

На правах рукописи

ДЕМЯНЕНКО АЛЕКСАНДРА НИКОЛАЕВНА

**ВЗАИМОСВЯЗЬ КЛИНИКО-ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ
СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ, ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМ И
ПОКАЗАТЕЛЕЙ ГЛИКЕМИИ У ДЕТЕЙ ПОДРОСТКОВОГО ВОЗРАСТА
С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 1 ТИПА**

14.01.08 – Педиатрия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Смоленск – 2019

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Смоленский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор

Алимова Ирина Леонидовна

Официальные оппоненты:

Гнусаев Сергей Федорович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой педиатрии педиатрического факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Тверской государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Лаптев Дмитрий Никитич – доктор медицинских наук, заведующий детским отделением сахарного диабета Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Ведущая организация:

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится «___»_____2019 г. в _____ часов на заседании диссертационного совета Д 208.097.03 на базе ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России по адресу: 214019, Россия, г. Смоленск, ул. Крупской, д. 28.

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке и на сайте (www.smolgmu.ru) ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Автореферат разослан «___»_____2019 г.

Ученый секретарь диссертационного совета
кандидат медицинских наук, доцент

Левченкова Ольга Сергеевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

В настоящее время отмечается рост заболеваемости сахарным диабетом 1 типа (СД 1), о чем свидетельствуют данные эпидемиологических исследований в разных странах (IDF, 2017; Дедов И.И и др., 2017). Наибольшую опасность представляют осложнения диабета, которые значительно ухудшают качество жизни и прогноз пациентов (Алимова И.Л., 2016; ISPAD, 2018; Дедов И.И и др., 2019). Формирование осложнений сахарного диабета начинается в детском возрасте. Сахарный диабет является основным фактором риска развития сердечно-сосудистых заболеваний. Изменения со стороны сердечно-сосудистой системы (ССС) при сахарном диабете преимущественно рассматриваются с позиций формирования миокардиодистрофии и кардиоваскулярной автономной нейропатии (КАН), играющей главную роль в возникновении жизнеугрожающих аритмий и синдрома внезапной сердечной смерти (Ryden L, 2013; Валеева Ф.В. и др., 2016; Гнусаев С.Ф. и др., 2017; Лаптев Д.Н., 2018 Vinic A. и др., 2018). Изменения ЦНС связывают с формированием диабетической энцефалопатии и синдрома нарушенного распознавания гипогликемии, который отмечается преимущественно у пациентов с КАН (Левин О.С., 2016; Котов С.В и др., 2017; Hatle H. и др. 2018; Климонтов В.В., 2018).

По данным литературы, в качестве основных факторов риска формирования функциональных изменений ССС и ЦНС указываются длительность диабета, наличие острых осложнений, метаболические и электролитные нарушения, связанные с декомпенсацией углеводного обмена (ISPAD, 2018; Jaiswal M. 2018; Дедов И.И и др., 2019). Исследование показателей сочетанного мониторингирования ЭКГ (ХМ) и электроэнцефалограммы (ЭЭГ) в зависимости от показателей гликемии у детей и подростков с СД 1 ранее не проводилось, хотя изучение данного вопроса позволяет оценить вклад гипогликемии в формирование нарушений ССС и ЦНС разработать подходы к их коррекции.

Степень разработанности проблемы

Проведенные ранее исследования доказали отрицательное влияние как гипергликемии (Мкртумян А.М. и др., 2010; David M. Nathan и др., 2014; Дедов И.И., 2019), так и гипогликемии (Лаптев Д.Н., 2013; DCCT, 2014; ISPAD, 2018) на сердечно-сосудистую систему и ЦНС у детей с СД 1 (Вотякова О.И. и др, 2013; Пузикова О.З., 2013; Hansen G., 2016; ISPAD, 2018).

В последние годы особое внимание уделяется изучению механизмов формирования синдрома нарушенного распознавания гипогликемии у пациентов с сахарным диабетом (Lawton J. и др., 2014; Sejling A., 2015; Martin-Timon I. И др., 2015; Hendrieckx C. И др., 2017, Ajjan R., 2019). Установлено, что в формировании нарушенного распознавания гипогликемии наибольшее значение имеют функциональные изменения мозга, а основным фактором риска

являются тяжелые, частые гипогликемии, которые чаще регистрируются у пациентов с КАН. В связи с этим, представляется важным изучение взаимосвязи функционального состояния сердечно-сосудистой, центральной нервной систем и гликемии у детей подросткового возраста с СД 1 и КАН.

Цель исследования

Изучить взаимосвязь клинико-функционального состояния сердечно-сосудистой, центральной нервной систем и показателей гликемии по данным многофункционального мониторинга у детей подросткового возраста с сахарным диабетом 1 типа для разработки подходов к диагностике выявленных нарушений.

Задачи исследования

1. Оценить показатели непрерывного мониторинга гликемии у детей подросткового возраста с сахарным диабетом и кардиоваскулярной автономной нейропатией.
2. Изучить результаты холтеровского мониторирования в зависимости от показателей гликемии у детей подросткового возраста с сахарным диабетом и кардиоваскулярной автономной нейропатией.
3. Оценить результаты ЭЭГ мониторинга сна у детей подросткового возраста с сахарным диабетом и кардиоваскулярной автономной нейропатией в зависимости от показателей гликемии.
4. Изучить адаптационно-компенсаторные механизмы центральной нервной и сердечно-сосудистой систем при гипогликемии у детей подросткового возраста с кардиоваскулярной автономной нейропатией.
5. Предложить критерии диагностики синдрома нарушенного распознавания гипогликемии у пациентов с кардиоваскулярной автономной нейропатией.

Научная новизна

Впервые:

- проведен многофункциональный мониторинг гликемии, ЭКГ и ЭЭГ в ночные часы у детей подросткового возраста с СД 1 и изучены его особенности у пациентов с кардиоваскулярной автономной нейропатией;
- дана характеристика ночных гипогликемий по уровню, тяжести, продолжительности по данным непрерывного мониторинга гликемии у детей подросткового возраста с СД 1 и кардиоваскулярной автономной нейропатией;
- определены основные независимые факторы риска патологической длительности интервала QTc в ночные часы у детей подросткового возраста с СД 1 и установлены частота и время регистрации QTc > 450 мс у пациентов с КАН при ночной пролонгированной клинически значимой гипогликемии;
- отмечены изменения ЭЭГ сна при различных показателях гликемии у детей подросткового возраста с СД 1 и особенности у пациентов с КАН при бессимптомной пролонгированной гипогликемии;

– изучены показатели и корреляционные связи между активностью симпатического отдела вегетативной нервной системы и нарушениями ЭЭГ сна при различных показателях гликемии у детей подросткового возраста с СД 1 и кардиоваскулярной автономной нейропатией;

– предложены критерии диагностики синдрома нарушенного распознавания гипогликемии у пациентов с КАН, основанные на результатах многофункционального мониторинга гликемии, ЭЭГ и ЭКГ в ночные часы.

Теоретическая и практическая значимость

Показана целесообразность применения непрерывного мониторинга гликемии у пациентов с КАН, находящихся на многократных инъекциях инсулина и проводящих самоконтроль заболевания с помощью глюкометра.

