

А.Н. Демяненко, И.Л. Алимова

Смоленский государственный медицинский университет, Смоленск, Российская Федерация

Кардиоваскулярная автономная нейропатия и гипогликемия как независимые предикторы удлинения интервала QTc в ночные часы у детей подросткового возраста с сахарным диабетом 1-го типа: когортное исследование

Контактная информация:

Демяненко Александра Николаевна, аспирант кафедры госпитальной педиатрии с курсом неонатологии Смоленского государственного медицинского университета; педиатр, врач функциональной диагностики Смоленской областной детской клинической больницы

Адрес: 214019, Смоленск, ул. Крупской, д. 28, e-mail: alex-gljam@mail.ru

Статья поступила: 13.03.2019 г., принята к печати: 26.08.2019 г.

Обоснование. Удлинение интервала QTc — фактор риска внезапной сердечной смерти. У пациентов с сахарным диабетом 1-го типа (СД1) удлинение интервала QTc может быть связано с гипогликемией и кардиоваскулярной нейропатией (КАН). Независимая роль этих факторов в возникновении удлинения QTc при СД1 остается неизученной.

Цель исследования — изучить роль кардиоваскулярной автономной нейропатии и гипогликемии как независимых факторов риска удлинения интервала QTc в ночные часы у детей подросткового возраста с СД1. **Методы.** В когортное исследование включали больных с СД1 в возрасте 10–17 лет. Всем пациентам проводилось параллельное суточное мониторирование электрокардиограммы и гликемии. Оценивали результаты мониторирования ночного периода (23:00–07:00). Патологическим считали удлинение QTc > 450 мс. КАН устанавливали при снижении ≥ 2 параметров временной области (SDNN < 101 мсек, SDNNi < 48 мсек, SDANN < 85 мсек, rMSSD < 25 мсек). Гипогликемию классифицировали как 1-го ($\geq 3,0$ и $\leq 3,9$ ммоль/л), 2-го ($\geq 2,2$ и < 3,0 ммоль/л) или 3-го ($\leq 3,9$ ммоль/л при наличии когнитивных нарушений и необходимости оказания помощи для купирования гипогликемии) уровня. Также выделяли пролонгированную (< 3,0 ммоль/л длительностью ≥ 120 мин) и бессимптомную ($\leq 3,9$ ммоль/л при отсутствии адренергических симптомов) ночную гипогликемию. Периоды гипергликемии (> 9,0 ммоль/л) не анализировали.

Результаты. Удлинение QTc > 450 мс зарегистрировано у 28 из 100 пациентов. Пациенты с QTc > 450 мс были сопоставимы по полу, возрасту, уровню HbA_{1c} с пациентами без эпизодов удлинения QTc, но отличались большей длительностью СД1, более высокой частотой гипогликемии 2-го уровня и бессимптомных ночных гипогликемий. По данным многомерного регрессионного анализа, независимыми предикторами удлинения QTc были КАН — отношение шансов (ОШ) 9,0 (95% доверительный интервал [ДИ] 3,3–24,2), гипогликемия 2-го уровня — ОШ 4,4 (95% ДИ 1,4–14,2), бессимптомная ночная гипогликемия — ОШ 2,9 (95% ДИ 1,1–7,7) и длительность СД1 — ОШ 1,3 (95% ДИ 1,0–1,5).

Заключение. КАН и гипогликемия (клинически значимая и бессимптомная ночная) являются независимыми предикторами удлинения QTc у подростков с СД1.

Ключевые слова: сахарный диабет 1-го типа, дети, гипогликемия, бессимптомная ночная гипогликемия, интервал QT, холтеровское мониторирование, суточное мониторирование гликемии.

(Для цитирования: Демяненко А.Н., Алимова И.Л. Кардиоваскулярная автономная нейропатия и гипогликемия как независимые предикторы удлинения интервала QTc в ночные часы у детей подросткового возраста с сахарным диабетом 1-го типа: когортное исследование. *Вопросы современной педиатрии.* 2019; 18 (4): 264–269. doi: 10.15690/vsp.v18i4.2043)

ОБОСНОВАНИЕ

Известно, что удлинение интервала QTc на электрокардиограмме у больных сахарным диабетом (СД) ассоциировано с наступлением внезапной смерти во сне [1] в результате возникновения пароксизмов полиморфной желудочковой тахикардии с переходом в фибрилляцию желудочков или асистолию [2, 3]. Несмотря на серьезный прогноз, в большом числе случаев удлинение интервала QTc не сопровождается клиническими проявлениями и является электрокардиографической находкой

[4]. Удлинение QTc у пациентов с СД встречается чаще, чем в общей популяции [5]. Предикторами удлинения интервала QTc у детей и взрослых с СД 1-го типа (СД1) являются мужской пол [6], большая длительность заболевания [6, 7], уровень гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) [6, 8, 9], наличие кардиоваскулярной нейропатии (КАН) и эпизоды гипогликемии [9].

