

Факторы риска развития диабетической автономной кардиоваскулярной нейропатии у детей и подростков, страдающих сахарным диабетом 1 типа

^{1,2}Шайдуллина М.Р., ¹Валеева Ф.В., ¹Якупов Э.З.

¹ГБОУ ВПО Казанский государственный медицинский университет, Казань
(ректор — проф. А.С. Созинов)

²ГАУЗ Детская республиканская клиническая больница, Казань
(гл. врач — Р.Ф. Шавалиев)

Цель. Установить факторы риска развития диабетической автономной кардиоваскулярной нейропатии (ДАКН), оптимизировать диагностику данного осложнения у детей и подростков с сахарным диабетом 1 типа (СД1).

Материалы и методы. 101 пациент с СД1 5–17 лет были обследованы с проведением оценки параметров вариабельности ритма сердца (ВРС), с проведением 4 кардиоваскулярных тестов.

Результаты. Факторами риска развития ДАКН у детей и подростков с СД1 являются высокая вариабельность гликемии (более 9 ммоль/л в сутки), систематические гипогликемические состояния и наличие поздних осложнений диабета.

Заключение. Алгоритм диагностики ДАКН у детей и подростков с СД1, основанный на исследовании факторов риска развития данного осложнения и оценке прироста частоты сердечных сокращений в ортостатической пробе, обладает высокой чувствительностью и эффективностью.

Ключевые слова: вариабельность ритма сердца; диабетическая автономная кардиоваскулярная нейропатия; вариабельность гликемии; гипогликемические состояния

Risk factors for diabetic autonomic cardiovascular neuropathy in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus

^{1,2}Shaidullina M.R., ¹Valeeva F.V., ¹Yakupov E.Z.

¹Kazan State Medical University, Kazan, Russian Federation

²Republican Children Hospital, Kazan, Russian Federation

Aim. To determine risk factors for diabetic autonomic cardiovascular neuropathy (DACN) and to optimize diagnostic procedures for children and adolescents with type 1 diabetes mellitus.

Materials and methods. Heart rate variability (HRV) was assessed in 101 subjects with type 1 diabetes mellitus aged 5–17 y.o. in 4 functional tests. Subjects with 3 positive tests out of 4 were considered positive for DACN.

Results. Increased glycemic variability (9+ mmol/l per day), regular hypoglycemic events and late diabetes complications were found to be DACN risk factors in children and adolescents.

Conclusions. A diagnostic algorithm for DACN in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus based on orthostatic HRV variability assessment shows high sensitivity and efficiency.

Keywords: heart rate variability; diabetic autonomic cardiovascular neuropathy; glycemic variability; hypoglycemic events

DOI: <http://dx.doi.org/10.14341/2072-0351-821>

Диабетическая автономная кардиоваскулярная нейропатия (ДАКН) при появлении клинической симптоматики не только резко снижает качество жизни, приводя к инвалидизации, но в ряде случаев является непосредственной причиной летальных исходов. Выявление признаков автономной дисфункции на доклинической стадии позволяет замедлить дальнейшее прогрессирование вегетативных нарушений. Выделение группы риска развития этой патологии даст возможность предотвратить ее формирование путем воздействия на модифицируемые факторы риска.

Цель нашего исследования — установить факторы риска развития ДАКН, оптимизировать диагностику данного осложнения у детей и подростков с сахарным диабетом 1 типа (СД1).

Материалы и методы

На базе отделения эндокринологии ДРКБ МЗ РТ проведено обследование 101 ребенка с СД1. Все пациенты находились на базисно-болюсной инсулинотерапии в режиме многократных инъекций или постоянной

инфузии с использованием аналогов инсулина ультракороткого (новорапид, хумалог) и/или пролонгированного (лантус, левемир) действия.

Оценка степени компенсации СД и отсроченные осложнения диабета диагностировались согласно правилам, изложенным в Алгоритмах специализированной медицинской помощи больным с сахарным диабетом (2013) [1]. Всеми пациентами или их родителями подписано информированное согласие.

