Сахарный диабет. 2013;(4):66–71

Аритмогенное действие гипогликемии, регистрируемое при длительном мониторировании ЭКГ у детей и подростков с сахарным диабетом 1 типа

[1]Лаптев Д.Н., [2]Рябыкина Г.В.

[1]ФГБУ Эндокринологический научный центр, Москва (директор – академик РАН и РАМН И.И. Дедов)
[2]ФГБУ Российский кардиологический научно-производственный комплекс, Москва (директор – академик РАН и РАМН Е.И. Чазов)

Цель. *Определить влияния гипогликемии на длительность интервала QT, показатели вариабельности ритма сердца (ВРС) и частоту нарушений ритма, а также установление факторов, связанных с появлением различных нарушений сердечного ритма у детей и подростков с сахарным диабетом 1 типа (СД1).*
Материалы и методы. *В исследование вошли 150 детей и подростков с СД1 в возрасте 6–18 лет. Всем обследованным было проведено параллельное мониторирование ЭКГ и гликемии в течение 24 ч с автоматической оценкой показателей вариабельности ритма сердца (ВРС) (SDNN, RMSSD, CBBP), длительности интервала QTc. Все данные были усреднены за 5 минут. Были выделены пациенты с эпизодами дневных (7:00–23:00) и ночных (23:00–7:00) гипогликемий (уровень глюкозы в крови ≤3,9 ммоль/л). У этих пациентов произведена оценка длительности QT, частоты аритмий и показателей ВРС.*
Результаты. *Всего было зарегистрировано 39 эпизодов ночных гипогликемий у 32 пациентов (21,3%) и 89 эпизодов дневных гипогликемий у 46 пациентов (30,7%). Во время эпизодов гипогликемии в ночное время отмечалось удлинение интервала QTc (гипогликемия и нормогликемия соответственно: 431 и 420 мсек; P<0,05) и снижение показателей ВРС (гипогликемия vs. нормогликемия соответственно: SDNN 68 и 90 мсек; RMSSD 56 и 61 мсек; CBBP 1993 и 2069 мсек; P<0,05). То же самое наблюдалось в дневное время (гипогликемия vs. нормогликемия соответственно: SDNN 58 и 63 мсек; RMSSD 32 и 36 мсек; CBBP 1568 и 1646 мсек; P<0,05). Во время эпизодов гипогликемии по сравнению с нормогликемией как в дневное, так и в ночное время регистрировались различные вентрикулярные и суправентрикулярные нарушения ритма, снижение сегмента ST и амплитуды зубца Т. Наличие различных нарушений ритма было ассоциировано с автономной нейропатией и периферической полинейропатией.*
Заключение. *Во время эпизодов гипогликемии отмечается снижение показателей ВРС, удлинение интервала QT и учащение эпизодов нарушения ритма. Предрасполагающим фактором развития нарушений ритма является наличие в анамнезе автономной нейропатии и периферической полинейропатии.*
Ключевые слова: *сахарный диабет; гипогликемия; аритмия; интервал QTc; автономная нейропатия; вариабельность ритма сердца*

Arrhythmogenic effects of hypoglycemia in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus

[1]Laptev D.N., [2]Ryabykina G.V.
[1]Endocrinology Research Centre, Moscow, Russian Federation
[2]Russian Cardiology Research and Production Center, Moscow, Russian Federation

Aim. *To determine the effects of hypoglycemia on the duration of QT interval, heart rate variability (HRV) and frequency of arrhythmic events, as well as to closer investigate the factors associated with the development of various heart rhythm disorders in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus (T1DM).*
Materials and methods. *The study included 150 children and adolescents with T1DM at the age of 6–18 years. All participants underwent Holter monitoring and continuous glucose monitoring (CGM) for 24 hours. QTc and HRV parameters (SDNN, RMSSD, SVVR) were calculated automatically. Data was averaged for 5'-interval and juxtaposed with CGM. Patients identified with hypoglycemic events (blood glucose <3.5 mmol/L) during the day (7:00–23:00) and nighttime (23:00–7:00) were selected for further study. In these patients length of QTc and RR intervals, HRV parameters and arrhythmic events were analyzed and collated with CGM data.*
Results. *We observed 39 episodes of nocturnal hypoglycaemia in 32 patients (21.3%) and 89 episodes of daytime hypoglycaemia in 46 patients (30.7%). Marked prolongation of QTc (hypo- vs. normoglycemia, respectively: 431 vs. 420 ms; p<0.05) and reduced HRV (hypo- vs. normoglycemia, respectively: SDNN 68 and 90 ms; RMSSD 56 and 61 ms; p <0.05) occurred during episodes of nocturnal hypoglycemia. The same pattern was observed during the day (hypo- vs. normoglycemia, respectively: SDNN 58 and 63 ms; RMSSD 32 and 36 ms; p<0.05). Eleven subjects with nocturnal hypoglycemia demonstrated either ventricular or supraventricular*

