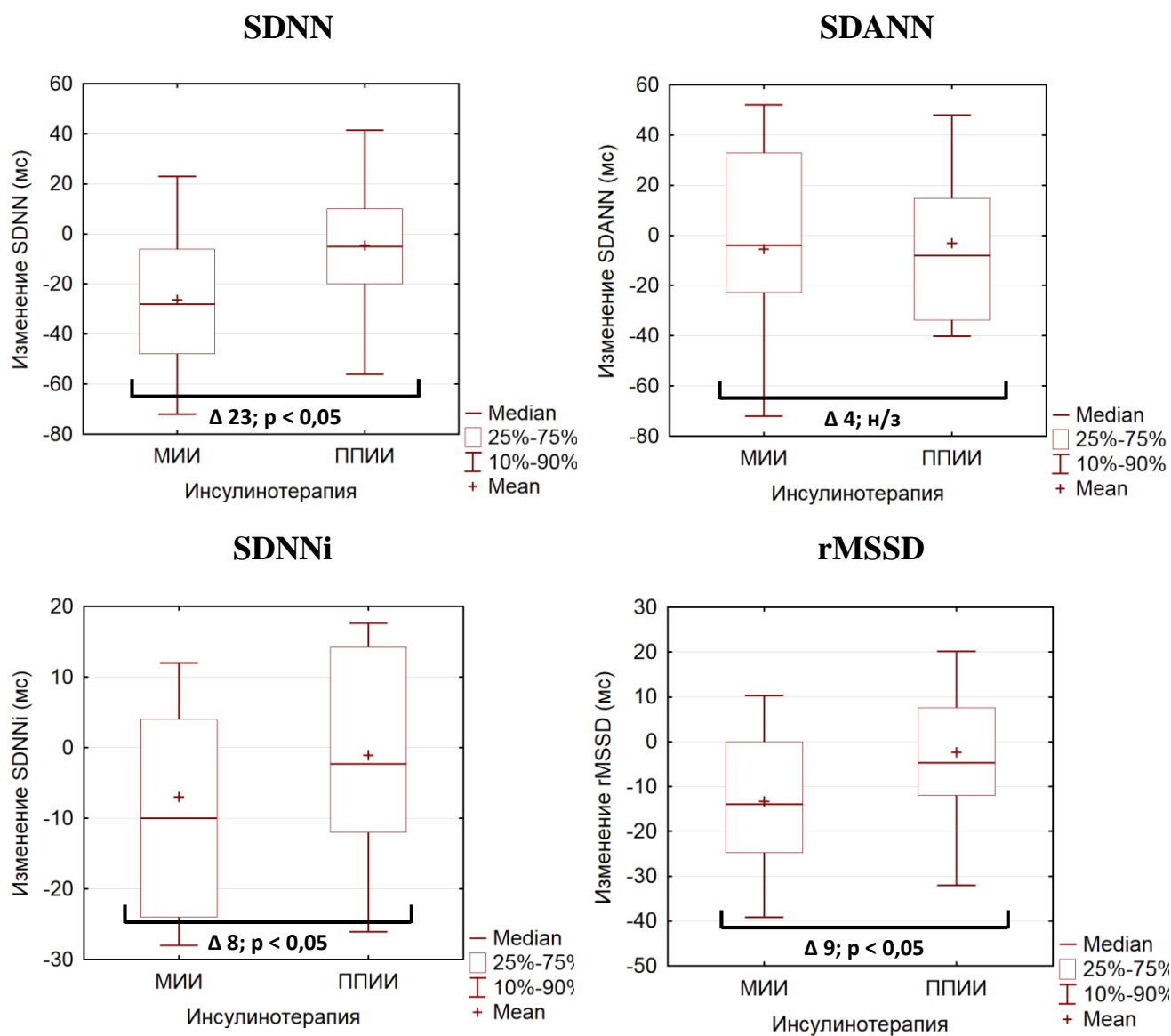


Рисунок 7.7 – Изменение кардиоваскулярных коэффициентов относительно исходных уровней после перевода на ППИИ по сравнению с МИИ. Данные представлены в виде: Медиана (линия), Среднее (+), 25–75 перцентиль (□), 10–90 перцентиль (└ и ┘)

Изменение показателей ВРС во временном диапазоне и частотном диапазоне к концу исследования по сравнению с исходным уровнем (**Рисунок 6.8, Рисунок 6.9, Таблица 6.9**), в группе, получавшей МИИ, за исключением одного показателя (SDANN) имело, статистически значимый, отрицательный характер. При этом у пациентов, получавших инсулинотерапию путем ППИИ, изменение всех показателей ВРС во временном диапазоне не было статистически значимым.

Там не менее, динамика изменений показателей ВРС (за исключением SDANN), статистически значимо различалось между групп в пользу ППИИ.



СВВР

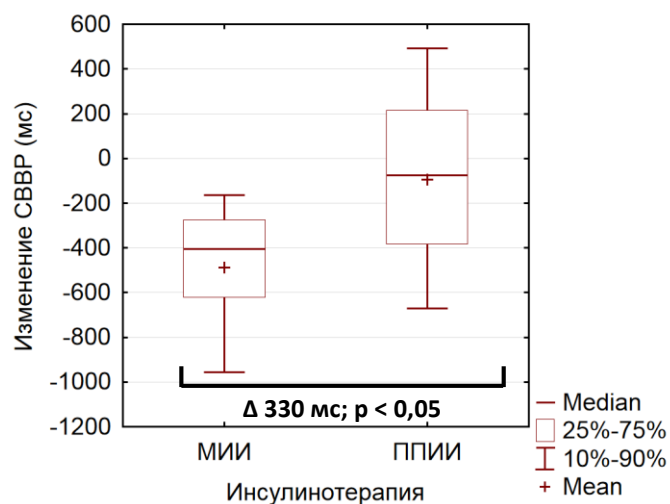
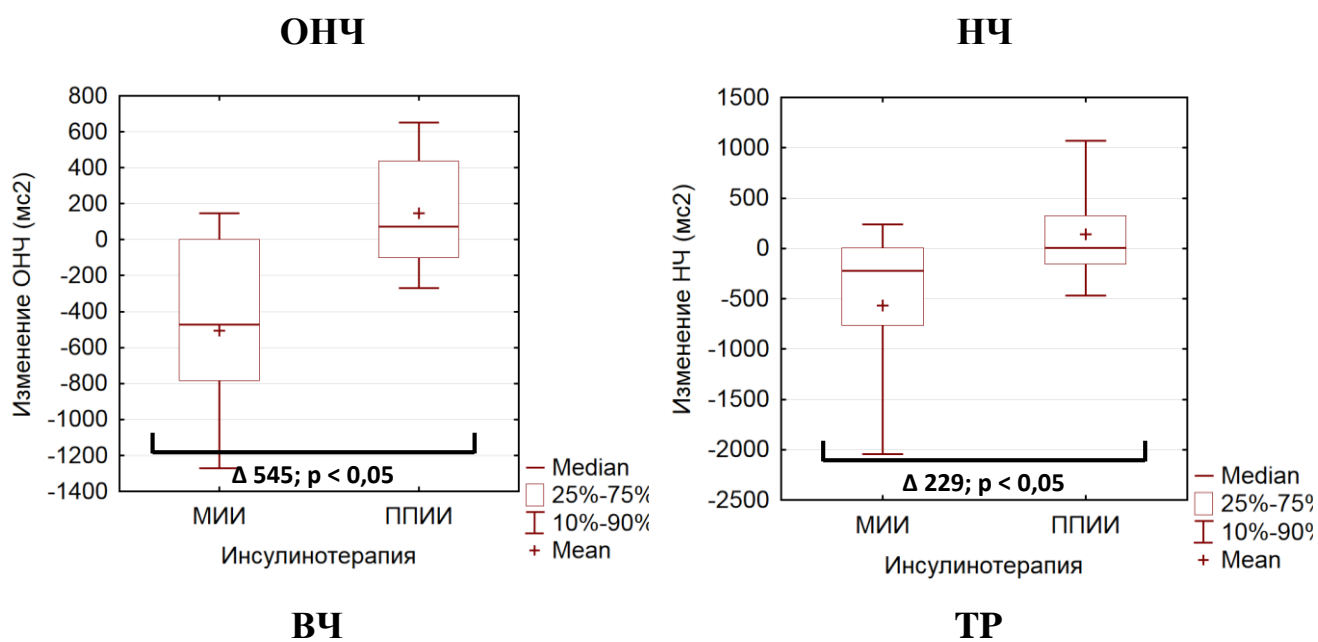


Рисунок 6.8 – Изменение показателей среднесуточной ВРС во временном диапазоне относительно исходных уровней после перевода на ППИИ по сравнению с МИИ. Данные представлены в виде: Медиана (линия), Среднее (+), 25–75 перцентиль (□), 10–90 перцентиль (├─┤)



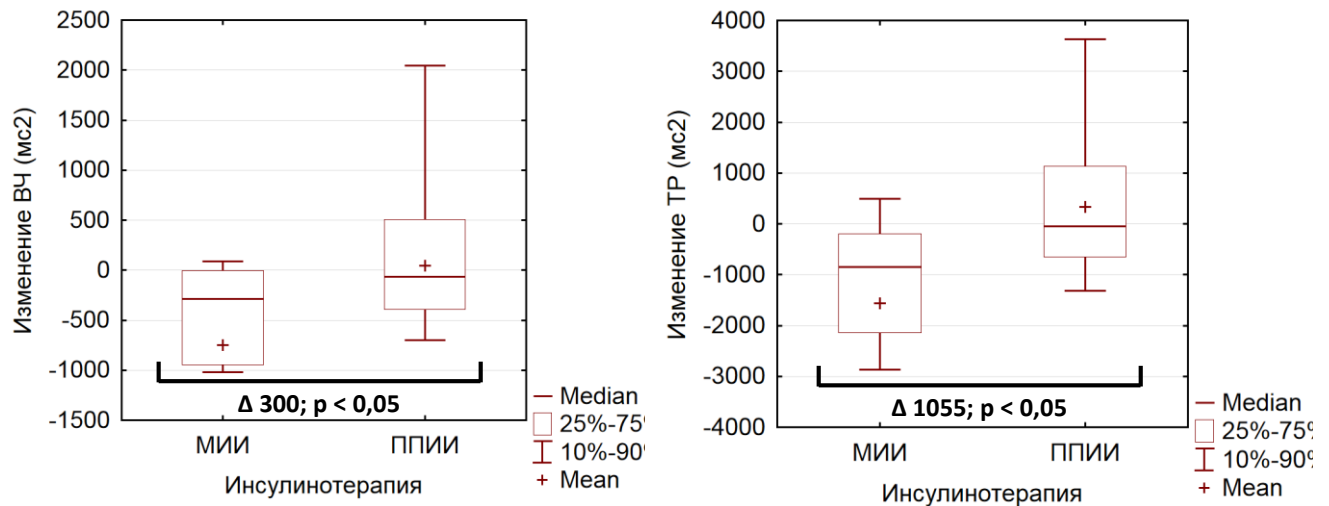


Рисунок 6.9 – Изменение показателей среднесуточной ВРС в частотном диапазоне относительно исходных уровней после перевода на ППИИ по сравнению с МИИ. Данные представлены в виде: Медиана (линия), Среднее (+), 25–75 перцентиль (□), 10–90 перцентиль (┐ и ┘)

Длительность интервала QTс к концу исследования относительно исходного уровня статистически значимо не различалась в обеих группах, как и динамика изменения длительности интервала QTс между групп (Рисунок 6.10, Таблица 6.9).

QTс

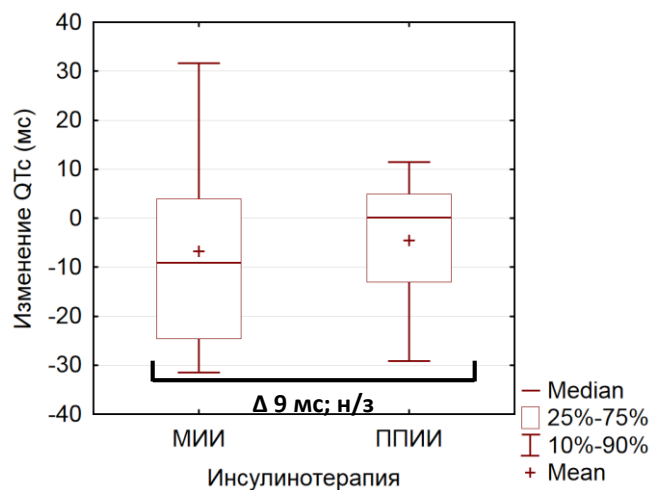


Рисунок 6.10 – Изменение показателей длительности QTс относительно исходных уровней после перевода на ППИИ по сравнению с МИИ. Данные представлены в виде: Медиана (линия), Среднее (+), 25–75 перцентиль (□), 10–90 перцентиль (┐ и ┘)

Таблица 6.9 – Данные представлены в виде Медиана (Q1–Q3), н/з – статистически не значимые различия. Значения *P* для межгрупповых различий: тест Манна–Уитни; значения *P* для внутригрупповых различий: тест Вилкоксона

Показатель	Группа	Исходно Медиана (Q1–Q3)	Неделя 60 Медиана (Q1– Q3)	Δ Медиана	Между визитов <i>P</i>	Между групп <i>P</i>
K_{выдох/вдох}	МИИ	1,57 (1,37– 1,68)	1,36 (1,21–1,5)	–0,14	< 0,05	< 0,05
	ППИИ	1,43 (1,36– 1,58)	1,58 (1,27–1,7)	0,09	н/з	
K_{Вальсальвы}	МИИ	1,92 (1,6– 2,05)	1,67 (1,4–2,13)	–0,2	< 0,05	< 0,05
	ППИИ	1,7 (1,53– 2,22)	1,92 (1,42– 2,32)	0,31	< 0,05	
K_{30:15}	МИИ	1,41 (1,21– 1,49)	1,21 (1,11– 1,42)	–0,11	< 0,05	< 0,05
	ППИИ	1,36 (1,2– 1,91)	1,42 (1,32– 1,69)	0,04	н/з	
QTc (мс)	МИИ	419 (407– 433)	410 (403–430)	–9	н/з	н/з
	ППИИ	428 (414– 443)	425 (405–434)	0	н/з	
SDNN (мс)	МИИ	183 (161– 212)	166 (105–192)	–28	< 0,05	< 0,05
	ППИИ	184 (124– 213)	172 (164–202)	–5	н/з	
SDANN (мс)	МИИ	156 (116– 166)	153 (86–183)	–4	н/з	н/з
	ППИИ	173 (108– 187)	146 (136–176)	–8	н/з	
SDNNi (мс)	МИИ	78 (62–100)	72 (52–88)	–10	< 0,05	< 0,05
	ППИИ	88 (64–108)	99 (78–108)	–2	н/з	
rMSSD (мс)	МИИ	56 (40–80)	45 (23–64)	–14	< 0,05	< 0,05
	ППИИ	72 (40–87)	70 (58–84)	–5	н/з	
CBBP (мс)	МИИ	1984 (1764– 2288)	1536 (1280– 1800)	–406	< 0,05	< 0,05
	ППИИ	2411 (1718– 2636)	2398 (1883– 2538)	–76	н/з	

Показатель	Группа	Исходно Медиана (Q1–Q3)	Неделя 60 Медиана (Q1– Q3)	Δ Медиана	Между визитов <i>P</i>	Между групп <i>P</i>
ОНЧ (мс2)	МИИ	1950 (1491– 2307)	1516 (1426– 1604)	–472	< 0,05	< 0,05
	ППИИ	1672 (1302– 2110)	1852 (1765– 2048)	73	< 0,05	
НЧ (мс2)	МИИ	1206 (771– 1413)	809 (643–1015)	–221	< 0,05	< 0,05
	ППИИ	1005 (742– 1211)	925 (858–1515)	8	н/з	
ВЧ (мс2)	МИИ	1544 (1268– 1942)	1094 (921– 1316)	–365	< 0,05	< 0,05
	ППИИ	1609 (1216– 1880)	1575 (1127– 2063)	–65	н/з	
ТР (мс2)	МИИ	4815 (3341– 5453)	3489 (3025– 3985)	–1100	< 0,05	< 0,05
	ППИИ	4763 (3244 – 5222)	4470 (3763 – 5801)	–45	н/з	

Частота КАН исходно составлявшая 19% и 20% в группах МИИ и ППИИ соответственно ($p > 0,05$), к концу исследования составила 26% и 16% для групп МИИ и ППИИ соответственно ($p > 0,05$).

На **рисунке 6.11** представлены данные об относительном изменении показателей тестирования на КАН к концу исследования по сравнению с исходным уровнем у пациентов, получавших инсулинотерапию путем МИИ и ППИИ.

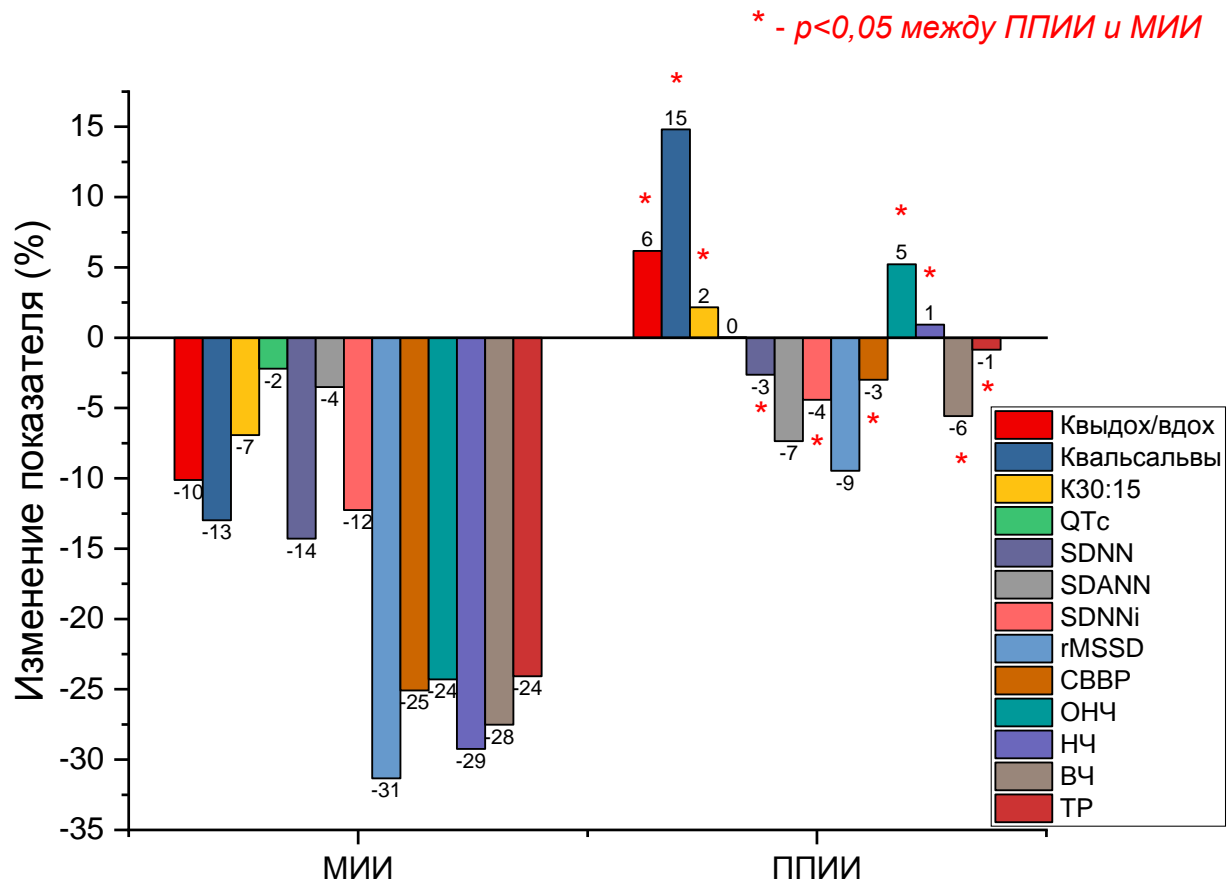


Рисунок 6.11 – Относительное изменение показателей тестирования на КАН к концу исследования относительно исходных уровней на ППИИ по сравнению с МИИ. Данные представлены в виде Медианы (%), * – уровень p менее 0,05 при сравнении абсолютных значений изменения показателя между групп ППИИ и МИИ

ГЛАВА 7. Обсуждение результатов

7.1. Распространенность кардиоваскулярной формы автономной нейропатии и степень выраженности автономных нарушений в зависимости от клинических показателей

КАН является серьезным осложнением диабета, сопровождающимся повреждением вегетативных нервных волокон, иннервирующих сердце и кровеносные сосуды, что приводит к последующему симпатовагальному дисбалансу и воздействию на регуляцию сердечного ритма и сердечную деятельность [259]. Несмотря на отсутствие клинической симптоматики на начальных этапах, КАН является независимым предиктором риска смертности от сердечно-сосудистых заболеваний [175], безболевого ишемии миокарда и основных сердечно-сосудистых событий [259], ремоделирования миокарда и дисфункции левого желудочка [260], прогрессирования диабетической нефропатии и хронического болезни почек [261]. Несмотря на свою значимость КАН является редко диагностируемым, но при этом достаточно распространенным осложнением СД1 даже в педиатрической популяции.