Ночная гипогликемия — распространенное явление у детей с СД1. Известно, например, что эпизоды ночной гипогликемии, по данным непрерывного мони-

торирования уровня глюкозы, регистрируются у 48% (< 2,9 ммоль/л) – 68% (< 3,9 ммоль/л) пациентов детского возраста. При этом более 70% эпизодов ночных гипогликемий носят бессимптомный характер [10] и чаще обнаруживаются у больных с КАН [11, 12]. Вместе с этим и ночные гипогликемии, и КАН ассоциированы с удлинением интервала QTc [13, 14]. Независимая роль этих факторов как предикторов удлинения интервала QTc остается неизученной, что ограничивает наше понимание патофизиологических механизмов удлинения QTc и препятствует разработке более эффективных методов лечения.

Цель исследования — изучить роль кардиоваскулярной автономной нейропатии и гипогликемии как независимых факторов риска удлинения интервала QTc в ночные часы у детей подросткового возраста с СД1.

МЕТОДЫ

Результаты исследования были частично опубликованы ранее и включали анализ основных параметров ритма сердца у детей с СД1 в зависимости от уровня гликемии [15] и характеристики гипогликемий у пациентов с КАН [11].

Дизайн исследования

Проведено проспективное когортное исследование.

Условия проведения исследования

Исследование проводилось на базе отделения № 1 со специализированными детскими эндокринологическими койками ОГБУЗ «Смоленская областная детская клиническая больница» (Смоленск) в период с июля 2013 по июль 2015 г.

Критерии соответствия

Критерии включения:

- установленный диагноз СД1;
- возраст 10–17 лет;
- базисно-болюсная инсулинотерапия многократными инъекциями инсулина;
- подписанное ребенком и его родителем информированное добровольное согласие на участие в исследовании и обработку персональных данных.

Критерии невключения:

- наличие органической патологии сердечно-сосудистой системы;
- острая декомпенсация углеводного обмена (кетацидоз);
- прием препаратов, удлиняющих интервал QTc.

Описание критериев соответствия

Во всех случаях диагноз СД1 устанавливал детский эндокринолог Смоленской областной детской клинической больницы [1]. Данные о терапии (инсулинотерапия, препараты, влияющие на QTc) соответствуют лечению больных на момент включения в исследование. Критерии невключения устанавливали на основании клинико-анамнестических данных и результатов эхокардиографического исследования.

Целевые показатели исследования

Основным показателем исследования считали долю пациентов с QTc > 450 мс. Дополнительно изучали ассоциацию клинико-демографических показателей (пол, возраст, длительность заболевания, уровень HbA_{1c}, наличие КАН), уровня гипогликемии по данным непрерывного

Alexandra N. Demyanenko, Irina L. Alimova

Smolensk State Medical University, Smolensk, Russian Federation

Cardiac Autonomic Neuropathy and Hypoglycemia as Independent Predictors of QTc Elongation at Night in Adolescents With Type 1 Diabetes: Cohort Study

Background. QTc elongation is the risk factor of sudden cardiac death. Patients with type 1 diabetes (T1D) can have QTc elongation due to hypoglycemia and cardiac autonomic neuropathy (CAN). The separate role of this two factors in QTc elongation development in T1D patients is still unknown. **Objective.** The aim was to study the role of cardiac autonomic neuropathy and hypoglycemia as independent risk factors of QTc elongation at night in adolescents with T1D. **Methods.** Patients at the age of 10–17 years old with T1D were enrolled in the cohort study. All patients have undergone simultaneous 24-hour monitoring of electrocardiogram and glycemia. Results of nocturnal monitoring (23:00–07:00) were estimated. QTc elongation > 450 ms was regarded pathological. CAN was diagnosed at decrease of ≥ 2 time domain parameters (SDNN < 101 ms, SDNNi < 48 ms, SDANN < 85 ms, rMSSD < 25 ms). Hypoglycemia was classified as 1st (≥ 3.0 and ≤ 3.9 mmol/L), 2nd (≥ 2.2 and < 3.0 mmol/L) or 3rd (≤ 3.9 mmol/L along with cognitive defects and the need of acute hypoglycemia treatment) level. We also have distinguished prolonged (< 3.0 mmol/L and ≥ 120 min) and asymptomatic (≤ 3.9 mmol/L and no adrenergic symptoms) nocturnal hypoglycemia. We didn't analyse hypoglycemia periods with > 9.0 mmol/L. **Results.** QTc elongation > 450 ms was revealed in 28 out of 100 patients. All patients with QTc > 450 ms were similar on gender, age, HbA_{1c} level with patients without any QTc elongation but they have longer history of T1D and higher frequency of 2nd level hypoglycemia and asymptomatic nocturnal hypoglycemia. According to the data from multivariate regression analysis independent predictors of QTc elongation were the following: CAN — odds ratio (OR) 9.0 (95% confidential interval [CI] 3.3–24.2), 2nd level hypoglycemia — OR 4.4 (95% CI 1.4–14.2), asymptomatic nocturnal hypoglycemia — OR 2.9 (95% CI 1.1–7.7) and T1D duration — OR 1.3 (95% CI 1.0–1.5). **Conclusion.** CAN and hypoglycemia (both clinically significant and asymptomatic nocturnal) are independent predictors of QTc elongation in adolescents with T1D.