premature complexes. Thirty of subjects with diurnal hypoglycemia also had either ventricular or supraventricular premature complexes. Hypoglycemic episodes vs. normoglycemia were characterized by an increase in ventricular and supraventricular ectopic beats, ST segment and T-wave amplitude depression. Various rhythm abnormalities were associated with cardiovascular autonomic and peripheral neuropathy.

Conclusion. *During episodes of hypoglycemia, HRV parameters decrease, QT elongates and episodes of arrhythmia occur more frequently. History of autonomic and peripheral neuropathy contributes to the development of arrhythmias.*

Keywords: *diabetes mellitus; hypoglycemia; arrhythmia; QTc; autonomic neuropathy; heart rate variability*

DOI: 10.14341/DM2013466-71

Распространенность гипогликемии

У больных сахарным диабетом (СД) значение гипогликемии нередко недооценивается, хотя и является достаточно частым явлением. У взрослых пациентов с СД 1 типа (СД1) на одного человека приходится 42,9, а у пациентов с СД 2 типа (СД2) – 16,4 эпизодов гипогликемии в год, [1]. При этом частота эпизодов гипогликемий, требующих постороннего вмешательства, т.е. тяжелых гипогликемий, составляет от 1,2 до 3,2 эпизодов на одного пациента с СД1 и от 3,5 до 7 эпизодов на одного пациента с СД2 [1, 2].

У детей гипогликемия также является распространенной проблемой, что связано со сложностями в дозировании инсулина, лабильностью аппетита, непредсказуемой физической активностью, ограниченной возможностью маленьких детей чувствовать гипогликемию и длительным периодом натощак в ночное время. Особой проблемой у детей являются эпизоды ночных гипогликемий. Это связано с тем, что ночная гипогликемия у детей является частым явлением, при этом многие эпизоды достаточно тяжелы и продолжительны [3]. Большинство эпизодов ночной гипогликемии протекают скрыто и регистрируются только при проведении длительного мониторирования гликемии. Частота эпизодов ночной гипогликемии у детей и подростков, по данным длительного мониторирования гликемии, доходит до 68%, при этом 77% из них протекают скрыто [4]. У детей младшего возраста гипогликемия, в т.ч. бессимптомная, встречается гораздо чаще. Так, по данным R. Amin с соавт., частота ночной гипогликемии у детей в возрасте до 12 лет составляет 78%, при этом 91% из них протекает скрыто [5].

Последствия гипогликемии

С эпизодами гипогликемии тесно связано развитие различных осложнений. Гипогликемия может приводить к травмам, несчастным случаям и даже смерти [6]. Настораживает тот факт, что в последние годы намечается определенный рост смертности в результате гипогликемии. Если до 2000-х годов смертность по причине гипогликемии, по данным различных авторов, составляла от 2 до 4%, то в исследованиях 2006–2008 гг. эта цифра уже составляет от 4 до 10% [7].

Дети наиболее подвержены тяжелым последствиям гипогликемии. Продолжающееся созревание центральной нервной системы ставит их в группу риска по развитию когнитивного дефицита в результате гипогликемий [8]. У детей, которые подверглись этому явлению в возрасте до 5 лет, когнитивная функция и церебральные структуры затронуты в большей степени, чем у тех, кто был подвержен гипогликемиям в более позднем возрасте [9]. Гипогликемия у детей также сопровождается проблемами с запоминанием и обучением. Тяжелая гипогликемия связана со снижением вербальной функции и уровня коэффициента интеллекта [10].