Как показано в данном исследовании ранние, доклинические признаки КАН могут быть выявлены у более чем 30% детей и подростков с СД1, при этом у 13,3% может быть диагностирована т.н. начальная ранняя, а у 12,7%, подтвержденная стадии КАН. Выявленная нами, достаточно высокая распространенность КАН, вероятно, обусловлена декомпенсацией углеводного обмена (85,5% пациентов имели $HbA_{1c} \geq 7,5\%$) и большой длительностью СД1 (7 (2 – 10) и 4 (2,5 – 7,5) лет у пациентов с КАН и без, соответственно) у большинства обследованных.

По данным ряда, в основном, не больших по объему, одномоментных зарубежных и Российских исследований, у детей, подростков и молодых людей с СД1 распространенность субклинической КАН составляет от 8 до 75% [44; 48; 74; 97; 262–265]. В то же время в систематическом обзоре [3], включавшем 3943

пациентов из 19 исследований, объединенная распространенность КАН у детей и подростков с СД1 по результатам кардиоваскулярных функциональных тестов и пупиллометрии составила 28% (95% ДИ 26–30%) и 41,8%(95% ДИ 40–44%), соответственно [3], что соответствует данным полученным в этой работе. Объединенная распространенность КАН по каждому кардиоваскулярному тесту составила 8,7% для пробы с глубоким дыханием, 11,5% для ортостатической пробы, 21,4% для показателей ВРС в частотном диапазоне, 8,3% для пробы Вальсальвы и 4,4% для пробы с ортостатической гипотензией. Объединенная распространенность КАН по данным инфракрасной и поляризационной пупиллометрии составила 51% и 12%, соответственно.

Однако, распространенность КАН по данным наиболее большого по объему выборки проспективного, когортного исследования SEARCH for Diabetes [73] включавшем 1646 детей, подростков и молодых людей в возрасте до 20 лет, распространенность КАН составила только 12%. В качестве критериев диагностики КАН в этой работе использовалось ВРС в частотном (НЧ, ВЧ, НЧ/ВЧ) и временном (RMSSD, SDNN) диапазонах на коротких временных интервалах. Меньшая распространенность КАН в этом исследовании по сравнению с нашей работой может быть связана с диагностикой КАН на основании меньшего числа диагностических тестов и отклонения большего (три из пяти) числа показатели из них. Распространённость, диагностируемой также по отклонению не менее чем трех показателей, подтвержденной стадии КАН, по полученным нами данным, составляет 12,7%, что находится в соответствие с работой [73].

Значительные различия в распространенности КАН по данным отечественных и зарубежных исследований, объясняется зависимостью результатов от методов диагностики и клинической характеристики обследуемой популяции: длительности СД, уровня метаболической компенсации, возраста, пола и др. [80]. Данное обстоятельство указывает на необходимость использования для диагностики КАН в клинической практике стандартизированных и

валидизированных методик и нормативных показателей, а также учета клинических данных.

В работах отечественных авторов диагностика КАН основывалась на проведении кардиоинтервалографии [44–47], оценке отдельных показателей ВРС в частотном диапазоне на коротких промежутках времени [43; 45] и по данным холтеровского мониторинга на малой выборке, без указания использованных для диагностики показателей, а также проведении кардиоваскулярных тестов [43; 45; 47] на выборках не превышающих 101 пациента [43].

Преимущества нашего исследования, определяющие важность и значимость полученных результатов обусловлены использованием целого ряда высокочувствительных, рекомендованных для диагностики КАН методов: кардиоваскулярные тесты, исследование показателей ВРС во временном диапазоне за длительный период времени длительность интервала QTc [111], а также большая выборка составляющая 208 пациентов с СД1 и здоровых сверстников в возрасте от 6 до 18 лет. Кроме того, в нашей работе оценка интервала QT и показателей ВРС проводилась не на коротких интервалах времени, а за все сутки, предоставляя более полную и объективную картину данных показателей. Показатели ВРС и QT зарегистрированные на коротких промежутках времени (5 и менее минут), отражают только текущее функциональное состояние автономной регуляции, которое, кроме того, может находиться под влиянием различных факторов и в первую очередь уровня гликемии [22], приводя к искажению и не правильной интерпретации полученных результатов. Очевидно, что показатели, зарегистрированные за длительное время, будут менее подвержены кратковременным воздействиям и будут отражать функциональное состояние автономной регуляции в различных физиологических состояниях (день, ночь и др.). Помимо этого, использованный в данном исследовании показатель СВВР имеет преимущества по отношению к таким стандартным показателям ВРС, как SDNN, SDANN, RMSSD. Основным недостатком этих методов является отсутствие учета зависимостью ВРС (синусовой аритмии) от ЧСС, что является характерным

свойством вариабельности синусового ритма, особенно в детской популяции [95]. При расчете показателя СВВР рассчитываются вариации коротких участков ритмограммы в зависимости от ЧСС. По сравнению с традиционными параметрами ВРС преимущество СВВР состоит в эффективной оценке динамики ВРС и возможности сопоставления с функциональным состоянием отдельно взятого пациента [95].

Проведенная в нашей работе оценка использования для выявления КАН показателей ВРС во временном диапазоне (SDNN, RMSSD) и показателя СВВР по сравнению с кардиоваскулярными тестами показала, что наибольшие значения площади под ROC-кривыми соответствуют этим диагностическим тестам (SDNN, RMSSD, СВВР), что указывает на их высокую, в дополнение к показателям кардиоваскулярных тестов, диагностическую значимость. Кроме того, в нашей работе показано, что отклонение одного теста на КАН встречается и у здоровых сверстников, таким образом, для диагностики КАН необходимо отклонение более одного показателя, что требует проведения тестирования в достаточном объеме с оценкой сразу нескольких показателей.

В нашей работе у детей и подростков с СД1 показано снижение показателей кардиоваскулярного тестирования и показателей ВРС в частотном диапазоне по сравнению со здоровыми сверстниками. Это указывает на то, что само по себе наличие СД1 связано с более высоким риском автономных нарушений. Кроме того, автономная дисфункция у детей и подростков с СД1 регистрируется независимо от возраста, стажа СД и стадии полового развития. Так по сравнению со здоровыми сверстниками у детей и подростков с СД1 снижение показателей кардиоваскулярных тестов и ВРС регистрируется при длительности СД1 менее 5 лет, уровне HbA1c менее 7,5% и до начала пубертата. Помимо этого, при длительности СД1 ≥ 5 лет, уровне HbA1c $\geq 7,5\%$ и после начала пубертата отмечается некоторое нарастание степени выраженности автономных нарушений, что проявляется снижением, по сравнению со здоровыми сверстниками, большего количества показателей тестирования на КАН (кардиоваскулярных тестов, ВРС в

частотном и временном диапазонах и интервал QTc). Прогрессирование диабетических осложнений в целом и КАН в частности, при увеличении стажа СД1, уровня HbA1c и стадии пубертата отражает влияние хронической гипергликемии на состояние нервной ткани и требует разработки и использования методов повышения эффективности гликемического контроля. В свою очередь, снижение автономной функции, выявляемое у детей и подростков с СД1 при длительности заболевания менее 5 лет, уровне HbA1c < 7,5% и до начала пубертата, может указывать на роль не связанных с хронической гипергликемией факторов в развитии КАН. По данным литературы, к данным факторам могут относиться как высокая ВГ, так и частые эпизоды гипо- и гипергликемии [69], что требует оценки роли данных факторов в развитии автономной дисфункции и КАН.

7.2. Клинические значимые предикторы кардиоваскулярной формы автономной нейропатии

В нашей работе показано, что среди клинических показателей, у детей и подростков с СД1 независимыми факторами риска КАН являются: женский пол, неудовлетворительный гликемический контроль, большая длительность СД1, инсулинотерапия путем МИИ, наличие диабетической полинейропатии и ретинопатии, микроальбуминурия. Неудовлетворительный гликемический контроль, большой возраст и длительность СД1, микроальбуминурия, ДАД и дислипидемия (более низкий уровень ЛПВП, повышение уровня ТГ) являются хорошо известными факторами риска для КАН у взрослых пациентов с СД [259; 266]. В педиатрической популяции, в ряде одномоментных исследований показана связь КАН с уровнем HbA1c, длительностью СД1, возрастом, полом, наличием диабетической полинейропатии, ретинопатии и нефропатии [3]. В проспективном исследовании [267] в выборке включавшей 1646 детей и подростков с СД1 наличие КАН статистически значимо было связано со старшим возрастом, женским полом, курением, более высоким уровнем HbA1c.

Большая частота КАН у лиц женского пола, может в определенной степени объяснять половые особенности сердечно–сосудистой патологии у пациентов с СД1. Если в общей популяции сердечно–сосудистые заболевания чаще поражают мужчин, то при СД1 эти различия отсутствуют и СД1 элиминирует протекторный эффект женского пола. Так в Великобритании сердечно–сосудистая заболеваемость пациентов с СД1 в возрасте до 40 лет не различается среди мужчин и женщин [268]. По данным регистра СД1 округа Аллехени, стандартизированный показатель общей и сердечно–сосудистой смертности составляет 13,2 против 5,0 и 24,7 против 8,8 для женщин и мужчин соответственно [8]. Частота кальцификации коронарных артерий имеет схожий тренд: женщины имеют как минимум такую же частоту, как и мужчины с СД1. Причины этого не ясны, однако имеющиеся данные позволяют предположить, что половые различия в сердечно–сосудистой заболеваемости у пациентов с СД1 объясняются более частым, связанным с инсулинотезистентностью (отношение талии к бедрам, окружность талии), распределением у женщин подкожно–жировой клетчатки [269–271] и/или более низким уровнем ЛПВП. По данным исследования DCCT, у молодых женщин с СД1 имеется более высокий уровень ЛПНП, более высокий уровень ЛПОНП и более низкий уровень ЛПВП, а у мужчин более низкие уровни ЛПОНП и более высокий уровень ЛПВП по сравнению со сверстниками без СД. Недавние результаты исследования EDC указывают на то, что наблюдаемая обычно обратная корреляция уровня ЛПВП с риском ИБС наблюдается только у мужчин с СД1 [272].

По данным отечественной литературы, в исследовании Шайдуллиной с соавт. [43], не было показано связи КАН с полом, возрастом и длительностью СД1, при этом у пациентов с КАН отмечалась большая частота поздних осложнений СД1, дистальной нейропатии и микроальбуминурии. В этой же работе [43] была показана связь снижения показателей ВРС в частотном диапазоне с ВГ более 9 ммоль/л на протяжении суток. Однако, авторами не приводится точного определения и методики вычисления данных показателей, кроме того, разница между максимальными и минимальными значениями не относится к

общепринятым и рекомендуемым для оценки показателям ВГ [273]. В исследовании Демьяненко с соавт. [44] описывается связь КАН с увеличением частоты эпизодов гипогликемии, регистрируемым по данным НМГ, у пациентов с КАН по сравнению с пациентами без этой патологии. Однако, учитывая статистически значимое различие уровня HbA1c у пациентов с КАН по сравнению с пациентами без данной патологии (11,5 и 8,3%, соответственно), данная связь может быть обусловлена высокой ВГ и, как следствие, учащением гипогликемии у пациентов с КАН. Кроме того, учитывая отсутствие данных о критериях диагностики КАН, и высокую распространенность этой патологии в данной публикации, возможно самостоятельное влияние методики на распространенность КАН у пациентов с высокой частотой эпизодов гипогликемии. В исследовании Манукян с соавт. [45] у детей и подростков в возрасте от 11 до 17 лет авторами показана связь КАН с длительностью СД1 и уровнем гликемического контроля определяемого по HbA1c.

Отсутствие связи с возрастом в этом исследовании и других работах может быть связана с большим влиянием на КАН других факторов, таких как длительность СД1 и HbA1c, а также влиянием возраста на показатели ВРС. При этом, связь автономной дисфункции с длительностью СД и HbA1c подтверждается большинством исследований и отражает длительное воздействие гипергликемии. К настоящему времени накоплено достаточно доказательств причинно-следственной роли хронической гипергликемии в развитии и прогрессировании хронических осложнений СД, включая КАН [259; 274]. Гипергликемия приводит к нарушению процессов передачи сигналов в автономных нейронах путем накопления конечных продуктов гликирования и микроангиопатии, вызывающих ишемическую атрофию автономных нервных волокон, иннервирующих сердечную-сосудистую систему [275]. В этом исследовании гликемический контроль у большинства пациентов (85,5%) был неудовлетворительным со средним HbA1c 9,2%, что значительно превышает рекомендованный Международным обществом по диабету у детей и подростков ($\text{HbA1c} < 7,5\%$)

[276]. Это в очередной раз указывает на необходимость усилий, направленных на улучшение гликемического контроля для снижения риска неблагоприятных исходов, связанных с КАН, в том числе повышенного риска сердечно–сосудистых заболеваний.

В этой работе показана связь КАН с другими диабетическими осложнениями. Нарушения автономной функции могут сопровождаться или прогнозировать появления других сосудистых осложнений, что может указывать как на общность факторов риска и патогенез, так и на расстройство функций различных систем и органов в результате нарушения автономной регуляции функции сосудов. Несмотря на то, что микрососудистые осложнения, вероятно, имеют общий патогенез или факторы риска, доказательства ассоциаций между КАН и другими микрососудистыми осложнениями у молодых людей достаточно скудны по сравнению со взрослой популяцией, опубликовано лишь несколько, в основном одномоментных исследований. В одномоментных исследованиях у детей и подростков с СД1 ретинопатия была связана с КАН [277], что соответствует исследованиям у взрослых. Кроме того, пупиллометрия прогнозирует развитие ретинопатии у подростков [265]. Связь нефропатии и КАН в педиатрической популяции также согласуется с результатами исследований у взрослых [277]. Так по данным 14–летнего проспективного исследования наличие альбуминурии в конце наблюдения, было связано с аномальными кардиоваскулярными тестами исходно [278]. У детей не было установлено ассоциации между диабетической полинейропатией и КАН, после корректировки на HbA1c, по сравнению с противоположными данными во взрослой популяции [279].

7.3. Распространённость и связь с кардиоваскулярной формой автономной нейропатии клинически значимых сердечно–сосудистых факторов риска

В нашей работе показано, что САД, ДАД, АГ по систолическому и систолодастолическому типам, более высокий уровень ОХС, ЛПНП и ТГ являются клинически значимыми факторами риска, ассоциированными с КАН. В ряде проведенных исследований также показана ассоциация КАН с отдельными факторами сердечно–сосудистого риска у детей и подростков с СД1, такими как уровень ТГ, АД и др. [119; 155; 162; 267]. Это может быть результатом того, что наряду с гипергликемией, дислипидемия также вовлечена в патогенез диабетической нейропатии посредством метаболических и воспалительных механизмов, которые вызывают нейродегенерацию [27; 280; 281]. Однако существует тесная связь между уровнем глюкозы и метаболизмом липидов, поскольку гипертриглицеридемия и снижение ЛПВП обычно возникает при плохо контролируемом СД1 и СД2 [281]. Гипергликемия и дислипидемия также известны как провоспалительные триггеры нейродегенеративных процессов [28].

В данном исследовании также показана связь КАН с повышенной жесткостью магистральных артерий у детей и подростков с СД1, которая сохранялась после коррекции на пол, возраст и HbA1c. У детей и подростков с СД1 по сравнению со здоровыми сверстниками зарегистрировано повышение показателей ригидности магистральных артерий [131]. Однако связь жесткости магистральных артерий с КАН установлена только у взрослых пациентов с СД [35]. При этом повышение жесткости магистральных артерий, является независимым предиктором риска сердечно–сосудистых заболеваемости [282].

Жесткость артерий повышается в результате нарушения сложного взаимодействия между стабильными и динамическими изменениями сосудистой стенки, включающими в себя структурные и клеточные элементы. Стабильность, жесткость и растяжимость сосудистой стенки зависят от двух основных

структурных белков: коллагена и эластина. При гистологическом исследовании в интима «жестких» артерий обнаруживаются аномальные эндотелиальные клетки, повышенный уровень коллагена, поврежденные молекулы эластина, инфильтрация гладкомышечных клеток, макрофаги и мононуклеары, повышенный уровень матричных металлопротеаз, трансформирующего ростового фактора и цитокинов [283].

Повышенная жесткость сосудистой стенки может указывать на эндотелиальную дисфункцию - ранний признак сердечно-сосудистой патологии, который возникает раньше и встречается чаще у больных с СД1, если сравнивать их со здоровыми пациентами. При СД1, избыточная продукция конечных продуктов гликирования способствует эндотелиальной дисфункции, что приводит к уменьшению производства и действия оксида азота, а также к тому, что снижается эластичность артерий [284]. В результате эндотелиальной дисфункции отмечается раннее появление пенистых клеток в артериальной стенке. К тому же, гипергликемическая среда приводит к качественной модификации частиц ЛПНП, окислению и гликированию. Данные механизмы влияют на преждевременное увеличение толщины комплекса интима-медиа и способствуют эндотелиальной дисфункции [285].

Сегодня не совсем ясен порядок возникновения, и какая прослеживается причинная связь между жесткостью магистральных артерий и КАН, продемонстрированная в нашей работе. Дисфункция автономной нервной системы может быть вызвана артериальной жесткостью, или наоборот, в развитии жесткости магистральных артерий значительную роль может сыграть КАН. Возможно также, что между ними нет прямой причинно-следственной связи, а косвенная связь связана с параллельным развитием обоих состояний в процессе старения и патологическим действием высокой гликемии. Потенциальным механизмом, объясняющим связь вегетативных нарушений с ригидностью магистральных артерий, выступает нарушенная барорецепторная функция, на фоне повышения жесткости артериальной стенки. Также, КАН способна оказывать

влияние на уровень эластичности стенки сосудов, изменяя сосудистый тонус крупных артерий. Сохранность вегетативной нервной системы играет важную роль в интактности эластичности аорты. Ещё одним механизмом, приводящим к увеличению ригидности магистральных артерий, является повышение частоты сердечного ритма, что приводит к увеличению жесткости артерий, независимо от тонуса автономной нервной системы.

В ходе проведенного нами исследования у больных с КАН фиксировались более высокие показатели АД и увеличение частоты АГ, что может стать причиной повышения жесткости артерий. Кроме того, снижение автономной регуляции, на фоне КАН, может влиять на трофику артерий и приводить к изменению структуры сосудов [286]. Проведенное крупномасштабное исследование EDC (Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications), больных, имеющих манифестацию СД1 до 17 лет, у которых обнаружена связь признаков КАН, выявленных в ходе первичного обследования, и ухудшения жесткости артерий через 18 лет наблюдения, подтверждает важную патогенетическое влияние КАН на ригидности магистральных артерий [272].

Продemonстрированная в нашем исследовании взаимосвязь КАН с жесткостью магистральных артерий и другими сердечно–сосудистыми рисками у пациентов в возрасте до 18 лет с СД1, может выступать как одна из причин раннего формирования атеросклероза и показывает, что эти элементы могут привести к повышенной сердечно–сосудистой заболеваемости и смертности у взрослых пациентов с СД1, что является важной проблемой, требующей дальнейшего изучения. Зачастую многие клиницисты не уделяют достаточного внимания сердечно–сосудистому риску, связанному с СД, на который, как они считают, незначительно влияют метаболические нарушения в детстве. Однако, длительное наблюдение больных с СД1, с манифестацией заболевания до 17 лет, продемонстрировало, что микро– и макрососудистые заболевания, а также смертность напрямую зависят от высокого уровня АД и ЛПНП [287]. Атеросклеротические изменения при СД1 могут быть обнаружены уже в детском

возрасте, так по данным более трех тысяч аутопсий детей с СД1, появление липидных полос отмечается с трех летнего возраста, а фиброзных бляшек с восьми лет [25]. К тому же, результаты проведенных исследований демонстрируют, что сердечно–сосудистый риск, возникающий в детстве, выступает предиктором болезней коронарных артерий в дальнейшем [288]. Снижение уровня ЛПНП может способствовать снижению сердечно–сосудистого риска, даже при нормальных показателях липидного профиля. В частности, понижение уровня ЛПНП, на фоне терапии статинами, у пациентов с СД1 среднего возраста (34 года), у которых ЛПНП имел изначально нормальные значения, способствовало улучшению эндотелиальной функции спустя шесть недель наблюдения.

7.4. Влияние кардиоваскулярной формы автономной нейропатии на частоту бессимптомной депрессии сегмента ST и восстановление сердечного ритма

Помощь в диагностике сердечно–сосудистых заболеваний и в выявлении пациентов, которые находятся в группе риска по их развитию, оказывает нагрузочное тестирование с проведение анализа разных параметров. Так, для выявления пациентов, с высоким риск сердечно–сосудистых заболеваний, оценивается динамика ЧСС и ВРС в ходе проведения нагрузочного тестирования. Стоит отметить, что у пациентов с СД отмечаются изменения ЧСС и ВРС не только во время физических нагрузок, но и в восстановительном, постнагрузочном периоде. Снижение показателей ВРС является независимым фактором риска сердечно–сосудистой заболеваемости и смертности как у пациентов с сердечно–сосудистой патологией, так и в общей популяции [289]. Также снижение показателей ВРС тесно связано с ухудшением функционального состояния сердечно–сосудистой системы [95].