В рамках исследования осуществлен анализ variability ритма сердца (ВРС) с использованием аппарата «ВНС-спектр» корпорации «Нейрософт» в соответствии с рекомендациями Европейского общества кардиологии и Североамериканского электрофизиологического общества (1996) [2]. Вычисление показателей спектрального и временного анализа ВРС осуществлялось на базе пятиминутной фоновой записи с последующим проведением функциональных кардиоваскулярных тестов. Оценивались следующие параметры ВРС: 1) показатели спектрального анализа – VLF (спектр очень низких частот – характеризует влияние на сердечный ритм гуморально-метаболических и высших надсегментарных центров); LF (спектр низких частот – отражает активность симпатических центров регуляции); HF (высокочастотный спектр – свидетельствует о вкладе в формирование ритма сердца парасимпатической нервной системы); 2) результаты проб – с глубоким дыханием, 30/15, Вальсальвы и ортостатической.

В качестве критериев постановки диагноза ДАКН применены стандарты, предложенные A.I. Vinik и D. Ziegler, заключающиеся в оценке 7 параметров ВРС: показателей спектрального анализа – VLF, LF, HF и результатов проб – с глубоким дыханием, 30/15, Вальсальвы, ортостатической [3]. Диагноз не вызывал сомнений при наличии отклонений от нормы в 3 из 7 изучаемых параметров, о пограничном состоянии или начинающемся поражении ВНС говорили 2 аномальных теста из 7.

Сравнение оцениваемых параметров ВРС детей и подростков с СД1 проводилось с нормами, предложенными А.Р. Галеевым и соавт. на основании обследования 5400 здоровых детей 6–16 лет [4]. Патологическими признавались следующие коэффициенты кардиоваскулярных тестов: пробы с глубоким дыханием, 30/15 < 1,2,

проба Вальсальвы < 1,3, падение систолического артериального давления (АД) более чем на 25 мм рт.ст. в ортостатической пробе [5].

Статистическая обработка данных проводилась на ПК с применением статистических программ Microsoft Excel, SPSS 13,0. Средние величины представлены в формате медианы и интерквартильного размаха (25-й и 75-й перцентили). Достоверность различий определялась с помощью вычисления критериев Крускала-Уоллиса, Манна-Уитни и критерия соответствия χ^2 . Достоверными считались различия при $p < 0,05$ [6, 7].

Результаты и их обсуждение

В исследовании принял участие 101 ребенок (49 девочек, 52 мальчика). Средний возраст пациентов – 12,5 (10,8; 15) лет. СД1 был диагностирован менее 5 лет назад у 46 (45,6%) детей, от 5 до 9 лет наблюдались 39 (38,6%) человек, 10 лет и более – 16 (15,8%) пациентов. Средняя длительность заболевания составила 5 (2; 8) лет. Возраст дебюта СД1 у пациентов в среднем соответствовал 8 (4; 11) годам. Средний уровень HbA_{1c} составил 9,67% (7,61; 11,61). Группа больных с декомпенсацией нарушений углеводного обмена составила 55,45% – 56 больных. В состоянии компенсации находились 23 (22,77%) человека, субкомпенсации – 22 (21,78%) пациента. 44 (43,56%) пациента, участвующих в исследовании, имели те или иные хронические осложнения диабета.

На основании предложенных диагностических критериев выделено 3 группы пациентов: группа 1 – дети и подростки с СД1, не имеющие признаков нарушения вегетативной регуляции ритма сердца – 44 человека (43,6%); группа 2 – пациенты «группы риска», наличие диабетического поражения ВНС у которых вероятно – имеющие отклонение от нормы 2 из 7 параметров ВРС – 25 человек (24,8%); группа 3 – дети, у которых диагностирована ДАКН при отклонении от нормы 3 и более параметров ВРС – 32 человека (31,7%).

У пациентов, принявших участие в исследовании, ДКАН явилась самым частым из хронических осложнений СД (рис. 1). Распространенность ДАКН сравнима с распространенностью диабетической дистальной сим-