Внезапная смерть на фоне гипогликемии

В развитие внезапной смерти на фоне гипогликемии может быть вовлечено несколько механизмов. Важным патогенетическим звеном является развитие так называемого «нарушения автономной регуляции, связанного с гипогликемией» (НАРСГ). НАРСГ является формой несостоятельности симпатоадреналовой системы в результате недавнего эпизода ятрогенной гипогликемии, что приводит к снижению порогового уровня глюкозы в крови, запускающего контринсулярный ответ, необходимый для восстановления нормогликемии [6]. В результате, у пациентов с частыми эпизодами гипогликемии отсутствуют симптомы при снижении уровня глюкозы в крови до тех пор, пока не достигнет минимальных значений. Развитие НАРСГ связано с более чем 25-кратным увеличением риска развития тяжелой гипогликемии на фоне интенсифицированной инсулинотерапии и появлением повторных эпизодов гипогликемии.

Повторные эпизоды гипогликемии, в свою очередь, могут оказывать проаритмогенное действие. Клиническими исследованиями показано, что эпизоды гипогликемии сопровождаются удлинением интервала QT [11, 12], что может быть связано с развитием жизнеугрожающих аритмий. Недавними исследованиями показана связь гипогликемии с различными нарушениями ритма у взрослых людей с СД1 [3]. Считается, что возникновение тяжелых нарушений ритма на фоне гипогликемии является причиной так называемого «dead in bed syndrome», который был описан еще в 1991 г. Нет сомнений в том, что гипогликемия может приводить к смерти [7], однако длительное время не удавалось связать гипогликемию с развитием внезапной смерти. В 2010 г. была описана смерть молодого пациента с СД1 на фоне очень низких показателей глюкозы в крови во время длительного мониторирования гликемии [13].

Вариабельность ритма сердца (ВРС) является мощным предиктором внезапной сердечной смерти как у пациентов с сердечно-сосудистой патологией,

так и в общей популяции [14]. Кроме того, снижение показателей ВРС тесно связано с ухудшением функционального состояния сердечно-сосудистой системы [15]. На оценке показателей ВРС основывается диагностика одного из осложнений СД – автономной нейропатии [16]. Наличие автономной нейропатии значительно ухудшает прогноз у пациентов с СД [3].

Цель

Определить влияние гипогликемии на длительность интервала QT, показатели ВРС и частоту нарушений ритма, а также установить факторы, связанные с появлением различных нарушений сердечного ритма у детей и подростков с СД1.

Материалы и методы

В исследование было включено 150 детей и подростков с СД1 в возрасте от 6 до 18 лет (среднее±SD: 13,8±2,9), с длительностью заболевания от 1 месяца до 16 лет (среднее±SD: 5,5±3,9). Уровень гликированного гемоглобина HbA_{1c} составил в среднем 9,2% (от 5,3 до 19,6%). Все пациенты проходили лечение в стационаре ФГБУ ЭНЦ и получали инсулинотерапию по индивидуальной схеме. Всеми пациентами или их родителями было подписано информированное согласие.

Основное исследование

Всем пациентам была проведена регистрация 12-канальной ЭКГ. Для оценки автономного статуса были использованы следующие кардиоваскулярные автономные тесты: проба с глубоким дыханием, проба Вальсальвы, ортостатическая проба. Все пробы проводились натощак в первой половине дня до 12 часов и выполнялись лежа с приподнятым на 30° головным концом на фоне непрерывной регистрации ЭКГ. Пробы начинались после 20-минутного отдыха. Интервал между пробами составлял не менее 3 минут. Показатели глюкозы в крови до и после тестирования не менее 4 ммоль/л.

Мониторирование гликемии и ЭКГ

Всем пациентам было проведено мониторирование гликемии и ЭКГ. Длительность параллельной записи у каждого пациента составила не менее 24 ч. Для определения уровня глюкозы в крови использовались системы длительного мониторирования глюкозы: CGMS (Medtronic, USA), iPro (Medtronic, USA), ParadigmREAL-Time (Medtronic, USA), Guardian (MiniMed, USA). Запись ЭКГ была произведена на системе холтеровского мониторирования ДМС «Передовые Технологии» в трех модифицированных грудных отведениях MV5, MAVF, MV3 с частотой дискретизации 250 Гц.