Развитие ИБС может происходить бессимптомно в течение многих лет. Поэтому выявить значимую ИБС на раннем этапе довольно трудно и использовать

нагрузочное тестирование рекомендуется даже в случае обнаружения хотя бы одного фактора риска ИБС [290]. В тоже время, обнаружение ишемии миокарда, при проведении нагрузочного тестирования, существенно повышает риск коронарных событий в будущем независимо от наличия ИБС в анамнезе [291]. Данных о том, какова прогностическая значимость безболевого изменения ST у людей без клинических проявлений ИБС в анамнезе, недостаточно. Однако, в целом, отмечено негативное влияние безболевой ишемии на прогноз в будущем [292].

В нашей работе у больных с КАН отмечена низкая физическая работоспособность, в связи с нарушениями автономной регуляции сердца, что может выступать как одно из проявлений автономной дисфункции [80]. Независимо от наличия КАН, во время физической нагрузки отмечалось значимое увеличение ЧСС. У пациентов с КАН регистрировались более высокие показатели ЧСС при пиковой нагрузке, что является отражением снижения парасимпатического тонуса в результате начального поражения автономной нервной системы [80]. Это также подтверждают более высокие значения ЧСС, зафиксированные в покое. Также в нашей работе у пациентов с КАН зарегистрирован более низкий уровень ВРС при физической нагрузке в сравнении с пациентами, у которых нет такого осложнения. У больных с КАН сниженная физическая работоспособность и показатели ВРС при физической нагрузке указывают на автономные нарушения. Можно сделать вывод, что наличие КАН снижает функциональные резервы сердечно-сосудистой системы, а это в свою очередь говорит о необходимости разработки индивидуальной спортивной программы для пациентов, у которых есть данное осложнение.

Принимая во внимание, связь автономной дисфункции с неблагоприятным сердечно-сосудистым прогнозом у взрослых пациентов с СД [86], задачей нашего исследования была оценка показателей ВРС и ЧСС после нагрузочного тестирования у детей и подростков с СД1, в зависимости от состояния автономной функции. В ходе исследования установлено, что динамика восстановления, после

физической нагрузки, показателей ЧСС и ВРС у пациентов с КАН была менее выражена. К тому же, у большего числа пациентов с КАН отмечалось недостаточное восстановление ЧСС на второй минуте после окончания физической нагрузки. На динамику показателей ЧСС и ВРС в восстановительном, после физических нагрузок, периоде в значительной степени влияет, сохранность автономной нервной системы. Недостаточность восстановления ЧСС и ВРС после нагрузочного тестирования - потенциальный признак ранней КАН, который можно обнаружить за год-два до субклинических проявлений автономной дисфункции. Скорей всего, нарушение восстановления ЧСС и ВРС у пациентов с КАН является результатом поражения парасимпатического отдела вегетативной нервной системы. В случае, если парасимпатический отдел угнетен, возникает избыточная симпатикотония, что отражается в учащенном сердечном ритме и сниженных показателях ВРС в покое и при нагрузках, в недостаточном восстановлении сердечного ритма и показателей ВРС после физической нагрузки [293].

В данном исследовании у детей и подростков с СД1 и КАН отмечены более значимые изменения сегмента ST и более частая бессимптомная депрессия сегмента ST, по сравнению с пациентами без диагностированной автономной дисфункции. В доступной литературе, не найдено опубликованных работ, посвященных изучению ишемических изменений при проведении нагрузочного тестирования у детей и подростков с СД1 и КАН. Безболевого ишемия миокарда не является редкостью, более того, ишемическая депрессия сегмента ST без болевого синдрома встречается чаще, чем депрессия ST со стенокардией. При этом, пациенты с ИБС, у которых изменения ST не сопровождаются соответствующей симптоматикой, имеют риск возникновения коронарных заболеваний такой же как и пациенты с симптоматической ишемией [294]. У пациентов с ИБС, депрессия сегмента ST без симптомов при нагрузке и в восстановительном периоде, выступает как значимый предиктор ИБС и коронарных заболеваний в будущем [291], а также как причина внезапной смерти у мужчин без ИБС в анамнезе [295].

Временно нарушенный коронарный кровоток, и депрессия ST сегмента во время нагрузки и сразу после нее может возникнуть в результате динамического коронарного стеноза. Причиной этого является эпикардальная коронарная констрикция или эндотелиальная дисфункция [296]. Столь небольшие по времени эпизоды могут быть безболевыми, если стимуляция неадекватная, или может быть возникновение боли через какое-то время после ишемии [297]. К тому же, появление ишемической депрессии ST сразу после нагрузочного тестирования возможно является результатом повышения уровня катехоламинов в крови, что влияет на потребности миокарда в кислороде [298]. Не стоит забывать, что существует непосредственная связь бессимптомной депрессии сегмента ST с развитием ИБС. Поэтому, ишемические изменения, определяемые по депрессии ST на фоне и после проведения нагрузочного тестирования, у пациентов с СД1 могут быть результатом раннего развития атеросклероза в этой группе. Таким образом, увеличение частоты депрессии ST у пациентов с автономной дисфункцией является отражением тесной связи субклинических проявлений КАН и начальных признаков атеросклероза. Оценка изменений сегмента ST во время и после физической нагрузки у пациентов с СД может помочь в диагностике и профилактике сердечно-сосудистых заболеваний и КАН на ранней стадии.

Тот факт, что на фоне физической нагрузки у части пациентов без диагностированной КАН отмечалось не достаточное восстановление ЧСС и была отмечена депрессия сегмента $ST \geq 0,1$ мВ без клинических проявлений, с одной стороны указывает на наличие субклинических проявлений сердечно-сосудистых заболеваний, а с другой - свидетельствует о диагностической значимости нагрузочного тестирования и необходимости его проведения для выявления ранних признаков автономных нарушений, которые не выявляются при стандартной диагностике в покое.

7.5. Связь вариабельности гликемии и эпизодов гипогликемии с кардиоваскулярной формой автономной нейропатии

Нашим исследованием продемонстрирована взаимосвязь КАН с частотой и продолжительностью гипогликемии, а также показателями ВГ. К причинам, по которым возникает повышенный риск гипогликемии у пациентов с СД1 можно отнести недостаточный контринсулярный ответ и сниженную адренергическую чувствительность в сравнении со здоровой популяцией [299]. К тому же, пациенты с СД1 и КАН демонстрируют более значимое снижение контринсулярного ответа на гипогликемию в сравнении с больными СД1 без КАН. У пациентов с СД1, без зарегистрированных за 3 предыдущих дня эпизодов гипогликемии, в ответ на гипогликемию отмечается недостаточный выброс основных контринсулярных гормонов: адреналина, норадреналина, глюкагона, гормона роста и кортизола. Кроме того, наличие у пациентов КАН усугубляет секрецию адреналина и норадреналина по сравнению с теми, у кого нет признаков автономной дисфункции [299]. Причины недостаточного контринсулярного ответа у пациентов с КАН могут быть разными. Так, это может быть результатом поражения автономных нервных волокон и нарушения иннервации поджелудочной железы и надпочечников, которые отвечают за секрецию основных контринсулярных гормонов. При оценке ВРС у взрослых пациентов с СД1, снижение мощности низкочастотного компонента спектра, указывающее на автономную дисфункцию, связано с учащением эпизодов ночной гипогликемии [300].

Повторные эпизоды гипогликемии, могут привести к НАРСГ и нарушению восприятия гипогликемии («hypoglycemia unawareness»), в результате чего снижается пороговый уровень глюкозы в крови, который запускает контринсулярный ответ. Таким образом, при учащении эпизодов гипогликемии пациенты не ощущают симптомов, указывающих на то, что снижается уровень глюкозы в крови, пока тот не снизится до минимума. Поэтому при НАРСГ, увеличивается частота эпизодов гипогликемии и значительно повышается риск

тяжелой гипогликемии. Пациенты с СД1, компенсированные по углеводному обмену, демонстрируют недостаточную секрецию катехоламинов, глюкагона и гормона роста после недавнего эпизода гипогликемии [301; 302]. Даже у здоровых людей предшествующий эпизод гипогликемии, несмотря на восстановления эугликемии, приводит к длительной автономной дисфункции, проявляющейся снижением барорефлекторной чувствительности и симпатического ответа [303]. Следовательно, принимая во внимание недостаточный контр-инсулярный ответ на гипогликемию у пациентов с СД1 и автономной дисфункцией, КАН может влиять на усугубление автономной дисфункции, которая возникает при НАРСГ.

Во время эпизодов гипогликемии также возникает автономная дисфункция, что может определять связь гипогликемии и КАН. В частности, во время гипогликемии отмечается удлинение интервала QT и снижение показателей ВРС [21]. Пролонгация интервала QT на фоне гипогликемии может возникнуть в результате прямого действия адреналина, секретирующегося в ответ на гипогликемию, действие которого приводит к ранней и поздней постдеполяризации, удлинению потенциала действия кардиомиоцитов, снижению уровня калия [304]. На сниженные показатели ВРС во время эпизодов гипогликемии возможно влияет активация симпатического отдела нервной системы без сопутствующего снижения вагусного тонуса [10].

Отдельно стоит обратить внимание на обнаруженную в ходе исследования связь ВГ и КАН. Принимая во внимание тот факт, что ВГ - это фактор риска гипогликемии [305], на опосредованность связи ВГ с КАН может влиять гипогликемический стресс (активация симпатoadреналового ответа), что приводит к модуляции автономной регуляции, индукции симпато-вагального дисбаланса, нарушению вагусной регуляции работы сердца. В частности, снижение мощности низкочастотного и высокочастотного компонентов спектра у взрослых пациентов с СД1 непосредственно связана с высоким уровнем ВГ [267].

Кроме того, в настоящее время имеются убедительные доказательства участия ВГ в патогенезе и прогрессировании осложнений СД [15]. Механизмы,

посредством которых ВГ приводит к формированию сосудистых осложнений СД, не вполне ясны. Однако, наиболее вероятно, что ключевым элементом в этом процессе является оксидативный стресс. В условиях колебания глюкозы, клетки не способны в достаточной степени повысить свои антиоксидантные резервы, что приводит к их повреждению в результате оксидативного стресса и развитию осложнений. На связь оксидативного стресса с ВГ указывает положительная корреляция суточной секреции с мочой маркера оксидативного стресса 8-изо-простогландин F2a [306] с показателями ВГ у пациентов с СД2.

В экспериментальных работах показано негативное воздействие ВГ на почечные, эндотелиальные и бета-клетки. Так мезангиальные и туболоинтестициальные клетки культивированные в условиях транзиторной гипергликемии повышают продукцию матрикса по сравнению с клетками культивированными при стабильной гипергликемии [69]. Повышенная экспрессия маркеров фиброгенеза в почечных кортикальных фибробластах связана с эпизодами гипергликемии и не зависит от общего гликемического воздействия [69]

По сравнению со стабильной гипергликемией, различные концентрации глюкозы (5 и 20 ммоль/л) усиливают апоптоз в человеческих эндотелиальных клетках пупочной вены [143]. Кроме того колебания гликемии приводит к формированию метаболической памяти [307].

Стабильная гипергликемия в сочетании с периодической гипергликемией провоцирует гиперпродукцию активных форм кислорода посредством протеин киназа С зависимой активации НАДФН-оксидазы, приводя к апоптозу [308]. Кроме того, транзиторная гипергликемия в течение 16 часов приводит к эпигенетическим изменениям в промоторе ядерного фактора-кВ (p65 субъединица) эндотелия аорты как *in vitro* так и на животных моделях, что сопровождается повышением экспрессии p65 гена [309]. Причем данные эпигенетические и генетические изменения сохраняются в течение шести дней последующей нормогликемии. По мнению авторов, данные транзиторные гипергликемические пики могут являться HbA1c-независимыми факторами риска

диабетических осложнений, т.к. запускаемая ядерным фактором- κB провоспалительная экспрессия генов, видимо играет значительную роль в патогенезе атеросклероза, а повышение экспрессии p65 субъединицы отмечается в эндотелии аорты у диабетических мышей линии ApoE-null и в циркулирующих мононуклеарах пациентов с СД.

У здоровых и пациентов с нарушенной толерантностью к глюкозе, экспериментальная острая гипергликемия в условиях клэмпа сопровождается повышением уровней воспалительных цитокинов на фоне активации оксидативного стресса [310]. В свою очередь экспериментальная гипогликемия на фоне гиперинсулинемического клэмпа связана с повышением уровня провоспалительных цитокинов, маркеров перекисного окисления липидов, активных форм кислорода и лейкоцитозом [311].

ВГ также ассоциирована с маркерами эндотелиальной дисфункции и ССЗ, несмотря на оптимальный гликемический контроль и небольшую длительность СД. Оксидативный стресс является независимым фактором риска повышенной массы левого желудочка и ВГ [14]. Причем, колебания гликемии имеют более пагубный эффект по сравнению со стабильной гипергликемией на эндотелиальную функцию и оксидативный стресс – два основных механизма развития ССЗ у пациентов с СД [312]. В клинических исследованиях было показано, что уменьшение ВГ с использованием ингибиторов дипептидилпептидазы сопровождается снижением оксидативного стресса и признаков воспаления [144] и прогрессирования утолщения комплекса интима–медиа [145].

Потенциальный вклад гипогликемии и ВГ в патогенез КАН, а также влияние КАН на частоту и продолжительность эпизодов гипогликемии может иметь клиническое значение при определении целевых показателей гликемического контроля и терапевтической тактики у детей и подростков с СД1 и КАН

7.6. Аритмогенное действие гипогликемии и связь нарушений ритма с кардиоваскулярной формой автономной нейропатии

Как и в других, ранее опубликованных работах, нами показано, что гипогликемия достаточно частое явление у детей и подростков с СД1, при этом многие эпизоды достаточно продолжительны. Удлинение интервала QT регистрируемое во время гипогликемии, как и механизмы, приводящие к этому были подробно описаны нами ранее [21]. При этом снижение показателей ВРС на фоне гипогликемии описано только у взрослых пациентов с СД [313]. Во взрослой популяции как у больных СД1 и СД2, так и здоровых во время гипогликемии отмечается снижение показателей ВРС как в частотном так и временном диапазонах [10; 313]. При этом, в этой же популяции повышение мышечной нервной симпатической активности, без сопутствующего снижения вагального тонуса сопровождалось аналогичным снижением показателей ВРС в НЧ диапазоне. [10]. Данное обстоятельство указывает на активацию симпатического отдела нервной системы на фоне гипогликемии. Снижение НЧ компонента ВРС отмечается у пациентов с выраженной сердечной недостаточностью [314]. У пациентов с выраженной сердечной недостаточностью и значительной симпатической активацией отмечается высокий риск развития осложнений [314; 315]. Также снижение НЧ компонента ВРС у пациентов перенесших инфаркт миокарда связано с худшим исходом и высоким риском развитием фатальных аритмий [316].

У пациентов с СД удлинение интервала QT и снижение показателей ВРС являются диагностическими критериями диабетической автономной нейропатии [317]. Нарушение процессов желудочковой реполяризации в сочетании со снижением ВРС говорят о нарушении сосудистой динамики и автономной регуляции сердечной деятельности. Нарушение автономной регуляции сердечного ритма, связано со снижением парасимпатического тонуса, что приводит к относительной симпатикотонии. Нашей работой продемонстрировано снижение

показатели ВРС на фоне гипогликемии, что может быть также результатом повышения интенсивности симпатических влияний в результате секреции контринсулярных гормонов. Различие между этими состояниями заключается в стойком характере автономной нейропатии в результате, вероятно, мало обратимого повреждения автономных нервных волокон.

В нашей работе на фоне эпизодов гипогликемии отмечались учащение эпизодов нарушения ритма сердца. Аритмии, а также различные изменения на ЭКГ, желудочковые эктопические комплексы, депрессия сегмента ST, были ранее описаны у пациентов с СД2 во время спонтанной и индуцированной гипогликемии [318]. В тоже время у пациентов с СД2, нельзя исключить наличие ИБС, которая может определять данные изменения. Что касается СД1, то изменения ЭКГ на фоне гипогликемии в ночное время описаны только у взрослых пациентов с СД1 [319]. При этом у них регистрировались множественные отклонения в виде удлинения интервала QT, синусовой брадикардии, вентрикулярных и суправентрикулярных эктопических ритмов, а также изменений зубца Р. В нашей работе на фоне ночной гипогликемии регистрировалось лишь учащение супра- и вентрикулярных эктопических комплексов, а также снижение амплитуды сегмента ST и зубца Т. Вероятно, на небольшое количество отклонений в нашей работе повлиял достаточно молодой возраст пациентов.

Увеличение длительности интервала QT при гипогликемии является результатом изменения процессов желудочковой реполяризации, что может быть связано с снижением уровня калия в результате прямого действия высоких доз инсулина [320] и повышением уровня катехоламинов в результате контринсулярного ответа на гипогликемию [321]. Подтверждением участия гипокалиемии и адреналина в удлинении интервала QT на фоне гипогликемии, является полное восстановление продолжительности интервала QT под действием бета-адреноблокаторов [320] и инфузии калия [322].

Если говорить о другом потенциальном аритмогенном механизме гипогликемии, то его реализация происходит через активацию симпатической и

контр-инсулярной систем в ответ на сниженный уровень глюкозы в крови. В результате этого происходит выброс различных гормонов и биологически активных пептидов, что приводит к повышению ЧСС, повышенной потребности миокарда в кислороде, вазоконстрикции и ухудшению реологических свойств крови, что на фоне имеющихся у больных СД сосудистых осложнений может привести к ухудшению кровоснабжения миокарда и как следствие развитию электрической неомогенности в нем.

Подтверждением связи гипогликемии с развитием синдрома внезапной смерти может быть описанная в 2010 году смерть молодого пациента с СД1 на фоне очень низких показателей глюкозы в крови во время продолжительного мониторингирования глюкозы [323]. Несмотря на то, что тяжелая и продолжительная гипогликемия может приводить к смерти мозга, большинство эпизодов фатальной гипогликемии, вероятно, являются результатом других причин, в частности желудочковой аритмии [206].

В нашей работе наличие нарушений ритма сердца было ассоциировано с наличием кардиоваскулярной формы автономной нейропатии. Связь автономной нейропатии с удлинением интервала QTc и внезапной смертью очевидна [324] и удлинённый интервал QT не редко выявляется у детей и подростков с СД1 [21], тем более при наличии признаков автономной нейропатии [325]. Представляется, что автономная нейропатия является фактором, предрасполагающим к синдрому внезапной смерти – «dead in bed syndrome» [324], который развивается в результате полиморфной желудочковой тахикардии (Torsade de Pointes) и удлинения интервала QT на фоне гипогликемии.

Очевидно, что потенциальные механизмы ответственные за развитие синдрома «dead in bed» включают в себя ночную гипогликемию и недиагностированную КАН [324]. Сама по себе гипогликемия редко приводит к смерти, однако сниженная парасимпатическая и, соответственно, повышенная симпатическая активность в следствие наличия недиагностированной, субклинической КАН может приводить к развитию аритмии на ее фоне. И КАН, и

гипогликемия связаны с нарушением процессов желудочковой реполяризации, что проявляется удлинением интервала QT. Также, КАН приводит к снижению показателей ВРС, замедлению барорефлекторной чувствительности и снижению тонуса блуждающего нерва с относительным доминированием симпатического отдела на фоне КАН, что также может способствовать развитию аритмий. Кроме того, у пациентов с СД1 и КАН отмечается снижение контринсулярного ответа на гипогликемию по сравнению с пациентами без КАН [299]. В свою очередь повторные эпизоды гипогликемии способствуют формированию автономной нестойкости – НАРСГ, проявляющейся неадекватной контр–регуляцией в виде недостаточной секреции глюкагона и адреналина что, приводит к тому, что ночная гипогликемия может продолжаться часами. Длительные бессимптомные эпизоды гипогликемии в ночное время, на фоне автономной дисфункции в свою очередь, значительно повышают риск развития нарушений ритма и внезапной смерти.

7.7. Влияние интенсификации инсулинотерапии, мониторингирования гликемии и модификации образа жизни на гликемический контроль и автономную функцию

В настоящее время гликемический контроль, определяемый по уровню HbA1c, применяется в качестве основного маркера, который может определить риск развития осложнений СД. Имеются достаточные доказательства того, что достижение оптимальных значений HbA1c снижает риск возникновения и прогрессирования микро- и макрососудистых осложнений при СД1 и СД2 [266]. В тоже время, достижение приемлемого гликемического контроля ограничивается учащением эпизодов гипогликемии, что приводит к ряду неблагоприятных исходов, в том числе к смертности, проаритмогенному действию и др. [326]. Результаты нашего исследования указывают на высокую частоту, в том числе скрытой, гипогликемии у детей и подростков с СД1.