Key words: type 1 diabetes, children, hypoglycemia, asymptomatic nocturnal hypoglycemia, QT interval, Holter monitoring, 24-hour glycemia monitoring.

(**For citation:** Demyanenko Alexandra N., Alimova Irina L. Cardiac Autonomic Neuropathy and Hypoglycemia as Independent Predictors of QTc Elongation at Night in Adolescents With Type 1 Diabetes: Cohort Study. *Voprosy sovremennoy pediatrii — Current Pediatrics*. 2019; 18 (4): 264–269. doi: 10.15690/vsp.v18i4.2043)

мониторирования и показателей вариабельности ритма сердца с удлинением QTc > 450 мс.

Методы измерения целевых показателей

Суточное мониторирование электрокардиограммы проводили (А. Н. Демяненко) с использованием аппарата Philips DigiTrac Plus (Philips Healthcare, США). Длительность интервала QTc (корректированный на частоту сердечных сокращений интервал QT) рассчитывалась автоматически по формуле Базетта. Наличие КАН устанавливали при снижении не менее 2 параметров временной области ниже 5-го перцентиля: SDNN (стандартное отклонение всех нормальных синусовых интервалов R-R) < 101 мсек, SDNNi (средняя всех стандартных отклонений всех нормальных интервалов R-R для всех 5-минутных сегментов записи за все время наблюдения) < 48 мсек, SDANN (стандартное отклонение усредненных нормальных синусовых интервалов R-R всех 5-минутных периодов за все время наблюдения) < 85 мсек, rMSSD (среднеквадратичное отклонение различий между интервалами сцепления соседних интервалов R-R) < 25 мсек [16, 17].

Суточный мониторинг гликемии выполнен (А. Н. Демяненко) с использованием системы i-Pro2 (Medtronic MiniMed, США). Информация об уровне гликемии была доступна только по завершению работы монитора. Гипогликемией считали показатель $\leq 3,9$ ммоль/л. Периоды гипергликемии (> 9,0 ммоль/л) не анализировались в связи с ранее полученными данными о наиболее неблагоприятном влиянии гипогликемии на показатели функционального состояния сердечно-сосудистой системы у детей с СД1 [15]. Гипогликемию классифицировали по следующим уровням: 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 ($\leq 3,9$ ммоль/л, сопровождающаяся когнитивными нарушениями и требующая оказания помощи со стороны родителей и/или медицинских работников для купирования гипогликемии) — тяжелая гипогликемия, а также клинически значимая пролонгированная гипогликемия (< 3,0 ммоль/л длительностью ≥ 120 мин) [18]. Бессимптомной ночной гипогликемией считали уровень глюкозы в сыворотке крови $\leq 3,9$ ммоль/л при отсутствии адренергических симптомов (пациенты не просыпались, не предпринимали мер по нормализации уровня гликемии) согласно данным дневников самоконтроля и отчетным данным мониторинга гликемии [1].

Для анализа данных суточного контроля электрокардиограммы и гликемии был выбран ночной период (23:00–07:00), во время которого ритм сердца не подвержен влиянию нейрогенных (стресс, психоэмоциональное напряжение), а уровень гликемии — экзогенных (физическая активность, прием пищи) факторов. Мониторирование гликемии и электрокардиограммы проводили параллельно.

Статистические процедуры

Принципы расчета размера выборки

Размер выборки предварительно не рассчитывался.