Автоматическое измерение интервалов QTc, RR, сегмента ST, зубца T производилось в отведении с максимальной амплитудой зубца T по методике, описанной ранее [10, 11]. Оценка ВРС проводилась по показателям, рекомендованным рабочей группой Европейского кардиологического общества: SDNN – стандартное отклонение величин нормальных интервалов RR, RMSSD – квадратный корень из среднего значения квадратов разностей величин последовательных пар интервалов RR [17], а также по показателю средневзвешенной вариации ритмограммы (СВВР), разработанному в ФГБУ РКНПК МЗ РФ [15]. Данный показатель валидизирован как у взрослых, так и у детей при различных заболеваниях, а также обладает рядом преимуществ по сравнению с другими показателями ВРС [15].

Холтеровское мониторирование и мониторирование глюкозы проводилось параллельно. Время работы приборов было синхронизировано. С целью сопоставления показаний монитора глюкозы и холтеровского монитора, для статистической обработки мы использовали значения QTc, ЧСС, глюкозы в крови, SDNN, RMSSD, СВВР, количества эктопических комплексов, усредненные за 5 минут. Для оценки полученных показателей в дневное и ночное время в суточной записи были выделены два временных интервала: с 7 до 23 часов (день) и с 23 до 7 часов (ночь).

Эпизоды гипогликемии

В нашем исследовании эпизодом гипогликемии считалось снижение глюкозы по данным системы длительного мониторирования менее ≤3,9 ммоль/л в течение 20 и более минут. Данное значение было выбрано исходя из рекомендаций рабочей группы Американской Диабетической Ассоциации [6].

Статистический анализ

Статистическая обработка полученных результатов была произведена с использованием статистического пакета STATISTICA (StatSoft, Tulsa, OK, USA). Различие между признаками при их нормальном распределении оценивалось с помощью T-критерия Стьюдента, в случае отличного от нормального распределения использовался T-критерий Вилкоксона. Значение p менее 0,05 считалось достоверным. Использованные обозначения: M – среднее, SD – выборочное стандартное отклонение, p – достигнутый уровень значимости.

Результаты

Частота эпизодов гипогликемии

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

Осложнения СД

В нашем исследовании диабетическая полинейропатия была диагностирована у 45 человек (30,0%), диа-

бетическая нефропатия на стадии микроальбуминурии у 3 человек (2%), диабетическая ретинопатия у 11 человек (7,3%). Автономная нейропатия диагностировалась в случае более 2 положительных автономных признаков (3 кардиоваскулярных теста, удлинение QTc за сутки более 440 мс, снижение СВВР менее 1370 у подростков и 1170 у детей). Проявления кардиоваскулярной формы автономной нейропатии были выявлены у 34 человек (22,7%).

Длительность интервала QTc и показатели ВРС на фоне гипогликемии

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

Нами проведена оценка длительности интервала QTc и показателей ВРС отдельно у пациентов с эпизодами гипогликемии в дневное и ночное время (табл. 1). Как в дневное, так и в ночное время во время эпизодов гипогликемии регистрировалось достоверное удлинение интервала QTc и снижение показателей ВРС.

Частота нарушений ритма на фоне гипогликемии

Для оценки аритмогенноого эффекта гипогликемии были отдельно проанализированы пациенты с различными нарушениями ритма (супра- и вентрикулярные эктопические комплексы) и наличием эпизодов гипогликемии. Нарушения ритма на фоне гипогликемии в ночное время регистрировались у 11 пациентов в ночное время, и у 30 пациентов в дневное время (табл. 2).

Во время эпизодов гипогликемии, как днем, так и ночью отмечалось усиление эктопической активности, удлинение интервала QTc, снижение всех параметров ВРС, а также снижение сегмента ST и амплитуды зубца Т (рис. 1).