Даны рекомендации по проведению ХМ в ночные часы для диагностики патологического удлинения интервала QTc у пациентов с КАН и бессимптомными ночными гипогликемиями.

Показана необходимость относить детей подросткового возраста с КАН в группу риска по развитию синдрома нарушенного распознавания гипогликемии.

Предложен комплексный подход к диагностике синдрома нарушенного распознавания гликемии у пациентов с КАН и пролонгированными бессимптомными ночными гипогликемиями, основанный на результатах многофункционального мониторинга гликемии, ЭЭГ и ЭКГ.

Методология и методы исследования

В исследование включено 100 пациентов с сахарным диабетом 1 типа в возрасте 10-17 лет. Работа выполнена на базе отделения №1 со специализированными детскими эндокринологическими койками ОГБУЗ СОДКБ в дизайне одномоментного наблюдательного исследования. Для решения поставленных задач применены клинические, лабораторные и инструментальные методы исследования. Статистический анализ полученных результатов проводился с использованием пакета специальных программ.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Кардиоваскулярная автономная нейропатия у детей подросткового возраста с СД 1 является фактором риска бессимптомных пролонгированных клинически значимых гипогликемий и удлинения интервала QTc в ночные часы.

2. У детей подросткового возраста с КАН по результатам многофункционального мониторинга гликемии, ЭКГ и ЭЭГ установлены нарушения адаптационно-компенсаторных механизмов сердечно-сосудистой и центральной нервной систем при бессимптомных пролонгированных ночных гипогликемиях.

3. Синдром нарушенного распознавания гипогликемии у детей подросткового возраста с КАН диагностируется при наличии сочетанных нарушений ЭЭГ сна и отсутствии признаков повышения активности

симпатического отдела вегетативной нервной системы на фоне бессимптомных пролонгированных ночных гипогликемий.

Степень достоверности полученных данных и апробация работы

Достоверность результатов диссертационного исследования подтверждается достаточным количеством наблюдений, проведением современных методов исследования, соответствующим поставленным целям и задачам, статистической достоверностью полученных результатов. Научные положения, выводы и рекомендации, сформулированные в диссертации, подкреплены убедительными фактическими данными, наглядно представленными в приведенных таблицах и рисунках. Подготовка, статистический анализ и интерпретация полученных результатов проведены с использованием современных методов обработки информации и статистического анализа.

Основные положения работы и ее результаты доложены и обсуждены на Всероссийской научно-практической конференции студентов и молодых ученых СГМА, СГМУ (Смоленск, 2014, 2015, 2019), VIII Таболинских чтениях в рамках XIII Конгресса «Инновационные технологии в педиатрии и детской хирургии» (Москва, 2014), 10th Warsaw International Medical Congress (Warsaw, 2014), X Международной (XIX Всероссийской) Пироговской научной медицинской конференции студентов и молодых ученых (Москва, 2015), Всероссийских диабетологических конгрессах с международным участием (Москва, 2015, 2018), II Всероссийской конференции Российской Ассоциации Эндокринологов с международным участием «Сахарный диабет: макро – и микрососудистые осложнения» (Москва, 2017), I съезде Евразийской аритмологической ассоциации (Гродно, 2018), XXI Конгрессе педиатров России с международным участием «Актуальные проблемы педиатрии» (Москва, 2019).

Внедрение результатов исследования

Результаты проведенного исследования внедрены в клиническую практику отделения №1 ОГБУЗ Смоленская областная детская клиническая больница. Материалы работы используются в преподавании на кафедре госпитальной педиатрии с курсом неонатологии ФДПО Смоленского государственного медицинского университета.

Публикации

По материалам диссертационного исследования опубликовано 20 печатных работ, из них 3 в зарубежной печати, 3 статьи и 2 тезисов в рецензируемых журналах, включенных в число изданий, рекомендованных ВАК для публикаций основных результатов диссертации, в том числе 2 статьи – в журналах, индексируемых в базе данных SCOPUS.

Получено удостоверение на рационализаторское предложение (регистрационный № 1622): «Сочетанный мониторинг ЭЭГ и гликемии в

ночные часы у детей с кардиоваскулярной диабетической нейропатией как способ диагностики жизнеугрожающих состояний».

Подана заявка на изобретение (регистрационный номер 2019117534): «Способ прогнозирования риска возникновения жизнеугрожающих аритмий у детей с сахарным диабетом 1 типа».

Личный вклад диссертанта

Диссертантом лично проведен анализ отечественных и иностранных литературных источников по изучаемой проблеме, выполнено планирование диссертационной работы. Самостоятельно выполнены все диагностические процедуры исследования, включая установку, проведение, анализ и интерпретацию данных непрерывного мониторинга гликемии, суточного мониторирования ЭКГ и мониторинга ЭЭГ сна у обследованных пациентов. Автором лично выполнен анализ, интерпретация, статистическая обработка, изложение полученных результатов, формулировка выводов и практических рекомендаций.

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 124 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, результатов исследования и их обсуждения, выводов, практических рекомендаций, списка использованных сокращений и списка литературы, включающего 170 источников, из них 71 отечественных и 99 зарубежных. Работа иллюстрирована 18 рисунками и 21 таблицей.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Материалы и методы исследования

Проведено комплексное обследование 100 детей с сахарным диабетом 1 типа: 52 мальчика (52%) и 48 девочек (48%) в возрасте от 10 до 17 лет (14,0 лет [12,0-14,8]) и длительностью заболевания от 1 года до 12 лет (4,0 года [2,6-7,0]), уровнем гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) от 8,3 до 13,9% (10,4% [9,1-11,6]). Критериями включения в исследование явились: подписанное ребенком и его родителем информированное согласие на участие в исследовании, установленный ранее СД 1, возраст от 10 до 17 лет 11 месяцев 28 дней, инсулинотерапия в режиме многократных инъекций инсулина, самоконтроль с помощью глюкометра. Критерии невключения: острая декомпенсации углеводного обмена (кетоацидоз), продолжительность СД 1 менее полугода с момента установления диагноза и впервые выявленный сахарный диабет, наличие органической патологии со стороны сердечно-сосудистой системы и ЦНС, эпилепсия, наследственные заболевания, прием препаратов, удлиняющих интервал QTc.

В соответствии с поставленными задачами пациенты были распределены на 2 группы: 1-я-пациенты с КАН (n=30), 2-я группа – пациенты без КАН (n=70). Диагноз КАН устанавливался при снижении не менее 2-х параметров

временной области ниже 5 перцентиля при оценке вариабельности сердечного ритма по данным ХМ.

Всем пациентам проводилось клинико-anamнестическое и лабораторно-инструментальное обследование. Непрерывный мониторинг гликемии проводился системой i-Pro 2 «ММТ-7745», холтеровское мониторирование - аппаратом Philips DigiTracPlus, ЭЭГ-мониторинг - на аппарате Энцефалан-ЭЭГР-19/26.

Бифункциональное мониторирование ритма сердца и гликемии выполнено у 100 пациентов, многофункциональное мониторирование ритма сердца, электроэнцефалограммы, гликемии - у 36. Результаты инструментальных исследований анализировали за два временных периода: дневной (7.00-23.00) и ночной (23.00-7.00).

