

На правах рукописи

Лаврова Екатерина Андреевна

ВАРИАБЕЛЬНОСТЬ ГЛИКЕМИИ КАК ФАКТОР РИСКА  
ДИАБЕТИЧЕСКОЙ АВТОНОМНОЙ КАРДИОВАСКУЛЯРНОЙ НЕЙРОПАТИИ У ДЕТЕЙ  
С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 1 ТИПА

14.01.08 – Педиатрия

14.01.02 – Эндокринология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Тверь – 2019

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Тверской государственной медицинской академии» Министерства здравоохранения Российской Федерации

**Научный руководитель:**

доктор медицинских наук, профессор

**Гнусаев Сергей Федорович**

**Научный руководитель:**

кандидат медицинских наук, доцент

**Дианов Олег Августович**

**Официальные оппоненты:**

доктор медицинских наук, профессор

**Алимова Ирина Леонидовна**

заведующая кафедрой госпитальной педиатрии с курсом неонатологии факультета дополнительного профессионального образования Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Смоленский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

кандидат медицинских наук, доцент

**Витебская Алиса Витальевна**

доцент кафедры детских болезней Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации

**Ведущая организация:** федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита состоится « \_\_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 2019 года в \_\_\_\_\_ часов на заседании Диссертационного совета Д 208.072.18 при ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России по адресу: 117997, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России (117997, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1) и на сайте [www.rsmu.ru](http://www.rsmu.ru)

Автореферат разослан « \_\_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 2019 г.

Ученый секретарь диссертационного совета,  
доктор медицинских наук

М.И. Дубровская

## **ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ**

### **Актуальность исследования**

Сахарный диабет 1 типа (СД1), в настоящее время сохраняет ведущее место в снижении качества жизни и ранней инвалидизации населения (Дедов И. И., 2013). Если на январь 2010 года в России было зарегистрировано 3 121 318 больных сахарным диабетом (СД), из них 297 794 – больные СД1 (Ширяева Т.Ю., 2010), то на декабрь 2017 г. общее количество больных возросло до 4 498 955 человек, что составляет 3 % всего населения РФ. Из них 256 тыс. приходится на пациентов с СД1, большую часть при этом составляют взрослые (около 223 тыс.), а на детей и подростков с СД1 приходится 23 тыс. и 9 тыс., соответственно (Дедов И.И., 2018).

Чередование гипер- и гипогликемий привело к необходимости создать термин «вариабельность гликемии» (ВГ) и, следовательно, изучить вопрос влияния ВГ на формирование осложнений с у детей с СД1. Особое внимание при этом уделяется сердечно-сосудистым рискам, к числу которых относится диабетическая автономная кардиоваскулярная нейропатия (ДАКН), ведущая к развитию кардиомиопатии, кардиосклероза, сердечной недостаточности и жизнеугрожающих аритмий (Лаптев Д. Н., 2015). Частота выявления ДАКН варьирует от 1 до 90 % (Ewing D.J., 1980), распространенность ее увеличивается с возрастом, длительностью СД1, неадекватностью гликемического контроля, а также при наличии других хронических осложнений СД1 (Aaron I. Vinik, Dan Ziegler, 2007). Диагностика ДАКН у детей имеет определенные трудности. Разные методы диагностики (холтеровское мониторирование, кардиоваскулярные тесты по Ewing, кардиоинтервалография) не позволяют прийти к единому мнению о критериях диагностики данного осложнения (Low P. A., 1975; O'Brian I. A., 1991; May O., 2000; Pozza R., 2011; Иванов Д. А., 2013).

### **Степень разработанности проблемы**

В настоящее время для анализа ВГ существуют более 30-ти показателей. Однако отсутствие единых стандартов расчета и включения ВГ в критерии компенсации заболевания препятствуют адекватной оценке данного параметра и установлению взаимосвязи ВГ с формированием ДАКН у детей с СД1.

Многочисленные исследования показали отрицательное влияние, как гипогликемии (Лаптев Д. Н., 2008), так и стойкой гипергликемии (DCCT, 1998; Иванов Д. А. , 2013; Aaron I. Vinik, 2003) на сердечно-сосудистую систему (ССС) у детей с СД1. При этом получены данные о ВГ как предикторе поздних осложнений (Monnier L., 2008; Thomas A., 2009; Siegelaar S.E., 2010; Аметов А.С., 2012; Мо Y., 2013; Zhang X., 2013; Zenari L., 2013; Климонтов В.В., 2014), а также кардиальных и сосудистых осложнений среди взрослых пациентов с СД1 и СД2 (Cox D. J., 2007; Hirsch I. B., 2005; Демидова Т. А., 2015; Ермакова Е. А., 2017). В 2017 году John M. Lachin было проведено исследование влияния ВГ на формирование хронических осложнений у детей с СД1, но убедительных данных в пользу формирования у них микрососудистых осложнений и нейропатий, в том числе и ДАКН, получено не было.

Таким образом, в настоящее время не установлено единого метода оценки ВГ и его критериев у пациентов с СД для коррекции течения заболевания; не определено влияние колебаний гликемии на формирование ДАКН; не выделена группа риска по развитию хронических осложнений, в том числе ДАКН у детей с учетом вариабельности гликемии. Оптимизация метаболического контроля, включая вариабельность гликемии, позволит

максимально отдалить развитие поздних осложнений не только у детей, но и после перехода их во взрослую жизнь.

### **Цель исследования**

Оптимизировать диагностику течения сахарного диабета 1 типа путем изучения влияния вариабельности гликемии на развитие диабетической автономной кардиоваскулярной нейропатии у детей для предотвращения развития поздних осложнений на этапах диспансерного наблюдения.

### **Задачи исследования**

1. Определить частоту встречаемости и факторы риска высокой вариабельности гликемии среди детей, страдающих сахарным диабетом 1 типа.
2. Сопоставить диагностическую значимость показателей вариабельности гликемии в оценке течения сахарного диабета 1 типа у детей между собой и в сравнении с гликированным гемоглобином.
3. Оценить связь вариабельности гликемии и диабетической автономной кардиоваскулярной нейропатии у детей с сахарным диабетом 1 типа.
4. Выявить факторы риска развития хронических осложнений, включая диабетическую автономную кардиоваскулярную нейропатию, у детей с сахарным диабетом 1 типа с учетом вариабельности гликемии для формирования групп риска развития поздних осложнений и на этапах диспансерного наблюдения.

### **Научная новизна результатов исследования**

Впервые выделены факторы риска высокой вариабельности гликемии у детей с сахарным диабетом 1 типа: возраст 5-9 лет и наличие комбинации эпизодов гипо-и гипергликемий в течение суток.

У детей с сахарным диабетом 1 типа проведен сравнительный анализ различных показателей вариабельности гликемии, используемых при точечном измерении глюкозы крови, определена их диагностическая ценность и релевантность. Критерий оценки вариабельности гликемии по коэффициенту вариации (CV) определен как наиболее информативный показатель.

Доказана ассоциация между выраженными колебаниями гликемии и вариабельностью сердечного ритма у детей с сахарным диабетом 1 типа как проявление доклинической стадии диабетической автономной кардиоваскулярной нейропатии.

Обосновано применение факторов риска развития поздних осложнений сахарного диабета 1 типа у детей (длительность заболевания, возраст пациентов, среднесуточная потребность в инсулине, значения гликированного гемоглобина, колебания гликемии) для оптимизации диспансерного наблюдения.

### **Теоретическая и практическая значимость**

Впервые разработана «Программа для оценки вариабельности суточной гликемии по данным гликемического профиля», позволяющая произвести анализ показателей ВГ у детей с СД1 в автоматическом режиме, что делает методику удобной для применения в педиатрической и эндокринологической практике.

У детей доказана значимость выявления высокой ВГ для оценки компенсации углеводного обмена и риска развития поздних осложнений СД1 для дальнейшей тактики ведения. Определено соотношение гликированного гемоглобина и показателей ВГ,

стратифицирован риск гипогликемий у детей с СД1 типа с оптимальными значениями гликированного гемоглобина.

Проведен сравнительный анализ эффективности методов диагностики ДАКН у детей: кардиоинтервалографии, кардиоваскулярных тестов по Ewing и суточного мониторирования сердечного ритма с оценкой его вариабельности. Доказана максимальная информативность суточного мониторирования сердечного ритма в диагностике ДАКН на доклинической стадии.

Определены факторы риска развития хронических осложнений, включая ДАКН, с учетом вариабельности гликемии, что позволяет оптимизировать диспансерное наблюдение за детьми, отнесенными к группе риска. Разработан алгоритм диспансерного наблюдения детей с СД1 с учетом показателей ВГ.

### **Методология и методы исследования**

Работа выполнена на кафедре педиатрии педиатрического факультета ФГБОУ ВО Тверской ГМУ Минздрава России (ректор – д.м.н., профессор М. Н. Калинин, заведующий кафедрой педиатрии педиатрического факультета – д.м.н., профессор С. Ф. Гнусаев).

Проведено комплексное обследование 126 детей с СД1 – 65 (51,5 %) девочек и 61 (48,5 %) мальчик в возрасте от 5 до 17 лет и длительностью СД1 от 0,5 до 16 лет. Выполнено обзорное аналитическое одномоментное сплошное исследование.

Использовались результаты клиничко-анамнестического исследования; антропометрические показатели (рост, вес, оценка физического развития); результаты параклинического обследования (данные гликемического профиля пациентов, показатели гликированного гемоглобина (HbA1c) и анализ мочи на микроальбуминурию); консультации офтальмолога и невролога для скрининга хронических осложнений; инструментальные методы обследования (электрокардиография, кардиоинтервалография (КИГ), кардиоваскулярные тесты по Ewing в модификации Д. А. Иванова (2013), а также суточное мониторирование сердечного ритма).