Таблица 1

Параметры ЭКГ в зависимости от уровня гликемии

	ГК≤3,9 ммоль/л	ГК 5–15 ммоль/л	Уровень p
	ночь (23:00–7:00), n=32		
ГК, ммоль/л	3,2±0,5	7,7±2,1	<0,05
ЧСС, уд/мин.	68±10	69±18	0,03
SDNN, мсек	68±38	90±37	<0,05
RMSSD, мсек	56±34	61±37	<0,05
СВВР, мсек	1993±883	2069±922	<0,05
QTc, мсек	431±27	420±24	<0,05
	день (7:00–23:00), n=46		
ГК, ммоль/л	3,3±0,5	8,6±2,6	<0,05
ЧСС, уд/мин	95±18	89±16	<0,05
SDNN, мсек	58±28	63±31	<0,05
RMSSD, мсек	32±26	36±38	<0,05
СВВР, мсек	1516±596	1655±785	<0,05
QTc, мсек	436±22	430±25	<0,05

Данные представлены в виде M±SD. ГК – глюкоза крови, мсек – миллисекунды

Таблица 2

Частота эктопических комплексов и другие параметры ЭКГ в зависимости от уровня гликемии

	ГК≤3,9 ммоль/л	ГК 5–15 ммоль/л	Уровень p
	ночь (23:00–7:00), n=11		
Среднее кол-во эктопических эпизодов	0,09	0,046	<0,05
ЧСС, уд/мин.	70±10	74±18	<0,05
SDNN, мсек	69±36	81±41	<0,05
RMSSD, мсек	54±33	60±41	<0,05
СВВР, мсек	1873±895	2117±1091	<0,05
QTc, мсек	449±28	422±28	<0,05
Смещение ST сегмента, мВ	0,006±0,15	0,081±0,07	<0,05
Амплитуда зубца Т, мВ	0,41±0,31	0,66±0,21	<0,05
	день (7:00–23:00), n=30		
Среднее кол-во эктопических эпизодов	0,576	0,069	<0,05
ЧСС, уд/мин.	95±18	90±16	<0,05
SDNN, мсек	58±29	61±30	<0,05
RMSSD, мсек	33±29	34±30	0,3
СВВР, мсек	1568±799	1646±978	<0,05
QTc, мсек	444±22	439±25	<0,05
Смещение ST сегмента, мВ	0,046±0,09	0,016±0,09	<0,05
Амплитуда зубца Т, мВ	0,422±0,27	0,376±0,26	<0,05

Данные представлены в виде M±SD. ГК – глюкоза крови, мсек – миллисекунды, мВ – милливольты

Факторы, ассоциированные с нарушениями ритма

Для установления факторов, связанных с наличием эктопических комплексов, нами был проведен множественный регрессионный анализ (табл. 3). В качестве предикторов рассмотрены длительность СД (годы), возраст пациентов (годы), уровень HbA_{1c} (%), осложнения СД (есть/нет); в качестве зависимой переменной взято

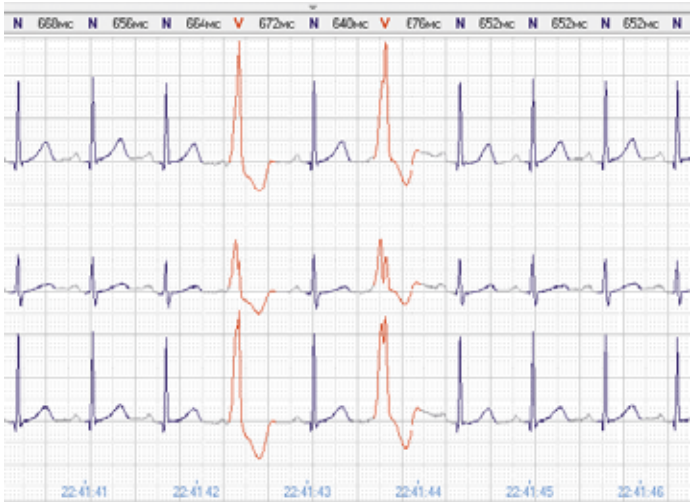

Рис. 1. Эпизод желудочковой бигеминии, зарегистрированный во время эпизода гипогликемии у пациентки 15 лет. Уровень глюкозы в крови – 3,3 ммоль/л. Длительность интервала QTc – 495 мс.