Статистические методы

Анализ данных проведен с помощью пакета статистических программ STATISTICA, версия 7.0 (StatSoft Inc., США). Описание количественных признаков выполнено с указанием медианы (25; 75-го перцентилей). Сравнение бинарных показателей в независимых группах проведено с применением критерия Пирсона χ^2 или точного критерия Фишера при ожидаемом числе наблюдений < 10. Связь количественных показателей оценивали путем корреля-

ционного анализа с расчетом коэффициента корреляции Спирмена (r). За критический уровень значимости принимали значение $p = 0,05$. Для выявления факторов риска, ассоциированных с удлинением QTc (длительность интервала > 450 мс), использовали многомерную логистическую регрессионную модель. В качестве независимых переменных использовали показатели, связанные с зависимой переменной (QTc > 450 мс) по результатам однофакторного анализа (при $p < 0,05$). Многомерную модель формировали путем однократного включения всех независимых переменных. В числе характеристик регрессионной модели учитывали коэффициент детерминации (R^2).

Этическая экспертиза

Проведение исследования одобрено Этическим комитетом ГБОУ ВПО «Смоленская государственная медицинская академия» Минздрава России (протокол № 13 от 25.11.2013).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Характеристика выборки исследования

В исследование были включены 100 пациентов с СД1 (44% женского пола), медиана возраста 14 лет (12; 15), с длительностью заболевания 2–12 лет, медиана 4 года (2,6; 7,0). Показатель HbA_{1c} у детей варьировал в пределах 8,3–12,9%, медиана 10,4% (9,1; 11,6).

Основные результаты исследования

Длительность QTc > 450 мс в ночные часы была зафиксирована у 28 пациентов. Пациенты этой группы были сопоставимы с пациентами с длительностью QTc ≤ 450 ($n = 72$) по возрасту, полу, уровню HbA_{1c}, частоте случаев ночной гипогликемии. Вместе с тем группа пациентов с QTc > 450 мс отличалась большей длительностью СД1, более высокой частотой гипогликемии 1-го и 2-го уровней, а также эпизодов бессимптомной ночной гипогликемии (табл. 1).

Анализ вариабельности сердечного ритма показал более низкие значения всех параметров, за исключением SDNNi, а также большую частоту значений ниже 5-го перцентиля в группе пациентов с QTc > 450 мс (табл. 2). Снижение 2 и более показателей вариабельности сердечного ритма (диагностические критерии КАН) одновременно было отмечено у 18 (64%) пациентов с QTc > 450 мс и у 12 (16%) в группе сравнения ($p < 0,001$).

Предикторы удлинения интервала QTc

По данным многомерного регрессионного анализа, независимыми статистически значимыми предикторами удлинения интервала QTc у детей с СД1 были наличие КАН, клинически значимые (уровень 2) и бессимптомные ночные гипогликемии, а также большая длительность заболевания (табл. 3).

ОБСУЖДЕНИЕ

Резюме основного результата исследования

Удлинение интервала QTc > 450 мс в ночные часы зафиксировано у 28% детей в возрасте 10–17 лет с СД1, находящихся на базисно-болюсной инсулинотерапии. Основными предикторами удлинения интервала QTc были КАН, клинически значимая и бессимптомная ночная гипогликемия, а также большая длительность заболевания.

Ограничения исследования

На момент начала исследования в Смоленской области состояло на учете 208 пациентов с СД1, из них в возрасте старше 10 лет — 123 пациента. В данное исследование было включено 100 пациентов, что составило

Таблица 1. Характеристика пациентов с сахарным диабетом 1-го типа в зависимости от длительности QTc
Table 1. Characteristics of patients with T1D due to the length of QTc interval

Показатели	Пациенты с QTc > 450 n = 28	Пациенты с QTc ≤ 450 n = 72	p
Возраст, лет	12,5 (12,0; 13,8)	13,5 (12,0; 15,0)	0,229
Пол (женский), абс. (%)	16 (58)	28 (39)	0,099
HbA _{1c} (%)	10,4 (9,7; 12,6)	10,4 (8,6; 11,5)	0,221
Длительность заболевания, лет	7,5 (4,0; 9,0)	4,0 (2,5; 6,0)	0,045
Ночная гипогликемия, абс. (%)	12 (42)	28 (38)	0,717
Гипогликемия (уровень 1), абс. (%)	2 (16)	22 (78)	0,001
Гипогликемия (уровень 2), абс. (%)	8 (67)	6 (21)	0,020
Гипогликемия (уровень 3), абс. (%)	0	0	-
Пролонгированная гипогликемия	2 (17)	0	-
Бессимптомные ночные гипогликемии, абс. (%)	11 (90)	13 (46)	0,012

Примечание. Уровень 1 (≥ 3,0 и ≤ 3,9 ммоль/л), уровень 2 (≥ 2,2 и < 3,0 ммоль/л), уровень 3 (≤ 3,9 ммоль/л при наличии когнитивных нарушений и необходимости оказания помощи), пролонгированная гипогликемия (< 3,0 ммоль/л длительностью ≥ 120 мин), бессимптомные ночные гипогликемии (≤ 3,9 ммоль/л при отсутствии адренергических симптомов гипогликемии).