### **Положения, выносимые на защиту**

1. У 52,4 % детей с сахарным диабетом 1 типа встречается высокая вариабельность гликемии, к предикторам которой следует отнести возраст 5-9 лет, комбинация эпизодов гипо- и гипергликемий в течение суток. Из показателей определения вариабельности гликемии наиболее надежным и информативным является коэффициент вариации, в то время как гликированный гемоглобин не отражает в полной мере выраженность колебаний гликемии и наличие гипогликемий, в связи с этим для адекватной оценки течения заболевания необходимо использовать показатели гликированного гемоглобина и вариабельности гликемии совместно.
2. Высокая вариабельность гликемии у детей ассоциирована с увеличением частоты выявления доклинической стадии диабетической автономной кардиоваскулярной нейропатии в виде снижения вариабельности сердечного ритма, по данным суточного мониторирования, и уменьшения выраженности дыхательной аритмии, по данным электрокардиограммы.
3. Факторами риска развития поздних осложнений сахарного диабета 1 типа у детей являются: длительность заболевания, возраст пациентов, среднесуточная потребность в инсулине, значения гликированного гемоглобина, колебания гликемии. Для отнесения ребенка к группе риска развития диабетической автономной кардиоваскулярной нейропатии важно выявление факторов риска: вариабельность гликемии свыше 30%, длительность заболевания более 5 лет, возраст старше 15 лет, значения гликированного гемоглобина 7,5-9%.

### **Соответствие диссертации паспорту научной специальности**

Диссертационное исследование соответствует формуле специальности 14.01.08 – Педиатрия. Медицинские науки – и областям исследования п. №1 «рост, физическое, половое и нервно-психическое развитие, состояние функциональных систем ребенка», п. №6 «внутренние болезни детей»;

14.01.02 - Эндокринология. Медицинские науки – по областям исследования п. №4 «Этиология и патогенез эндокринных заболеваний, клинические проявления, методы диагностики заболеваний эндокринной системы с использованием клинических, лабораторных, инструментальных и других методов исследования, дифференциальная диагностика различных форм нарушения гормональной регуляции».

### **Степень достоверности и апробация результатов**

Степень достоверности результатов подтверждается представленными исходными данными и обеспечивается корректным числом наблюдений. Обоснованность и достоверность научных положений определяется достаточным объемом проведенных исследований, статистической достоверностью полученных результатов и использованием критериев доказательной медицины. Проведение диссертационного исследования одобрено Этическим Комитетом ФГБОУ ВО Тверской ГМУ Минздрава России (протокол от 30.05.2016 г.). Апробация проведена 30.05.2018 г. на совместном заседании кафедр: детских болезней; педиатрии педиатрического факультета; эндокринологии; поликлинической педиатрии и основ формировании здоровья; педиатрии и неонатологии ФПДО, интернатуры и ординатуры; госпитальной терапии и профессиональных болезней; общественного здоровья и здравоохранения с курсом истории медицины ФГБОУ ВО Тверской ГМУ Минздрава России (протокол №6 от 30.05.2018 г.).

Основные положения диссертации доложены и обсуждены на VII Всероссийском диабетологическом конгрессе (Москва, февраль 2015); XIV Российском конгрессе «Инновационные технологии в педиатрии и детской хирургии (Москва, октябрь 2015); The European Society for Paediatric Endocrinology (ESPE), (Barcelona, октябрь 2015); XIX Конгрессе педиатров с международным участием «Актуальные проблемы педиатрии» (Москва, февраль 2016); VII Всероссийском конгрессе эндокринологов «Достижения персонализированной медицины сегодня - результаты практического здравоохранения завтра» (Москва, март 2016); XV Российском конгрессе «Инновационные технологии в педиатрии и детской хирургии (Москва, октябрь 2016); Региональной учебно-методической и научно-практической конференции «Современные тенденции науки, практики и образования в педиатрии», посвященная 60-летию кафедры детских болезней (Тверь, сентябрь 2017); The European Society for Paediatric Endocrinology (ESPE), (Athens, сентябрь, 2018).

### **Внедрение результатов исследования**

Результаты проведенного исследования внедрены в клиническую практику эндокринологического центра ГБУЗ Тверской области «Клиническая детская больница №2». Материалы работы используются в преподавании на кафедре детских болезней ФГБОУ ВО Тверской ГМУ Минздрава России.

## Публикации

По результатам диссертационного исследования опубликовано 30 работ, включая 4 статьи в журналах, рекомендованных ВАК для публикации результатов диссертационных исследований на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. Получено свидетельство на программу для ЭВМ - «Программа для оценки вариабельности суточной гликемии по данным гликемического профиля» (№ регистрации 2018612124); свидетельства на базы данных: «Клинико-anamнестическая характеристика детей с сахарным диабетом первого типа» (№ регистрации 2018620238) и «Показатели вариабельности ритма сердца у детей с сахарным диабетом первого типа по данным Холтеровского мониторирования ЭКГ» (№ регистрации 2018620239).

### Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 132 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, результатов исследования и их обсуждения, заключения и списка литературы, включающего 190 источников, из них 59 отечественных и 131 зарубежных. Работа иллюстрирована 19 рисунками и 24 таблицами.

## ОБЩЕЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

### Материалы и методы исследования

Проведено комплексное обследование 126 детей с СД1, 65 (51,5 %) девочек и 61 (48,5 %) мальчик, в возрасте от 5 до 17 лет и длительностью СД1 от 0,5 до 16 лет. Выполнено обзорное аналитическое одномоментное сплошное исследование.

В результате полученных данных с учетом ВГ по CV были сформированы 2 основные группы пациентов: I – дети с  $CV < 30\%$  (N=60) и II – с  $CV \geq 30\%$  (N=66).

В медицинской статистике CV оценивают в следующих градациях: если  $CV > 20\%$ , то имеет место сильное разнообразие вариационного ряда; CV от 10 до 20 % – среднее разнообразие;  $CV < 10\%$  – слабое разнообразие вариационного ряда (Лучкевич В. С., 2014). Отступление от принятых градаций было вызвано единичной встречаемостью пациентов с  $CV < 10\%$ , и высоким разнообразием значений  $CV > 20\%$ . Так, CV до 10 % имел один ребенок, CV 10-20 % - 8 детей, CV 20-30 % - 51 ребенок и CV более 30 % - 66 детей.

Для оценки изменений ВГ с учетом возраста сформированы три группы: 5-9 лет (N=30), 10-14 лет (N=67) и 15-17 лет (N=29).

Для анализа зависимости ВГ от длительности СД1 сформированы 4 группы: от 0,5 до 3 лет (N=61), от 4 до 6 лет (N=23), от 7 до 9 лет (N=32) и более 10 лет СД1 (N=10).

Для дальнейших построений ассоциативных правил, пациенты разделены по группам в зависимости от значений HbA1c до 7 % (22 человека) и более 7 % (104 человека). А также было сформировано 2 группы: с потребностью в инсулине менее 1Ед/кг (N=111) и более 1Ед/кг (N=15).

**Критерии включения в исследование:** информированное согласие пациента или его законного представителя на участие в исследовании; возраст от 5 до 17 лет 11 месяцев 28 дней; установленный диагноз СД1; длительность заболевания от 0,5 лет до 16 лет с различной степенью компенсации углеводного обмена на интенсифицированной инсулинотерапии; продолжительность наблюдения в течение обследования не менее 3 дней; отсутствие острых респираторных заболеваний и хронических заболеваний в стадии суб- и декомпенсации на момент обследования.

**Критерии не включения:** возраст моложе 5 лет и старше 18 лет; продолжительность СД1 менее полугода с момента установления диагноза; госпитализация в ОРИТ; сопутствующие генерализованные или специфические инфекции и пороки развития; наследственные заболевания, декомпенсация СД1 с явлениями кетоацидоза и другие хронические заболевания в стадии суб- и декомпенсации.

Всего в исследование включено 65 девочек (51,5%) и 61 мальчик (48,5%) в возрасте от 5 до 17 лет и длительностью СД1 от 0,5 до 16 лет (таблица 1).

Таблица 1 – Общая характеристика обследуемых больных, Me (25; 75)

Показатель	Значение
Возраст, годы	12 (10;14)
Длительность СД1, годы	4 (2;7)
Мальчики/девочки, абс.	61/65
HbA1c,%	9,0 (7,4;10,4)
Суточная доза инсулина, Ед/кг/сут	0,71 (0,57; 0,84)

Распределение по возрасту и полу приведено в таблице 2.

Таблица 2 – Распределение пациентов по возрасту и полу, абс. (%)

Пол	Группы по возрасту, годы			
	5-9	10-14	15-17	Всего
Девочки	14 (10,9)	34 (26,5)*	17 (13,5)	65 (51,5)
Мальчики	16 (12,6)	33 (26,1)*	12 (9,5)	61 (48,5)
Итого	30 (23,9)	67 (53,1)*	29 (23)	126 (100)

Примечание: \* - различие по данному показателю между группами 5-9 лет и 10-14 лет статистически значимо ( $p_{\chi^2} < 0,05$ ).

Наибольшую часть обследуемых составили дети в возрасте 10- 14 лет (53,1%). При этом половых различий среди групп получено не было.

Распределение пациентов по длительности СД1 приведено в таблице 3.

Таблица 3 – Распределение пациентов в группы по длительности заболевания, Me (25; 75)

Показатели	Группы по длительности СД1, годы			
	от 0,5 до 3 (N=61)	от 4 до 6 (N=23)	от 7 до 9 (N=32)	более 10 (N=10)
Возраст, годы	11 (8;13)	10 (9;13,5)	14 (12;16)	16 (14,5;16,7)* <sup>X</sup>
Длительность СД1, годы	2 (1;2,5)	4 (4;5)	8 (6;9)	12 (11,1; 13,5)**
Мальчики/девочки,%	49/51	43/47	46/54	50/50
HbA1c,%	8,1 (6,7;9,9)	10 (8,1;11)	9,2 (8,4; 10,4)	11,2 (9,3;11,5)

Примечание: \* - различие между группами статистически значимо ( $p < 0,05$ ),  
 \*\* - различие между группами статистически значимо ( $p < 0,01$ ),  
<sup>X</sup> – различия между группами с СД1 более 10 лет и 0,5-3 года, 4-6 лет.