Сахарный диабет. 2013;(4):66–71

Таблица 3

Факторы, ассоциированные с наличием нарушений ритма. Результаты множественной регрессии

n=150	β	SE	B	SE	Уровень p
Возраст на момент обследования	0,19	0,10	0,03	0,02	0,06
Длительность СД	-0,18	0,11	-0,02	0,01	0,11
HbA1c	0,00	0,10	0,00	0,03	0,97
Дистальная полинейропатия	0,25	0,11	0,27	0,11	<0,05
Микроальбуминурия	0,00	0,09	0,07	0,29	0,80
Ретинопатия	0,08	0,10	0,14	0,19	0,45
Автономная нейропатия, кардиоваскулярная форма	0,20	0,10	0,24	0,11	<0,05

SE – стандартная ошибка

наличие эктопических комплексов на суточной ЭКГ (есть/нет). Появление различных нарушений ритма на суточной ЭКГ связано с наличием дистальной полинейропатии, а также кардиоваскулярной формы автономной нейропатии (p<0,05). При этом возраст, длительность заболевания, уровень HbA_{1c} не влияли на наличие нарушений ритма (p>0,05).

Обсуждение

Как и в других исследованиях, нами показано, что эпизоды гипогликемии – достаточно частое явление, и многие эпизоды длительны и серьезны. Удлинение интервала QTc, регистрируемое во время гипогликемии, как и механизмы, приводящие к этому, подробно описаны нами ранее [11, 12, 18]. Снижение показателей ВРС на фоне гипогликемии при СД также описано ранее, однако только у взрослых пациентов [19]. У пациентов с СД удлинение интервала QT и снижение показателей ВРС являются признаками автономной нейропатии и используются как критерии диагностики этого осложнения [16]. Изменение процессов реполяризации в сочетании с ухудшением ВРС отражают нарушение сосудистой динамики и регуляции сердечного ритма. Нарушение регуляции сердечного ритма при автономной нейропатии связано со снижением вагального тонуса, приводящим к относительной симпатикотонии. В нашей работе показано снижение показателей ВРС во время спонтанных эпизодов гипогликемии, что также может быть объяснено усилением симпатических влияний, т.к. во время гипогликемии, на фоне секреции контринсулярных гормонов, происходит активация симпатоадреналовой системы. Различие между этими состояниями заключается в том, что у пациентов с автономной нейропатией изменения носят стойкий характер и связаны с повреждением автономных нервных волокон.

Нами установлено, что эпизоды гипогликемии сопровождались учащением эпизодов нарушения ритма. Аритмии или изменения на ЭКГ у пациентов с СД уже были описаны во время спонтанной и индуцированной гипогликемии. Среди них желудочковые эктопические комплексы, депрессия сегмента ST [20]. Однако в это исследование были включены только пациенты с СД2, у которых нельзя исключить наличие ишемической болезни сердца (ИБС). В другом исследовании [3] у взрослых пациентов с СД1 во время ночной гипогликемии регистрировались различные отклонения на ЭКГ (удлинение интервала QT, синусовая брадикардия менее 40 уд/мин, вентрикулярные и суправентрикулярные эктопические ритмы, изменения зубца Р). В нашем исследовании на фоне гипогликемии регистрировалось лишь учащение супра- и вентрикулярных эктопических комплексов, снижение сегмента ST и амплитуды зубца Т. Меньший спектр различных нарушений ритма в нашем исследовании, вероятно, связан с меньшим возрастом пациентов.

В нашем исследовании нарушения ритма были ассоциированы с наличием периферической полинейропатиии и кардиоваскулярной формы автономной нейропатии. Автономная нейропатия сама по себе может быть связна с удлинением интервала QTc и, возможно, внезапной смертью [21]. Удлинение интервала QTc встречается достаточно часто у детей и подростков с СД 1 [18], особенно при наличии ранних признаков автономной нейропатии [22]. Считается, что автономная нейропатия является фактором, предрасполагающим к синдрому внезапной смерти – «dead in bed syndrome» [21], который является следствием развития фатальных нарушений ритма.

Основным ограничением нашего исследования является невысокая частота нарушений ритма в обследованной популяции, что связано с возрастом и не столь значительной длительностью заболевания. Нарушения ритма в сочетании с гипогликемией были зарегистрированы лишь у 11 человек в ночное время и у 30 в дневное время. Кроме того, системы длительного мониторирования (CGM) могут быть менее точными по сравнению с прямым измерением глюкозы в крови, тем не менее, они валидизированы в гипогликемическом диапазоне [23].

Несмотря на потенциальные ограничения, наше исследование показало, что гипогликемия может приводить к удлинению интервала QTc, снижению показателей ВРС, снижению амплитуды зубца Т и сегмента ST и, что важно, оказывает аритмогенное действие у детей и подростков с СД1.