Note. 1st level (≥ 3.0 and ≤ 3.9 mmol/L), 2nd level (≥ 2.2 and < 3.0 mmol/L) or 3rd level (≤ 3.9 mmol/L along with cognitive defects and the need of acute hypoglycemia treatment), prolonged hypoglycemia (< 3.0 mmol/L and ≥ 120 min), asymptomatic nocturnal hypoglycemia (≤ 3.9 mmol/L and no adrenergic symptoms of hypoglycemia).

Таблица 2. Показатели вариабельности ритма сердца по данным холтеровского мониторирования у пациентов с сахарным диабетом 1-го типа

Table 2. The indexes of heart rate variability according to the data from Holter monitoring of patients with T1D

Показатели	Пациенты с QTc > 450 n = 28	Пациенты с QTc ≤ 450 n = 72	p
SDNN, мсек < 101 мсек, абс. (%)	97,4 (85,0; 138,0) 14 (50)	148,2 (125,5; 177,1) 0	0,024 -
SDNNi, мсек < 48 мсек, абс. (%)	84,7 (78,8; 89,2) 16 (57)	87,8 (70,1; 101,4) 10 (14)	0,681 0,001
SDANN, мсек < 85 мсек, абс. (%)	47,6 (41,6; 115,7) 18 (64)	124,7 (109,2; 145,3) 24 (33)	0,004 0,005
rMSSD, мсек < 25 мсек, абс. (%)	28,1 (22,0; 64,6) 14 (50)	52,6 (42,3; 79,8) 6 (8)	0,004 0,001

Таблица 3. Результаты многомерной логистической регрессии факторов риска, ассоциированных с удлинением QTc > 450 мс

Table 3. The results of multivariate logistic regression of risk factors associated with QTc elongation > 450 ms

Показатели	ОШ	95% ДИ	χ ²	p
Длительность заболевания, лет	1,25	1,04–1,50	4,02	0,029
Гипогликемия (уровень 1)	0,18	0,04–0,80	3,41	0,007
Гипогликемия (уровень 2)	4,40	1,37–14,19	5,24	0,017
Бессимптомные гипогликемии	2,94	1,12–7,73	1,51	0,003
КАН	9,00	3,34–24,24	9,16	0,021
SDNN	0,94	0,89–0,99	2,94	0,037
SDANN	0,99	0,96–1,02	2,30	0,435
rMSSD	1,05	0,99–1,10	2,92	0,090

Примечание. ОШ — отношение шансов, ДИ — доверительный интервал. Характеристики модели: R² = 0,71.

Note. ОШ — odds ratio, ДИ — confidential interval. Model characteristics: R² = 0,71.

81% от данного возрастного состава больных. Остальные 19% находились на помповой инсулинотерапии и не соответствовали критериям включения. Включение этих пациентов в исследование, вероятно, снизило бы частоту регистрации эпизодов QTc > 450 мс, учитывая, что часто-

та регистрации гипогликемии у пациентов на помповой инсулинотерапии ниже, в сравнении с пациентами, находящимися на базисно-болюсной инсулинотерапии многократными инъекциями инсулина [1]. Ограничением исследования является минимальный возраст обследо-

ванных (10 лет), чьи законные представители согласились на участие в данном исследовании, что ограничивает возможность экстраполировать полученные данные на пациентов с СД1 младшего возраста.

Процедура отбора предикторов удлинения интервала QTc, введенных в регрессионную модель, осуществлялась исключительно на основании статистической значимости ассоциации факторов риска с анализируемым исходом (по результатам однофакторного анализа). Вместе с тем среди возможных предикторов удлинения QTc в ранее выполненных исследованиях отмечались пол [7] и уровень гликированного гемоглобина [6, 8, 9], прогностическое значение которых в нашем исследовании не было подтверждено. Включение этих факторов в многофакторную модель не влияло на ее характеристики. Необходимо, однако, учитывать, что стойкая компенсация углеводного обмена ($HbA_{1c} < 7,5\%$) ассоциирована с низким риском развития диабетических осложнений, в том числе КАН [1].

Ограничением исследования являются особенности определения гликемии с использованием аппарата i-Pro2. В частности, минимальный уровень гликемии, определяемый i-Pro2, составляет 2,2 ммоль/л, поэтому оценить градиацию гликемии ниже 2,2 ммоль/л в исследовании не представлялось возможным.