Самая высокая частота гипогликемии отмечалась в группе, которая получала МИИ, а самая низкая частота гипогликемии - в группах, где использовалось НМГ. В время мониторинга, несмотря на достаточную частоту самоконтроля, примерно у половины пациентов в группе, получающей МИИ, был отмечен минимум один эпизод гипогликемии, как ночью, так и днем. Также общая продолжительность гипогликемии за сутки составляла в среднем более одного часа. В группах НМГ, применение ППИИ, было связано со снижением эпизодов гипогликемии как днем, так и ночью. Эти данные подтверждают результаты других исследований, где продемонстрирована низкая частота гипогликемии на фоне ППИИ [327]. Снижение частоты эпизодов гипогликемии у пациентов на ППИИ объясняется рядом обстоятельств. ППИИ предусматривает введение инсулина в маленьких дозах, что необходимо для частых небольших приемов пищи детей раннего возраста. Показано, что введение инсулина большим количеством болюсных доз способствует значимо более низкому уровню HbA1 и меньшему числу эпизодов гипогликемии по сравнению с теми, кто делает меньшее количество введений инсулина большими дозами [327]. У лечащего врача и родителей ребенка есть возможность оптимально настроить свой базальный профиль, по которому будет вводиться инсулин с учетом индивидуальных потребностей [328]. Использование временного базального профиля значительно снижает частоту эпизодов гипогликемии при проведении физических нагрузок, а также может быть использован во время болезни [329].

Полученные нами данные говорят о том, что использование НМГ в реальном времени имеют достаточную эффективность в отношении снижения частоты и продолжительности гипогликемии, не приводя к ухудшению других показателей гликемического контроля. Снижение риска гипогликемии связано с тем, что пациент и лечащий врач в любой момент времени могут получить информацию о текущем уровне глюкозы, что, в сочетании с предупреждающими сигналами, позволяет предотвратить возможные гипогликемические эпизоды. Подтверждение

эффективности использования НМГ для снижения гипогликемического риска отмечено и в других исследованиях [330].

Несмотря на то, что многими исследованиями показано что, использование ППИИ связано со снижением уровня HbA1c [221], в этом исследовании уровень HbA1c статистически значимо не различался между групп ППИИ и МИИ. Одинаковый уровень HbA1c между группами может быть связан с тем, что в стационар, где проводилось обследование, поступает преимущественно пациенты с декомпенсацией углеводного обмена. Системы мониторингирования в реальном времени чаще применяются у маленьких детей в связи с высоким риском гипогликемии. Поэтому средний возраст у пациентов с НМГ был несколько меньше. Большая длительность СД в группах, использующих ППИИ, связана с тем, что переход на ППИИ обычно осуществляется спустя не менее полугода с манифестации СД (в соответствии с Российским консенсусом по помповой терапии у детей и подростков одной из рекомендации при переходе на помповую терапию является срок не менее 6 месяцев после манифестации СД).

В нашей работе показатели среднего уровня глюкозы по данным НМГ среди групп не различались, при этом время в гипогликемическом диапазоне было статистически значимо больше в группах без использования НМГ, что связано со статистически значимо более выраженной вариабельностью показателей глюкозы в этих группах. Для подтверждения этих данных требуются дальнейшие исследования на большей популяции.

В нашей работе показано, что перевод на ППИИ при длительном наблюдении с средним в течение 1,2 года приводит к улучшению ($K_{\text{Вальсальвы}}$, ОНЧ) или сохранению ($K_{\text{выдох/вдох}}$, $K_{30:15}$, SDNN, SDANN, SDNNi, rMSSD, CBBP, НЧ, ВЧ, TP) показателей автономной функции на исходном уровне, по сравнению с МИИ, где отмечается снижение большинства показателей автономной функции ($K_{\text{выдох/вдох}}$, $K_{\text{Вальсальвы}}$, $K_{30:15}$, SDNN, SDNNi, rMSSD, CBBP, ОНЧ, НЧ, ВЧ, TP). К настоящему времени лишь рядом исследования проведена оценка влияния ППИИ на развитие микрососудистых осложнений СД по сравнению с МИИ, и только некоторые из

них проведены у детей и подростков. Дауни с соавт. обнаружили снижение риска ретинопатии у подростков с СД1, находившихся на ППИИ, по сравнению с пациентами, получавшими МИИ, хотя разница не достигла статистической значимости [331]. Другое недавнее исследование показало, что у подростков использование ППИИ связано с более низкой частотой ретинопатии (ОШ 0,66, $P=0,29$), более низкой частотой диабетической полинейропатии (ОШ 0,63, $P=0,026$), но не показано существенной разницы в отношении МАУ по сравнению с МИИ [332]. Однако в другой работе было показано превосходство ППИИ над МИИ у взрослых пациентов с СД в отношении более низкого уровня экскреции альбумина [333]. В исследовании [334] заболеваемость и степень прогрессирования диабетической ретинопатии и альбуминурии была низкой у пациентов с продолжительностью диабета <15 лет при инициации ППИИ, тогда как ухудшение состояния сетчатки и почек было значительно выше у пациентов с продолжительностью диабета >15 лет при инициации ППИИ. Из чего можно сделать вывод о том, что длительная декомпенсация углеводного обмена, препятствует положительным эффектам ППИИ в отношении микрососудистых осложнений СД1 и желательно начало помповой инсулинотерапии при стабильном повышении HbA_{1c} выше целевого уровня. Кроме того, если при выраженной стадии строгий гликемический контроль способен лишь замедлить прогрессирование КАН, не способствуя её обратимости, то на ранней стадии у подростков с СД1 уже через один год после интенсификации гликемического контроля отмечается улучшение автономной функции [335]. Это может указывать на то, что преимущества строгого гликемического контроля в отношении автономной функции могут быть еще больше на ранней, субклинической стадии КАН при своевременной интенсификации инсулинотерапии.

Также, ППИИ может быть эффективным методом в отношении снижения риска сердечно-сосудистых заболеваний и макрососудистых осложнений СД. В частности, недавнее исследование проведенное в Швеции показало, что взрослые пациенты с СД1, получавшие лечение ППИИ, имели более низкую сердечно-

сосудистую смертность по сравнению с пациентами на МИИ: за средний период наблюдения составивший 6,8 лет у 18168 испытуемых (2441 на ППИИ), скорректированное отношение рисков составило 0,58 (от 0,40 до 0,85) для фатальных сердечно-сосудистых заболеваний (ишемической болезни сердца или инсульта) в пользу ППИИ [336]. Большое значение имеет также своевременность интенсификации инсулинотерапии, так как по сравнению со здоровой популяцией, у пациентов с СД1 диагностированным в возрасте до 10 лет, более чем в четыре раза выше риск общей смертности, более чем в семь раз выше риск сердечно-сосудистой смерти, более чем в тридцать раз чаще развивается ИБС и инфаркт миокарда, более чем в одиннадцать раз инсульт, а также они более чем в двенадцать раз склонны к сердечной недостаточности, что в итоге приводит к снижению ожидаемой продолжительности жизни на 18 лет у женщин и на 14 у мужчин [337].

В нашей работе показано, что дети и подростки с СД1 регулярными физическими нагрузками с частотой не реже двух раз в неделю и общей продолжительностью не менее 180 минут имеют статистически значимо более высокие показатели физической работоспособности и автономной функции, а также меньший риск КАН по сравнению с группой без регулярных нагрузок. Физические нагрузки играют важную роль в лечении СД, у пациентов с СД1 физические нагрузки улучшают метаболический контроль и уменьшают потребность в экзогенном инсулине. ФН могут задерживать появление и предотвращать развитие диабетических осложнений. ФН способствуют снижению инсулинорезистентности как у взрослых, так и у детей. Этот физиологический эффект носит временный характер и зависит от регулярности ФН. Таким образом, регулярные ФН рекомендуются всем пациентам с СД, в том числе детям и подросткам.

Аэробные нагрузки умеренной интенсивности могут способствовать улучшению автономной функции у пациентов с начальной КАН. Так у пациентов с СД1 регулярные физические нагрузки приводят к повышению показателей ВРС на ранней стадии КАН, в то время как у пациентов с выраженной КАН такого

эффекта не отмечается [338]. При этом эффект в виде повышения автономного тонуса исчезает через 6 недель после прекращения регулярных физических нагрузок [338]. У пациентов с СД2 и подтвержденной КАН регулярные анаэробные нагрузки через 6 месяцев приводят к улучшению автономной функции с повышением парасимпатического тонуса и повышению физической работоспособности [339]. Точные механизмы способствующие улучшению автономной функции неясны, однако недавним исследованием показано, что у взрослых пациентов с СД2 участвующих в программе регулярных физических нагрузок отмечена регенерация нервных волокон, по сравнению с потерей нервных волокон у тех, кто получал стандартное лечение [340].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

По нашим данным КАН является достаточно распространенным в детской популяции, но при этом очевидно редко диагностируемым хроническим осложнением СД1. Наличие КАН ассоциировано с хорошо известными клиническими показателями, такими как длительность СД, уровень гликемического контроля, что указывает на важную роль хронической гипергликемии в развитии этого осложнения. Обнаруженная связь КАН у детей и подростков с женским полом может объяснять отчасти более высокую сердечно-сосудистую заболеваемость женщин с СД1. Снижение шансов КАН при использовании ППИИ может указывать на важную роль интенсификации инсулинотерапии в профилактике развития хронических осложнений СД. Показанная в этой работе связь КАН с другими диабетическими осложнениями может указывать как на общность факторов риска и патогенез, так и на расстройство функций различных систем и органов в результате нарушения автономной регуляции функции сосудов, что может приводить к более интенсивному прогрессированию осложнений при наличии КАН и, следовательно, свидетельствовать о необходимости более строгого гликемического контроля в таких клинических ситуациях.

По нашим данным наличие КАН у детей и подростков с СД1 ассоциировано со рядом факторов сердечно-сосудистого риска: повышенный уровень САД и ДАД, АГ, дислипидемия, повышенный уровень ОХС, ЛПНП, ТГ, повышенная жесткость магистральных артерий. Это может с одной стороны указывать на общность патогенетических механизмов, так хроническая гипергликемия является основным фактором риска развития и прогрессирования микрососудистых осложнений СД1 и ССЗ. Кроме того, последние исследования указывают на то, что дислипидемия, играющая важную роль в развитии атеросклероза, также вовлечена в патогенез диабетической нейропатии посредством метаболических и воспалительных механизмов, которые вызывают нейродегенерацию. С другой стороны, связь сердечно-сосудистых факторов риска обусловлена их взаимным

негативным влиянием, способствующим прогрессированию как КАН, так и ССЗ, что очевидно вносит свой неблагоприятный вклад в высокую сердечно-сосудистую смертность и заболеваемость пациентов с СД1 и КАН.

Показанное в нашем исследовании у детей и подростков с КАН по сравнению с пациентами без автономной дисфункции снижение показателей ВРС и повышение ЧСС во время и после физической нагрузки, более высокая частота бессимптомной депрессии ST на фоне физической нагрузки, худшее восстановление показателей ВРС, ЧСС после физической нагрузки указывает на наличие субклинических проявлений сердечно-сосудистых заболеваний и значимое ухудшение нервной регуляции сердечно-сосудистой деятельности у пациентов с КАН и которое может быть выявлено при проведении нагрузочного тестирования. Эти значительно снижает сердечно-сосудистые резервы и может вносить свой вклад в высокую сердечно-сосудистую заболеваемость и смертность пациентов с СД1 во взрослом возрасте на фоне прогрессирования микро- и макрососудистых осложнений СД1. Учитывая, что у части пациентов без диагностированной КАН также отмечались данные отклонения, нагрузочное тестирование с определением этих показателей может быть использовано для ранней диагностики КАН. Также, оценка показателей ЧСС и ВРС во время и после физической нагрузки может помочь в прогнозировании и профилактике сердечно-сосудистой заболеваемости у пациентов с СД [293; 341] и при разработке индивидуальных программ тренировок и рекомендаций по проведению физических нагрузок с учетом функционального состояния сердечно-сосудистой системы. Учитывая описанные в данной работе отклонения на фоне нагрузочного тестирования у пациентов с КАН, а также то, что физическая активность у пациентов с СД1 может сопровождаться последующей гипогликемией с сопутствующими изменениями на ЭКГ, до планирования спортивных программ у детей и подростков с СД1 целесообразно исследование автономной функции.

В нашей работе показана связь степени выраженности автономной дисфункции и КАН с увеличением частоты и продолжительности эпизодов

гипогликемии, а также впервые описана связь КАН и автономной дисфункции с повышенным уровнем ВГ. Наличие данной связи у детей и подростков с СД1 может объяснять не полную взаимосвязь между уровнем гликемического контроля определяемого по уровню HbA1c и развитием микро– и макрососудистых осложнений СД1, в частности тот факт, что даже при целевых уровнях HbA1c у пациентов с СД1 риск сердечно–сосудистой смертности выше примерно в 3 раза [11]. С одной стороны, это может указывать на вклад гипогликемии и/или ВГ в развитие диабетических осложнений в результате активации оксидативного стресса, эндотелиальной дисфункции и др. С другой стороны, быть результатом автономной дисфункции на фоне высокой ВГ сопровождающейся частыми и повторными эпизодами гипогликемии. Влияние ВГ и гипогликемии на развитие и, очевидно, прогрессирование хронических осложнений СД подчеркивает клиническое значение и необходимость контроля за данными показателями при определении терапевтической тактики у детей и подростков с СД1.

В нашем исследовании впервые показано, что у детей и подростков с СД1 эпизоды гипогликемии в ночное время приводят к учащению вентрикулярных и суправентрикулярных аритмий, удлинению интервала QTc, снижению показателей ВРС, снижению амплитуды ST сегмента и зубца Т. Полученные результаты указывают на весомый аритмогенный потенциал гипогликемии, который может реализовываться посредством изменения процессов желудочковой реполяризации и усиления симпатической активности, что приводит к ухудшению кровоснабжения миокарда и как следствие развитию электрической негомогенности в нем. Показанная нами связь КАН с нарушениями ритма указывает на роль КАН в развитии внезапной ночной смерти у молодых пациентов с СД1 и может быть обусловлена нарушением процессов желудочковой реполяризации, учащением эпизодов гипогликемии и вегетативным дисбалансом с относительным доминированием симпатического отдела в результате автономной дисфункции.

Нами продемонстрировано, что регулярные физические нагрузки с частотой не реже двух раз в неделю и общей продолжительностью не менее 180 минут способствуют более высоким показателям физической работоспособности, автономной функции и меньшему риску КАН. Это указывает на возможность профилактики КАН путем разработки, внедрения и рекомендации программ регулярных физических нагрузок для детей и подростков с СД1. Тот факт, что пациенты с уже сформированной КАН не имеют значимого улучшения автономной функции на фоне регулярных физических нагрузок, указывает на необходимость как можно более ранней профилактики развития КА, в том числе путем интенсификации инсулинотерапии и самоконтроля. необходимость рекомендации детям и подросткам с СД1 регулярных физических нагрузок до формирования или на ранней стадии осложнений, в т.ч. КАН.

В нашем исследовании показано, что гипогликемия, в т.ч. ночная, является достаточно распространенным событием у детей и подростков с СД1, при этом многие эпизоды не выявляются при проведении традиционного самоконтроля и могут быть зафиксированы только при проведении НМГ. Использование НМГ в реальном времени и ППИИ связано с меньшей частотой, продолжительностью эпизодов гипогликемии, меньшей ВГ и меньшем временем гипогликемии по сравнению с традиционным самоконтролем и инсулинотерапией путем МИИ. Это может быть особенно актуально у детей и подростков с СД1 в связи негативными последствиями и высокой частотой гипогликемии в этой популяции, а также способствовать профилактике развития и прогрессирования хронических осложнений СД в общем и КАН в частности.

Кроме того, использование ППИИ при длительном наблюдении, способствует улучшению двух и стабилизации остальных показателей автономной функции на фоне улучшения гликемического контроля по сравнению с МИИ, где отмечается снижение большинства показателей тестирования на КАН. Данное обстоятельство указывает на возможности интенсификации инсулинотерапии

путем инициации ППНН для снижения риска развития и прогрессирования автономных нарушений у детей и подростков с СД1.

Полученные в данной работе результаты в целом подчеркивают необходимость ранней, начиная с детского возраста, диагностики КАН с использованием чувствительных и эффективных методик, а также оптимизации гликемического контроля путем интенсификации инсулинотерапии и мониторингирования гликемии у детей и подростков с СД1 с целью снижения риска развития и прогрессирования КАН, тем самым способствуя снижению сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности во взрослом возрасте.

ВЫВОДЫ

1. У детей и подростков с СД1 распространенность кардиоваскулярной автономной нейропатии, диагностированной на основании комплексной оценки показателей вариабельности ритма сердца, длительности желудочковой реполяризации и кардиоваскулярного тестирования, составляет 26%.
2. Степень снижения автономной функции зависит от длительности заболевания, уровня HbA1c и стадии пубертата, вместе с тем кардиоваскулярная автономная нейропатия может быть диагностирована уже при длительности СД1 < 5 лет с частотой 20%, HbA1c < 7,5% с частотой 16,7% и до начала пубертата с частотой 23,1%.
3. Риски кардиоваскулярной автономной нейропатии возрастают на 60% с увеличением уровня HbA1c на 1%, на 20% с увеличением длительности СД1 на 1 год, в 2,5 раза при наличии диабетической полинейропатии, в 4,7 раз у лиц женского пола, в 12,4 раз при наличии диабетической ретинопатии и микроальбуминурии. Использование помповой инсулинотерапии связано с более чем двукратным снижением риска КАН.
4. Кардиоваскулярная автономная нейропатия ассоциирована с факторами сердечно-сосудистого риска: повышением артериального давления, повышением ригидности магистральных артерий, дислипидемией. Риск кардиоваскулярной автономной нейропатии увеличивается в 3,5, 5,5 и 7,3 раз с ростом САД, ДАД и СрАД на каждые 10 мм.рт.ст., в 12 раз при наличии артериальной гипертензии по систолическому типу и в 1,8 раз с ростом общего холестерина на 1 ммоль/л.
5. У пациентов с кардиоваскулярной автономной нейропатией на фоне проведения физических нагрузок регистрируются более высокие показатели ЧСС, более низкие показатели вариабельности ритма сердца и меньшая амплитуда сегмента ST по сравнению с пациентами без данной патологии. У

пациентов с кардиоваскулярной автономной нейропатией в 32% случаев отмечается недостаточное восстановление ЧСС и в 46% случаев бессимптомная депрессия сегмента.