Авторы декларируют отсутствие конфликта интересов, связанных с изложенными в статье данными.

Список литературы

1. Donnelly LA, Morris AD, Frier BM, Ellis JD, Donnan PT, Durrant R, et al. Frequency and predictors of hypoglycaemia in Type 1 and insulin-treated Type 2 diabetes: a populationbased study. Diabetic Medicine. 2005;22(6):749–755. DOI: 10.1111/j.1464-5491.2005.01501.x

2. U.K. Hypoglycaemia Study Group. Risk of hypoglycaemia in types 1 and 2 diabetes: effects of treatment modalities and their duration. Diabetologia. 2007;50(6):1140–1147. DOI: 10.1007/s00125-007-0599-y
3. Gill GV, Woodward A, Casson IF, Weston PJ. Cardiac arrhythmia and nocturnal hypoglycaemia in type 1 diabetes--the 'dead in bed' syndrome revisited. Diabetologia. 2009;52(1):42–45. DOI: 10.1007/s00125–008-1177-7
4. Лаптев ДН, Шмушкович ИА. Аритмогенный эффект гипогликемии. Сахарный диабет. 2012;(1):25–30. [Laptev DN, Shmushkovich IA. Arrhythmogenic effects of hypoglycemia. Diabetes mellitus. 2012;(1): 25–30. DOI: 10.14341/2072-0351-5975]
5. Amin R, Ross K, Acerini CL, Edge JA, Warner J, Dunger DB. Hypoglycemia Prevalence in Prepubertal Children With Type 1 Diabetes on Standard Insulin Regimen: Use of Continuous Glucose Monitoring System. Diabetes Care. 2003;26(3):662–667. DOI: 10.2337/diacare.26.3.662
6. Seaquist ER, Anderson J, Childs B, Cryer P, Dagogo-Jack S, Fish L, et al. Hypoglycemia and Diabetes: A Report of a Workgroup of the American Diabetes Association and The Endocrine Society. Diabetes Care. 2013;36(5):1384–1395. DOI: 10.2337/dc12-2480
7. Cryer PE. Death during intensive glycemic therapy of diabetes: mechanisms and implications. American Journal of Medicine. 2011;124(11):993–996. DOI: 10.1016/j.amjmed.2011.08.008
8. Hannonen R, Tupola S, Ahonen T, Riikonen R. Neurocognitive functioning in children with type-1 diabetes with and without episodes of severe hypoglycaemia. Developmental Medicine and Child Neurology. 2003;45(4):262–268. DOI: 10.1111/j.1469-8749.2003.tb00341.x
9. Perantie DC, Lim A, Wu J, Weaver P, Warren SL, Sadler M, et al. Effects of prior hypoglycemia and hyperglycemia on cognition in children with type 1 diabetes mellitus. Pediatric Diabetes. 2008;9(2):87–95. DOI: 10.1111/j.1399-5448.2007.00274.x
10. Northam EA, Anderson PJ, Jacobs R, Hughes M, Warne GL, Werther GA. Neuropsychological Profiles of Children With Type 1 Diabetes 6 Years After Disease Onset. Diabetes Care. 2001;24(9):1541–1546. DOI: 10.2337/diacare.24.9.1541
11. Рябыкина ГВ, Лаптев ДН, Сеид-Гуссейнов АА. Изменение длительности интервала QT у детей и подростков, больных сахарным диабетом 1-го типа. Кардиология. 2007;(12): 35–39.[Ryabykina GV, Laptev DN, Seid-Guseinov AA. Changes of QT-Interval Duration in Children and Adolescents Suffering From Type 1 Diabetes Mellitus. Cargiology. 2007;(12): 35–39]
12. Лаптев ДН, Рябыкина ГВ, Соболев АВ, Кириллов КК, Сеид-Гусейнов АА. Связь гликемии и длительности интервала QT с двигательной активностью у детей и подростков, больных сахарным диабетом 1 типа. Проблемы эндокринологии. 2010; 56(6):24–31. [Laptev D, Riabykina G, Sobolev A, Kirillov K, Seid-Guseĭnov A. 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. Problemy Endokrinologii. 2010;56(6):24–31.]