Группы имели статистически значимые различия по длительности СД1, медиана которой составила 2, 4, 8 и 12 лет соответственно,  $p < 0,01$ . Медиана возраста при этом имела различия между группами детей с длительностью СД1 0,5-3 года и более 10 лет и составила 11 и 16 лет соответственно,  $p < 0,05$ . Процентное соотношение мальчиков и девочек в исследуемых группах было примерно одинаково,  $p > 0,05$ . Медиана HbA1c в группах детей составила 8,1; 10; 9,2 и 11,2 % соответственно,  $p > 0,05$ . Значение HbA1c волнообразно изменялось по мере увеличения продолжительности СД1, однако, в настоящем исследовании статистически значимых различий получено не было.

На 1-м этапе заполнялись индивидуальные карты пациентов, в которые вносились: результаты клинично-anamnestического исследования; антропометрические показатели – рост, вес, оценка физического развития; результаты параклинического и инструментального обследования.

Уровень HbA1c определялся при помощи диагностических наборов фирмы Axis-Shield и реакционной камеры Nycocard Reader II. Забор крови осуществлялся из кубитальной вены утром натощак.

Выявление микроальбуминурии у пациентов с СД1 является диагностическим признаком диабетической нефропатии. Для выявления истинной альбуминурии проводилось трехкратное измерение альбумина в утренней порции мочи, для исключения влияния других факторов. Концентрация альбумина в моче определялась с использованием диагностических коммерческих наборов фирмы Axis-Shield и реакционной камеры Nycocard Reader II при помощи метода твердофазного иммунометрического анализа сэндвичевого типа.

Определение уровня гликемии у каждого пациента производилось индивидуальным глюкометром. Гликемический профиль включал показатели гликемии утром натощак, перед каждым приемом пищи и через 2 часа после еды, перед сном и по показаниям в 3 часа и 6 часов. Таким образом, за сутки производилось не менее 8 измерений. Все глюкометры были проверены с использованием контрольных растворов на достоверность результатов измерений. Измерения и регистрацию гликемии производили пациенты под контролем медицинского персонала.

Для оценки ВГ в настоящем исследовании использовались следующие показатели:

- среднее значение гликемии за сутки, представленное среднеарифметическим числом;
- амплитуда гликемии - разница между максимальным и минимальным значением гликемии в течение суток;
- SD - стандартное отклонение, характеризующее степень разброса (дисперсии) значений гликемии;
- CV – коэффициент вариации, отношение SD к среднему значению гликемии в процентах;
- MAGE – средняя амплитуда колебаний гликемии, определяемая как средне-арифметическое значений колебаний гликемии, выходящих за пределы SD. В случае 1 колебания, превышающего SD за сутки MAGE принимался за 0;
- MODD – различие суточных средних, усредненная разница между значениями гликемии в одно и то же время на протяжении нескольких дней. Оценивались показатели гликемии утром до завтрака, через 2 часа после завтрака, перед обедом, через 2 часа после обеда, перед ужином, через 2 часа после и перед сном.

Для оптимизации расчетов показателей ВГ нами была разработана программа для электронно-вычислительной машины (№ регистрации 2018612124), которая позволяет на основании данных гликемического профиля пациента произвести вычисления данных

показателей. Для этого необходимо ввести значения гликемии из данных гликемического профиля в соответствующее поле и нажать «рассчитать показатели». После чего на экране появятся значения основных параметров ВГ (рисунок 1).

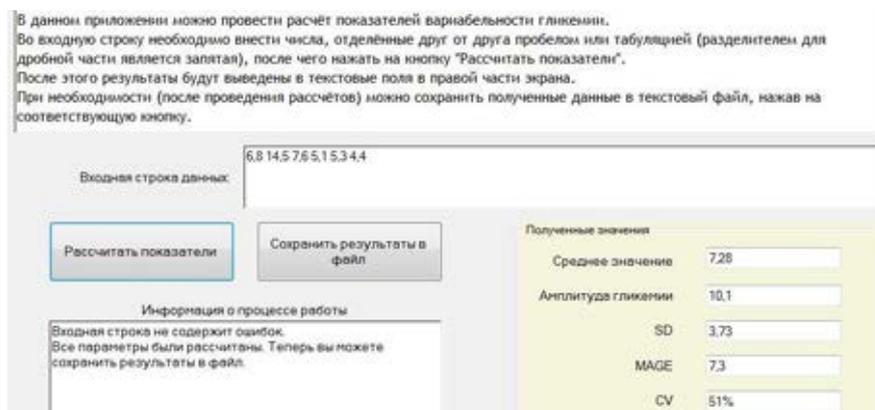


Рисунок 1 – Программа для расчета показателей variability гликемии

Электрокардиография (ЭКГ) проводилась на аппарате ShillerAT-101 (Швейцария) в 12 стандартных отведениях, со скоростью 25 мм/сек. После записи производилась оценка ЭКГ: ЧСС, направление электрической оси сердца, амплитуда и ширина зубцов, интервалов PQ (атриовентрикулярное проведение), QT (электрическая систола), комплекс QRS (внутрижелудочковое проведение), оценивались процессы реполяризации миокарда (изменения формы и амплитуды зубца T, альтернация зубца R).

Для выявления нарушений вегетативной регуляции ССС использовалась КИГ. Проведение КИГ осуществлялось путем записи во II стандартном отведении последовательно по 100 кардиоциклов в клино- и ортоположении и с определением основных показателей. Исходный вегетативный тонус оценивался по показателю ИН1. Вегетативная реактивность рассчитывалась как отношение ИН2/ИН1, по методу, предложенным Р. М. Баевским (2001).

Для выявления ДАКН у детей с СД1 использовались кардиоваскулярные тесты по Ewing в модификации для детского возраста, предложенной Д. А. Ивановым (2013): тест с глубоким дыханием, тест 30:15, тест Шелонга.

На 2-м этапе детям из I (N=26) и II группы (N=24), согласившимся принять участие в исследовании, было проведено суточное мониторирование ЭКГ с оценкой спектральных и временных параметров variability сердечного ритма для оценки влияния колебаний гликемии на формирование ДАКН у детей с сахарным диабетом 1 типа. Сформированы группы: 1-я – с CV < 30 % (N=26), и 2-я – с CV ≥ 30 % (N=24). Проводилась 24-часовая регистрация ЭКГ холтеровским аппаратом «ВАЛЕНТА» МН-08 (Россия) в условиях обычной деятельности пациента с последующей дешифровкой записи при помощи программы Валента. Для оценки variability сердечного ритма (BCP) использовались следующие показатели временного и спектрального анализ: SDNN, rMSSD, pNN50 %, HF, LF, VLF. Также определяли индекс LF/HF, отражающий вегетативный баланс. За нормативы параметров variability сердечного ритма использовали данные Л. М. Макарова (2003).

Статистическая обработка полученной информации проводилась при помощи пакета программ SPSS Statistica версия 23.0 и Microsoft Excel версия 10.0. Результаты представлены в виде таблиц и диаграмм. Выборка была проверена на нормальность распределения. В связи с ненормальным распределением использовались непараметрические методы – критерий  $\chi^2$ ,

Манна – Уитни и корреляционный анализ с оценкой коэффициента корреляции Спирмена, автоматизированное линейное моделирование.

Средние величины представлены в формате медианы (Me) и интерквартильного размаха (25-й и 75-й перцентили). Дополнительно, для выявления факторов риска, использовался метод построения ассоциативных правил. Он представляет собой алгоритм построения ассоциативных правил Apriori Scale, который является модификацией классического алгоритма Apriori, позволяющего извлекать ассоциативные правила из базы данных. Различия принимались статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В ходе проведенного исследования были проанализированы основные показатели ВГ, доступные при использовании самоконтроля гликемии посредством индивидуального глюкометра – CV, MAGE, SD и амплитуда колебаний.

Полученные данные о ВГ различными методами среди пациентов и внутри групп привели к необходимости произвести анализ взаимосвязи исследуемых показателей ВГ.

Высокая связь была между MAGE и амплитудой колебаний  $r = 0,880$  ( $p < 0,01$ ), а между MAGE и CV  $r = 0,779$  ( $p < 0,01$ ), между SD и амплитудой колебаний  $r = 0,965$ ,  $p < 0,01$ . Коэффициент корреляции между CV и амплитудой колебаний составил  $0,784$  ( $p < 0,01$ ).

Таким образом, все рассмотренные показатели ВГ имели тесную взаимосвязь. CV имел достаточно сильную связь со всеми другими показателями и амплитудой колебаний в том числе. Следовательно, увеличение амплитуды колебаний может рассматриваться наряду с SD и CV как признак нестабильности гликемии при оценке гликемического профиля пациентов.

Далее были проанализированы основные рассматриваемые показатели ВГ с учетом сформированных групп (таблица 4).

Таблица 4 – Показатели вариабельности гликемии в исследуемых группах, Me (25; 75)

Показатели	Группы по вариабельности гликемии	
	I группа, CV<30%, (N=60)	II группа, CV≥30%, (N=66)
SD, σ	2,0 (3,0; 4,2)	3,1 (2,7; 3,66)
CV, %	25,4 (23,3; 28,1)	36,5 (32,9; 41,8)**
MAGE, ммоль/л	3,6 (2;3)	5,8 (4,7; 6,73)**
Амплитуда колебаний, ммоль/л	5,2 (4,4; 6,5)	8,6 (6,8; 10,1)*
Примечание: * - различие между группами статистически значимо ( $p < 0,05$ ); ** - различие между группами статистически значимо ( $p < 0,01$ ).		