При анализе показателей гликемии по данным непрерывного мониторинга выделяли участки гипогликемии ($\leq 3,9$ ммоль/л), участки оптимальной гликемии (4,0-9,0 ммоль/л в ночные и 4,0-10,0 ммоль/л в дневные часы), участки гипергликемии ($> 9,0$ ммоль/л в ночные и $> 10,0$ ммоль/л в дневные часы). Среди эпизодов гипогликемии выделяли следующие уровни: уровень 1 ($\geq 3,0$ и $\leq 3,9$ ммоль/л), уровень 2 ($\geq 2,2$ и $< 3,0$ ммоль/л) – клинически значимая гипогликемия, уровень 3 – тяжелая гипогликемия ($\leq 3,9$ ммоль/л, сопровождающаяся когнитивными нарушениями и требующая оказания помощи), а также клинически значимая пролонгированная гипогликемия ($< 3,0$ ммоль/л длительностью ≥ 120 мин). В связи с техническими возможностями аппарата i-Pro2 (минимально определяемая гликемия - 2,2 ммоль/л) в уровне 2 были выделены подуровни: 2а ($\geq 2,2$ и $< 3,0$ ммоль/л) и 2б ($< 2,2$ ммоль/л).

Анализ результатов ХМ проводился в синхронизации по времени с прибором i-Pro2. Частота сердечных сокращений, длительность скорректированного интервала QTс измерялись каждые 5 минут и сопоставлялись с уровнем гликемии в данный момент времени. Для оценки вегетативной регуляции сердечного ритма в ночной период на исследуемых участках гликемии из записи ХМ выделяли 100 кардиоциклов во II стандартном отведении и анализировали следующие стандартные показатели кардиоинтервалографии (КИГ): мода (Мо), амплитуда моды (АМо (%)), дельта х (dx (сек)), индекс напряжения (ИН (уе)).

ЭЭГ мониторинг проводился в период расслабленного бодрствования перед засыпанием без проведения функциональных проб и в период физиологического ночного сна. Для анализа использовали участки ЭЭГ, лишенные артефактов в период расслабленного бодрствования перед засыпанием и в период физиологического ночного сна. Математическая обработка включала в себя этап нахождения индексов основных ритмов, усреднение индексов от всех отведений использованного монтажа. Анализ данных ЭЭГ проводили в синхронизации по времени с данными непрерывного мониторинга гликемии и ЭКГ.

Статистические методы исследования

Анализ данных проведен с помощью пакета статистических программ STATISTICA v. 7.0 (StatSoft Inc., США) и Microsoft Excel версия 10.0. Описание количественных признаков выполнено с указанием медианы (Me) и интерквартильного размаха [25-й и 75-й перцентили]. Для сравнения использовались непараметрические критерии.

Сравнение бинарных показателей в независимых группах проведено с применением критерия Пирсона χ^2 или двустороннего точного критерия Фишера. Для сравнения количественных показателей в двух независимых выборках использовали критерий Манна-Уитни, трех независимых выборок – Н-критерий Краскала-Уоллеса. Связь количественных показателей оценивали путем корреляционного анализа с расчетом коэффициента корреляции Спирмена (r_s), связь качественных показателей – методом оценки корреляционной зависимости – расчетом коэффициента контингенции Пирсона (K_k , ϕ), также рассчитывался коэффициент корреляции Кенделла (τ). Для выявления показателей, ассоциированных с наличием эпизодов клинически значимой гипогликемии и факторов риска, ассоциированных с удлинением QTc (длительность интервала > 450 мс), были построены многомерные логистические регрессионные модели. За критический уровень значимости принимали значение $p \leq 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Пациенты обеих групп были сопоставимы по возрасту (1-я группа- 14,0 лет [13,0-14,8], 2-я группа-13,5 лет [12,0- 14,3], $p=0,222$), полу (м/ж: 1-я группа-16/14; 2-я группа-36/34, $p=0,862$), уровню HbA_{1c} (1-я группа-10,6% [10,2; 12,3], 2-я группа-10,2% [8,6;11,5], $p=0,154$). Пациенты с КАН имели больший индекс массы тела (1-я группа-21,8кг/м² [18,3-24,3], 2-я группа-19,8 кг/м² [18,1-21,0], $p=0,041$), длительность заболевания (6,5лет [4,5-10,0] и 3,0 [2,0-6,0], $p=0,001$), получали большую дозу инсулина (1-я группа-1,4 ЕД/кг [1,2-1,6]; 2-я группа-1,0 ЕД/кг [0,8-1,3], $p=0,005$). Также пациенты с КАН чаще имели другие осложнения СД 1: периферическую полинейропатию (29 (97%) и 31 (44%), $p<0,001$) и диабетическую нефропатию (16 (53%) и 4 (6%), $p<0,001$).

Непрерывный мониторинг гликемии у детей подросткового возраста с сахарным диабетом 1 типа и кардиоваскулярной автономной нейропатией

По данным непрерывного мониторингирования гликемии среднесуточный уровень гликемии у обследованных пациентов составил 10,6 ммоль/л [8,8-12,1], в дневные часы – 10,8 ммоль/л [9,8-12,8], в ночные – 9,5 ммоль/л [6,8-11,9] ($p=0,081$). Среднесуточная вариабельность гликемии составила 3,5 ммоль/л [2,6-4,4], в дневные часы – 3,2 ммоль/л [2,6-4,4], в ночные – 1,7 ммоль/л [1,2-2,2] ($p < 0,001$). У обследованных пациентов в дневные часы зарегистрировано 0 [0-1] эпизодов экскурсий гликемии ниже 3,9 ммоль/л, в ночные часы – 1 [0-1] ($p=0,372$). Гипогликемии за сутки регистрировались 12,0% [6,0-17,0] времени

мониторинга, в дневные часы – 4,0% [2,0-6,0], в ночные – 9,8% [1,8-16,0] ($p=0,021$). Длительность гипогликемии в дневные часы составила 65 мин [31-95], ночная гипогликемия регистрировалась 215 мин [170-290] ($p=0,001$).

Периоды ночной гипогликемии были отмечены у 40 (40%) обследованных пациентов. Наиболее часто (у 20 (50%)) встречались гипогликемии уровня 1 ($\geq 3,0$ и $\leq 3,9$ ммоль/л), у 16 (40%) – уровня 2а ($\geq 2,2$ и $< 3,0$ ммоль/л), у 4 (10%) – уровня 2б ($< 2,2$ ммоль/л) ($p<0,001$). Тяжелых гипогликемий, сопровождающихся когнитивными нарушениями и требующих оказания помощи, зарегистрировано не было. Наибольшая длительность гипогликемии регистрировалась на уровне 2б и составила 215 мин [129-298], тогда как длительность гипогликемии уровня 1 составила 75 мин [43-115] и уровня 2а – 143 мин [90-170] ($p=0,010$).

Бессимптомный характер гипогликемий отмечался у 24 (60%) пациентов. В большинстве случаев (у 16 (67%)) бессимптомная гипогликемия регистрировалась в диапазоне клинически значимой. По результатам регрессионного анализа основными факторами риска, ассоциированными с эпизодами клинически значимой гипогликемии, являются кардиоваскулярная автономная нейропатия и длительность заболевания (таблица 1).