6. Наличие кардиоваскулярной автономной нейропатии ассоциировано с повышением показателей вариабельности гликемии (SD на 22%, MAGE на 16%) и более чем двукратным увеличением частоты и продолжительности эпизодов гипогликемии регистрируемых при длительном мониторинге глюкозы.
7. Эпизоды гипогликемии в ночное время повышают частоту вентрикулярных и суправентрикулярных аритмий в 2,4 и 3 раза, соответственно, а также приводят к удлинению интервала QT, снижению показателей вариабельности ритма сердца, снижению сегмента ST и амплитуды зубца T. Наличие кардиоваскулярной автономной нейропатии в 3 раза повышает риск развития нарушений ритма сердца.
8. По сравнению с инсулинотерапией путем множественных инъекций и традиционным самоконтролем глюкозы, использование помповой инсулинотерапии и/или непрерывного мониторинга глюкозы сопровождается снижением за сутки частоты эпизодов гипогликемии в 2-3 раза, продолжительности эпизода гипогликемии на 34%, вариабельности гликемии по показателю SD на 9-12% и MAGE на 10-16%.
9. Инициация помповой инсулинотерапии приводит к снижению уровня HbA1c на 0,7% (0,9% по сравнению с инсулинотерапией путем множественных инъекций), что сопровождается улучшением ряда показателей автономной функции и снижением риска кардиоваскулярной автономной нейропатии.
10. Регулярные физические нагрузки ассоциированы с более высокими показателями физической работоспособности, автономной регуляции сердечной деятельности, и более чем двукратным снижением риска кардиоваскулярной автономной нейропатии.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Диагностику кардиоваскулярной автономной нейропатии у детей и подростков с СД1 следует проводить при наличии нескольких факторов риска (микрососудистые осложнения, лица женского пола, артериальная гипертензия, дислипидемия, $HbA1c > 9\%$) независимо от длительности заболевания, уровня $HbA1c$ и возраста.
2. В случае выявления кардиоваскулярной автономной нейропатии у детей и подростков с СД1, необходима обязательная оценка и дальнейший контроль факторов сердечно-сосудистого риска: артериальное давление, вариабельность ритма сердца, длительность интервала QT, липидный профиль.
3. До планирования спортивных программ у детей и подростков с СД1 целесообразно исследование автономной функции и в случае диагностики кардиоваскулярной автономной нейропатии необходима разработка индивидуальных программ тренировок и рекомендаций по проведению физических нагрузок.
4. Рекомендации по ведению СД1 у детей в возрасте старше 10 лет должны включать в себя регулярные физические нагрузки не реже двух раз в неделю и общей продолжительностью не менее 180 минут.
5. Показатели вариабельности гликемии и гипогликемии (частота и продолжительность) должны регулярно контролироваться с помощью средств непрерывного мониторинга глюкозы и рассматриваться как одни из целей лечения детей и подростков с СД1.
6. Рекомендуется использование помповой инсулинотерапии и непрерывного мониторинга глюкозы для повышения эффективности гликемического контроля и снижения риска развития и прогрессирования кардиоваскулярной автономной нейропатии.
7. У пациентов с диагностированной кардиоваскулярной автономной нейропатией, помимо необходимости соблюдения более строгого

гликемического контроля, следует также рассмотреть вопрос об инициации помповой инсулинотерапии.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АГ – артериальная гипертензия

АД – артериальное давление

БРЧ – барорефлекторная чувствительность

ВГ – вариабельность гликемии

ВРС – вариабельность ритма сердца

ВЧ – высокие частоты

ГК – глюкоза крови

ДАД – диастолическое артериальное давление

ДАН – диабетическая автономная нейропатия

ДИ – доверительны интервал

ИА – индекс аугментации

ИБС – ишемическая болезнь сердца

ИМТ – индекс массы тела

КАН – кардиоваскулярная форма автономной нейропатии

ЛПВП – липопротеины высокой плотности

ЛПНП – липопротеины низкой плотности

МАУ – микроальбуминурия

МИИ – множественных инъекций инсулина

МПК – максимальное потребление кислорода

Н/З – статистически не значимые различия

НАРСГ – нарушение автономной регуляции, связанное с гипогликемией

НМГ – непрерывное мониторирование глюкозы

НЧ – низкие частоты

ОНЧ – очень низкие частоты

ОХС – общий холестерин

ОШ – отношение шансов

ППИИ – продолжительная подкожная инфузия инсулина

САД – систолическое артериальное давление

СВВР – средневзвешенная вариация ритмограммы

СД – сахарный диабет

СД1 – сахарный диабет 1 типа

СД2 – сахарный диабет 2 типа

СКФ – скорость клубочковой фильтрации

СМАД – суточное мониторирование артериального давления

СМГК – самоконтроль глюкозы крови

СПВ – скорость пульсовой волны

СрАД – среднее артериальное давление

ССЗ – сердечно–сосудистые заболевания

ТГ – триглицериды

ТХПН – терминальная стадия хронической почечной недостаточности

ФН – физическая нагрузка

ЧСС – частота сердечных сокращений

MAGE – mean amplitude of glycemic excursions (средняя амплитуда гликемических экскурсий)

p – достигнутый уровень статистической значимости

PWC170 - Physical Working Capacity

rMSSD — среднеквадратичное отклонение различий между интервалами сцепления соседних интервалов R–R

SDANN — стандартное отклонение усредненных нормальных синусовых интервалов R–R всех 5–минутных периодов за все время наблюдения

SDNN — стандартное отклонение всех нормальных синусовых интервалов R–R

SDNNi— среднее значение всех стандартных отклонений всех нормальных интервалов R–R для всех 5–минутных сегментов записи за все время наблюдения

SDS – standart deviation score (индекс стандартного отклонения)

SD – standart deviation (стандартное отклонение)

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas, 6th edn. / International Diabetes Federation. – Brussels, Belgium: International Diabetes Federation, 2013.*
2. Incidence trends for childhood type 1 diabetes in Europe during 1989–2003 and predicted new cases 2005–20: a multicentre prospective registration study / C.C. Patterson [et al.] // *The Lancet*. – 2009. – Vol. 373. – № 9680. – P. 2027-2033.
3. Autonomic neuropathy in young people with type 1 diabetes: a systematic review: Autonomic Neuropathy in Type 1 Diabetes / M. Tang [et al.] // *Pediatric Diabetes*. – 2013. – Т. 14. – № 4. – P. 239-248.
4. Type 1 Diabetes Mellitus and Cardiovascular Disease: A Scientific Statement From the American Heart Association and American Diabetes Association / S.D. de Ferranti [et al.] // *Circulation*. – 2014. – Vol. 130. – № 13. – P. 1110-1130.
5. Дедов, И.И. Эпидемиология сахарного диабета в Российской Федерации: клинико-статистический анализ по данным Федерального регистра сахарного диабета / И.И. Дедов, М.В. Шестакова, О.К. Викулова. – 2017. – Т. 1. – № 20. – С. 13-41.
6. *Росстат. Демографический ежегодник России. 2017: Статистический сборник / Росстат. – Москва, 2017. – 263 с.*
7. Poor glycemic control predicts coronary heart disease events in patients with type 1 diabetes without nephropathy / S. Lehto [et al.] // *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. – 1999. – Т. 19. – № 4. – P. 1014-1019.
8. Cause-specific mortality trends in a large population-based cohort with long-standing childhood-onset type 1 diabetes / A.M. Secrest [et al.] // *Diabetes*. – 2010. – Т. 59. – № 12. – P. 3216-3222.
9. Cardiovascular disease, mortality, and retinal microvascular characteristics in type 1 diabetes: Wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy / B.E.K. Klein [et al.] // *Archives of Internal Medicine*. – 2004. – Т. 164. – № 17. – P. 1917-1924.

10. Autonomic Cardiac Regulation During Spontaneous Nocturnal Hypoglycemia in Patients With Type 1 Diabetes / M.L. Koivikko [et al.] // *Diabetes Care*. – 2012. – Т. 35. – № 7. – P. 1585-1590.
11. Glycemic control and excess mortality in type 1 diabetes / M. Lind [et al.] // *The New England Journal of Medicine*. – 2014. – Т. 371. – № 21. – P. 1972-1982.
12. Is nondiabetic hyperglycemia a risk factor for cardiovascular disease? A meta-analysis of prospective studies / E.B. Levitan [et al.] // *Archives of Internal Medicine*. – 2004. – Т. 164. – № 19. – P. 2147-2155.
13. Variation of fasting plasma glucose: a predictor of mortality in patients with type 2 diabetes / C.-C. Lin [et al.] // *The American Journal of Medicine*. – 2012. – Т. 125. – № 4. – P. 416.e9-18.
14. Impact of Glycemic and Blood Pressure Variability on Surrogate Measures of Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetic Patients / A. Di Flaviani [et al.] // *Diabetes Care*. – 2011. – Vol. 34. – № 7. – P. 1605-1609.
15. *Hirsch, I.B.* Beyond Hemoglobin A1c—Need for Additional Markers of Risk for Diabetic Microvascular Complications / I.B. Hirsch // *JAMA*. – 2010. – Т. 303. – № 22. – P. 2291.
16. *Tu, E.* Sudden death in type 1 diabetes: the mystery of the «dead in bed» syndrome / E. Tu, S.M. Twigg, C. Semsarian // *International Journal of Cardiology*. – 2010. – Т. 138. – № 1. – P. 91-93.
17. *Лантев, Д.Н.* Аритмогенный эффект гипогликемии / Д.Н. Лаптев, И.А. Шмушкович // *Сахарный диабет*. – 2012. – № 1. – С. 25-30.
18. *Tattersall, R.B.* Unexplained deaths of type 1 diabetic patients / R.B. Tattersall, G.V. Gill // *Diabetic Medicine: A Journal of the British Diabetic Association*. – 1991. – Т. 8. – № 1. – P. 49-58.
19. *Dahlquist, G.* Mortality in childhood-onset type 1 diabetes: a population-based study / G. Dahlquist, B. Källén // *Diabetes Care*. – 2005. – Т. 28. – № 10. – P. 2384-2387.

20. Causes of death in young Australians with type 1 diabetes: a review of coronial postmortem examinations / E. Tu [et al.] // *The Medical Journal of Australia*. – 2008. – Т. 188. – № 12. – P. 699-702.
21. Исследование интервала QT у детей и подростков, больных сахарным диабетом тип 1, при холтеровском мониторировании ЭКГ / Г.В. Рябыкина [и др.] // *Сахарный диабет*. – 2007. – Т. 35. – № 2. – С. 19-23.
22. *Рябыкина, Г.В.* Изменение длительности интервала QT у детей и подростков, больных сахарным диабетом 1-го типа / Г.В. Рябыкина, Д.Н. Лаптев, А.А. Сеид-Гусейнов // *Кардиология*. – 2007. – № 12. – С. 35-38.
23. Анализ динамики интервала QT у здоровых детей и подростков при холтеровском мониторировании ЭКГ / Д.Н. Лаптев [и др.] // *Функциональная диагностика*. – 2006. – № 3. – С. 26-32.
24. Cardiac arrhythmia and nocturnal hypoglycaemia in type 1 diabetes--the «dead in bed» syndrome revisited / G.V. Gill [et al.] // *Diabetologia*. – 2009. – Т. 52. – № 1. – P. 42-45.
25. *Yoon, J.M.* Dyslipidemia in Children and Adolescents: When and How to Diagnose and Treat? / J.M. Yoon // *Pediatric Gastroenterology, Hepatology & Nutrition*. – 2014. – Vol. 17. – № 2. – P. 85.
26. Serum lipids and glucose control: the SEARCH for Diabetes in Youth study / D.B. Petitti [et al.] // *Archives of Pediatrics & Adolescent Medicine*. – 2007. – Т. 161. – № 2. – P. 159-165.
27. The identification of gene expression profiles associated with progression of human diabetic neuropathy / J. Hur [et al.] // *Brain: A Journal of Neurology*. – 2011. – Т. 134. – № Pt 11. – P. 3222-3235.
28. Autonomic neuropathy in Type 2 diabetic patients is associated with hyperinsulinaemia and hypertriglyceridaemia / A. Gottsäter [et al.] // *Diabetic Medicine: A Journal of the British Diabetic Association*. – 1999. – Т. 16. – № 1. – P. 49-54.
29. Coronary artery calcification is associated with insulin resistance index in patients with type 1 diabetes / T.C. Rodrigues [et al.] // *Brazilian Journal of Medical and*

Biological Research = Revista Brasileira De Pesquisas Medicas E Biologicas. – 2010. – T. 43. – № 11. – P. 1084-1087.

30. Does the relation of blood pressure to coronary heart disease risk change with aging? The Framingham Heart Study / S.S. Franklin [et al.] // Circulation. – 2001. – T. 103. – № 9. – P. 1245-1249.

31. Carotid-femoral pulse wave velocity / B.L. Nielsen [et al.] // Journal of the American Geriatrics Society. – 1968. – T. 16. – № 6. – P. 658-665.

32. The long-term prognostic significance of repeated blood pressure measurements in the elderly: SPAA (Studio sulla Pressione Arteriosa nell'Anziano) 10-year follow-up / C. Alli [et al.] // Archives of Internal Medicine. – 1999. – T. 159. – № 11. – P. 1205-1212.

33. *Antikainen, R.* Systolic blood pressure, isolated systolic hypertension and risk of coronary heart disease, strokes, cardiovascular disease and all-cause mortality in the middle-aged population / R. Antikainen, P. Jousilahti, J. Tuomilehto // Journal of Hypertension. – 1998. – T. 16. – № 5. – P. 577-583.

34. Aortic pulse wave velocity as a marker of cardiovascular risk in hypertensive patients / J. Blacher [et al.] // Hypertension. – 1999. – T. 33. – № 5. – P. 1111-1117.

35. Cardiac Autonomic Function Correlates with Arterial Stiffness in the Early Stage of Type 1 Diabetes / S. Liatis [et al.] // Experimental Diabetes Research. – 2011. – T. 2011.

36. Association Between Impaired Cardiovascular Autonomic Function and Hypoglycemia in Patients With Type 1 Diabetes / M. Jaiswal [et al.] // Diabetes Care. – 2014.

37. The association among autonomic nervous system function, incident diabetes, and intervention arm in the Diabetes Prevention Program / M.R. Carnethon [et al.] // Diabetes Care. – 2006. – T. 29. – № 4. – P. 914-919.

38. *Vinik, A.I.* Recognizing and treating diabetic autonomic neuropathy / A.I. Vinik, T. Erbas // Cleveland Clinic journal of medicine. – 2001. – T. 68. – № 11. – P. 928-930, 932, 934-944.

39. Report and recommendations of the San Antonio conference on diabetic neuropathy. Consensus statement // *Diabetes*. – 1988. – Т. 37. – № 7. – P. 1000-1004.
40. Autonomic neural dysfunction in recently diagnosed diabetic subjects / M.A. Pfeifer [et al.] // *Diabetes care*. – 1984. – Т. 7. – № 5. – P. 447-453.
41. The epidemiology of diabetic neuropathy. Diabetic Cardiovascular Autonomic Neuropathy Multicenter Study Group / D. Ziegler [et al.] // *Journal of Diabetes and Its Complications*. – 1992. – Т. 6. – № 1. – P. 49-57.
42. *Kennedy, W.R.* Neuropathy profile of diabetic patients in a pancreas transplantation program / W.R. Kennedy, X. Navarro, D.E. Sutherland // *Neurology*. – 1995. – Т. 45. – № 4. – P. 773-780.
43. *Шайдуллина, М.Р.* Факторы риска развития диабетической автономной кардиоваскулярной нейропатии у детей и подростков, страдающих сахарным диабетом 1 типа / М.Р. Шайдуллина, Ф.В. Валеева, Э.З. Якупов // *Сахарный диабет*. – 2013. – Т. 16. – № 3. – С. 84-89.
44. *Демяненко, А.Н.* Кардиальная автономная нейропатия как фактор риска гипогликемии у детей с сахарным диабетом 1 типа / А.Н. Демяненко // *Вестник Смоленской государственной медицинской академии*. – 2014. – Т. 13. – № 1. – С. 44-46.
45. Синдром вегетативной дисфункции и диабетическая кардиальная автономная нейропатия при сахарном диабете 1-го типа у детей. Метод коррекции / В.Ю. Манукян [и др.] // *Журнал неврологии и психиатрии*. – 2011. – Т. 111. – № 1. – С. 33-37.
46. *Болотова, Н.В.* Частота диабетической кардиальной автономной нейропатии у детей и оптимизация её диагностики / Н.В. Болотова, А.П. Аверьянов, О.И. Чапова // *Сахарный диабет*. – 2004. – № 3. – С. 29-30.
47. *Костяков, С.Е.* Особенности кислого гастроэзофагеального рефлюкса у подростков с кардиоваскулярной формой автономной нейропатии / С.Е. Костяков, И.Л. Алимова // *Сахарный диабет*. – 2014. – № 4. – С. 93-98.

48. Autonomic neuropathy in diabetic children / A. Verrotti [et al.] // Journal of Paediatrics and Child Health. – 1995. – T. 31. – № 6. – P. 545-548.
49. *Fernyhough, P.* Mitochondrial stress and the pathogenesis of diabetic neuropathy / P. Fernyhough, S.K. Roy Chowdhury, R.E. Schmidt // Expert Review of Endocrinology & Metabolism. – 2010. – T. 5. – № 1. – C. 39-49.
50. Diabetic neuropathy and nerve regeneration / H. Yasuda [et al.] // Progress in Neurobiology. – 2003. – T. 69. – № 4. – P. 229-285.
51. *Papanas, N.* Neuropathy in prediabetes: does the clock start ticking early? / N. Papanas, A.I. Vinik, D. Ziegler // Nature Reviews. Endocrinology. – 2011. – T. 7. – № 11. – P. 682-690.
52. Development of selective axonopathy in adult sensory neurons isolated from diabetic rats: role of glucose-induced oxidative stress / E. Zhrebetskaya [et al.] // Diabetes. – 2009. – T. 58. – № 6. – P. 1356-1364.
53. *Zochodne, D.W.* Diabetic polyneuropathy: an update / D.W. Zochodne // Current Opinion in Neurology. – 2008. – T. 21. – № 5. – P. 527-533.
54. Autonomic nerve antibodies and autonomic nerve function in type 1 and type 2 diabetic patients / G. Sundkvist [et al.] // Journal of Internal Medicine. – 1991. – T. 229. – № 6. – P. 505-510.
55. Influence of leptin on arterial distensibility: a novel link between obesity and cardiovascular disease? / A. Singhal [et al.] // Circulation. – 2002. – T. 106. – № 15. – P. 1919-1924.
56. *Toth, C.* Remote neurotrophic support of epidermal nerve fibres in experimental diabetes / C. Toth, V. Brussee, D.W. Zochodne // Diabetologia. – 2006. – T. 49. – № 5. – P. 1081-1088.
57. Intranasal insulin prevents cognitive decline, cerebral atrophy and white matter changes in murine type I diabetic encephalopathy / G.J. Francis [et al.] // Brain: A Journal of Neurology. – 2008. – T. 131. – № Pt 12. – P. 3311-3334.

58. Insulin receptor in rat peripheral nerve: its localization and alternatively spliced isoforms / K. Sugimoto [et al.] // *Diabetes/Metabolism Research and Reviews*. – 2000. – T. 16. – № 5. – P. 354-363.
59. *Brussee, V.* Direct insulin signaling of neurons reverses diabetic neuropathy / V. Brussee, F.A. Cunningham, D.W. Zochodne // *Diabetes*. – 2004. – T. 53. – № 7. – P. 1824-1830.
60. Amelioration of sensory nerve dysfunction by C-Peptide in patients with type 1 diabetes / K. Ekberg [et al.] // *Diabetes*. – 2003. – T. 52. – № 2. – P. 536-541.
61. *Sugimoto, K.* Role of advanced glycation end products in diabetic neuropathy / K. Sugimoto, M. Yasujima, S. Yagihashi // *Current Pharmaceutical Design*. – 2008. – T. 14. – № 10. – P. 953-961.
62. Receptor for advanced glycation end products (RAGEs) and experimental diabetic neuropathy / C. Toth [et al.] // *Diabetes*. – 2008. – T. 57. – № 4. – P. 1002-1017.
63. Role of poly(ADP-ribose) polymerase activation in diabetic neuropathy / I.G. Obrosova [et al.] // *Diabetes*. – 2004. – T. 53. – № 3. – P. 711-720.
64. Effect of glycemic exposure on the risk of microvascular complications in the diabetes control and complications trial--revisited / J.M. Lachin [et al.] // *Diabetes*. – 2008. – T. 57. – № 4. – P. 995-1001.
65. Can glycaemic variability, as calculated from blood glucose self-monitoring, predict the development of complications in type 1 diabetes over a decade? / J. Bragd [et al.] // *Diabetes & Metabolism*. – 2008. – T. 34. – № 6 Pt 1. – P. 612-616.
66. Severe hypoglycemia and risks of vascular events and death / S. Zoungas [et al.] // *The New England Journal of Medicine*. – 2010. – T. 363. – № 15. – P. 1410-1418.
67. Association between severe hypoglycemia, adverse macrovascular events, and inflammation in the Edinburgh Type 2 Diabetes Study / R. Bedenis [et al.] // *Diabetes Care*. – 2014. – T. 37. – № 12. – P. 3301-3308.
68. Severe hypoglycemia and mortality after cardiovascular events for type 1 diabetic patients in Sweden / T.W.C. Lung [et al.] // *Diabetes Care*. – 2014. – T. 37. – № 11. – P. 2974-2981.

69. *Ceriello, A.* «Glycaemic variability»: a new therapeutic challenge in diabetes and the critical care setting / A. Ceriello, M.A. Ihnat // *Diabetic Medicine: A Journal of the British Diabetic Association.* – 2010. – T. 27. – № 8. – P. 862-867.
70. *Karavanaki, K.* Coexistence of impaired indices of autonomic neuropathy and diabetic nephropathy in a cohort of children with type 1 diabetes mellitus / K. Karavanaki, J.D. Baum // *Journal of pediatric endocrinology & metabolism: JPEM.* – 2003. – T. 16. – № 1. – P. 79-90.
71. Cardiac autonomic dysfunction in diabetic children / M.M. Massin [et al.] // *Diabetes Care.* – 1999. – T. 22. – № 11. – P. 1845-1850.
72. Impaired short-term blood pressure regulation and autonomic dysbalance in children with type 1 diabetes mellitus / R. Dalla Pozza [et al.] // *Diabetologia.* – 2007. – T. 50. – № 12. – P. 2417-2423.
73. Cardiovascular autonomic neuropathy in adolescents and young adults with type 1 and type 2 diabetes: The SEARCH for Diabetes in Youth Cohort Study / M. Jaiswal [et al.] // *Pediatric Diabetes.* – 2018.
74. The prospective assessment of autonomic nerve function by pupillometry in adolescents with type 1 diabetes mellitus / M.M. Pena [et al.] // *Diabetic Medicine: A Journal of the British Diabetic Association.* – 1995. – T. 12. – № 10. – P. 868-873.
75. Pupillary abnormalities in type I diabetes occurring during adolescence. Comparisons with cardiovascular reflexes / J. Schwingshandl [et al.] // *Diabetes Care.* – 1993. – T. 16. – № 4. – P. 630-633.
76. Prospective assessment of autonomic and peripheral nerve function in adolescents with diabetes / K.C. Donaghue [et al.] // *Diabetic Medicine: A Journal of the British Diabetic Association.* – 1996. – T. 13. – № 1. – P. 65-71.
77. The value of cardiovascular autonomic function tests: 10 years experience in diabetes / D.J. Ewing [et al.] // *Diabetes Care.* – 1985. – T. 8. – № 5. – P. 491-498.
78. *Kahn, R.* Proceedings of a consensus development conference on standardized measures in diabetic neuropathy. Autonomic nervous system testing / R. Kahn // *Diabetes Care.* – 1992. – T. 15. – № 8. – P. 1095-1103.