13. Tanenberg RJ, Newton CA, Drake AJ. Confirmation of hypoglycemia in the "dead-in-bed" syndrome, as captured by a retrospective continuous glucose monitoring system. Endocrine Practice. 2010;16(2):244–248. DOI: 10.4158/EP09260.CR
14. La Rovere MT, Pinna GD, Maestri R, Mortara A, Capomolla S, Febo O, et al. Short-Term Heart Rate Variability Strongly Predicts Sudden Cardiac Death in Chronic Heart Failure Patients. Circulation. 2003;107(4):565–570. DOI: 10.1161/01.cir.0000047275.25795.17
15. Рябыкина ГВ, Соболев АВ. Мониторирование ЭКГ с анализом вариабельности ритма сердца. Москва: Медпрактика-М; 2005. 224 с. [Ryabykina GV, Sobolev AV. Monitorirovanie EKG s analizom variabel'nosti ritma serdtsa. Moscow: Medpraktika-M; 2005. 224 p.]
16. Donaghue KC, Chiarelli F, Trotta D, Allgrove J, Dahl-Jorgensen K. Microvascular and macrovascular complications associated with diabetes in children and adolescents. Pediatric Diabetes. 2009;10(Suppl 12):195–203. DOI: 10.1111/j.1399-5448.2009.00576.x
17. Malik M, Bigger JT, Camm AJ, Kleiger RE, Malliani A, Moss AJ, et al. Heart rate variability: Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. European Heart Journal. 1996;17(3):354–381.
18. Рябыкина ГВ, Лаптев ДН, Соболев АВ, Сеид-Гуссейнов АА, Волков ИЭ. Исследование интервала QT у детей и подростков, больных сахарным диабетом 1 типа, при холтеровском мониторировании экг Сахарный диабет. 2007;(2):19–23. [Ryabykina G V et al. Issledovanie intervala QTu detey i podrostkov, bol'nykh sakharnymdiabetom 1 tipa, pri kholterovskommonitorirovanii EKG. Diabetes mellitus. 2007;(2):19–23. DOI: 10.14341/2072-0351-5791]
19. Soydan N, Bretzel RG, Fischer B, Wagenlehner F, Pilatz A, Linn T. Reduced capacity of heart rate regulation in response to mild hypoglycemia induced by glibenclamide and physical exercise in type 2 diabetes. Metabolism. 2013 May;62(5):717–724. DOI: 10.1016/j.metabol.2012.12.003
20. Lindstrom T, Jorfeldt L, Tegler L, Arnqvist HJ (1992) Hypoglycaemia and cardiac arrhythmias in patients with type 2 diabetes mellitus. Diabet Med. 1992; 9(6):536–541. DOI: 10.1111/j.1464-5491.1992.tb01834.x
21. Weston PJ, Gill GV. Is undetected autonomic dysfunction responsible for sudden death in type 1 diabetes mellitus? The 'dead in bed' syndrome revisited. Diabet Med. 1999 Aug;16(8):626–631. DOI: 10.1046/j.1464-5491.1999.00121.x
22. Karavanaki K, Kazianias G, Kakleas K, Konstantopoulos I, Karayianni C. QT interval prolongation in association with impaired circadian variation of blood pressure and heart rate in adolescents with type 1 diabetes. Diabet Med. 2007 Nov;24(11):1247-1253. DOI: 10.1111/j.1464-5491.2007.02220.x
23. Høi-Hansen T, Pedersen-Bjergaard U, Thorsteinsson B. Reproducibility and reliability of hypoglycaemic episodes recorded with Continuous Glucose Monitoring System (CGMS) in daily life. Diabet Med. 2005 Jul;22(7):858-862. DOI: 10.1111/j.1464-5491.2005.01552.x

Лаптев Дмитрий Никитич к.м.н., с.н.с. Института детской эндокринологии, ФГБУ Эндокринологический научный центр, Москва
E-mail: laptevdn@ya.ru
Рябыкина Галина Владимировна д.м.н., проф., в.н.с. отдела новых методов диагностики НИИ кардиологии им. А.Л. Мясникова, ФГБУ Российский кардиологический научно-производственный комплекс, Москва
E-mail: ecg.newtekh@gmail.com

DOI: 10.14341/DM2013466-71