Таблица 1 – Результаты многомерной логистической регрессии факторов риска клинически значимой гипогликемии

Показатели	ОШ	95% ДИ	Коэффициент β	p
Возраст, лет	1,43	0,99-2,06	0,36	0,052
Пол, м/ж	5,50	1,58-19,21	1,71	0,068
HbA _{1c} , %	0,67	0,49-0,92	-0,39	0,014
Длительность заболевания, годы	1,33	1,07-1,65	0,29	0,008
КАН (есть/нет)	24,47	6,49-62,19	3,20	0,001
Полинейропатия (есть/нет)	0,52	0,15-1,82	-0,65	0,304
Доза инсулина, ЕД/кг	7,49	0,81-69,58	2,01	0,077

Примечание: данные представлены в виде отношения шансов (ОШ), 95% доверительного интервала (ДИ), регрессионных коэффициентов (β).

Показатели гликемии у пациентов с КАН в течение суток (8,9 ммоль/л) и в ночные часы (6,6 ммоль/л) были ниже ($p<0,05$), чем у пациентов без КАН. Также они имели более длительные (350 минут и 95 минут, $p=0,008$) периоды гипогликемий и высокую ночную вариабельность гликемии (2,0 ммоль/л и 1,2 ммоль/л, $p=0,058$). Эпизоды ночной гипогликемии чаще регистрировались у пациентов с КАН (22 (73%) и 18 (26%), $p<0,001$) и были более длительными (279 мин [160-399] и 170 мин [133-263], $p=0,051$). У 12 (56%) пациентов с КАН регистрировались клинически значимые гипогликемии ($p=0,035$) с максимальной длительностью при уровне $<2,2$ ммоль/л (326 мин [280-372], $p=0,023$).

Бессимптомный характер гипогликемии чаще имели пациенты с КАН (16(67%) и 8(33%), $p=0,044$). Частота пролонгированных (более 120 минут) бессимптомных гипогликемий $<3,0$ ммоль/л была выше у пациентов с КАН ($p=0,048$) (рисунок 1).

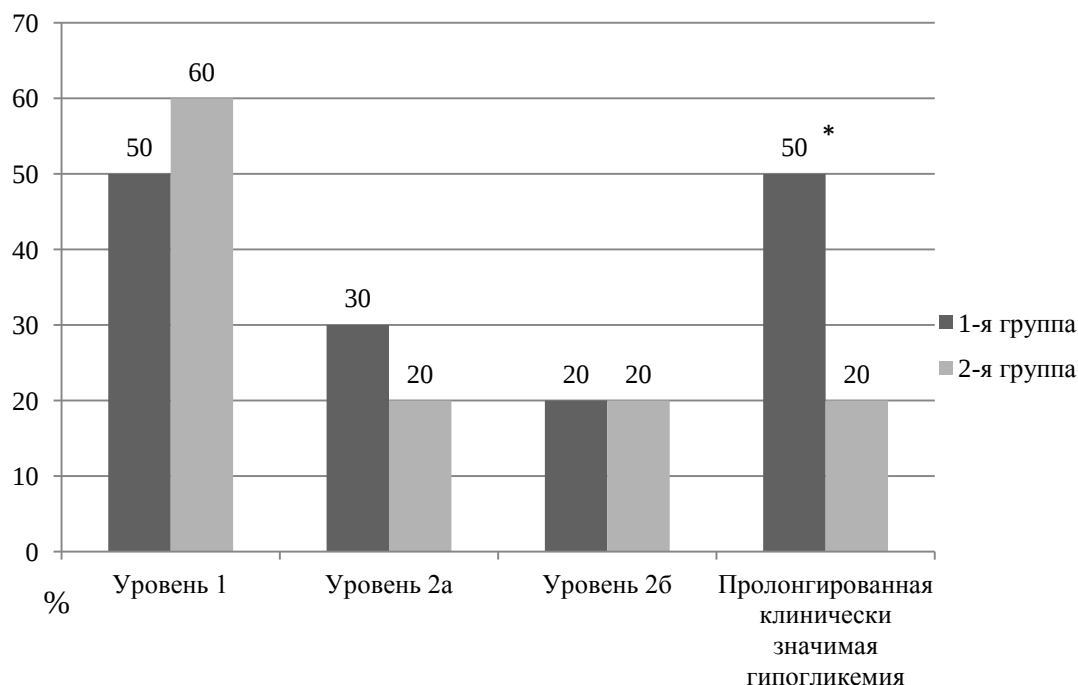


Рисунок 1 – Частота встречаемости эпизодов бессимптомной гипогликемии у обследованных пациентов

Примечание: *- $p<0,05$ между группами

Таким образом, частые бессимптомные гипогликемии у пациентов с КАН могут свидетельствовать, с одной стороны, о формировании синдрома нарушенного распознавания гликемии, а с другой – требуют оптимизации тактики ведения пациентов, в том числе с использованием систем мониторинга гликемии при самоконтроле заболевания.

Бифункциональное суточное мониторирование ЭКГ и гликемии у детей подросткового возраста с сахарным диабетом 1 типа и кардиоваскулярной автономной нейропатией

За период ХМ у обследованных пациентов были зарегистрированы номотопные и гетеротопные нарушения ритма: синусовая аритмия (50%), миграция водителя ритма (15%), желудочковая экстрасистолия (22%) и наиболее часто одиночная предсердная экстрасистолия (90%), $p<0,001$). Число желудочковых (3[2-8]) и предсердных экстрасистол (20[8-50]) не превышало патологических значений, регистрировались они как в дневные, так и в ночные часы. Предсердные одиночные экстрасистолы чаще и в большем количестве регистрировались в периоды гипогликемии (70%) в сравнении с гипергликемией (55%) и оптимальной гликемией (27%, $p<0,001$), наиболее

часто (75%) - в диапазоне клинически значимой гипогликемии ($p=0,044$). Частота регистрации желудочковой эктопической активности у пациентов с КАН была сопоставима ($p=0,062$) с частотой у пациентов без КАН и не зависела от показателей гликемии.

Наибольшая длительность интервала QTс у обследованных пациентов отмечалась при гипогликемии (450 мс [440-464], $p<0,001$), как в сравнении с оптимальной гликемией (434 мс [420-441], $p<0,001$), так и гипергликемией (440 мс [417-450], ($p=0,013$). Длительность интервала QTс, превышающая патологические значения (более 450 мс), также чаще регистрировалась у пациентов при гипогликемии (35(70%)), чем при оптимальной гликемии (19(17%)) ($p=0,038$) и гипергликемии (48(40%).

По результатам регрессионного анализа статистически значимыми факторами риска, ассоциированными с удлинением QTс, являются кардиоваскулярная автономная нейропатия, гипогликемии уровня 1 и 2а, длительность заболевания, женский пол. Однако, шансы удлинения QTс увеличиваются более чем в 8 раз при наличии кардиоваскулярной автономной нейропатии и более чем в 9 раз при клинически значимой гипогликемии (таблица 2).