79. Quantitative evaluation of cardiac parasympathetic activity in normal and diabetic man / M.A. Pfeifer [et al.] // *Diabetes*. – 1982. – T. 31. – № 4 Pt 1. – P. 339-345.
80. *Vinik, A.I.* Diabetic cardiovascular autonomic neuropathy / A.I. Vinik, D. Ziegler // *Circulation*. – 2007. – T. 115. – № 3. – P. 387-397.
81. Immediate heart-rate response to standing: simple test for autonomic neuropathy in diabetes / D.J. Ewing [et al.] // *British Medical Journal*. – 1978. – T. 1. – № 6106. – P. 145-147.
82. Mechanisms of initial heart rate response to postural change / C. Borst [et al.] // *The American Journal of Physiology*. – 1982. – T. 243. – № 5. – P. H676-681.
83. *Sandroni, P.* Pharmacological dissection of components of the Valsalva maneuver in adrenergic failure / P. Sandroni, E.E. Benarroch, P.A. Low // *Journal of Applied Physiology* (Bethesda, Md.: 1985). – 1991. – T. 71. – № 4. – P. 1563-1567.
84. The natural progression of autonomic neuropathy and autonomic function tests in a cohort of people with IDDM / N.S. Levitt [et al.] // *Diabetes Care*. – 1996. – T. 19. – № 7. – P. 751-754.
85. The definition of orthostatic hypotension, pure autonomic failure, and multiple system atrophy // *Journal of the Autonomic Nervous System*. – 1996. – T. 58. – № 1-2. – P. 123-124.
86. *Vinik, A.I.* Diabetic autonomic neuropathy / A.I. Vinik, T. Erbas // *Handbook of Clinical Neurology*. – 2013. – T. 117. – P. 279-294.
87. Physical activity and autoimmune diseases: Get moving and manage the disease / K. Sharif [et al.] // *Autoimmunity Reviews*. – 2018. – Vol. 17. – № 1. – P. 53-72.
88. Heart rate variability and circadian variations in type 1 diabetes mellitus / F. Kardelen [et al.] // *Pediatric Diabetes*. – 2006. – T. 7. – № 1. – P. 45-50.
89. Improved survival with an implanted defibrillator in patients with coronary disease at high risk for ventricular arrhythmia. Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial Investigators / A.J. Moss [et al.] // *The New England Journal of Medicine*. – 1996. – T. 335. – № 26. – P. 1933-1940.

90. Quantitative overview of randomized trials of amiodarone to prevent sudden cardiac death / I. Sim [et al.] // *Circulation*. – 1997. – Т. 96. – № 9. – P. 2823-2829.
91. Arrhythmias in ischemic and nonischemic dilated cardiomyopathy: prediction of mortality by ambulatory electrocardiography / J. Holmes [et al.] // *The American Journal of Cardiology*. – 1985. – Т. 55. – № 1. – P. 146-151.
92. Relation of complex ventricular arrhythmias to presenting features and prognosis in dilated cardiomyopathy / F. Pelliccia [et al.] // *International Journal of Cardiology*. – 1990. – Т. 29. – № 1. – P. 47-54.
93. *Макаров, Л.М. Холтеровское мониторирование / Л.М. Макаров. – 3. – Москва: Медпрактика-М, 2008. – 456 с.*
94. ACC/AHA Guidelines for Ambulatory Electrocardiography. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Revise the Guidelines for Ambulatory Electrocardiography). Developed in collaboration with the North American Society for Pacing and Electrophysiology / M.H. Crawford [et al.] // *Journal of the American College of Cardiology*. – 1999. – Т. 34. – № 3. – P. 912-948.
95. *Рябыкина, Г.В. Мониторирование ЭКГ с анализом вариабельности ритма сердца / Г.В. Рябыкина, А.В. Соболев. – Москва: Медпрактика-М, 2005. – 224 с.*
96. Spectral analysis of heart rate in diabetic autonomic neuropathy. A comparison with standard tests of autonomic function / R. Freeman [et al.] // *Archives of Neurology*. – 1991. – Т. 48. – № 2. – P. 185-190.
97. Autonomic function testing in children and adolescents with diabetes mellitus / A. Boysen [et al.] // *Pediatric Diabetes*. – 2007. – Т. 8. – № 5. – P. 261-264.
98. *Pop-Busui, R. What Do We Know and We Do Not Know About Cardiovascular Autonomic Neuropathy in Diabetes / R. Pop-Busui // Journal of cardiovascular translational research. – 2012. – Vol. 5. – № 4. – P. 463-478.*
99. *Low, P.A. Prevalence of orthostatic hypotension / P.A. Low // Clinical Autonomic Research: Official Journal of the Clinical Autonomic Research Society. – 2008. – Т. 18 Suppl 1. – P. 8-13.*

100. *American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes--2014 / American Diabetes Association // Diabetes Care. – 2014. – Vol. 37. – № Supplement_1. – P. S14-S80.*
101. Diabetic autonomic neuropathy / A.I. Vinik [et al.] // *Diabetes care.* – 2003. – T. 26. – № 5. – P. 1553-1579.
102. Increased intraoperative cardiovascular morbidity in diabetics with autonomic neuropathy / L.G. Burgos [et al.] // *Anesthesiology.* – 1989. – T. 70. – № 4. – P. 591-597.
103. Patients with diabetic neuropathy are at risk of a greater intraoperative reduction in core temperature / A. Kitamura [et al.] // *Anesthesiology.* – 2000. – T. 92. – № 5. – P. 1311-1318.
104. Exertional myocardial ischemia in diabetes: a quantitative analysis of anginal perceptual threshold and the influence of autonomic function / G. Ambepityia [et al.] // *Journal of the American College of Cardiology.* – 1990. – T. 15. – № 1. – P. 72-77.
105. *Stewart, J.M.* Clinical and physiological effects of an acute alpha-1 adrenergic agonist and a beta-1 adrenergic antagonist in chronic orthostatic intolerance / J.M. Stewart, J. Munoz, A. Weldon // *Circulation.* – 2002. – T. 106. – № 23. – P. 2946-2954.
106. *Stewart, J.M.* Local vascular responses affecting blood flow in postural tachycardia syndrome / J.M. Stewart, M.S. Medow, L.D. Montgomery // *American Journal of Physiology. Heart and Circulatory Physiology.* – 2003. – T. 285. – № 6. – P. H2749-2756.
107. *Stewart, J.M.* Regional blood volume and peripheral blood flow in postural tachycardia syndrome / J.M. Stewart, L.D. Montgomery // *American Journal of Physiology. Heart and Circulatory Physiology.* – 2004. – T. 287. – № 3. – P. H1319-1327.
108. Renin-aldosterone paradox and perturbed blood volume regulation underlying postural tachycardia syndrome / S.R. Raj [et al.] // *Circulation.* – 2005. – T. 111. – № 13. – P. 1574-1582.
109. Baroreflex control of muscle sympathetic nerve activity in postural orthostatic tachycardia syndrome / N. Muenter Swift [et al.] // *American Journal of Physiology. Heart and Circulatory Physiology.* – 2005. – T. 289. – № 3. – P. H1226-1233.

110. *Stewart, J.M.* Increased plasma angiotensin II in postural tachycardia syndrome (POTS) is related to reduced blood flow and blood volume / J.M. Stewart, J.L. Glover, M.S. Medow // *Clinical Science* (London, England: 1979). – 2006. – Т. 110. – № 2. – P. 255-263.
111. Cardiovascular autonomic neuropathy in diabetes: clinical impact, assessment, diagnosis, and management: Diabetic Cardiovascular Autonomic Neuropathy in Clinical Practice / V. Spallone [et al.] // *Diabetes/Metabolism Research and Reviews*. – 2011. – Т. 27. – № 7. – P. 639-653.
112. *Всемирная организация здравоохранения.* 10 ведущих причин смерти в мире / Всемирная организация здравоохранения. – 2017.
113. *Soedamah-Muthu, S.S.* High Risk of Cardiovascular Disease in Patients With Type 1 Diabetes in the U.K.: A cohort study using the General Practice Research Database / S.S. Soedamah-Muthu // *Diabetes Care*. – 2006. – Vol. 29. – № 4. – P. 798-804.
114. Estimated Life Expectancy in a Scottish Cohort With Type 1 Diabetes, 2008-2010 / S.J. Livingstone [et al.] // *JAMA*. – 2015. – Vol. 313. – № 1. – P. 37.
115. Life expectancy of type 1 diabetic patients during 1997–2010: a national Australian registry-based cohort study / L. Huo [et al.] // *Diabetologia*. – 2016. – Vol. 59. – № 6. – P. 1177-1185.
116. Recent trends in life expectancy for people with type 1 diabetes in Sweden / D. Petrie [et al.] // *Diabetologia*. – 2016. – Vol. 59. – № 6. – P. 1167-1176.
117. *Conway, B.* Is glycaemia or insulin dose the stronger risk factor for coronary artery disease in type 1 diabetes? / B. Conway, T. Costacou, T. Orchard // *Diabetes & Vascular Disease Research*. – 2009. – Т. 6. – № 4. – P. 223-230.
118. *Moss, S.E.* The 14-year incidence of lower-extremity amputations in a diabetic population. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy / S.E. Moss, R. Klein, B.E. Klein // *Diabetes Care*. – 1999. – Т. 22. – № 6. – P. 951-959.
119. Early signs of atherosclerosis in diabetic children on intensive insulin treatment: a population-based study / H.D. Margeirsdottir [et al.] // *Diabetes Care*. – 2010. – Т. 33. – № 9. – P. 2043-2048.

120. Inflammation in atherosclerosis: from pathophysiology to practice / P. Libby [et al.] // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2009. – T. 54. – № 23. – P. 2129-2138.
121. Endothelial dysfunction and increased arterial intima-media thickness in children with type 1 diabetes / M.J. Järvisalo [et al.] // *Circulation*. – 2004. – T. 109. – № 14. – P. 1750-1755.
122. A family history of NIDDM is associated with decreased aortic distensibility in normal healthy young adult subjects / K.D. Hopkins [et al.] // *Diabetes Care*. – 1996. – Vol. 19. – № 5. – P. 501-503.
123. Impact of multiple cardiovascular risk factors on brachial artery distensibility in young adults: the Bogalusa Heart Study / E.M. Urbina [et al.] // *American Journal of Hypertension*. – 2005. – T. 18. – № 6. – P. 767-771.
124. Aortic and large artery compliance in end-stage renal failure / G.M. London [et al.] // *Kidney International*. – 1990. – T. 37. – № 1. – P. 137-142.
125. Effects of age and aerobic capacity on arterial stiffness in healthy adults / P.V. Vaitkevicius [et al.] // *Circulation*. – 1993. – T. 88. – № 4 Pt 1. – P. 1456-1462.
126. Effects of aging on changing arterial compliance and left ventricular load in a northern Chinese urban community / A.P. Avolio [et al.] // *Circulation*. – 1983. – T. 68. – № 1. – P. 50-58.
127. Arterial stiffness and the development of hypertension. The ARIC study / D. Liao [et al.] // *Hypertension*. – 1999. – T. 34. – № 2. – P. 201-206.
128. Aortic pulse-wave velocity and its relationship to mortality in diabetes and glucose intolerance: an integrated index of vascular function? / K. Cruickshank [et al.] // *Circulation*. – 2002. – T. 106. – № 16. – P. 2085-2090.
129. Brachial artery distensibility and relation to cardiovascular risk factors in healthy young adults (The Bogalusa Heart Study) / E.M. Urbina [et al.] // *The American Journal of Cardiology*. – 2002. – T. 89. – № 8. – P. 946-951.
130. Combined effects of hypertension and hypercholesterolemia on radial artery function / C. Giannattasio [et al.] // *Hypertension*. – 1997. – T. 29. – № 2. – P. 583-586.

131. Radial artery tonometry demonstrates arterial stiffness in children with type 1 diabetes / M.J. Haller [et al.] // *Diabetes Care*. – 2004. – T. 27. – № 12. – P. 2911-2917.
132. *Brooks, B.A.* Augmentation of central arterial pressure in Type 2 diabetes / B.A. Brooks, L.M. Molyneaux, D.K. Yue // *Diabetic Medicine: A Journal of the British Diabetic Association*. – 2001. – T. 18. – № 5. – P. 374-380.
133. Decreased arterial elasticity associated with cardiovascular disease risk factors in the young. Bogalusa Heart Study / W.A. Riley [et al.] // *Arteriosclerosis (Dallas, Tex.)*. – 1986. – T. 6. – № 4. – P. 378-386.
134. Cholesterol and arterial distensibility in the first decade of life: a population-based study / C.P. Leeson [et al.] // *Circulation*. – 2000. – T. 101. – № 13. – P. 1533-1538.
135. Arterial mechanical changes in children with familial hypercholesterolemia / Y. Aggoun [et al.] // *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. – 2000. – T. 20. – № 9. – P. 2070-2075.
136. Increased carotid intima-media thickness and stiffness in obese children / A. Iannuzzi [et al.] // *Diabetes Care*. – 2004. – T. 27. – № 10. – P. 2506-2508.
137. Arterial distensibility in adolescents: the influence of adiposity, the metabolic syndrome, and classic risk factors / P.H. Whincup [et al.] // *Circulation*. – 2005. – T. 112. – № 12. – P. 1789-1797.
138. Overweight and Hyperinsulinemia Provide Individual Contributions to Compromises in Brachial Artery Distensibility in Healthy Adolescents and Young Adults: Brachial Distensibility in Children / E.M. Urbina [et al.] // *Journal of the American Society of Hypertension: JASH*. – 2007. – T. 1. – № 3. – P. 200-207.
139. Carotid artery distensibility and cardiac function in adolescents with type 1 diabetes / A. Parikh [et al.] // *The Journal of Pediatrics*. – 2000. – T. 137. – № 4. – P. 465-469.
140. Silent coronary atheromatosis in type 1 diabetic patients and its relation to long-term glycemic control / J. Larsen [et al.] // *Diabetes*. – 2002. – T. 51. – № 8. – P. 2637-2641.
141. Insulin resistance-related factors, but not glycemia, predict coronary artery disease in type 1 diabetes: 10-year follow-up data from the Pittsburgh Epidemiology of Diabetes

Complications Study / T.J. Orchard [et al.] // *Diabetes Care*. – 2003. – T. 26. – № 5. – P. 1374-1379.

142. Glycemic control and cardiovascular disease in 7,454 patients with type 1 diabetes: an observational study from the Swedish National Diabetes Register (NDR) / K. Eeg-Olofsson [et al.] // *Diabetes Care*. – 2010. – T. 33. – № 7. – P. 1640-1646.

143. Intermittent high glucose enhances apoptosis in human umbilical vein endothelial cells in culture / A. Risso [et al.] // *American Journal of Physiology. Endocrinology and Metabolism*. – 2001. – T. 281. – № 5. – P. E924-930.

144. Reduction of oxidative stress and inflammation by blunting daily acute glucose fluctuations in patients with type 2 diabetes: role of dipeptidyl peptidase-IV inhibition / M.R. Rizzo [et al.] // *Diabetes Care*. – 2012. – T. 35. – № 10. – P. 2076-2082.

145. Decreased carotid atherosclerotic process by control of daily acute glucose fluctuations in diabetic patients treated by DPP-IV inhibitors / M. Barbieri [et al.] // *Atherosclerosis*. – 2013. – T. 227. – № 2. – P. 349-354.

146. Relationship of family history of type 2 diabetes, hypoglycemia, and autoantibodies to weight gain and lipids with intensive and conventional therapy in the Diabetes Control and Complications Trial / J.Q. Purnell [et al.] // *Diabetes*. – 2003. – T. 52. – № 10. – P. 2623-2629.

147. The association between a family history of type 2 diabetes and coronary artery disease in a type 1 diabetes population / J.R. Erbey [et al.] // *Diabetes Care*. – 1998. – T. 21. – № 4. – P. 610-614.

148. Insulin resistance, defective insulin-mediated fatty acid suppression, and coronary artery calcification in subjects with and without type 1 diabetes: The CACTI study / I.E. Schauer [et al.] // *Diabetes*. – 2011. – T. 60. – № 1. – P. 306-314.

149. In the absence of renal disease, 20 year mortality risk in type 1 diabetes is comparable to that of the general population: a report from the Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications Study / T.J. Orchard [et al.] // *Diabetologia*. – 2010. – T. 53. – № 11. – P. 2312-2319.

150. Insulin resistance in adolescents with type 1 diabetes and its relationship to cardiovascular function / K.J. Nadeau [et al.] // *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. – 2010. – T. 95. – № 2. – P. 513-521.
151. Haptoglobin genotype is a regulator of reverse cholesterol transport in diabetes in vitro and in vivo / R. Asleh [et al.] // *Circulation Research*. – 2006. – T. 99. – № 12. – P. 1419-1425.
152. Microalbuminuria and the risk for early progressive renal function decline in type 1 diabetes / B.A. Perkins [et al.] // *Journal of the American Society of Nephrology: JASN*. – 2007. – T. 18. – № 4. – P. 1353-1361.
153. *Borch-Johnsen, K.* Sudden death and human insulin: is there a link? / K. Borch-Johnsen, K. Helweg-Larsen // *Diabetic Medicine: A Journal of the British Diabetic Association*. – 1993. – T. 10. – № 3. – P. 255-259.
154. Association of estimated glomerular filtration rate and albuminuria with all-cause and cardiovascular mortality in general population cohorts: a collaborative meta-analysis / Chronic Kidney Disease Prognosis Consortium [et al.] // *Lancet (London, England)*. – 2010. – T. 375. – № 9731. – P. 2073-2081.
155. Longitudinal lipid screening and use of lipid-lowering medications in pediatric type 1 diabetes / D.M. Maahs [et al.] // *The Journal of Pediatrics*. – 2007. – T. 150. – № 2. – P. 146-150, 150.e1-2.
156. A study of endothelial function and circulating asymmetric dimethylarginine levels in people with Type 1 diabetes without macrovascular disease or microalbuminuria / L. Sibal [et al.] // *Cardiovascular Diabetology*. – 2009. – T. 8. – P. 27.
157. Insulin therapy, hyperglycemia, and hypertension in type 1 diabetes mellitus / I.H. de Boer [et al.] // *Archives of Internal Medicine*. – 2008. – T. 168. – № 17. – P. 1867-1873.
158. Insulin resistance and hypertension in patients with type 1 diabetes / J.J. Chillarón [et al.] // *Journal of Diabetes and Its Complications*. – 2011. – T. 25. – № 4. – P. 232-236.

159. Cardiovascular disease in insulin dependent diabetes mellitus: similar rates but different risk factors in the US compared with Europe / T.J. Orchard [et al.] // *International Journal of Epidemiology*. – 1998. – T. 27. – № 6. – P. 976-983.
160. Lipid profile and nutritional intake in children and adolescents with Type 1 diabetes improve after a structured dietician training to a Mediterranean-style diet / F. Cadario [et al.] // *Journal of Endocrinological Investigation*. – 2012. – T. 35. – № 2. – P. 160-168.
161. Spectrum and prevalence of atherogenic risk factors in 27,358 children, adolescents, and young adults with type 1 diabetes: cross-sectional data from the German diabetes documentation and quality management system (DPV) / K.O. Schwab [et al.] // *Diabetes Care*. – 2006. – T. 29. – № 2. – P. 218-225.
162. Characterization of 33 488 children and adolescents with type 1 diabetes based on the gender-specific increase of cardiovascular risk factors / K.O. Schwab [et al.] // *Pediatric Diabetes*. – 2010. – T. 11. – № 5. – P. 357-363.
163. Prevalence of increased arterial stiffness in children with type 1 diabetes mellitus differs by measurement site and sex: the SEARCH for Diabetes in Youth Study / E.M. Urbina [et al.] // *The Journal of Pediatrics*. – 2010. – T. 156. – № 5. – P. 731-737, 737.e1.
164. Predictive value of cardiac autonomic neuropathy in diabetic patients with or without silent myocardial ischemia / P. Valensi [et al.] // *Diabetes Care*. – 2001. – T. 24. – № 2. – P. 339-343.
165. *Ewing, D.J.* The natural history of diabetic autonomic neuropathy / D.J. Ewing, I.W. Campbell, B.F. Clarke // *The Quarterly Journal of Medicine*. – 1980. – T. 49. – № 193. – P. 95-108.
166. *O'Brien, I.A.* Heart rate variability in healthy subjects: effect of age and the derivation of normal ranges for tests of autonomic function / I.A. O'Brien, P. O'Hare, R.J. Corrall // *British Heart Journal*. – 1986. – T. 55. – № 4. – P. 348-354.
167. *O'Brien, I.A.* The influence of autonomic neuropathy on mortality in insulin-dependent diabetes / I.A. O'Brien, J.P. McFadden, R.J. Corrall // *The Quarterly Journal of Medicine*. – 1991. – T. 79. – № 290. – P. 495-502.