Интерпретация результатов исследования

Результаты исследований, посвященных изучению длительности электрической систолы у пациентов с СД1, показали значимую роль гипогликемии в удлинении интервала QTc [9, 19]. Особую опасность представляют бессимптомные ночные гипогликемии с высоким риском возникновения синдрома «смерти в постели» (death-in-bed syndrome), в связи с чем нами изучалась длительность QTc на фоне гипогликемии именно в ночные часы. В большинстве исследований, посвященных изучению длительности QTc, учитывались длительность лишь среднесуточного интервала QTc [9, 19] или показатели QTc на электрокардиограмме покоя [7].

В нашем исследовании у пациентов с QTc > 450 мс гипогликемии чаще регистрировались в диапазоне клинически значимых (< 3,0 ммоль/л) и бессимптомных в ночной период гипогликемий. Ранее было установлено, что гликемия < 4,0 ммоль/л приводит к удлинению QTc у детей с СД1 во время эпизодов экспериментальной и клинической гипогликемии [19]. Удлинение QTc связывали со снижением уровня калия во время экспериментальных эпизодов гипогликемии в результате прямого действия высоких доз инсулина на Na^+/K^+-ATP азу кардиомиоцитов, а также с повышением уровня адреналина в результате контринсулярного ответа на гипогликемию. Последний оказывает прямое или опосредованное действие на кардиомиоциты путем воздействия на β -адренорецепторы с задержкой инактивации входящих кальциевых потоков, что также приводит к удлинению потенциала действия [19]. Контринсулярный ответ на гипогликемию нивелировать невозможно. Более того, этот механизм обуславливает способность пациентов распознавать гипогликемию (возможность соотносить появление вегетативных симптомов с развивающейся гипогликемией и, следовательно, самостоятельно ее купировать [20]). Напротив, удлинение QTc в результате прямого действия высоких доз инсулина на Na^+/K^+-ATP азу кардиомиоцитов может быть предупреждено достижением компенсации углеводного обмена при строгом гликемическом контроле.

По данным литературы, удлинение интервала QT рассматривается одним из маркеров КАН [9, 13, 21].

По результатам проведенного нами многомерного анализа, шансы удлинения QTc увеличивались в 9 раз при наличии кардиоваскулярной автономной нейропатии. Механизм удлинения QTc при КАН связан с гиперсимпатикотонией (вагусной денервацией), возникающей вследствие хронической гипергликемии с поражением волокон вегетативной нервной системы. Клинически это проявляется тахикардией покоя — одним из ранних признаков КАН [14]. Таким образом, удлинение QTc — обязательный спутник КАН, а КАН, в свою очередь, — независимый фактор риска удлинения QTc.

Длительность заболевания увеличивала на 25% шансы удлинения интервала QTc на каждый год анамнеза, что нашло отражение в клинической характеристике групп, где длительность заболевания оставалась единственным достоверным различием и была больше у пациентов группы с QTc > 450 мс. Ранее указывалось, что с увеличением длительности заболевания увеличивается продолжительность интервала QTc [8]. Кроме того, указывалось, что длительность среднесуточного интервала QTc у детей и подростков с СД1 увеличивается с длительностью заболевания только при коррекции на другие факторы, оказывающие влияние на длительность QTc [19]. Это нашло отражение и в нашей многомерной регрессионной модели, согласно которой длительность диабета в сочетании с другими клиническими показателями является предиктором удлинения интервала QTc.

Следует отметить, что все пациенты, включенные нами в исследование, находились на режиме многократных ежедневных инъекций инсулина, и мониторинг гликемии у них проводится с ослеплением с помощью прибора i-Pro2. В настоящее время одной из мер профилактики гипогликемий у детей с СД1 является перевод на помповую инсулинотерапию и использование непрерывного мониторинга гликемии в режиме реального времени, что, согласно полученным нами результатам, в первую очередь показано пациентам с КАН [22]. Перспективным направлением дальнейших исследований видится изучение длительности интервала QTc у детей, находящихся на помповой инсулинотерапии, ввиду снижения частоты гипогликемий у данных лиц как одного из основных предикторов удлинения QTc, а также улучшения компенсации углеводного обмена, являющегося профилактикой хронических осложнений СД, в том числе КАН.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Патологическое удлинение QTc носит прогностически неблагоприятный характер в связи с высокой вероятностью развития внезапной сердечной смерти, в том числе и у больных СД1. Наиболее значимыми независимыми факторами риска удлинения интервала QTc у детей с СД1 являются наличие КАН, возникновение эпизодов клинически значимой и бессимптомной гипогликемии, а также бо́льшая длительность заболевания.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

FINANCING SOURCE

Not specified.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

CONFLICT OF INTERESTS

Not declared.