Значения медианы CV в исследуемых группах составили 25,4 % и 36,5 % соответственно,  $p < 0,01$ . Показатели медиан MAGE и амплитуды колебаний в группе с CV≥30% превышали значения в группе, где CV был менее 30%, и имели статистически значимые различия между группами. Медиана MAGE в группах составила 3,6 и 5,8 ммоль/л соответственно,  $p < 0,01$ . Медиана амплитуды колебаний в I группе составила 5,2 ммоль/л, а во II группе 8,6 ммоль/л,  $p < 0,05$ . А значения SD, хотя и являются компонентом самого CV, различий не имели и составили 2,0 и 3,1 σ соответственно,  $p > 0,05$ .

Рассматривая основные факторы риска повышения различных показателей ВГ, была проведена оценка факторов: возраст пациентов и длительность СД1.

Имели отрицательную корреляционную связь с возрастом следующие показатели ВГ: CV ( $r = \text{минус } 0,285$ ;  $p < 0,01$ ), MAGE ( $r = \text{минус } 0,275$ ;  $p < 0,01$ ), SD ( $r = \text{минус } 0,242$ ;  $p < 0,01$ ) и амплитуда колебаний ( $r = \text{минус } 0,215$ ;  $p < 0,05$ ).

Таким образом, наибольшую обратную зависимость с возрастом среди рассмотренных показателей имел CV ( $r = \text{минус } 0,285$ ;  $p < 0,01$ ). Иначе говоря, чем меньше возраст пациента, тем большая ВГ по CV ожидается.

Статистически значимая взаимосвязь с длительностью заболевания среди указанных показателей отсутствовала. Однако CV и MAGE имели отрицательную корреляцию, а амплитуда колебаний и SD – положительную. В связи с этим дополнительно была рассмотрена частота колебаний, т.е. количество пиков/провалов, которая единственная имела слабую, но статистически значимую отрицательную корреляционную связь как с возрастом пациентов ( $r = \text{минус } 0,225$ ;  $p < 0,05$ ), так и с длительностью заболевания ( $r = \text{минус } 0,177$ ;  $p < 0,05$ ). Полученные результаты не совпадают с данными исследования группы DirecNet (2012), которая отмечала снижение ВГ на ранних сроках заболевания. Возможно, это связано с использованием разных показателей ВГ и критериями их выраженности.

Из этого следует, что ВГ не зависит от длительности заболевания. Однако частота колебаний уменьшается с возрастом и увеличением продолжительности заболевания. В связи с тем, что изолировано частота колебаний не отражает всю ВГ, в перечень показателей ВГ в настоящее время она не входит.

Обнаруженная ранее корреляционная связь зависимости ВГ от возраста оказалась слабой. В связи с этим проведен анализ изменения CV с учетом распределения пациентов по возрастным группам: 5-9 лет, 10-14 лет, 15-17 лет.

Наибольшая ВГ по CV (38,3 %) отмечалась в группе с возрастом от 5 до 9 лет по сравнению с группами 10-14 лет и 15-17 лет, где CV составил 29,8 и 28,5 % соответственно,  $p < 0,01$ . Вероятно, что увеличение ВГ в периоде 5-9 лет связано с переходом детей в начальную школу. Период адаптации к режиму питания и к психоэмоциональным нагрузкам в свою очередь способствует большим колебаниям гликемии у детей данной возрастной группы (DiMeglio L. A., 2004; Patton S. R., 2006; Rewers A., 2002). В возрасте 15-17 лет у детей наиболее выражены гормональные изменения, связанные с подростковым периодом, что в свою очередь, также способствует нестабильным значениям вариабельности гликемии. Вероятно, здесь немаловажная роль принадлежит и социальным факторам, ограничивающим самоконтроль гликемии подростками, особенно в школах (Patton, S. R., 2015; Nascimento L. C., 2011).

При изучении половых различий по значениям CV внутри исследуемых групп получено не было. Медиана CV у мальчиков в группах составила 39,6; 29,8 и 29,4 % соответственно, а у девочек – 37; 29,6 и 26 % соответственно,  $p > 0,05$ . При этом наибольший «пик» колебаний гликемии в возрасте 5-9 лет был отмечен независимо от пола. Полученные результаты противоречат данным Hyuntae Kim (2012), который утверждает, что у девушек течение СД1 более лабильно по сравнению с юношами. Вероятно, это связано с разными способами оценки и интерпретации показателей вариабельности гликемии, что добавляет еще больше актуальности в этот вопрос. Однако у девочек была отмечена большая зависимость в инсулине по сравнению с мальчиками – группа с потребностью в инсулине более 1Ед/кг/сут была на 80 % представлена девочками. Данный факт можно рассматривать как развитие у некоторых пациентов инсулинорезистентности, особенно велик риск у девочек.

Корреляционный анализ между показателями CV и MODD позволил выявить следующие особенности колебаний гликемии. Было выявлено, что у детей с высокой ВГ,

колебания носят постоянный характер. Наибольший вклад в суточную ВГ привносят колебания глюкозы крови в утро и вечер.

Кроме того, метод построения ассоциативных правил в отношении амплитуды колебаний гликемии (5-10 ммоль/л) выявил следующие факторы риска:

- женский пол в совокупности с суточной потребностью в инсулине свыше 1 Ед/кг/сут (частота 6 %, достоверность 80 %);
- возраст старше 12 лет в совокупности с суточной потребностью в инсулине свыше 1 Ед/кг/сут (частота 6 %, достоверность 80 %);
- длительность СД1 больше 5 лет в совокупности с суточной потребностью в инсулине свыше 1 Ед/кг/сут (частота 7 %, достоверность 90 %).

Ведущим фактором риска высокой ВГ во всех случаях является повышенная потребность в инсулине – свыше 1 Ед/кг/сут. Данный факт можно рассматривать как зависимость ВГ и высокой суточной потребности в инсулине, необходимой для коррекции данных колебаний.

Происходит формирование «порочного круга» - чем больше колебания гликемии, тем больше доза инсулина требуется для достижения эугликемии, что в свою очередь наоборот приводит к более выраженной ВГ и с дальнейшим развитием инсулинорезистентности, что совпадает с мнением N.Alghothani (2011) (рисунок 2).

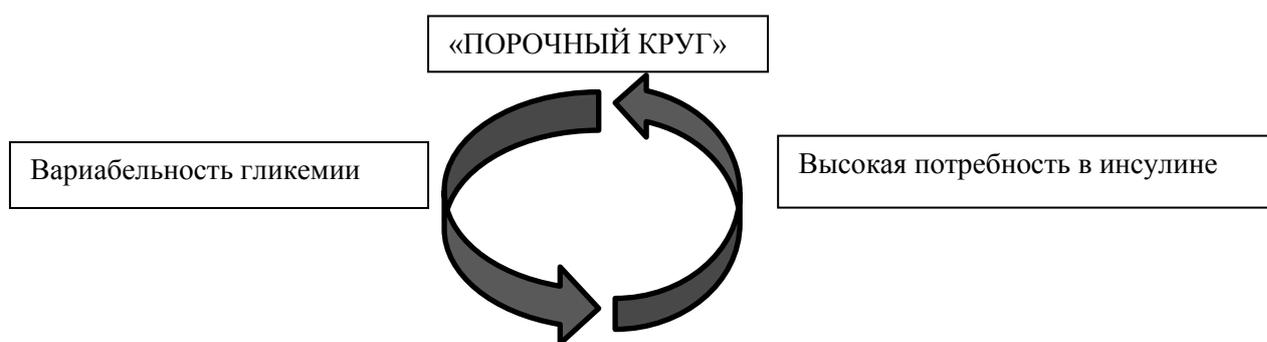


Рисунок 2 – Связь вариабельности гликемии и потребности в инсулине у детей с сахарным диабетом 1 типа

Следственно, наибольший вклад в выраженность ВГ вносят: возраст пациентов 5-9 лет; колебания гликемии в утреннее и вечернее время; наличие гипо- и гипергликемий в течение суток; потребность в инсулине свыше 1Ед/кг/сут.

Анализ гликемического профиля пациентов с различной вариабельностью гликемии показал, что у детей I группы по сравнению с II группой частота гипергликемий была в 3 раза больше и составила 61 % (n=36) и 21 % (n=13) соответственно,  $p_{\chi^2} < 0,01$ . Гипогликемия, хоть и статистически не значимо, но встречалась в 2 раза чаще в группе детей с CV < 30 % (n=5) по сравнению со II группой (n=2) ( $p_{\chi^2} > 0,05$ ). В то время как встречаемость за время наблюдения эпизодов сочетания гипо- и гипергликемии в группе II в 4 раза (n=50) превышал значение в I группе (n=11),  $p_{\chi^2} < 0,01$ .

В результате анализа значений HbA1c и CV была получена отрицательная корреляционная связь между данными показателями ( $r =$  минус 0,216,  $p < 0,05$ ). В отличие от остальных показателей ВГ, где статистически значимых различий получено не было. Количество пиков/провалов также имело отрицательную связь с HbA1c,  $p < 0,05$  (таблица 5).

Таблица 5 – Корреляционная связь гликированного гемоглобина и показателей variability гликемии

Показатели	Амплитуда колебаний	CV	SD	MAGE	пик/провал
Коэффициент корреляции с HbA1c	,023	-,216	,061	-,011	-,183
P	>0,05	<0,05	>0,05	>0,05	<0,05

Ассоциативные правила в отношении вероятности обнаружения гипогликемий у детей с СД1 по данным значений HbA1c, выявили следующие закономерности:

- HbA1c менее 7 % при обследовании – наличие гипогликемий (частота 21 %, достоверность 79 %);
- HbA1c более 7 % в начале заболевания, HbA1c менее 7 % при обследовании - наличие гипогликемий (частота 12 %, достоверность 79 %).