168. Mortality in diabetic patients with cardiovascular autonomic neuropathy / W. Rathmann [et al.] // *Diabetic Medicine: A Journal of the British Diabetic Association*. – 1993. – T. 10. – № 9. – P. 820-824.
169. Why does diabetic autonomic neuropathy predict IDDM mortality? An analysis from the Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications Study / T.J. Orchard [et al.] // *Diabetes Research and Clinical Practice*. – 1996. – T. 34 Suppl. – P. S165-171.
170. Impaired autonomic function is associated with increased mortality, especially in subjects with diabetes, hypertension, or a history of cardiovascular disease: the Hoorn Study / J. Gerritsen [et al.] // *Diabetes Care*. – 2001. – T. 24. – № 10. – P. 1793-1798.
171. *Wheeler, S.G.* Prospective study of autonomic neuropathy as a predictor of mortality in patients with diabetes / S.G. Wheeler, J.H. Ahroni, E.J. Boyko // *Diabetes Research and Clinical Practice*. – 2002. – T. 58. – № 2. – P. 131-138.
172. Cardiac autonomic neuropathy predicts cardiovascular morbidity and mortality in type 1 diabetic patients with diabetic nephropathy / A.S. Astrup [et al.] // *Diabetes Care*. – 2006. – T. 29. – № 2. – P. 334-339.
173. A combined abnormality in heart rate variation and QT corrected interval is a strong predictor of cardiovascular death in type 1 diabetes / J.A. Lykke [et al.] // *Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation*. – 2008. – Vol. 68. – № 7. – P. 654-659.
174. Prediction of mortality using measures of cardiac autonomic dysfunction in the diabetic and nondiabetic population: the MONICA/KORA Augsburg Cohort Study / D. Ziegler [et al.] // *Diabetes Care*. – 2008. – T. 31. – № 3. – P. 556-561.
175. Effects of cardiac autonomic dysfunction on mortality risk in the Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) trial / R. Pop-Busui [et al.] // *Diabetes Care*. – 2010. – T. 33. – № 7. – P. 1578-1584.
176. *Clarke, B.F.* Diabetic autonomic neuropathy / B.F. Clarke, D.J. Ewing, I.W. Campbell // *Diabetologia*. – 1979. – T. 17. – № 4. – P. 195-212.

177. Autonomic neuropathy and cardiovascular risk factors in insulin-dependent and non insulin-dependent diabetes / V. Spallone [et al.] // *Diabetes Research and Clinical Practice*. – 1997. – T. 34. – № 3. – P. 169-179.
178. Risks for sensorimotor peripheral neuropathy and autonomic neuropathy in non-insulin-dependent diabetes mellitus (NIDDM) / J.A. Cohen [et al.] // *Muscle & Nerve*. – 1998. – T. 21. – № 1. – P. 72-80.
179. The association between cardiovascular autonomic neuropathy and mortality in individuals with diabetes: a meta-analysis / R.E. Maser [et al.] // *Diabetes Care*. – 2003. – T. 26. – № 6. – P. 1895-1901.
180. *Page, M.M.* Cardiorespiratory arrest and diabetic autonomic neuropathy / M.M. Page, P.J. Watkins // *Lancet*. – 1978. – T. 1. – № 8054. – P. 14-16.
181. Factors that influence outcome in diabetic subjects with myocardial infarction / S. Fava [et al.] // *Diabetes Care*. – 1993. – T. 16. – № 12. – P. 1615-1618.
182. Autonomic neuropathy predicts the development of stroke in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus / J.P. Töyry [et al.] // *Stroke; a Journal of Cerebral Circulation*. – 1996. – T. 27. – № 8. – P. 1316-1318.
183. *Kahn, J.K.* Prediction of sudden cardiac death in diabetic autonomic neuropathy / J.K. Kahn, J.C. Sisson, A.I. Vinik // *Journal of Nuclear Medicine: Official Publication, Society of Nuclear Medicine*. – 1988. – T. 29. – № 9. – P. 1605-1606.
184. Cardiac sympathetic dysinnervation in diabetes: implications for enhanced cardiovascular risk / M.J. Stevens [et al.] // *Circulation*. – 1998. – T. 98. – № 10. – P. 961-968.
185. Prevalence of systolic and diastolic dysfunction in patients with type 1 diabetes without known heart disease: the Thousand & 1 Study / M.T. Jensen [et al.] // *Diabetologia*. – 2014. – T. 57. – № 4. – P. 672-680.
186. Frequency and predictors of hypoglycaemia in Type 1 and insulin-treated Type 2 diabetes: a population-based study / L.A. Donnelly [et al.] // *Diabetic Medicine: A Journal of the British Diabetic Association*. – 2005. – T. 22. – № 6. – P. 749-755.

187. *UK Hypoglycaemia Study Group*. Risk of hypoglycaemia in types 1 and 2 diabetes: effects of treatment modalities and their duration / UK Hypoglycaemia Study Group // *Diabetologia*. – 2007. – T. 50. – № 6. – P. 1140-1147.
188. Prevalence of nocturnal hypoglycemia in pediatric type 1 diabetes: a pilot study using continuous glucose monitoring / A. Ahmet [et al.] // *The Journal of Pediatrics*. – 2011. – T. 159. – № 2. – P. 297-302.e1.
189. Hypoglycemia prevalence in prepubertal children with type 1 diabetes on standard insulin regimen: use of continuous glucose monitoring system / R. Amin [et al.] // *Diabetes Care*. – 2003. – T. 26. – № 3. – P. 662-667.
190. Hypoglycemia and Diabetes: A Report of a Workgroup of the American Diabetes Association and The Endocrine Society / E.R. Seaquist [et al.] // *Diabetes Care*. – 2013. – Vol. 36. – № 5. – P. 1384-1395.
191. *Edge, J.A.* Causes of death in children with insulin dependent diabetes 1990-96 / J.A. Edge, M.E. Ford-Adams, D.B. Dunger // *Archives of Disease in Childhood*. – 1999. – T. 81. – № 4. – P. 318-323.
192. *Koltin, D.* Dead-in-bed syndrome - a diabetes nightmare / D. Koltin, D. Daneman // *Pediatric Diabetes*. – 2008. – T. 9. – № 5. – P. 504-507.
193. *Sartor, G.* Short-term mortality in childhood onset insulin-dependent diabetes mellitus: a high frequency of unexpected deaths in bed / G. Sartor, G. Dahlquist // *Diabetic Medicine: A Journal of the British Diabetic Association*. – 1995. – T. 12. – № 7. – P. 607-611.
194. *Thordarson, H.* Dead in bed syndrome in young diabetic patients in Norway / H. Thordarson, O. Søvik // *Diabetic Medicine: A Journal of the British Diabetic Association*. – 1995. – T. 12. – № 9. – P. 782-787.
195. Increased mortality in diabetes during the first 10 years of the disease. A population-based study (DISS) in Swedish adults 15-34 years old at diagnosis / L. Wibell [et al.] // *Journal of Internal Medicine*. – 2001. – T. 249. – № 3. – P. 263-270.

196. *Tunbridge, W.M.* Factors contributing to deaths of diabetics under fifty years of age. On behalf of the Medical Services Study Group and British Diabetic Association / W.M. Tunbridge // *Lancet*. – 1981. – T. 2. – № 8246. – P. 569-572.
197. Sudden unexpected nontraumatic death in 54 young adults: a 30-year population-based study / W.K. Shen [et al.] // *The American Journal of Cardiology*. – 1995. – T. 76. – № 3. – P. 148-152.
198. Sudden death in young adults: a 25-year review of autopsies in military recruits / R.E. Eckart [et al.] // *Annals of Internal Medicine*. – 2004. – T. 141. – № 11. – P. 829-834.
199. Sudden death in persons younger than 40 years of age: incidence and causes / I. Vaartjes [et al.] // *European Journal of Cardiovascular Prevention and Rehabilitation: Official Journal of the European Society of Cardiology, Working Groups on Epidemiology & Prevention and Cardiac Rehabilitation and Exercise Physiology*. – 2009. – T. 16. – № 5. – P. 592-596.
200. QT interval prolongation predicts cardiovascular mortality in an apparently healthy population / E.G. Schouten [et al.] // *Circulation*. – 1991. – T. 84. – № 4. – P. 1516-1523.
201. QT interval prolongation and mortality in type 1 diabetic patients: a 5-year cohort prospective study. Neuropathy Study Group of the Italian Society of the Study of Diabetes, Piemonte Affiliate / M. Veglio [et al.] // *Diabetes Care*. – 2000. – T. 23. – № 9. – P. 1381-1383.
202. QT and QTc dispersion are accurate predictors of cardiac death in newly diagnosed non-insulin dependent diabetes: cohort study / A.A. Naas [et al.] // *BMJ (Clinical research ed.)*. – 1998. – T. 316. – № 7133. – P. 745-746.
203. Prevalence of Q-T interval dispersion in type 1 diabetes and its relation with cardiac ischemia : the EURODIAB IDDM Complications Study Group / M. Veglio [et al.] // *Diabetes Care*. – 2002. – T. 25. – № 4. – P. 702-707.
204. *Cryer, P.E.* The barrier of hypoglycemia in diabetes / P.E. Cryer // *Diabetes*. – 2008. – T. 57. – № 12. – P. 3169-3176.

205. Effects of differing antecedent hypoglycemia on subsequent counterregulation in normal humans / S.N. Davis [et al.] // *Diabetes*. – 1997. – T. 46. – № 8. – P. 1328-1335.
206. *Cryer, P.E.* Death during intensive glycemic therapy of diabetes: mechanisms and implications / P.E. Cryer // *The American Journal of Medicine*. – 2011. – T. 124. – № 11. – P. 993-996.
207. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group // *The New England Journal of Medicine*. – 1993. – Vol. 329. – № 14. – P. 977-986.
208. Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes / D.M. Nathan [et al.] // *The New England Journal of Medicine*. – 2005. – Vol. 353. – № 25. – P. 2643-2653.
209. Effect of intensive glycemic control on levels of markers of inflammation in type 1 diabetes mellitus in the diabetes control and complications trial / D.A. Schaumberg [et al.] // *Circulation*. – 2005. – T. 111. – № 19. – P. 2446-2453.
210. Glycemic control and macrovascular disease in types 1 and 2 diabetes mellitus: Meta-analysis of randomized trials / C. Stettler [et al.] // *American Heart Journal*. – 2006. – T. 152. – № 1. – P. 27-38.
211. The effect of intensive diabetes therapy on measures of autonomic nervous system function in the Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) // *Diabetologia*. – 1998. – T. 41. – № 4. – P. 416-423.
212. Early mortality in EURODIAB population-based cohorts of type 1 diabetes diagnosed in childhood since 1989 / C.C. Patterson [et al.] // *Diabetologia*. – 2007. – T. 50. – № 12. – P. 2439-2442.
213. *Roy, M.* Mortality in African-Americans with Type 1 diabetes: The New Jersey 725 / M. Roy, R. Rendas-Baum, J. Skurnick // *Diabetic Medicine: A Journal of the British Diabetic Association*. – 2006. – T. 23. – № 6. – P. 698-706.

214. Lipid and lipoprotein levels in patients with IDDM diabetes control and complication. Trial experience. The DCCT Research Group // *Diabetes Care*. – 1992. – Т. 15. – № 7. – P. 886-894.
215. Prevalence and phenotypic distribution of dyslipidemia in type 1 diabetes mellitus: effect of glycemic control / A. Pérez [et al.] // *Archives of Internal Medicine*. – 2000. – Т. 160. – № 18. – P. 2756-2762.
216. Glycemic control in adolescents with type 1 diabetes mellitus improves lipid serum levels and oxidative stress / R. Shamir [et al.] // *Pediatric Diabetes*. – 2008. – Т. 9. – № 2. – P. 104-109.
217. Long-term renal outcomes of patients with type 1 diabetes mellitus and microalbuminuria: an analysis of the Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications cohort / I.H. de Boer [et al.] // *Archives of Internal Medicine*. – 2011. – Т. 171. – № 5. – P. 412-420.
218. Intensive diabetes therapy and glomerular filtration rate in type 1 diabetes / DCCT/EDIC Research Group [et al.] // *The New England Journal of Medicine*. – 2011. – Т. 365. – № 25. – P. 2366-2376.
219. Differential effects of near-normoglycaemia for 4 years on somatic nerve dysfunction and heart rate variation in type 1 diabetic patients / D. Ziegler [et al.] // *Diabetic Medicine: A Journal of the British Diabetic Association*. – 1992. – Т. 9. – № 7. – P. 622-629.
220. Effect of glycemic control on heart rate variability in type I diabetic patients with cardiac autonomic neuropathy / A.J. Burger [et al.] // *The American Journal of Cardiology*. – 1999. – Т. 84. – № 6. – P. 687-691.
221. Проспективное наблюдение эффективности и безопасности помповой инсулинотерапии у детей и подростков / А.О. Емельянов [и др.] // *Сахарный диабет*. – 2010. – Т. 48. – № 3. – С. 143-146.
222. *Churchill, J.N.* Use of continuous insulin infusion pumps in young children with type 1 diabetes: a systematic review / J.N. Churchill, R.L. Ruppe, A. Smaldone // *Journal*

of Pediatric Health Care: Official Publication of National Association of Pediatric Nurse Associates & Practitioners. – 2009. – T. 23. – № 3. – P. 173-179.

223. Clinical effectiveness and cost-effectiveness of continuous subcutaneous insulin infusion for diabetes: systematic review and economic evaluation / E. Cummins [et al.] // Health Technology Assessment (Winchester, England). – 2010. – T. 14. – № 11. – P. iii-iv, xi-xvi, 1-181.

224. Continuous subcutaneous insulin infusion versus multiple daily insulin injections in patients with diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis / K. Jeitler [et al.] // Diabetologia. – 2008. – T. 51. – № 6. – P. 941-951.

225. Continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) versus multiple insulin injections for type 1 diabetes mellitus / M.L. Misso [et al.] // Cochrane Database of Systematic Reviews / ed. The Cochrane Collaboration. – Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd, 2010.

226. Continuous subcutaneous insulin infusion vs. multiple daily injections in children with type 1 diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomized control trials / E. Pańkowska [et al.] // Pediatric Diabetes. – 2009. – T. 10. – № 1. – P. 52-58.

227. Continuous Glucose Monitoring and Intensive Treatment of Type 1 Diabetes // New England Journal of Medicine. – 2008. – Vol. 359. – № 14. – P. 1464-1476.

228. The effect of continuous glucose monitoring in well-controlled type 1 diabetes / Juvenile Diabetes Research Foundation Continuous Glucose Monitoring Study Group [et al.] // Diabetes Care. – 2009. – T. 32. – № 8. – P. 1378-1383.

229. Improved Glycemic Control in Poorly Controlled Patients with Type 1 Diabetes Using Real-Time Continuous Glucose Monitoring / D. Deiss [et al.] // Diabetes Care. – 2006. – Vol. 29. – № 12. – P. 2730-2732.

230. Sensor-augmented insulin pump therapy: results of the first randomized treat-to-target study / I.B. Hirsch [et al.] // Diabetes Technology & Therapeutics. – 2008. – T. 10. – № 5. – P. 377-383.

231. Glycaemic impact of patient-led use of sensor-guided pump therapy in type 1 diabetes: a randomised controlled trial / M.A. O'Connell [et al.] // *Diabetologia*. – 2009. – Т. 52. – № 7. – P. 1250-1257.
232. Sensor-augmented pump therapy from the diagnosis of childhood type 1 diabetes: results of the Paediatric Onset Study (ONSET) after 12 months of treatment / O. Kordonouri [et al.] // *Diabetologia*. – 2010. – Т. 53. – № 12. – P. 2487-2495.
233. Effect of Continuous Glucose Monitoring on Hypoglycemia in Type 1 Diabetes / T. Battelino [et al.] // *Diabetes Care*. – 2011. – Vol. 34. – № 4. – P. 795-800.
234. Effectiveness of sensor-augmented insulin-pump therapy in type 1 diabetes / R.M. Bergenstal [et al.] // *The New England Journal of Medicine*. – 2010. – Т. 363. – № 4. – P. 311-320.
235. WHO child growth standards: length/height-for-age, weight-for-age, weight-for-length, weight-for-height and body mass index-for-age ; methods and development / ред. Weltgesundheitsorganisation, M. de Onis, Weltgesundheitsorganisation. – Geneva: WHO Press, 2006. – 312 p.
236. Microvascular and macrovascular complications in children and adolescents: Microvascular and macrovascular complications / K.C. Donaghue [et al.] // *Pediatric Diabetes*. – 2014. – Vol. 15. – № S20. – P. 257-269.
237. *Лаптев, Д.Н.* Влияние уровня гликемии на длительность интервала QT при суточном мониторинговании ЭКГ и глюкозы у детей и подростков больных сахарным диабетом 1 типа / Д.Н. Лаптев, Г.В. Рябыкина, А.А. Сеид-Гусейнов // *Материалы Всероссийской научно-практической конференции «Задачи детской эндокринологии в реализации приоритетного национального проекта «Здоровье».* – Уфа, 2008. – С. 66.
238. *Лаптев, Д.Н.* Повышение ригидности артериальной стенки у детей и подростков с сахарным диабетом 1 типа и автономной дисфункцией / Д.Н. Лаптев // *Сахарный диабет*. – 2015. – Т. 18. – № 1. – С. 94-100.

239. Диагностика, лечение и профилактика артериальной гипертензии у детей и подростков / А.А. Александров [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2009. – Т. 8. – № S8. – С. 2-32.
240. Валидация показателей ригидности сосудов и параметров гемодинамики, определенных с использованием модели распространения пульсовой волны / Федорова С.И. [и др.] // Терапевт. – 2014. – № 8. – С. 51-60.
241. Диагностическая значимость бессимптомной депрессии сегмента ST при проведении нагрузочного тестирования у детей и подростков с сахарным диабетом 1 типа и автономной нейропатией / Д.Н. Лаптев [и др.] // Сахарный диабет. – 2015. – Т. 18. – № 2. – С. 40-46.
242. Влияние автономной дисфункции на восстановление частоты сердечных сокращений и вариабельности ритма сердца при проведении нагрузочного тестирования у детей и подростков с сахарным диабетом 1-го типа / Д.Н. Лаптев [и др.] // Проблемы эндокринологии. – 2015. – № 3. – С. 23-29.
243. *Лаптев, Д.Н.* Аритмогенное действие гипогликемии, регистрируемое при длительном мониторингировании ЭКГ у детей и подростков с сахарным диабетом 1 типа / Д.Н. Лаптев, Г.В. Рябыкина // Сахарный диабет. – 2013. – № 4. – С. 22-27.
244. *Лаптев, Д.Н.* Связь гипогликемии и вариабельности гликемии с автономной дисфункцией у детей и подростков с сахарным диабетом 1 типа / Д.Н. Лаптев // Сахарный диабет. – 2014. – № 4. – С. 87-92.
245. *O'Brien, I.A.* Heart rate variability in healthy subjects: effect of age and the derivation of normal ranges for tests of autonomic function / I.A. O'Brien, P. O'Hare, R.J. Corral // British Heart Journal. – 1986. – Т. 55. – № 4. – С. 348-354.
246. Национальные российские рекомендации по применению методики холтеровского мониторингирования в клинической практике. / Л.М. Макаров [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2014. – Т. 2. – № 106. – С. 6-71.
247. *Лаптев, Д.Н.* Преимущество помповой инсулинотерапии и систем мониторингирования гликемии в реальном времени в отношении снижения частоты

- эпизодов гипогликемии у детей и подростков с сахарным диабетом 1 типа / Д.Н. Лаптев // Проблемы эндокринологии. – 2014. – Т. 60. – № 2. – С. 24-30.
248. Assessment and management of hypoglycemia in children and adolescents with diabetes / T.T. Ly [et al.] // Pediatric Diabetes. – 2014. – Vol. 15. – № S20. – P. 180-192.
249. Связь гликемии и длительности интервала QT с двигательной активностью у детей и подростков, больных сахарным диабетом 1 типа / Д.Н. Лаптев [и др.] // Проблемы эндокринологии. – 2010. – Т. 56. – № 6. – С. 24-31.
250. Кардиоваскулярная форма автономной нейропатии у подростков с сахарным диабетом 2 типа / И.А. Еремина [и др.] // Проблемы эндокринологии. – 2014. – Т. 60. – № 5. – С. 15-21.
251. *Лаптев, Д.Н.* Суточное мониторирование ЭКГ и уровня глюкозы в выявлении зависимости между гликемией и длительностью интервала QT у больных сахарным диабетом 1-го типа / Д.Н. Лаптев, Г.В. Рябыкина, А.А. Сеид-Гусейнов // Терапевтический архив. – 2009. – № 4. – С. 28-33.
252. *Лаптев, Д.Н.* Влияние физической нагрузки на длительность интервала QT и гликемию у детей и подростков, больных сахарным диабетом I типа / Д.Н. Лаптев, Г.В. Рябыкина // Справочник врача общей практики. – 2012. – № 8. – С. 55-61.
253. Влияние непродолжительной дозированной физической нагрузки на уровень гликемии у детей и подростков, больных сахарным диабетом 1 типа при длительном мониторировании ЭКГ и двигательной активности / Д.Н. Лаптев [и др.] // Кардиология. – 2012. – № 6. – С. 48-54.
254. Эпизоды снижения гликемия после физической нагрузки и связанные с этим факторы у молодых пациентов с сахарным диабетом 1 типа / Д.Н. Лаптев [и др.] // Терапевт. – 2014. – № 12. – С. 22-29.
255. *Лаптев, Д.Н.* Использование телемедицины для улучшения гликемического контроля и качества жизни у детей с сахарным диабетом 1 типа на помповой инсулинотерапии / Д.Н. Лаптев, В.А. Петеркова // Сахарный диабет. – 2017. – Т. 20. – № 6. – С. 420-426.