ORCID

А. Н. Демяненко

<http://orcid.org/0000-0002-8787-6819>

И. Л. Алимова

<http://orcid.org/0000-0003-3230-1337>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. DiMeglio LA, Acerini CL, Codner E, et al. SPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Glycemic control targets and glucose monitoring for children, adolescents, and young adults with diabetes. *Pediatr Diabetes*. 2018;19 Suppl 27:105–114. doi: 10.1111/pedi.12737.
2. Ильдарова Р.А., Школьников М.А. Современные подходы к лечению наследственных жизнеугрожающих аритмий у детей // *Педиатрия*. — 2018. — Т. 97. — № 3. — С. 133–141. [Ildarova RA, Shkolnikova MA. Modern approaches to hereditary life-threatening arrhythmias treatment in children. *Pediatrics*. 2018;97(3):133–141. (In Russ).] doi: 10.24110/0031-403X-2018-97-3-133-141.
3. Бокерия О.Л., Санакоев М.К. Синдром удлиненного Q-T интервала // *Анналы аритмологии*. — 2015. — Т. 12. — № 2. — С. 114–126. [Bokeria OL, Sanakoev MK. Long Q-T syndrome. *Annaly aritmologii*. 2015;12(2):114–126. (In Russ).] doi: 10.15275/annaritmol.2015.2.7.
4. Schwartz PJ, Stramba-Badiale M, Crotti L, et al. Prevalence of the congenital long-QT syndrome. *Circulation*. 2009;120(18):1761–1767. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.863209.
5. Лаптев Д.Н., Шмушкович И.А. Аритмогенный эффект гипогликемии // *Сахарный диабет*. — 2012. — Т. 15. — № 1. — С. 25–30. [Laptev DN, Shmushkovich IA. Arrhythmogenic effects of hypoglycemia. *Diabetes mellitus*. 2012;15(1):25–30. (In Russ).]
6. Veglio M, Giunti S, Stevens LK, et al. Prevalence of QT interval dispersion in type 1 diabetes and its relation with cardiac ischaemia: the EURODIAB IDDM Complications Study Group. *Diabetes Care*. 2002;25(4):702–707. doi: 10.2337/diacare.25.4.702.
7. Suys BE, Huybrechts SJ, De Wolf D, et al. QTc interval prolongation and QTc dispersion in children and adolescents with type 1 diabetes. *J Pediatr*. 2002;141(1):59–63. doi: 10.1067/mpd.2002.125175
8. Малюжинская Н.В., Кожевникова К.В., Полякова О.В. Факторы, влияющие на продолжительность интервала QT у детей с сахарным диабетом типа 1 и возможность прогнозирования его удлинения // *Вестник Волгоградского государственного медицинского университета*. — 2016. — Т. 58. — № 2. — С. 132–135. [Malyuzhinskaya NV, Kozhevnikova KV, Polyakova OV. Factors affecting the QT interval duration in children with type 1 diabetes and the ability to predict its elongation. *Journal of Volgograd State Medical University*. 2016;58(2):132–135. (In Russ).]
9. Лаптев Д.Н. Связь гипогликемии и вариабельности гликемии с автономной дисфункцией у детей и подростков с сахарным диабетом 1 типа // *Сахарный диабет*. — 2014. — Т. 17. — № 4. — С. 87–92. [Laptev DN. Relationship of hypoglycemia and glucose variability with autonomic dysfunction in children and adolescents with type 1 diabetes. *Diabetes mellitus*. 2014;17(4):87–92. (In Russ).] doi: 10.14341/DM2014487-92.
10. Ahmet A, Dagenais S, Barrowman NJ, et al. Prevalence of nocturnal hypoglycemia in pediatric type 1 diabetes: a pilot study using continuous glucose monitoring. *J Pediatr*. 2011;159(2):297–302. doi: 10.1016/j.jpeds.2011.01.064.
11. Алимова И.Л., Демяненко А.Н. Характеристика ночных гипогликемий у детей с кардиоваскулярной автономной нейропатией // Сборник тезисов VIII (XXVI) Национального конгресса эндокринологов с международным участием «Персонализированная медицина и практическое здравоохранение»; 22–25 мая 2019. — М.: УП ПРИНТ, 2019. — С. 554–555. [Alimova IL, Demyanenko AN. *Kharakteristika nochnykh gipoglikemii u detei s kardiovaskulyarnoi avtonomnoi neiropatiei*. In: (Collection of theses) VIII (XXVI) natsional'nogo kongressa endokrinologov s mezhdunarodnym uchastiem «Personalizirovannaya meditsina i prakticheskoe zdoravookhraneniye»; dated 22–25 May 2019. Moscow: UP PRINT; 2019. pp. 554–555. (In Russ).]