Ассоциативные правила подтверждают, что у детей со значением HbA1c менее 7 %, риск наличия гипогликемий, в том числе и скрытых, достаточно велик, что в конечном итоге увеличивает variability гликемии. Проведенные ранее исследования (Sherr J., 2012; Derr R., 2003; Tamas Ferenc, 2015) показали, что HbA1c имел положительную, но статистически незначимую связь со временем, проведенным в гипергликемии, и никак не был связан с гипогликемическими состояниями, что совпадает с нашими данными.

Отсюда следует, что значения HbA1c не совсем корректно отражают наличие гипогликемий у детей с СД1, особенно при уровне HbA1c менее 7 %. Наибольшая ВГ встречается у детей с СД1 преимущественно за счет гипогликемии, сменяющейся гипергликемией в течение суток.

Для диагностики нарушений ритма сердца у детей с СД1 было проведено электрокардиографическое исследование. Анализ стандартной электрокардиограммы у обследуемых групп детей выявил уменьшение частоты синусовой дыхательной аритмии по мере роста ВГ с 51 % в I до 24 % во II группе,  $p = 0,030$ . Данный факт можно рассматривать как показатель нестабильности вегетативной иннервации сердца у детей с СД1 при наличии высокой ВГ, что подтверждает в своем исследовании М.Р. Шайдуллина (2013). При этом различия в частоте синусовой тахикардии среди групп обнаружены не были. Развитие тахикардии покоя является одним из первых клинических признаков ДАКН. Статистически значимых различий при анализе интервала QTc и его дисперсии получено не было. Вероятно, что для развития электрической нестабильности миокарда у детей с СД1, проявляющейся в виде увеличения дисперсии QT и dQTc, требуется более длительная высокая ВГ в совокупности с большим числом пиков/провалов.

Диагностика вегетативного состояния ССС, по данным КИГ, показала следующие результаты. Эйтония, как исходный вегетативный тонус (ИВТ), встречалась в 2 раза реже у детей с ВГ менее 30 % по сравнению с группой, где  $CV \geq 30 \%$ ,  $p < 0,05$ . При этом в отношении симпатикотонии и гиперсимпатикотонии статистически значимых различий получено не было, хотя последняя встречалась чаще среди детей I группы, что подтверждают значения ИН1.

В ортоположении значения вегетативной реактивности (ВР) показали преобладание гиперсимпатикотонической ВР у детей II группы, по сравнению с I, хотя различия и не имели статистической значимости,  $p > 0,05$ .

Результаты КИГ не выявили специфичности поражения ВНС у детей с СД1 при различной ВГ. Исследователями отмечается преобладание симпатикотонического и гиперсимпатикотонического ИВТ у детей с СД1, а также гиперсимпатикотонической и асимпатикотонической ВР по сравнению с условно здоровыми (Энерг А. В., 2010; Манукян В. Ю., 2011), что согласуется с нашими результатами.

Для выявления ДАКН у детей с СД1 использовались кардиоваскулярные тесты по Ewing.

Анализ теста на глубокое дыхание выявил, что нарушение ПСНС встречалось примерно с одинаковой частотой в исследуемых группах детей и составило 5 и 4 % соответственно,  $p_{\chi^2} > 0,05$ . Однако увеличение числа пациентов с пограничным значением парасимпатической нервной системы (ПСНС), хотя статистически и не значимое, отмечалось у детей с ВГ более 30 %, и составила 36 % и 30 % соответственно,  $p_{\chi^2} > 0,05$ .

Тест Шелонга, направленный на выявление нарушений симпатической нервной системы (СНС), также выявил схожие значения среди исследуемых групп. Частота начальных проявлений в I группе составила 30 %, а в II группе - 34,5 %,  $p_{\chi^2} > 0,05$ . Повреждение СНС отмечалось с одинаковой частотой в исследуемых группах и составило 5 и 4,5 % соответственно,  $p_{\chi^2} > 0,05$ .

Данные теста 30:15, отражающего активность вегетативной регуляции сердца, выявили, что начальные изменения не были обнаружены ни в одной из групп. Частота нормальной реакции и нарушения вегетативной регуляции встречались примерно с одинаковой частотой в исследуемых группах детей. При этом количество пациентов с патологическими данными теста значительно превышает показатели предыдущих кардиоваскулярных тестов. Нормальные значения отмечались у 58 и 59 % детей, соответственно,  $p_{\chi^2} > 0,05$ , а нарушения вегетативной регуляции у 42 и 41 %, соответственно,  $p_{\chi^2} > 0,05$ .

В результате комплексной оценки кардиоваскулярных тестов по наличию патологических изменений были получены следующие данные по выявлению нарушения вегетативной регуляции ССС (или ДАКН) и риску ее развития – нарушение было обнаружено у 11 детей из 126 (9 %). Распределившись между группами по ВГ, статистически значимых различий по частоте его развития получено не было. Начальные изменения, т.е. пациенты угрожаемы по развитию ДАКН, встречались примерно с одинаковой частотой среди групп детей, как и нормальные показатели кардиоваскулярных тестов.

Оценить истинная ли это ДАКН, либо возрастные изменения вегетативного звена регуляции ССС по однократному проведению данных тестов у детей с СД1, вероятно, не предоставляется возможным. Поскольку помимо данных тестов для диагностики ДАКН необходимо наличие ригидного сердечного ритма и других изменений, а в настоящем исследовании они не были обнаружены.

Для более детального рассмотрения вегетативной регуляции сердечного ритма в зависимости от ВГ было проведено холтеровское мониторирование ЭКГ у 50-ти детей, с формированием 1-й группы ( $CV < 30 \%$ ,  $N=26$ ) и 2-й группы ( $CV \geq 30 \%$ ,  $N=24$ ) (таблица 6).

Медианы возраста и длительности заболевания в исследуемых группах были примерно одинаковыми и составили: возраст – 12 и 12,2 года соответственно, длительность СД1 – 2,7 и 3,5 года соответственно,  $p > 0,05$ . Группы были сопоставимы по возрасту и полу. Мальчики в 1-й группе составляли 46 % и во 2-й – 54 %, а девочки – 54 и 46 %, соответственно,  $p > 0,05$ .

Суточная потребность в инсулине (медиана) составила 0,69 и 0,75 Ед/кг соответственно,  $p > 0,05$ . Значения медиан гликированного гемоглобина не имели различий с учетом CV и составили 8,8 и 8,3 % соответственно,  $p > 0,05$ .

Таблица 6 - Общая характеристика исследуемых групп на втором этапе исследования, Me (25; 75)

Показатели	Группы по вариабельности гликемии на втором этапе	
	1-я группа, CV<30%, (N=26)	2-я группа, CV≥30%, (N=24)
Возраст, лет	12 (11; 14)	12,2 (9,7; 14,5)
Мальчики, N (%)	12 (46)	13 (54)
Девочки, N (%)	14 (54)	11 (46)
Длительность СД 1, лет	2,7 (1; 5)	3,5 (2; 7,6)
Среднесуточная доза инсулина, Ед/кг/сут	0,69 (0,6; 0,89)	0,75 (0,57; 0,81)
HbA1c,%	8,8 (7,4; 10,2)	8,3 (7,2; 10)
CV, %	25,4 (23,3; 28,1)	36,5 (32,9; 41,8)**
Примечание: ** - различие между группами статистически значимо ( $p < 0,01$ ).		

Показатели временного анализа – SDNN, pNN50 %, rMSSD показали снижение вариабельности сердечного ритма у всех пациентов с СД1 относительно здоровых детей.

SDNN, отражающий всю BCP, был снижен только у 4 % в группе детей с CV < 30 %, по сравнению с группой CV ≥ 30 %, где его снижение достигало 66 % случаев ( $p < 0,01$ ). В тоже время отмечалась обратная картина относительно повышенного значения данного показателя: с 58 % в 1-й группе до 9 % во 2-й группе ( $p < 0,01$ ).

Показатель pNN50%, отражающий активность ПНС имел нормальные значения в обеих группах в 35 и 25 % соответственно,  $p > 0,05$ . В то время как сниженный он был выявлен во 2-й группе в 2,5 раза чаще по сравнению с 1-й группой и составил 71 и 27 % соответственно,  $p < 0,01$ . Так же как и с SDNN отмечена меньшая частота повышенного pNN50% в группе 2, по сравнению с 1-й (4 и 38 %, соответственно,  $p < 0,01$ ).

Показатель rMSSD, характеризующий активность ПНС в виде синусовой аритмии имел нормальные значения в обеих группах в 23 и 21 % соответственно,  $p > 0,05$ . При этом сниженный он был выявлен в группе 2 уже в 3 раза чаще по сравнению с 1-й группой и составил 71 и 23 % соответственно,  $p < 0,01$ . Так же, как и с предыдущими показателями, в данном случае была отмечена меньшая частота повышенного значения rMSSD во 2-й группе, по сравнению с 1-й (8 и 54 %, соответственно,  $p < 0,01$ ).

То есть, по мере увеличения колебаний гликемии, вариабельность сердечного ритма снижалась за счет активации симпатического звена регуляции.

Спектральный анализ BCP показал схожую картину преобладания симпатической регуляции сердечного ритма увеличением уровня LF и VLF и снижением HF у всех детей с СД1.