256. Мониторинг применения помповой инсулинотерапии у детей, подростков и молодых пациентов с сахарным диабетом 1 типа в Российской Федерации / Д.Н. Лаптев [и др.] // Проблемы эндокринологии. – 2018. – Т. 64. – № 2. – С. 85-92.
257. Положительное влияние высокой работоспособности на показатели вариабельности ритма сердца во время физической нагрузки у детей и подростков с сахарным диабетом 1 типа / Д.Н. Лаптев [и др.] // Сборник тезисов VI Всероссийский конгресс эндокринологов с международным участием «Современные технологии в эндокринологии». – Москва, 2012.
258. Impact of regular physical activity on exercise tolerance, blood glucose and heart rate variability in children and adolescents with T1DM / D. Laptev [и др.] // Pediatric Diabetes. – 2012. – Т. 13. – № Supplement 17. – С. 61-62.
259. Diabetic Neuropathy: A Position Statement by the American Diabetes Association / R. Pop-Busui [et al.] // Diabetes Care. – 2017. – Vol. 40. – № 1. – P. 136-154.
260. Association Between Cardiovascular Autonomic Neuropathy and Left Ventricular Dysfunction / R. Pop-Busui [et al.] // Journal of the American College of Cardiology. – 2013. – Т. 61. – № 4. – P. 447-454.
261. Cardiovascular autonomic neuropathy associates with nephropathy lesions in American Indians with type 2 diabetes / K.M. Wheelock [et al.] // Journal of Diabetes and its Complications. – 2016. – Т. 30. – № 5. – P. 873-879.
262. Pupil size in diabetes / K. Karavanaki [et al.] // Archives of Disease in Childhood. – 1994. – Т. 71. – № 6. – P. 511-515.
263. Discordant trends in microvascular complications in adolescents with type 1 diabetes from 1990 to 2002 / F. Mohsin [et al.] // Diabetes Care. – 2005. – Т. 28. – № 8. – P. 1974-1980.
264. Prevalence of diabetes complications in adolescents with type 2 compared with type 1 diabetes / M.C. Eppens [et al.] // Diabetes Care. – 2006. – Т. 29. – № 6. – P. 1300-1306.

265. Autonomic nerve testing predicts the development of complications: a 12-year follow-up study / A.M. Maguire [et al.] // *Diabetes Care*. – 2007. – Т. 30. – № 1. – P. 77-82.
266. Effects of Prior Intensive Insulin Therapy on Cardiac Autonomic Nervous System Function in Type 1 Diabetes Mellitus: The Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Study (DCCT/EDIC) / R. Pop-Busui [et al.] // *Circulation*. – 2009. – Vol. 119. – № 22. – P. 2886-2893.
267. Prevalence and risk factors for cardiovascular autonomic neuropathy among youth with Type 1 diabetes: SEARCH Cohort Study / M. Jaiswal [et al.] // *Diabetes*. – 2014. – Т. 63. – № S1. – P. A-145-146.
268. Mortality from heart disease in a cohort of 23,000 patients with insulin-treated diabetes / S.P. Laing [et al.] // *Diabetologia*. – 2003. – Т. 46. – № 6. – P. 760-765.
269. The effect of type 1 diabetes mellitus on the gender difference in coronary artery calcification / H.M. Colhoun [et al.] // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2000. – Т. 36. – № 7. – P. 2160-2167.
270. Effect of type 1 diabetes on the gender difference in coronary artery calcification: a role for insulin resistance? The Coronary Artery Calcification in Type 1 Diabetes (CACTI) Study / D. Dabelea [et al.] // *Diabetes*. – 2003. – Т. 52. – № 11. – P. 2833-2839.
271. Coronary calcium in adults with type 1 diabetes: a stronger correlate of clinical coronary artery disease in men than in women / J.C. Olson [et al.] // *Diabetes*. – 2000. – Т. 49. – № 9. – P. 1571-1578.
272. Cardiovascular autonomic neuropathy, HDL cholesterol, and smoking correlate with arterial stiffness markers determined 18 years later in type 1 diabetes / C.T. Prince [et al.] // *Diabetes Care*. – 2010. – Т. 33. – № 3. – P. 652-657.
273. *Климонтов, И.И.* Вариабельность гликемии при сахарном диабете: инструмент для оценки качества гликемического контроля и риска осложнений / И.И. Климонтов, Н.Е. Маякина // *Сахарный диабет*. – 2014. – Т. 17. – № 2. – С. 76-82.

274. Glucose control and diabetic neuropathy: lessons from recent large clinical trials / L. Ang [et al.] // *Current Diabetes Reports*. – 2014. – T. 14. – № 9. – P. 528.
275. *Prasad, A.* Advanced glycation end products and diabetic cardiovascular disease / A. Prasad, P. Bekker, S. Tsimikas // *Cardiology in Review*. – 2012. – T. 20. – № 4. – P. 177-183.
276. Assessment and monitoring of glycemic control in children and adolescents with diabetes: Glycemic control / M.J. Rewers [et al.] // *Pediatric Diabetes*. – 2014. – Vol. 15. – № S20. – P. 102-114.
277. The association between cardiac autonomic neuropathy with metabolic and other factors in subjects with type 1 and type 2 diabetes / C. Voulgari [et al.] // *Journal of Diabetes and Its Complications*. – 2011. – T. 25. – № 3. – P. 159-167.
278. A 14-year prospective study of autonomic nerve function in Type 1 diabetic patients: association with nephropathy / A. Forsén [et al.] // *Diabetic Medicine: A Journal of the British Diabetic Association*. – 2004. – Vol. 21. – № 8. – P. 852-858.
279. Progression of subclinical polyneuropathy in young patients with type 1 (insulin-dependent) diabetes: associations with glycaemic control and microangiopathy (microvascular complications) / R.J. Young [et al.] // *Diabetologia*. – 1986. – T. 29. – № 3. – P. 156-161.
280. Hyperlipidemia: a new therapeutic target for diabetic neuropathy / A.M. Vincent [et al.] // *Journal of the peripheral nervous system: JPNS*. – 2009. – T. 14. – № 4. – P. 257-267.
281. Elevated triglycerides correlate with progression of diabetic neuropathy / T.D. Wiggin [et al.] // *Diabetes*. – 2009. – Vol. 58. – № 7. – P. 1634-1640.
282. Cardiovascular Risk Factors Are Associated With Increased Arterial Stiffness in Youth With Type 1 Diabetes: The SEARCH CVD study / D. Dabelea [et al.] // *Diabetes Care*. – 2013. – Vol. 36. – № 12. – P. 3938-3943.
283. *Lakatta, E.G.* Arterial and cardiac aging: major shareholders in cardiovascular disease enterprises: Part I: aging arteries: a «set up» for vascular disease / E.G. Lakatta, D. Levy // *Circulation*. – 2003. – T. 107. – № 1. – P. 139-146.

284. Impairment of the NO/cGMP pathway in the fasting and postprandial state in type 1 diabetes mellitus / K. Farkas [et al.] // *Experimental and Clinical Endocrinology & Diabetes: Official Journal, German Society of Endocrinology [and] German Diabetes Association*. – 2004. – T. 112. – № 5. – P. 258-263.
285. Large-artery elastic properties in young men : relationships to serum lipoproteins and oxidized low-density lipoproteins / J.O. Toikka [et al.] // *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. – 1999. – T. 19. – № 2. – P. 436-441.
286. *MacFadyen, R.J.* Emergence of structural arterial stiffness in diabetes and the role of abnormalities of autonomic tone in the sequence of events / R.J. MacFadyen, H.S. Lim // *Journal of Human Hypertension*. – 2004. – T. 18. – № 11. – P. 755-756.
287. Lipid and blood pressure treatment goals for type 1 diabetes: 10-year incidence data from the Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications Study / T.J. Orchard [et al.] // *Diabetes Care*. – 2001. – T. 24. – № 6. – P. 1053-1059.
288. Childhood cardiovascular risk factors and carotid vascular changes in adulthood: the Bogalusa Heart Study / S. Li [et al.] // *JAMA: the journal of the American Medical Association*. – 2003. – T. 290. – № 17. – P. 2271-2276.
289. Heart rate variability. Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology // *European Heart Journal*. – 1996. – T. 17. – № 3. – P. 354-381.
290. Exercise tolerance testing to screen for coronary heart disease: a systematic review for the technical support for the U.S. Preventive Services Task Force / A. Fowler-Brown [et al.] // *Annals of Internal Medicine*. – 2004. – T. 140. – № 7. – P. W9-24.
291. Exercise-induced silent myocardial ischemia and coronary morbidity and mortality in middle-aged men / J.A. Laukkanen [et al.] // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2001. – T. 38. – № 1. – P. 72-79.
292. Silent myocardial ischemia: concepts and controversies / F.Q. Almeda [et al.] // *The American Journal of Medicine*. – 2004. – T. 116. – № 2. – P. 112-118.

293. Recovery of Heart Rate Variability and Ventricular Repolarization Indices Following Exercise: HRV and Repolarization after Exercise / M.K. Lahiri [et al.] // *Annals of Noninvasive Electrocardiology*. – 2012. – Vol. 17. – № 4. – P. 349-360.
294. Significance of silent myocardial ischemia during exercise testing in patients with coronary artery disease / D.A. Weiner [et al.] // *The American Journal of Cardiology*. – 1987. – T. 59. – № 8. – P. 725-729.
295. Asymptomatic ST-segment depression during exercise testing and the risk of sudden cardiac death in middle-aged men: a population-based follow-up study / J.A. Laukkanen [et al.] // *European Heart Journal*. – 2009. – T. 30. – № 5. – P. 558-565.
296. *Deedwania, P.C.* Pathophysiology of silent myocardial ischemia during daily life. Hemodynamic evaluation by simultaneous electrocardiographic and blood pressure monitoring / P.C. Deedwania, J.R. Nelson // *Circulation*. – 1990. – T. 82. – № 4. – P. 1296-1304.
297. Is «silent» myocardial ischemia really as severe as symptomatic ischemia? The analytical effect of patient selection biases / J. Klein [et al.] // *Circulation*. – 1994. – T. 89. – № 5. – P. 1958-1966.
298. *Fleg, J.L.* Age-related augmentation of plasma catecholamines during dynamic exercise in healthy males / J.L. Fleg, S.P. Tzankoff, E.G. Lakatta // *Journal of Applied Physiology* (Bethesda, Md.: 1985). – 1985. – T. 59. – № 4. – P. 1033-1039.
299. Effects of autonomic neuropathy on counterregulation and awareness of hypoglycemia in type 1 diabetic patients / C. Meyer [et al.] // *Diabetes Care*. – 1998. – T. 21. – № 11. – P. 1960-1966.
300. Effects of sustained insulin-induced hypoglycemia on cardiovascular autonomic regulation in type 1 diabetes / M.L. Koivikko [et al.] // *Diabetes*. – 2005. – T. 54. – № 3. – P. 744-750.
301. Stimulus specificity of defects in counterregulatory hormone secretion in insulin-dependent diabetes mellitus: effect of glycemic control / B.T. Kinsley [et al.] // *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. – 1994. – T. 79. – № 5. – P. 1383-1389.

302. Effects of Differing Antecedent Increases of Plasma Cortisol on Counterregulatory Responses During Subsequent Exercise in Type 1 Diabetes / S. Bao [et al.] // *Diabetes*. – 2009. – Vol. 58. – № 9. – P. 2100-2108.
303. Antecedent Hypoglycemia Impairs Autonomic Cardiovascular Function: Implications for Rigorous Glycemic Control / G.K. Adler [et al.] // *Diabetes*. – 2008. – T. 58. – № 2. – P. 360-366.
304. Norepinephrine induces action potential prolongation and early afterdepolarizations in ventricular myocytes isolated from human end-stage failing hearts / M.W. Veldkamp [et al.] // *European Heart Journal*. – 2001. – T. 22. – № 11. – P. 955-963.
305. Relating mean blood glucose and glucose variability to the risk of multiple episodes of hypoglycaemia in type 1 diabetes / E.S. Kilpatrick [et al.] // *Diabetologia*. – 2007. – T. 50. – № 12. – P. 2553-2561.
306. Activation of oxidative stress by acute glucose fluctuations compared with sustained chronic hyperglycemia in patients with type 2 diabetes / L. Monnier [et al.] // *JAMA*. – 2006. – T. 295. – № 14. – P. 1681-1687.
307. Glucose oscillations, more than constant high glucose, induce p53 activation and a metabolic memory in human endothelial cells / B. Schisano [et al.] // *Diabetologia*. – 2011. – T. 54. – № 5. – P. 1219-1226.
308. Intermittent high glucose enhances apoptosis related to oxidative stress in human umbilical vein endothelial cells: the role of protein kinase C and NAD(P)H-oxidase activation / L. Quagliaro [et al.] // *Diabetes*. – 2003. – T. 52. – № 11. – P. 2795-2804.
309. Transient high glucose causes persistent epigenetic changes and altered gene expression during subsequent normoglycemia / A. El-Osta [et al.] // *The Journal of Experimental Medicine*. – 2008. – Vol. 205. – № 10. – P. 2409-2417.
310. Inflammatory cytokine concentrations are acutely increased by hyperglycemia in humans: role of oxidative stress / K. Esposito [et al.] // *Circulation*. – 2002. – T. 106. – № 16. – P. 2067-2072.

311. Proinflammatory cytokines in response to insulin-induced hypoglycemic stress in healthy subjects / L. Razavi Nematollahi [et al.] // *Metabolism: Clinical and Experimental*. – 2009. – T. 58. – № 4. – P. 443-448.
312. Oscillating glucose is more deleterious to endothelial function and oxidative stress than mean glucose in normal and type 2 diabetic patients / A. Ceriello [et al.] // *Diabetes*. – 2008. – T. 57. – № 5. – P. 1349-1354.
313. Reduced capacity of heart rate regulation in response to mild hypoglycemia induced by glibenclamide and physical exercise in type 2 diabetes / N. Soydan [et al.] // *Metabolism*. – 2013. – Vol. 62. – № 5. – P. 717-724.
314. Can power spectral analysis of heart rate variability identify a high risk subgroup of congestive heart failure patients with excessive sympathetic activation? A pilot study before and after heart transplantation / A. Mortara [et al.] // *British Heart Journal*. – 1994. – T. 71. – № 5. – P. 422-430.
315. Short-term heart rate variability strongly predicts sudden cardiac death in chronic heart failure patients / M.T. La Rovere [et al.] // *Circulation*. – 2003. – T. 107. – № 4. – P. 565-570.
316. Prediction of fatal or near-fatal cardiac arrhythmia events in patients with depressed left ventricular function after an acute myocardial infarction / H.V. Huikuri [et al.] // *European Heart Journal*. – 2009. – T. 30. – № 6. – P. 689-698.
317. Microvascular and macrovascular complications associated with diabetes in children and adolescents / K.C. Donaghue [et al.] // *Pediatric Diabetes*. – 2009. – Vol. 10. – P. 195-203.
318. Hypoglycaemia and cardiac arrhythmias in patients with type 2 diabetes mellitus / T. Lindström [et al.] // *Diabetic Medicine: A Journal of the British Diabetic Association*. – 1992. – T. 9. – № 6. – P. 536-541.
319. Cardiac arrhythmia and nocturnal hypoglycaemia in type 1 diabetes--the «dead in bed» syndrome revisited / G.V. Gill [et al.] // *Diabetologia*. – 2009. – T. 52. – № 1. – P. 42-45.

320. Effects of adrenaline and potassium on QTc interval and QT dispersion in man / S. Lee [et al.] // *European Journal of Clinical Investigation*. – 2003. – T. 33. – № 2. – P. 93-98.
321. *Yue, D.T.* Beta-adrenergic stimulation of calcium channels occurs by potentiation of high-activity gating modes / D.T. Yue, S. Herzig, E. Marban // *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. – 1990. – T. 87. – № 2. – P. 753-757.
322. Mechanisms of abnormal cardiac repolarization during insulin-induced hypoglycemia / R.T.C.E. Robinson [et al.] // *Diabetes*. – 2003. – T. 52. – № 6. – P. 1469-1474.
323. *Tanenberg, R.J.* Confirmation of hypoglycemia in the «dead-in-bed» syndrome, as captured by a retrospective continuous glucose monitoring system / R.J. Tanenberg, C.A. Newton, A.J. Drake // *Endocrine Practice: Official Journal of the American College of Endocrinology and the American Association of Clinical Endocrinologists*. – 2010. – T. 16. – № 2. – P. 244-248.
324. *Weston, P.J.* Is undetected autonomic dysfunction responsible for sudden death in Type 1 diabetes mellitus? The «dead in bed» syndrome revisited / P.J. Weston, G.V. Gill // *Diabetic Medicine: A Journal of the British Diabetic Association*. – 1999. – T. 16. – № 8. – P. 626-631.
325. QT interval prolongation in association with impaired circadian variation of blood pressure and heart rate in adolescents with Type 1 diabetes / K. Karavanaki [et al.] // *Diabetic Medicine: A Journal of the British Diabetic Association*. – 2007. – T. 24. – № 11. – P. 1247-1253.
326. Long-term mortality in a nationwide cohort of childhood-onset type 1 diabetic patients in Norway / T. Skrivarhaug [et al.] // *Diabetologia*. – 2006. – T. 49. – № 2. – P. 298-305.
327. Use of Insulin Pump Therapy in the Pediatric Age-Group: Consensus statement from the European Society for Paediatric Endocrinology, the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society, and the International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes,

endorsed by the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes / M. Phillip [et al.] // *Diabetes Care*. – 2007. – T. 30. – № 6. – P. 1653-1662.

328. *Scheiner, G.* Characteristics of basal insulin requirements by age and gender in Type-1 diabetes patients using insulin pump therapy / G. Scheiner, B.A. Boyer // *Diabetes Research and Clinical Practice*. – 2005. – T. 69. – № 1. – P. 14-21.

329. *Wilkinson, J.* Factors affecting improved glycaemic control in youth using insulin pumps / J. Wilkinson, K. McFann, H.P. Chase // *Diabetic Medicine: A Journal of the British Diabetic Association*. – 2010. – T. 27. – № 10. – P. 1174-1177.

330. Use of continuous glucose monitoring in children and adolescents * / M. Phillip [et al.] // *Pediatric Diabetes*. – 2012. – Vol. 13. – № 3. – P. 215-228.

331. Continued reduction in the prevalence of retinopathy in adolescents with type 1 diabetes: role of insulin therapy and glycemic control / E. Downie [et al.] // *Diabetes Care*. – 2011. – T. 34. – № 11. – P. 2368-2373.

332. Insulin Pump Therapy Is Associated with Lower Rates of Retinopathy and Peripheral Nerve Abnormality / B. Zabeen [et al.] // *PloS One*. – 2016. – T. 11. – № 4. – P. e0153033.

333. Continuous subcutaneous insulin infusion is more effective than multiple daily insulin injections in preventing albumin excretion rate increase in Type 1 diabetic patients / G. Lepore [et al.] // *Diabetic Medicine: A Journal of the British Diabetic Association*. – 2009. – T. 26. – № 6. – P. 602-608.

334. Long-Term Effects of Continuous Subcutaneous Insulin Infusion on Glucose Control and Microvascular Complications in Patients With Type 1 Diabetes / L. Marchand [et al.] // *Journal of Diabetes Science and Technology*. – 2017. – Vol. 11. – № 5. – P. 924-929.

335. *Young, R.J.* Nerve function and metabolic control in teenage diabetics / R.J. Young, D.J. Ewing, B.F. Clarke // *Diabetes*. – 1983. – T. 32. – № 2. – P. 142-147.

336. Insulin pump therapy, multiple daily injections, and cardiovascular mortality in 18,168 people with type 1 diabetes: observational study / I. Steineck [et al.] // *BMJ* (Clinical research ed.). – 2015. – T. 350. – P. h3234.
337. Excess mortality and cardiovascular disease in young adults with type 1 diabetes in relation to age at onset: a nationwide, register-based cohort study / A. Rawshani [et al.] // *The Lancet*. – 2018. – Vol. 392. – № 10146. – P. 477-486.
338. *Howorka, K.* Effects of physical training on heart rate variability in diabetic patients with various degrees of cardiovascular autonomic neuropathy / K. Howorka // *Cardiovascular Research*. – 1997. – Vol. 34. – № 1. – P. 206-214.
339. Heart rate variability modifications following exercise training in type 2 diabetic patients with definite cardiac autonomic neuropathy / M. Pagkalos [et al.] // *British Journal of Sports Medicine*. – 2007. – Vol. 42. – № 1. – P. 47-54.
340. Exercise increases cutaneous nerve density in diabetic patients without neuropathy / J.R. Singleton [et al.] // *Annals of Clinical and Translational Neurology*. – 2014. – Vol. 1. – № 10. – P. 844-849.
341. The Interplay of Exercise Heart Rate and Blood Pressure as a Predictor of Coronary Artery Disease and Arterial Hypertension: Prognostic Role of Exercise HR and BP / A.P. Michaelides [et al.] // *The Journal of Clinical Hypertension*. – 2013. – Vol. 15. – № 3. – P. 162-170.