Таблица 2 – Результаты многомерной логистической регрессии факторов риска удлинения QTс

Показатели	ОШ	95% ДИ	Коэффициент β	p
Возраст, лет	0,83	0,59-1,16	-0,19	0,278
Пол, м/ж	0,19	0,05-0,66	-1,66	0,009
HbA _{1c} , %	1,33	0,98-1,83	0,29	0,071
Длительность заболевания, годы	1,25	1,04-1,50	0,22	0,019
КАН	8,99	4,45-22,91	2,20	0,001
Уровень 1	1,74	1,88-11,96	1,56	0,001
Уровень 2а	9,77	3,87-21,13	2,28	0,007
Уровень 2б	1,40	0,00-Н/Д	16,46	0,978
Уровень 2, пролонгированная гипогликемия	16,97	0,00-Н/Д	16,64	0,983

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

У пациентов с КАН длительность среднесуточного интервала QTс, превышающая 450 мс, регистрировалась чаще (27 (90%)) в сравнении с пациентами без КАН (42 (60%), $p=0,003$). Такая же тенденция прослеживалась в

дневные (27 (90%) и 38 (54%), $p=0,001$) и ночные часы (26 (87%) и 28 (40%), $p<0,001$).

Длительность электрической систолы желудочков в периоды гипогликемии в 1-й и 2-й группах была сопоставима (451 мс [445-476] и 448 мс [433-458], $p=0,410$). На участках оптимальной гликемии (444 мс [440-450] и 430 мс [416-440], $p=0,015$) и гипергликемии (442 мс [436-450] и 434 мс [413-445], $p<0,001$) длительность QTс у пациентов с КАН оказалась выше. При различных показателях гликемии длительность QTс у пациентов с КАН не отличалась ($p=0,108$), а у пациентов без КАН максимальное удлинение интервала QTс регистрировалось при гипогликемии ($p<0,001$).

У пациентов с КАН интервал QTс >450 мс чаще и с наибольшим временем регистрации (40 минут) отмечался при клинически значимой пролонгированной гипогликемии ($p=0,003$) (рисунок 2).

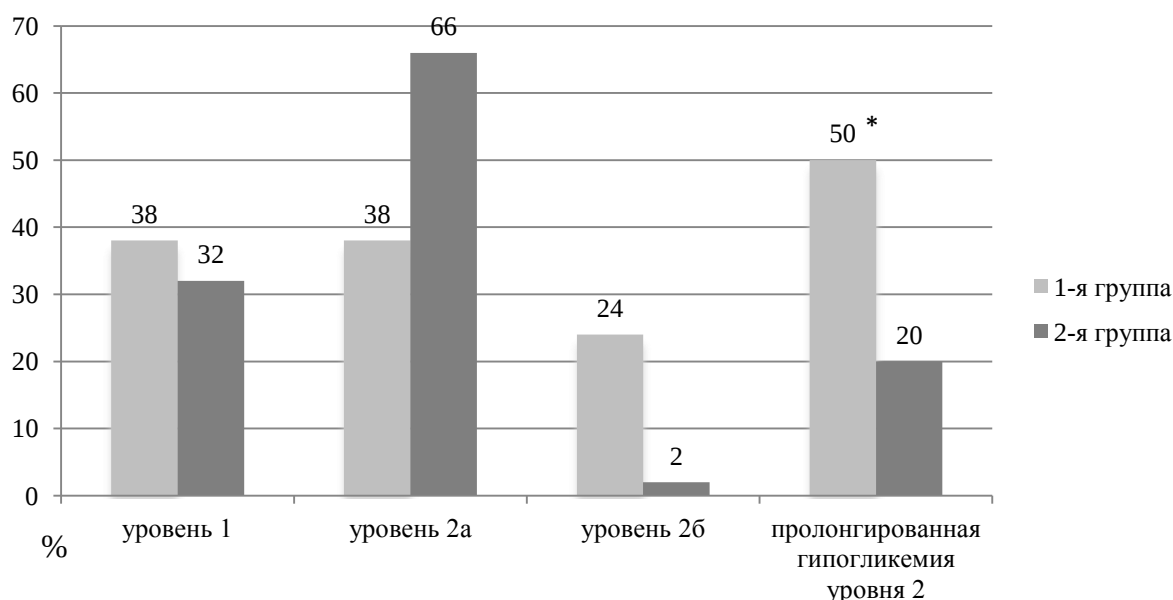


Рисунок 2 – Частота встречаемости QTс более 450 мс у обследованных пациентов при гипогликемии различных уровней

*Примечание:**- $p<0,05$

Таким образом, наиболее неблагоприятные нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы в виде удлинения интервала QTс отмечались у пациентов с КАН в ночные часы и преимущественно на фоне бессимптомных пролонгированных клинически значимых гипогликемий. Полученные данные показывают необходимость, с одной стороны, контроля сердечного ритма, а с другой - профилактики гипогликемических состояний у пациентов с КАН.

Бифункциональное мониторирование ЭЭГ сна и гликемии у детей подросткового возраста с сахарным диабетом 1 типа и кардиоваскулярной автономной нейропатией

В течение всего периода мониторирования нормальная ЭЭГ сна была зарегистрирована у 5(14%) обследованных пациентов. У преобладающего

большинства (26 (72%)) отмечались различные нарушения: легкие пароксизмальные изменения (26(72%)), гиперсинхронный ритм (21(58%)), заостренные волны фоновой амплитуды (24(67%)), экстраполярная ЭКГ (13(36%)). По одному из указанных изменений зарегистрировано у 13 (36%), все описанные изменения – у 4 (11%), различные сочетания – у 9 (25%) пациентов.

Нормальная ЭЭГ сна чаще регистрировалась в периоды оптимальной гликемии (18(55%)) в сравнении с периодами гипогликемии и гипергликемии ($p=0,002$) (рисунок 3). При гипогликемии чаще регистрировались легкие пароксизмальные нарушения ($p=0,007$), гиперсинхронный ритм ($p=0,001$) и экстраполярная ЭКГ ($p=0,002$). Заостренные волны с одинаковой частотой регистрировались при гипогликемии и гипергликемии, при оптимальной гликемии данных изменений не зарегистрировано.



Рисунок 3 – Частота встречаемости изменений ЭЭГ сна в зависимости от показателей гликемии у обследованных пациентов

При анализе изменений ЭЭГ при гипогликемии различных уровней статистически значимых различий не выявлено.

При оценке данных спектрального анализа ЭЭГ (относительных значений ритмов) различий по основным характеристикам (амплитуда, частота, индекс представленности ритма) альфа-ритма (α -ритма), тета-ритма (θ -ритма)) при различных показателях гликемии получено не было ($p>0,05$). Высокочастотная (выше 30 Гц), высокого индекса (выше 40%) бета-активность регистрировалась преимущественно при гипогликемии.

У пациентов с КАН нормальная ЭЭГ сна не регистрировалась, однако различные нарушения встречались чаще в сравнении с пациентами без КАН: гиперсинхронный ритм (16(100%) и 5(25%), $p<0,001$), заостренные волны

фоновой активности (16(100%) и 8(40%), $p<0,001$) и легкие пароксизмальные нарушения (16(100%) и 10(50%), $p=0,001$).