Что касается абсолютной активности волн, то она также была меньше во 2-й группе детей, по сравнению с 1-й - показатель HF составил 1117 и 3951 мсек<sup>2</sup> соответственно  $p < 0,01$ ; LF – 1260 и 2191,5 мсек<sup>2</sup> соответственно,  $p < 0,01$ ; значения VLF – 4924,5 и 9497,5 мсек<sup>2</sup> соответственно,  $p < 0,01$ . При этом индекс LF/HF увеличился почти в 2 раза во 2-й группе, по сравнению с 1-й группой детей (0,66 и 0,37 соответственно,  $p < 0,05$ ).

Доля HF уменьшилась с 24,5 % в 1-й группе, до 13,5 % во 2-й ( $p > 0,05$ ), LF практически не изменилась (8,6 и 10,1 %, соответственно,  $p > 0,05$ ), а VLF наоборот имела тенденцию к увеличению с 45,4 % в 1-й группе до 52,2 % - во 2-й группе детей ( $p > 0,05$ ). Снижение активности HF и увеличение VLF и LF свидетельствует о преобладании симпатической иннервации и центральной регуляции сердечного ритма, а также гиперадаптации со стороны вегетативной нервной системы.

Вегетативная регуляция ССС, а именно ВСР у детей в отличие от взрослых имеет свои особенности. Действие половых гормонов приводит к нарушению баланса симпатического и парасимпатического отделов нервной системы, нарушая тем самым нейрогуморальную регуляцию ССС. Зачастую нарушения настолько выражены, что выявить исходную причину практически невозможно. Т.С. Копосовой (2008) показано, что дети одного возраста под действием различных факторов окружающей среды имеют различные показатели ВСР. В данном случае обследуемые пациенты не имели различий по возрасту, длительности заболевания и среднему значению гликированного гемоглобина, т.е. находились практически в равных условиях, за исключением вариабельности гликемии.

Таким образом, колебания гликемии у детей с СД1, являются стрессовым фактором в отношении регуляции ССС. Неудовлетворительное течение СД1 у детей способствует преобладанию симпатического отдела в отношении регуляции сердечного ритма. Выраженные колебания гликемии приводят к снижению ВСР, что можно рассматривать как доклиническую стадию ДАКН и в дальнейшем может привести к формированию жизнеугрожающих состояний у детей с СД1.

Кардиоваскулярные тесты и кардиоваскулярные тесты не обладают высокой чувствительностью в отношении ранней диагностики доклинической стадии ДАКН у детей с СД1.

Среди обследуемых детей были выявлены следующие хронические осложнения: непролиферативная стадия диабетической ретинопатии, сенсорно-моторная полинейропатия, хайропатия и нефропатия в стадии МАУ. Непролиферативная стадия ретинопатии встречалась примерно с одинаковой частотой, как у мальчиков, так и у девочек в 15 % и 21 % соответственно,  $p_{\chi^2} > 0,05$ . Хайропатия была обнаружена с одинаковой частотой среди мальчиков и девочек у 8 и 9 % соответственно,  $p_{\chi^2} > 0,05$ . Нефропатия в стадии МАУ также не была зависима от пола и выявлена у 3 и 1,5 % соответственно,  $p_{\chi^2} > 0,05$ . Хочется отметить, что при одинаковой частоте вышеуказанных осложнений, сенсорно-моторная полинейропатия статистически значимо чаще выявлялась у девочек по сравнению с мальчиками (20 и 8 % соответственно,  $p_{\chi^2} < 0,05$ ).

Всего хронические осложнения были выявлены у 44 % обследуемых детей.

При длительности заболевания до 3-х лет непролиферативная стадия ретинопатии встречалась преимущественно в единичных случаях (11 %), Также единичные случаи сенсорно-моторной полинейропатии (5 %) были отмечены исключительно у девочек (9,6 %).

Непролиферативная стадия ретинопатии встречалась уже в 21 % случаев при длительности СД1 от 4-х до 6-ти лет Кроме того, были отмечены единичные случаи сенсорно-моторной полинейропатии (9 %), а также случай хайропатии у девочки.

Длительность СД1 более 7-ми лет привела к увеличению сенсорно-моторной полинейропатии (до 28 %,  $p_{\chi^2} < 0,05$ ) по сравнению с предыдущими группами. Ретинопатия в непролиферативной стадии не увеличилась по частоте по сравнению с предыдущей группой. Нефропатия в стадии МАУ была выявлена в 6 % случаев впервые среди групп. А встречаемость

хайропатии возросла до 22 % по сравнению с предыдущими группами,  $p_{\chi^2} < 0,05$ . Общее количество осложнений также возросло при данной длительности СД1 и составило уже 78 %  $p_{\chi^2} < 0,05$ .

Увеличение числа хронических осложнений СД1 продолжалось и группе с длительностью заболевания более 10 лет. Частота ретинопатии в непролиферативной стадии в этой группе составила 50 %, сенсорно-моторной полинейропатии – 30 %, хайропатии – 30 %, нефропатии в стадии МАУ – 10 %. Таким образом, количество осложнений на 1 человека при длительности СД1 более 10 лет составило 1,2 ( $p_{\chi^2} < 0,05$ ).

Данный факт объясняется тем, что некоторые пациенты имели не по одному осложнению. Встречались сочетания: ретинопатии, сенсорно-моторной полинейропатии и хайропатии, полинейропатии и хайропатии, ретинопатии и нефропатии в стадии МАУ. Все указанные дети находились в декомпенсации по углеводному обмену.

Таким образом, у детей при длительном тяжелом течении СД1 после 5-ти лет есть высокий риск развития нескольких хронических осложнений, что утяжеляет дальнейший прогноз и качество жизни.

Нефропатия в стадии МАУ впервые была установлена при длительности СД1 более 7-ми лет, тогда как ретинопатия в непролиферативной стадии выявлялась на наиболее ранних сроках, вплоть до манифестации СД1. Единичные случаи сенсорно-моторной полинейропатии также отмечались уже при продолжительности СД1 от 0,5 до 3-х лет.

Для выявления факторов риска хронических осложнений СД1 было проведено автоматизированное линейное моделирование. Линейные модели предназначены для прогнозирования (предсказания) значений количественного отклика, которое осуществляется за счет установления линейной связи между целевым полем и одним или несколькими предикторами (независимыми переменными). Линейные модели используются для получения прогнозов по заданным значениям независимых предикторов на основе модели.

Автоматизированное линейное моделирование в отношении факторов риска развития хронических осложнений СД1 у детей выявило, что наибольшую важность представляют длительность заболевания (риск 0,562), возраст пациентов (риск 0,215), среднесуточная потребность в инсулине (риск 0,116), HbA1c (риск 0,019), а также частота суточных колебаний гликемии - пики/провалы (риск 0,0214). Что касается CV и MAGE, то их вклад в развитие поздних осложнений СД1 у детей был практически одинаков (0,0132 и 0,0135 соответственно) и близок по значению со среднесуточной гликемией (0,0129).

Возраст пациентов и длительность СД1 имели статистически значимую, но слабую корреляционную связь с развитием ретинопатии ( $r=0,218$ ,  $p<0,05$ ), сенсорно-моторной полинейропатии ( $r=0,285$ ,  $p<0,01$ ) и нефропатии ( $r=0,187$ ,  $p<0,05$ ). При этом наибольшая сила связи возраста, длительности СД1 и потребности в инсулине (доза инсулина) отмечалась с сенсорно-моторной полинейропатией. Показатель HbA1c в настоящем исследовании имел статистически значимую связь также исключительно с нейропатией ( $r=0,297$ ,  $p<0,01$ ). CV не показал зависимости последней с развитием микрососудистых осложнений и сенсорно-моторной полинейропатией. Наибольшее влияние на развитие хронических осложнений СД1 у детей оказывают длительность заболевания и возраст пациентов. При этом наиболее зависима от возраста, длительности заболевания, потребности в инсулине и средней гликемии (по HbA1c) оказалась диабетическая сенсорно-моторная полинейропатия. Высокая потребность в инсулине может являться индикатором инсулинорезистентности и более тяжелым течением СД1 у детей. Это подтверждают результаты предыдущих исследований (Monnier L., 2008;

Nathan D. M., 2014) о влиянии стойкой гипергликемии, длительности заболевания, а также возраста пациентов на формирование осложнений.

Полученные данные о рисках осложнений СД1 позволили произвести автоматизированное линейное моделирование в отношении факторов риска снижения ВСР у детей, как наиболее раннего проявления доклинической стадии ДАКН. За доклинические проявления ДАКН было взято именно снижение ВСР, поскольку из всех тестов она оказалась наиболее чувствительной. Исследовались следующие факторы: возраст, длительность заболевания, значения HbA1c, суточная потребность в инсулине, значения CV, MAGE и амплитуды колебаний, эпизоды гипогликемии.

Таким образом, среди всех рассматриваемых факторов наибольшую значимость имели: ВГ свыше 30 % по CV (риск 0,67), длительность заболевания СД1 более 5 лет (риск 0,47), значения HbA1c 7,5-9 % (риск 0,44), возраст старше 15 лет (риск 0,33).

Остальные показатели не оказывали выраженного влияния на развитие ДАКН и не были выделены программой как факторы риска данного осложнения. Возраст старше 15 лет, вероятно, напрямую связан с продолжительностью заболевания и действием половых гормонов, которые, как известно, приводят к формированию инсулинорезистентности (Katz M. L., 2012). Кроме того, многие авторы (Ремизов О. В., 1998; Donaghue K. C., 2009) отмечают проявление хронических осложнений СД1 именно в период пубертата и старше. Значения HbA1c 7,5-9 % возможно напрямую связаны с ВГ, а не только стойкой гипергликемией, однако изолированные гипогликемии не вошли в полученный список фактор риска, вероятно из-за редкой встречаемости среди пациентов, обследованных на 2-м этапе.