12. Светлова О.В., Гурьева И.В., Пузин С.Н., и др. Взаимосвязь между автономной нейропатией и бессимптомными гипогликемиями у пациентов с сахарным диабетом 1 типа // *Сахарный диабет*. — 2008. — Т. 11. — № 4. — С. 76–79. [Svetlova OV, Gur'eva IV, Puzin SN, et al. Vzaimosvyaz' mezhdru avtonomnoi nevropatiei i bessimptomnymi gipoglikemiyami u pacientov s saharnym diabetom 1 tipa. *Diabetes mellitus*. 2008;11(4):76–79. (In Russ).] doi: 10.14341/2072-0351-5596.
13. Vinik AI, Erbas T, Casellini CM. Diabetic cardiac autonomic neuropathy, inflammation and cardiovascular disease. *J Diabetes Investig*. 2013;4(1):4–18. doi: 10.1111/jdi.12042.
14. Попов К.А., Токмакова А.Ю., Бондаренко И.З. Предикторы и методы диагностики нарушений автономной иннервации миокарда у больных сахарным диабетом 1 и 2 типа // *Сахарный диабет*. — 2017. — Т. 20. — № 3. — С. 185–193. [Popov KA, Tokmakova AY, Bondarenko IZ. Predictors of cardiac autonomic nervous dysfunction in patients with type 1 and 2 diabetes mellitus. *Diabetes mellitus*. 2017;20(3):185–193. (In Russ).] doi: 10.14341/8156.
15. Алимова И.Л., Демяненко А.Н. Функциональное состояние сердечно-сосудистой системы у детей с сахарным диабетом 1-го типа в зависимости от уровня гликемии // *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. — 2018. — Т. 63. — № 5. — С. 69–74. [Alimova IL, Demyanenko AN. Functional condition of the cardiovascular system in children with type 1 diabetes depending on the level of glycemia. *Russian bulletin of perinatology and pediatrics*. 2018;63(5):69–74. (In Russ).] doi: 10.21508/1027-4065-2018-63-5-69-74.
16. Макаров Л.М., Комолятова В.Н., Куприянова О.О. Национальные российские рекомендации по применению методики холтеровского мониторирования в клинической практике // *Российский кардиологический журнал*. — 2014. — № 2. — С. 6–71. [Makarov LM, Komolyatova VN, Kupriyanova OO. National Russian guidelines on application of the methods of Holter monitoring in clinical practice. *Russian journal of cardiology*. 2014;2:6–71. (In Russ).]
17. American Diabetes Association and American Academy of Neurology. Consensus statement: report and recommendations of the San Antonio Conference on Diabetic Neuropathy. *Diabetes Care*. 1988;(11):592–597.
18. Danne T, Nimri R, Battelino T. International Consensus on Use of Continuous Glucose Monitoring. *Diabetes Care*. 2017;40:1631–1640. doi: 10.2337/dc17-1600.
19. Лаптев Д.Н., Рябыкина Г.В., Соболев А.В., и др. Связь гликемии и длительности интервала QTc с двигательной активностью у детей и подростков с сахарным диабетом 1-типа // *Проблемы эндокринологии*. — 2010. — Т. 56. — № 6. — С. 24–31. [Laptev DN, Ryabykina GV, Sobolev AV, et al. The relationship between the level of glycemia, the length of the QT-interval, and locomotor activity in children and adolescents presenting with type 1 diabetes mellitus. *Problems of endocrinology*. 2010;56(6):24–31. (In Russ).]
20. Климонтов В.В. Нарушение распознавания гипогликемии при сахарном диабете: эпидемиология, механизмы развития, терапевтические подходы // *Сахарный диабет*. — 2018. — Т. 21. — № 6. — С. 513–523. [Klimontov VV. Impaired hypoglycemia awareness in diabetes: epidemiology, mechanisms and therapeutic approaches. *Diabetes mellitus*. 2018;21(6):513–523. (In Russ).] doi: 10.14341/DM9597.
21. Попов К.А., Токмакова А.Ю., Бондаренко И.З. Предикторы и методы диагностики нарушений автономной иннервации миокарда у больных сахарным диабетом 1 и 2 типа // *Сахарный диабет*. — 2017. — Т. 20. — № 3. — С. 185–193. [Popov KA, Tokmakova AY, Bondarenko IZ. Predictors of cardiac autonomic nervous dysfunction in patients with type 1 and 2 diabetes mellitus. *Diabetes mellitus*. 2017;20(3):185–193. (In Russ).] doi: 10.14341/8156.
22. Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Клинические рекомендации // *Сахарный диабет*. — 2019. — Т. 22. — № S1. — С. 1–209. [Dedov II, Shestakova MV, Mayorov AYU. Standards of specialized diabetes care. *Diabetes mellitus*. 2019;22(S1):1–209. (In Russ).]