При сравнении частоты регистрации различных изменений на ЭЭГ сна в зависимости от показателей гликемии у пациентов с КАН не было получено разницы ни по одному из представленных изменений ($p=0,354$) (рисунок 4). У пациентов без КАН пароксизмальные нарушения, гиперсинхронный ритм и экстраполярная ЭКГ чаще регистрировались при гипогликемии ($p<0,05$).



Рисунок 4 – Частота встречаемости изменений ЭЭГ сна в зависимости от показателей гликемии у обследованных пациентов

Примечание: I-Нормальная ЭЭГ, II-Пароксизмальные нарушения, III- Гиперсинхронный ритм, IV- Заостренные волны, V-Экстраполярная ЭКГ

При бессимптомной пролонгированной гипогликемии у пациентов с КАН чаще (25%, $p=0,032$) отмечались сочетанные изменения ЭЭГ сна. При проведении множественного корреляционного анализа у пациентов с КАН была установлена прямая корреляционная взаимосвязь между частотой регистрации бессимптомной гипогликемии и частотой регистрации пароксизмальной активности ($r=+0,87$, $p<0,05$), а также частотой регистрации гиперсинхронного ритма ($r=+0,63$, $p<0,05$). При этом при анализе частных коэффициентов корреляции взаимосвязь между частотой регистрации бессимптомной гипогликемии и изменений на ЭЭГ усиливалась при одновременной регистрации легких пароксизмальных нарушений и других изменений ЭЭГ.

При оценке данных спектрального анализа ЭЭГ различий по основным характеристикам (амплитуда, частота, индекс представленности ритма) α , β , дельта, θ -ритмов при различных показателях гликемии и уровнях гипогликемии между пациентами 1-й и 2-й групп получено не было ($p>0,05$).

Таким образом, у детей подросткового возраста с СД 1 изменения ЭЭГ сна в виде легких пароксизмальных нарушений, гиперсинхронного ритма и экстраполярной ЭКГ чаще регистрируются при гипогликемиях. У пациентов с КАН частота регистрации патологических изменений при различных показателях гликемии сопоставима, однако сочетанные нарушения ЭЭГ чаще регистрируются при бессимптомной пролонгированной гипогликемии.

Многофункциональный ночной мониторинг гликемии, ЭКГ и ЭЭГ у детей подросткового возраста с сахарным диабетом 1 типа и кардиоваскулярной автономной нейропатией

Многофункциональное исследование ЭЭГ, ЭКГ и гликемии позволяет оценить взаимосвязь функционального состояния ЦНС и сердечно-сосудистой системы в аспекте изменяющегося уровня гликемии. На рисунке 5 представлен фрагмент ночного многофункционального исследования у пациента с кардиоваскулярной автономной нейропатией.

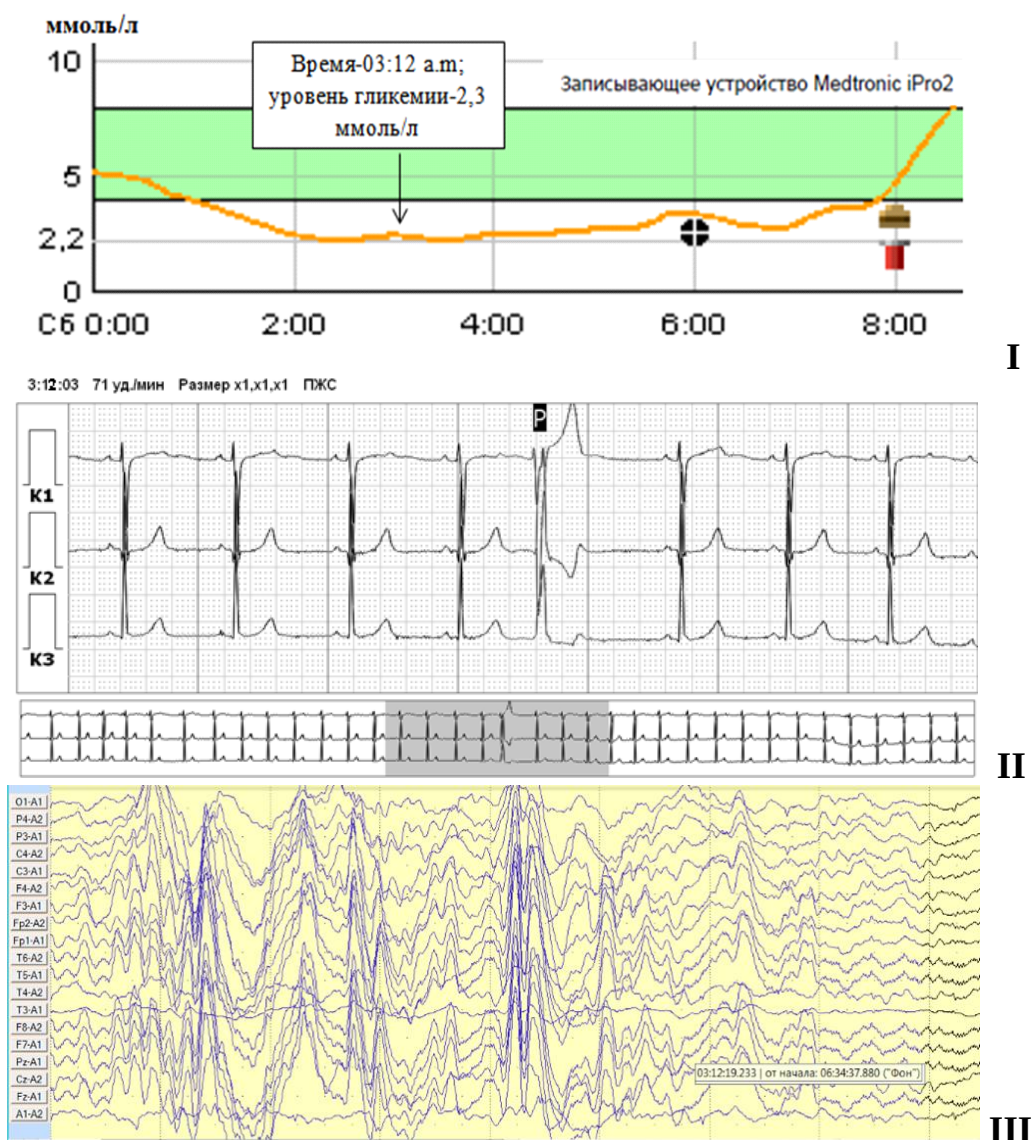


Рисунок 5 – Фрагменты ночного многофункционального мониторинга гликемии, ЭКГ и ЭЭГ.

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

Диагностика состояния вегетативной регуляции сердечного ритма по данным ХМ у детей подросткового возраста с СД 1 выявила, что показатель амплитуды моды (АМо) имел максимальные значения при гипогликемии (36% [23-56]) по сравнению с оптимальной гликемией (16% [14-27]) и гипергликемией (18% [13-30], $p=0,012$), что свидетельствовало о высокой активности симпатического отдела ВНС, а также при регистрации пароксизмальных нарушений на ЭЭГ (АМо-62% [40-74], $p=0,032$). При проведении корреляционного анализа была установлена прямая взаимосвязь уровня гипогликемии с показателями АМо ($r=0,46$, $p=0,022$).