Все вышеизложенное позволяет сделать вывод о факторах риска хронических осложнений СД1 (длительность заболевания, возраст, среднесуточная потребность в инсулине, HbA1c, а также пики/провалы, CV и MAGE). Факторами риска ДАКН явились: возраст старше 15 лет, значения HbA1c 7,5-9 %, длительность СД1 более 5 лет, ВГ свыше 30 % по CV.

На основании полученных данных нами был разработан алгоритм диспансерного наблюдения детей с СД1 с учетом значений ВГ по CV, для наиболее раннего выявления диабетической автономной кардиоваскулярной нейропатии (рисунок 3).

Следовательно, при высоком значении HbA1c выраженность колебаний гликемии имеет малую значимость относительно риска развития ДАКН. При этом наличие высокой ВГ по  $CV \geq 30\%$  несмотря на значения HbA1c менее 9% является фактором риска ДАКН. В связи с этим детям, имеющим  $CV \geq 30\%$  и/или HbA1c более 9% необходимо, помимо стандартной коррекции схемы инсулинотерапии и диеты, проведение суточного мониторинга сердечного ритма с оценкой показателей ВСР и консультация кардиолога для своевременной диагностики доклинической стадии диабетической автономной кардиоваскулярной нейропатии.

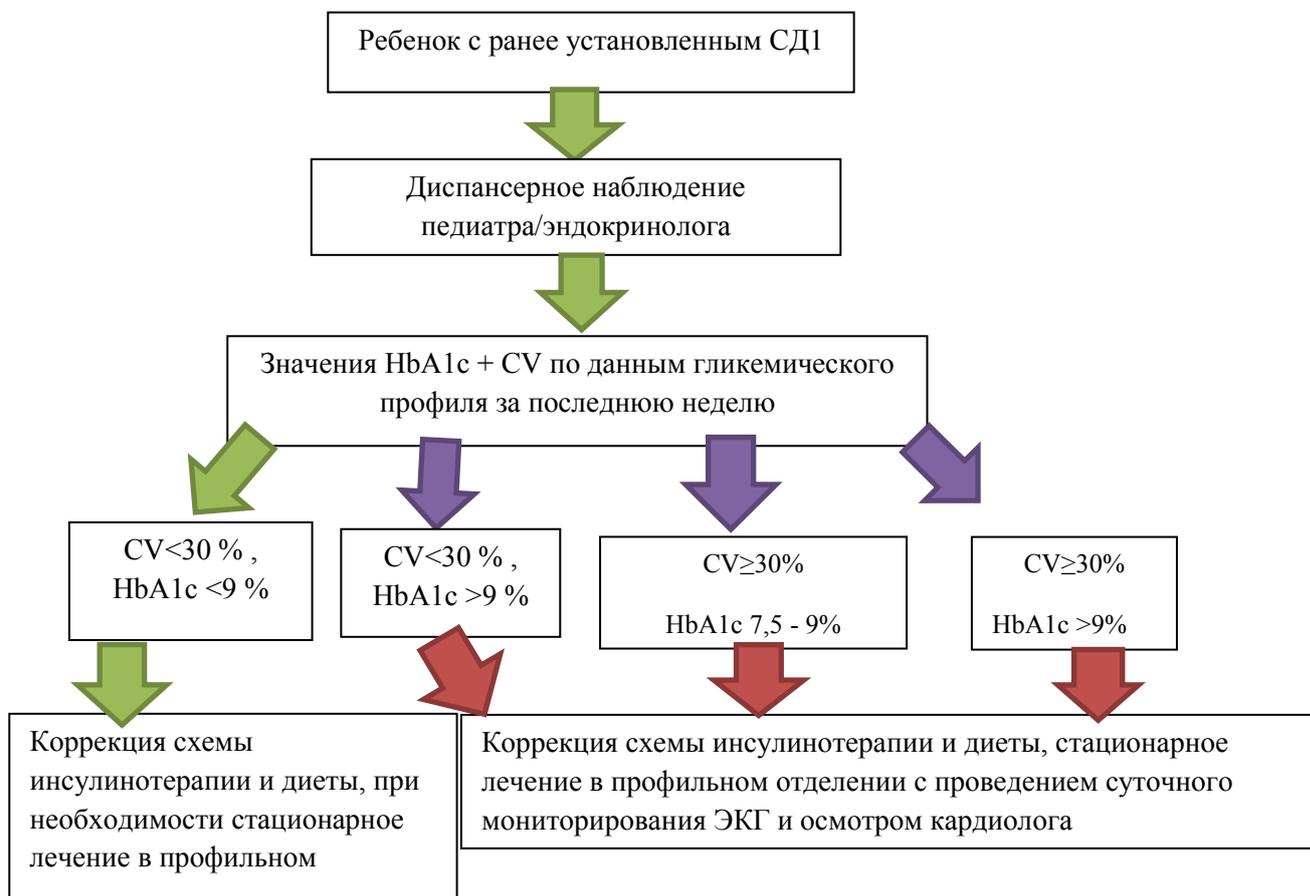


Рисунок 3 - Алгоритм диспансерного наблюдения детей с сахарным диабетом 1 типа

## ВЫВОДЫ

1. Высокая вариабельность гликемии встречается у 52,4 % детей с сахарным диабетом 1 типа, при этом она отмечена у 70 % детей в возрасте 5 - 9 лет и в 75 % случаев в при комбинации эпизодов гипо- и гипергликемий в течение суток.
2. Показатели вариабельности гликемии: коэффициент вариации гликемии (CV), стандартное отклонение (SD), средняя амплитуда колебаний гликемии (MAGE) и амплитуда колебаний, определяемые при анализе результатов самоконтроля посредством точечного измерения гликемии, сопоставимы между собой и могут использоваться в оценке течения сахарного диабета.
3. Отмечается слабая отрицательная корреляционная связь между гликированным гемоглобином и коэффициентом вариации, при этом значения гликированного гемоглобина менее 7 % ассоциированы с гипогликемией у 21 % обследуемых детей.
4. Доклиническими проявлениями диабетической автономной кардиоваскулярной нейропатии у детей с высокой вариабельностью гликемии являются уменьшение частоты синусовых аритмий (с 51 до 24 %), снижение показателей вариабельности сердечного ритма, (частота низких значений SDNN с 4 до 66 %; pNN50% с 27 до 71 %; rMSSD с 23 до 71 %).
5. Факторами риска развития поздних осложнений СД и диабетической автономной кардиоваскулярной нейропатии являются длительность заболевания (риск 0,56), возраст старше 15 лет (риск 0,33), значения вариабельности гликемии свыше 30 % по CV (риск 0,67), значения гликированного гемоглобина 7,5-9 % (риск 0,44).

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Использование разработанной программы для электронно-вычислительной машины позволяет произвести анализ показателей вариабельности гликемии у детей с сахарным диабетом 1 типа в автоматическом режиме, что делает методику применимой в педиатрической практике.
2. Значения коэффициента вариации гликемии (CV) необходимо использовать в комплексной оценке степени компенсации углеводного обмена у детей с сахарным диабетом 1 типа наряду с традиционным гликированным гемоглобином. Показатель  $CV \geq 30\%$  следует расценивать как фактор риска поздних осложнений. С учетом возрастных изменений в вариабельности гликемии, большего внимания в отношении значений CV стоит уделять детям в 5-9 лет для оптимизации результатов диспансерного наблюдения.
3. В случае наличия у детей высоких колебаний гликемии ( $CV \geq 30\%$ ), при отсутствии зарегистрированных гипогликемий, рекомендуется использовать систему непрерывного мониторинга гликемии для выявления скрытых гипогликемий и своевременной коррекции терапии.
4. Для диагностики доклинической стадии диабетической автономной кардиоваскулярной нейропатии у детей с сахарным диабетом 1 типа, с учетом наличия дополнительного фактора риска в виде  $CV \geq 30\%$ , необходимо динамическое наблюдение за изменением вегетативной регуляции сердечного ритма (в виде снижения его вариабельности по данным холтеровского мониторинга).
5. Использование алгоритма диспансерного наблюдения детей с сахарным диабетом 1 типа на основании полученных данных о факторах риска диабетической автономной кардиоваскулярной нейропатии способствует ранней диагностике и оптимизирует дальнейшее наблюдение.

## СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. **Роль нарушения обмена магния у детей с сахарным диабетом 1 типа в формировании кардиопатии и способ ее метаболической коррекции / Д. А. Иванов, С. Ф. Гнусаев, Г. Е. Масюкова, Е. А. Лаврова, С.С. Косарев. // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2011.–№5. - С.63-71.**
2. **Лаврова, Е.А.** Распространенность хронических осложнений сахарного диабета 1 типа у детей Тверской области / Е.А. Лаврова, О.А. Дианов // Молодежь и медицинская наука. Материалы II межвузовской научно-практической конференции молодых ученых. – Тверь, 2014. - С.217-218.
3. Изменения вибрационной чувствительности у детей с диабетической дистальной сенсорно-моторной невропатией / Г.А. Зуева, О.Ю. Кулова, О.А. Дианов, **Е.А. Лаврова** // Российская школа по детской неврологии и смежным специальностям. В рамках Балтийского конгресса по детской неврологии. – СПб., 2014. - С.99-100
4. Особенности течения сахарного диабета 1 типа у детей Тверской области / О.А. Дианов, С.Ф. Гнусаев, **Е.А. Лаврова** и др. // матер. II Всероссийского конгресса «Инновационные технологии в эндокринологии с участием стран СНГ». – Москва, 2014. - С.117.
5. Эффективность помповой инсулинотерапии у детей с сахарным диабетом 1 типа / О.А. Дианов, С.Ф. Гнусаев, **Е.А. Лаврова** и др. // матер. II Всероссийского конгресса

«Инновационные технологии в эндокринологии с участием стран СНГ». – Москва, 2014. - С.387.