У пациентов с КАН анализ данных ХМ показал высокую активность симпатического звена ВНС (АМо), не меняющуюся при различных показателях гликемии (при гипогликемии-65% [40-78], оптимальной гликемии-50% [40-70], гипергликемии-55% [40-65], $p=0,112$) и уровнях гипогликемии. На фоне регистрации различных нарушений ЭЭГ сна также не получено признаков повышения активности симпатического отдела ВНС в зависимости от уровня гипогликемии (таблица 3).

Таблица 3 – Значения АМо, % у пациентов с кардиоваскулярной автономной нейропатией при различных уровнях гипогликемии

Пролонгированная гипогликемия уровня 2	P_{1-3}	Гипогликемия уровня 2	P_{3-5}	Гипогликемия уровня 1	P_{1-5}	P_{1-3-5}
1	2	3	4	5	6	7
Пароксизмальные нарушения						
60 [30-78]	0,121	58[42-66]	0,312	55 [40-62]	0,085	0,324
Гиперсинхронный ритм						
40 [22-60]	0,233	38[20-50]	0,728	38[20-45]	0,745	0,798
Заостренные волны фоновой активности						
50 [34-66]	0,672	50 [30-65]	0,685	48 [32-60]	0,676	0,492
Экстраполярная ЭКГ						
40 [20-60]	0,235	30[20-50]	0,235	30[20-50]	0,235	0,357

При проведении корреляционного анализа между показателями АМо,% на участках бессимптомной гипогликемии и частотой регистрации различных изменений на ЭЭГ сна достоверной корреляционной взаимосвязи не получено

($p > 0,05$), что подтверждает отсутствие интегрированной адаптационно-компенсаторной реакции сердечно-сосудистой и центральной нервной систем на гипогликемию у пациентов с КАН.

Таким образом, сочетание различных нарушений на ЭЭГ сна, отсутствие повышения активности симпатического отдела ВНС на фоне пролонгированной бессимптомной гипогликемии у пациентов с КАН может свидетельствовать о наличии синдрома нарушенного распознавания гипогликемии.

Нами впервые было проведено многофункциональное исследование с использованием мониторинга гликемии, ЭКГ, ЭЭГ в физиологических условиях сна у детей подросткового периода с СД 1 и установлены особенности функционального состояния ЦНС и ССС в зависимости от показателей гликемии. У пациентов с КАН выявлены частые бессимптомные пролонгированные гипогликемии, сопровождающиеся удлинением интервала QT и нарушением адаптационных механизмов сердечно-сосудистой системы и ЦНС с формированием синдрома нечувствительности к гипогликемии, критерии диагностики которого предложены и могут использоваться в клинической практике.

ВЫВОДЫ

1. По данным непрерывного мониторинга гликемии у 40% детей подросткового возраста с СД 1 регистрируются эпизоды ночной гипогликемии, основным независимым фактором риска которых является КАН (ОШ-24,47, $p = 0,001$).

У пациентов с КАН чаще (73%) регистрируются длительные (279 минут) эпизоды ночной гипогликемии, в том числе клинически значимые (67%), бессимптомные пролонгированные гипогликемии (50%) на фоне высокой вариабельности гликемии.

2. По результатам холтеровского мониторирования у 54% детей подросткового возраста с СД 1 в ночные часы регистрируется удлинение интервала QTс, основными независимыми факторами риска которого являются клинически значимые гипогликемии (ОШ-9,77, $p = 0,007$) и наличие КАН (ОШ-8,99, $p = 0,001$). У 90% пациентов с КАН регистрируется QTс > 450 мс, частота (50%) и время регистрации (40 минут) которого выше при пролонгированной клинически значимой гипогликемии.

3. Ночные гипо- и гипергликемии у детей подросткового возраста с СД 1 приводят к увеличению количества предсердных экстрасистол с наибольшей частотой регистрации ($p = 0,041$) при гипогликемии $< 3,0$ ммоль/л. Частота регистрации эктопической активности у пациентов с КАН была сопоставима ($p = 0,062$) с частотой у пациентов без КАН и не зависела от уровня гликемии.

4. У детей подросткового возраста с СД 1 по данным ЭЭГ мониторинга во время сна легкие пароксизмальные нарушения (75%), гиперсинхронный ритм (75%), экстраполярная ЭКГ (67%), а также высокочастотная (выше 30 Гц), высокого индекса (выше 40%) бета-активность

регистрируются преимущественно при гипогликемии и сопровождаются повышением уровня функционирования симпатического звена вегетативной нервной системы.

5. У детей подросткового возраста с КАН на ЭЭГ сна независимо от показателей гликемии с одинаковой частотой регистрируются легкие пароксизмальные нарушения, гиперсинхронный ритм, заостренные волны фоновой активности и экстраполярная ЭКГ. Сочетанные ЭЭГ-изменения чаще (25%, $p=0,032$) отмечаются при бессимптомной пролонгированной гипогликемии при наибольшей корреляционной взаимосвязи ($p<0,05$) легких пароксизмальных нарушений с экстраполярной ЭКГ ($r=+0,97$), гиперсинхронным ритмом ($r=+0,95$) и заостренными волнами ($r=+0,95$).

6. У пациентов с КАН активность симпатического отдела вегетативной нервной системы (АМо по КИГ) не изменялась ($p>0,05$) при различных показателях гликемии и нарушениях ЭЭГ сна. На участках бессимптомной гипогликемии не установлены достоверные корреляционные взаимосвязи между показателями функциональной активности сердечно-сосудистой и центральной нервной систем.

7. Бессимптомная ночная пролонгированная (более 120 минут) гипогликемия ($<3,0$ ммоль/л) у детей подросткового возраста с КАН, сопровождающаяся регистрацией нарушений ЭЭГ сна (пароксизмальная активность в сочетании с гиперсинхронным ритмом, заостренными волнами фоновой активности, экстраполярной ЭКГ) и отсутствием повышения активности симпатического отдела вегетативной нервной системы, свидетельствует о нарушенном распознавании гипогликемии.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Детям подросткового возраста с кардиоваскулярной диабетической автономной нейропатией рекомендовано проведение непрерывного мониторинга гликемии для выявления бессимптомных ночных гипогликемий.

2. Детям подросткового возраста с КАН и бессимптомными ночными гипогликемиями показано проведение холтеровского мониторирования в ночные часы для выявления патологического удлинения интервала QTc.

3. Детям подросткового возраста с КАН при регистрации повторных эпизодов пролонгированной бессимптомной гипогликемии ($< 3,0$ ммоль/л) показано проведение в ночные часы бифункционального мониторинга (гликемии и ЭЭГ сна с функцией оценки вариабельности ритма сердца на коротких участках ЭКГ) для диагностики синдрома нарушенного распознавания гипогликемии.

4. У детей подросткового возраста с КАН рекомендовано использовать следующие критерии диагностики синдрома нарушенного распознавания гипогликемии: пролонгированная (более 120 минут) бессимптомная гипогликемии ($< 3,0$ ммоль/л), сочетанные нарушения ЭЭГ

сна, отсутствие повышения активности симпатического отдела вегетативной нервной системы.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

Работы, опубликованные в изданиях, рекомендуемых ВАК Минобрнауки РФ

1. Демяненко, А.Н. Особенности ночного ЭЭГ- мониторинга сна у детей с сахарным диабетом 1 типа в зависимости от уровня гликемии / А.Н. Демяненко, И.Л. Алимова // Сахарный диабет. – 2018. – Т. 21, № 3. – С. 186-192.

2. Демяненко, А.Н. Функциональное состояние сердечно-сосудистой системы у детей с сахарным диабетом 1 типа в зависимости от уровня гликемии / А.Н. Демяненко, И.Л. Алимова // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2018. – Т. 63, № 5. – С. 69-74.

3. Демяненко, А.Н. Показатели суточного бифункционального мониторинга гликемии и ритма сердца у детей с диабетической кардиоваскулярной автономной нейропатией / А.Н. Демяненко // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – 2018. – Т. 17, № 2. – С. 98-104.

4. Демяненко, А.Н. Бифункциональное мониторирование ритма сердца и гликемии у детей с автономной кардиальной нейропатией / А.Н. Демяненко, И.Л. Алимова // Вестник Российского Государственного Медицинского Университета. – 2015. – № 2. – С.730-731.

5. Демяненко, А.Н. Эпидемиологические особенности сахарного диабета 1 типа у детей и подростков Смоленской области / А.Н. Демяненко, И.Л. Алимова, Ю.В. Лабузова // Проблемы эндокринологии. – 2019. – Т. 65, № 1S. – С.50-51.

Работы, опубликованные в других изданиях

6. Демяненко, А.Н. Возможности применения систем суточного мониторирования гликемии в оценке компенсации углеводного обмена у детей и подростков, больных сахарным диабетом 1 типа / А.Н. Демяненко, И.Л. Алимова // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – 2013. – Т. 12, № 2. – С. 26-32.

7. Демяненко, А.Н. Комплексная оценка углеводного обмена и оптимизация подходов к терапии у детей и подростков, больных сахарным диабетом 1 типа / А.Н. Демяненко, И.Л. Алимова // Материалы VII Российского форума с международным участием «Здоровье детей: профилактика и терапия социально-значимых заболеваний». – Санкт-Петербург, 13-14 мая 2013 г. – С.19-20.

8. Демяненко, А.Н. Современные подходы к диагностике, профилактике и лечению кардиоваскулярных осложнений у детей и

подростков с сахарным диабетом 1 типа / А.Н. Демяненко, И.Л. Алимова // Тезисы 4-й междисциплинарной научно-практической конференции с международным участием «Сохрани мне жизнь. Здоровье семьи как основа духовно-нравственного, психического, социального и репродуктивного потенциала». – Смоленск, 2014 г. – С.3-5.

9. Демяненко, А.Н. Значение контроля углеводного обмена в профилактике и лечении сахарного диабета 1 типа и сердечно-сосудистых осложнений у детей и подростков / А.Н. Демяненко, И.Л. Алимова // Тезисы научно-практической конференции «Проблемы здоровья человека в современных условиях». – Смоленск, 2014 г. – С.4-6.

10. Demianenko, A. Daily monitoring of glycemic indicators in children with cardiac autonomic neuropathy / A. Demianenko, I. Alimova // Archives of Medical Science. – 2014. – Vol.10. – № 2 (S1). – P. 127.

11. Демяненко, А.Н. Кардиальная автономная нейропатия как фактор риска гипогликемии у детей с сахарным диабетом 1 типа / А.Н. Демяненко, И.Л. Алимова // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – 2014. – Т. 13, № 1. – С. 44-46.

12. Демяненко, А.Н. Показатели углеводного обмена у детей с кардиальной автономной нейропатией по данным непрерывного мониторирования гликемии / А.Н. Демяненко, И.Л. Алимова // Тезисы VII Всероссийского диабетологического конгресса «Сахарный диабет в XXI веке-время объединения усилий» – Москва, 2015. – С. 199.

13. Демяненко, А.Н. Результаты ночного энцефалографического мониторинга на фоне гипогликемии у детей с диабетической нейропатией / А.Н. Демяненко, И.Л. Алимова // Тезисы II Всероссийской конференции с международным участием «Сахарный диабет: макро- и микрососудистые осложнения». – Москва, 2017. – С. 25-26.

14. Демяненко, А.Н. Нарушение биоэлектрической активности головного мозга у детей с сахарным диабетом 1 типа по данным ЭЭГ-мониторинга сна / А.Н. Демяненко, И.Л. Алимова // Тезисы VIII (XXV) Всероссийского диабетологического конгресса с международным участием «Сахарный диабет-пандемия XXI». – Москва, 28 февраля-3 марта 2018 г. – С. 560.

15. Демяненко, А.Н. Показатели холтеровского мониторирования у детей с диабетической сердечно-сосудистой нейропатией / А.Н. Демяненко // Смоленский Медицинский Альманах. – 2018. – № 1. – С.88-90.

16. Демяненко, А.Н. Параметры ритма сердца в ночной период при гипогликемии у детей с сахарным диабетом 1 типа / А.Н. Демяненко, И.Л. Алимова // Тезисы 1-й Съезда Евразийской Аритмологической Ассоциации. – Гродно, 2018 г. – С. 31.

17. Демяненко, А.Н. Эктопическая активность и паузы ритма в ночные часы по данным холтеровского мониторирования у детей с диабетической сердечно-сосудистой нейропатией в зависимости от уровня гликемии / А.Н. Демяненко // Смоленский медицинский альманах. – 2018. – № 4. – С.45-49.

18. Демяненко, А.Н. Длительность электрической систолы желудочков у пациентов с кардиоваскулярной автономной нейропатией в зависимости от показателей непрерывного мониторинга гликемии / А.Н. Демяненко // Сборник тезисов XXI конгресса педиатров России с международным участием «Актуальные проблемы педиатрии». Москва, 2019. – С. 72.

19. Demianenko, A. Assessment of QTc interval in children with cardiovascular autonomic neuropathy depending on the indicators of continuous monitoring of blood glucose / A. Demianenko, I. Alimova // Abstract Book 15th Warsaw International Medical Congress. – Warsaw, 9th-12th may, 2019. – P. 234.

20. Демяненко, А.Н. Характеристика ночных гипогликемий у детей с кардиоваскулярной автономной нейропатией / А.Н. Демяненко, И.Л. Алимова // Сборник тезисов VIII (XXVI) национального конгресса эндокринологов с международным участием «Персонализированная медицина и практическое здравоохранение». – Москва, 22-25 мая 2019 г. – С. 554-555.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

ВНС–вегетативная нервная система

ДИ – доверительный интервал

ИН – индекс напряжения

КАН – кардиоваскулярная автономная нейропатия

КИГ– кардиоинтервалография

ОШ – отношение шансов

СД 1– сахарный диабет 1 типа

СД – сахарный диабет

ССС – сердечно-сосудистая система

ХМ – холтеровское мониторирование

ЦНС – центральная нервная система

ЭЭГ– электроэнцефалография

АМо – амплитуда моды

dx– вариационный размах

Мо – мода

НbA1с– гликированный гемоглобин

p – достигнутый уровень статистической значимости

QTc – скорректированный интервал QT