6. Ранняя диагностика диабетической автономной кардиальной нейропатии у детей и подростков / С.Ф. Гнусаев, Д.А. Иванов, **Е.А. Лаврова**, Ю.С. Блинов // Тезисы VI Конгресса педиатров стран СНГ “Ребенок и общество: проблемы здоровья, развития и питания”. – Минск, 2014. - С.38

7. «Школа самоконтроля сахарного диабета» для детей и их родителей в Тверской области /О. А. Дианов, С.Ф. Гнусаев, **Е. А. Лаврова**, Н. Н. Нежеренко //сборник трудов «Школы диабета для детей и подростков в России: 25 лет истории» // Москва, 2014. - С.50-52

8. Особенности вегетативной регуляции сердечно-сосудистой системы у детей с сахарным диабетом 1 типа /О.А. Дианов, С. Ф. Гнусаев, **Е.А. Лаврова**, Е. С. Мурина // Тезисы VII Всероссийского диабетологического конгресса. – Москва, 2015. - С.200

9. Сравнительная оценка режимов базис-болюсной инсулинотерапии сахарного диабета 1 типа у детей /О. А. Дианов, С.Ф. Гнусаев, **Е. А. Лаврова**, Н. Н. Нежеренко // Тезисы VII Всероссийского диабетологического конгресса. – Москва, 2015. - С.213

10. Дианов, О. А. Вегетативная дисрегуляция сердечно-сосудистой системы у детей с сахарным диабетом 1 типа / О. А. Дианов, С. Ф. Гнусаев, **Е. А. Лаврова** // Тезисы X Международной (XIX Всероссийской) Пироговской научной медицинской конференции студентов и молодых ученых. – Москва, 2015. - С. 666-667

11. **Лаврова, Е. А.** Вариабельность суточной гликемии у детей с сахарным диабетом 1 типа / **Е. А. Лаврова**, О. А. Дианов //Материалы тезисов 61-й Всероссийской межвузовской студенческой научной конференции с международным участием «Молодежь, наука, медицина», посвященной 70-летию Победы в Великой Отечественной войне. – Тверь, 2015. - С.478

12. **Лаврова, Е. А.** Влияние вариабельности гликемии на кардиальные изменения у детей с сахарным диабетом 1 типа / **Е.А. Лаврова**, О. А. Дианов, С. Ф. Гнусаев // Материалы III Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Превентивная медицина 2015. Инновационные методы диагностики, лечения и реабилитации пациентов с социально значимыми заболеваниями» (под редакцией А.В. Симоновой). - Москва, 2015. - С.129-130.

13. Dianov, O. The impact of diurnal glycemc variability on the cardiovascular system in children with type 1 diabetes mellitus / Oleg Dianov, Sergey Gnusaev, **Ekaterina Lavrova** // 54<sup>th</sup> Annual Meeting The European Society for Paediatric Endocrinology (ESPE). - Barcelona, 2015. - С.195-196

14. **Лаврова, Е. А.** Влияние суточной вариабельности гликемии у детей с сахарным диабетом 1А типа на функциональное состояние сердечно-сосудистой системы/ **Е. А. Лаврова**, О. А. Дианов, С. Ф. Гнусаев //Материалы III межвузовской научно-практической конференции молодых ученых «Молодежь и медицинская наука». - Тверь, 2015. - С.166

15. **Лаврова, Е. А.** Суточная вариабельность гликемии у детей с сахарным диабетом 1 типа / **Е. А. Лаврова** // Материалы VI международного молодежного медицинского конгресса «Санкт-Петербургские научные чтения -2015». – Спб., 2015. - С. 294

16. **Эффективность и безопасность помповой инсулинотерапии у детей с сахарным диабетом 1 типа /О. А. Дианов, С. Ф. Гнусаев, Е. А. Лаврова, Н. Н. Нежеренко // «Лечение и профилактика» – 2015. - №3(15). - С. 11-16.**

17. Дианов, О. А. Факторы риска развития диабетической автономной кардиальной нейропатии у детей /О. А. Дианов, С. Ф. Гнусаев, **Е. А. Лаврова** // материалы VII

Всероссийского конгресса эндокринологов «Достижения персонализированной медицины сегодня - результаты практического здравоохранения завтра» – Москва, 2016. - С.213

18. **Лаврова, Е. А.** Состояние сердечно-сосудистой системы у детей с сахарным диабетом 1 типа в зависимости от длительности заболевания / **Е. А. Лаврова, О. А. Дианов, С. Ф. Гнусаев** //Российский вестник перинатологии и педиатрии. Материалы IX Всероссийского конгресса «Детская кардиология 2016»- Москва, 2016 - том 61 - №3 - С.251.

19. **Лаврова, Е. А.** Суточная вариабельность гликемии и причины ее возникновения у детей с сахарным диабетом 1 типа / **Е. А. Лаврова** //Информационные тренды и безопасность личности: взгляд молодых исследователей: материалы Международной научно-практической конференции. – Тверь, 2016. – С.307-308.

20. Дианов, О. А. Сердечно-сосудистые нарушения у детей при сахарном диабете 1 типа / О. А. Дианов, **Е. А. Лаврова, С. Ф. Гнусаев, Н. А. Макарова** //Материалы VIII Российского форума с международным участием «Педиатрия Санкт-Петербурга: опыт, инновации, достижения». – СПб., 2016 - С.42.

21. **Лаврова, Е.А.** **Вариабельность суточной гликемии как фактор риска диабетической автономной кардиоваскулярной нейропатии у детей** / **Е. А. Лаврова, О. А. Дианов, С. Ф. Гнусаев** //Педиатрия им Г.Н. Сперанского.– 2017. – №3 (96) – С.69-74.

22. Дианов, О. А. Особенности манифестации сахарного диабета 1 типа у детей на современном этапе / О. А. Дианов, **Е. А. Лаврова, В. В. Мальцев, В. В. Жмуркин**// Материалы III Всероссийского эндокринологического конгресса с международным участием «Инновационные технологии в эндокринологии». - Москва, 2017. - С.149.

23. Дианов, О. А. Влияние гликемической изменчивости на вегетативную иннервацию сердечно-сосудистой системы у детей с сахарным диабетом 1 типа / О. А. Дианов, **Е. А. Лаврова, С. Ф. Гнусаев**// Материалы II Всероссийской конференции с международным участием САХАРНЫЙ ДИАБЕТ: макро- и микрососудистые осложнения. – Москва, 2017. – С.27

24. Влияние гликемической изменчивости на вариабельность сердечного ритма у детей с сахарным диабетом 1 типа / О. А. Дианов, **Е. А. Лаврова, Е.М. Кочерова, С. Ф. Гнусаев** //Сборник тезисов VIII (XXV) Всероссийского диабетологического конгресса с международным участием «Сахарный диабет-пандемия XXI». – Москва, 2018. – С.128-129.

25. **Лаврова, Е.А.** Программа для ЭВМ «Программа для оценки вариабельности суточной гликемии по данным гликемического профиля» / **Е. А. Лаврова, О.А. Дианов, С. Ф. Гнусаев** // № 2018612124 от 13.02.2018.

26. **Лаврова, Е. А.** Свидетельство на базу данных «Клинико-anamnestическая характеристика детей с сахарным диабетом первого типа» / **Е. А. Лаврова** // № 2018620567 от 13.04.2018.

27. **Лаврова, Е. А.** Свидетельство на базу данных «Показатели вариабельности ритма сердца у детей с сахарным диабетом первого типа по данным холтеровского мониторирования ЭКГ» /**Е. А. Лаврова**// № 2018620574 от 13.04.2018.

28. **Лаврова, Е.А.** Автономная кардиоваскулярная нейропатия у детей с сахарным диабетом 1-го типа (обзор литературы) /**Е.А. Лаврова**// Верхневолжский медицинский журнал. – 2018. - №3 (17). – С.36-42.

29. Dianov, O. The glyceimic variability in children with diabetes mellitus/ Oleg Dianov, **Ekaterina Lavrova, Sergey Gnusaev**// Hormone Research in Paediatrics Vol.82 Supplement 1.(57th

Annual Meeting The European Society for Paediatric Endocrinology (ESPE) Athens, Greece ). – 2018. – P.240-241.

**30. Лаврова, Е. А. Вариабельность гликемии у детей с сахарным диабетом 1 типа/ Е. А. Лаврова, О. А. Дианов, В. В. Мальцев// Современные проблемы науки и образования. – 2018. - №4. – URL: <http://www.science-education.ru/article/view?id=27976> (дата обращения: 06.09.2018).**

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

**СД 1** – сахарный диабет 1-го типа

**ДАКН** – диабетическая автономная кардиоваскулярная нейропатия

**ВГ** – вариабельность гликемии

**ССС** - сердечно-сосудистая система

**HbA1c** – гликированный гемоглобин

**ПНС** – парасимпатическая нервная система

**СНС** – симпатическая нервная система

**SDNN** - стандартное отклонение всех RR интервалов

**PNN50%** - эпизоды различия последовательных RR интервалов более чем на 50 мс, выраженные в процентах

**RMSSD** - квадратный корень суммы разностей последовательных RR интервалов

**HF** – волны высокочастотного спектра

**LF** – волны низкочастотного спектра

**VLF** – волны очень низкочастотного спектра

**КИГ** – кардиоинтервалография

**ИН** – индекс напряжения

**СВД** – синдром вегетативной дисфункции

**ИВТ** – исходный вегетативный тонус

**ВР** – вегетативная реактивность

**ВСР** – вариабельность сердечного ритма

**ЭКГ** – электрокардиография

**ППИИ** – постоянная подкожная инфузия инсулина

**МИИ** – многократные инъекции инсулина

**SD** – стандартное отклонение

**CV** – коэффициент вариации

**MAGE** – средняя амплитуда колебаний гликемии

**MODD** – различие средних суточных значений гликемии

**Me** – медиана