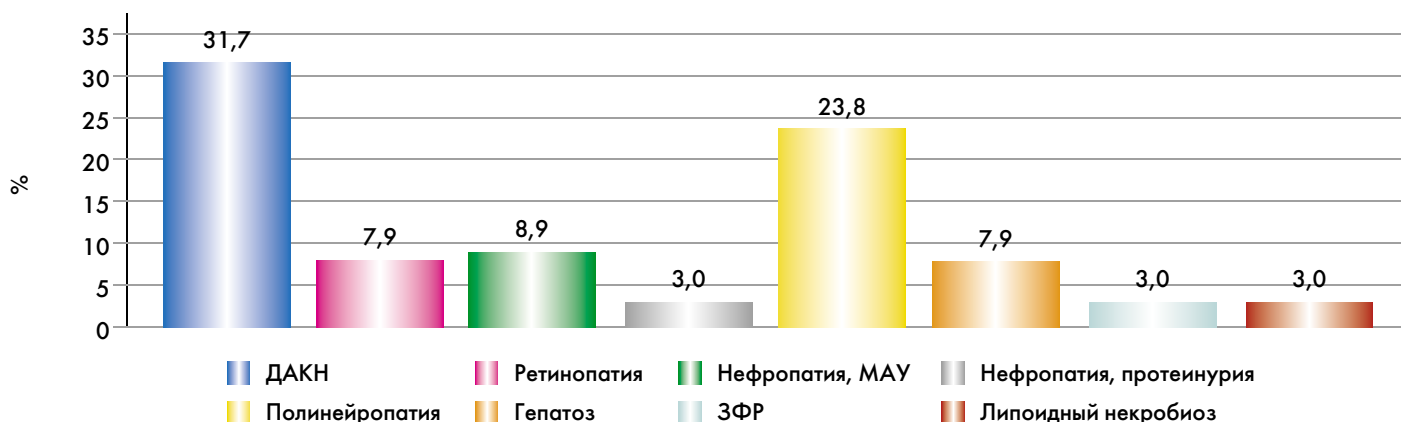


Рис. 1. Распространенность поздних осложнений СД в группе исследования (задержка физического развития).

Таблица 1

Распределение пациентов групп, сформированных на основании анализа протоколов исследования ВРС, в зависимости от продолжительности заболевания					
	Средняя длительность заболевания, лет	Длительность заболевания, годы			Возраст дебюта СД1, лет
		Не более 5	5–9	10 и более	
Группа 1 (n=44)	5,0 (1,9; 6,5)	20	18	6	8,25 (5,38; 10,63)
Группа 2 (n=25)	3,5 (1,5; 8)	14	8	3	8 (4; 9,5)
Группа 3 (n=32)	5,5 (2,8; 9,1)	12	13	7	6,5 (4,38; 8,15)
p	p _{1,2,3} =0,213	>0,5 ($\chi^2=3,13$)			p _{1,2,3} =0,342

p_{1,2,3} сравнение групп 1, 2 и 3, Критерий Крускала-Уоллиса.

метричной сенсомоторной полинейропатии. Это, вероятно, объясняется тем, что большинству пациентов (29 из 32 (90,6%) в случае ДАКН и 20 из 23 (86,9%) – в случае диабетической дистальной полинейропатии), принявших участие в исследовании, эти патологические состояния были диагностированы на субклинической стадии.

Достоверных различий в составе групп, выделенных на основании анализа протоколов ВРС, по возрасту и полу выявлено не было (p_{пол}=0,342; p_{возраст}=0,213).

Оценка распределения детей с различной продолжительностью диабета в изучаемых группах наметила тенденцию к снижению возраста дебюта патологии с нарастанием риска развития ДКАН, однако не выявила статистически значимых различий (табл. 1).

Отрицание связи длительности СД и поражения вегетативной нервной системы вследствие нарушения углеводного обмена не представлялось нам возможным. Поэтому была предпринята попытка анализа групп, сформированных на основании этого показателя, на предмет значимых отличий параметров компенсации заболевания. Выявлено достоверное повышение вариабельности гликемии у пациентов с длительностью СД от 5 до 9 лет по сравнению с группами детей и подростков, наблюдающихся менее 5 лет и 10 и более лет (p=0,013). Таким образом, особенности выборки пациентов в нашем исследовании не позволяют сделать вывод о наличии или отсутствии связи формирования ДАКН и длительности СД. Однако эти результаты позволяют выдвинуть гипотезу о преимущественном значении для формирования этой патологии именно параметров ком-

пенсации заболевания (главным образом, вариабельности гликемии) по сравнению с его длительностью.

Несмотря на то, что уровень HbA_{1c} имел тенденцию к повышению от группы 1 к группе 3 – средний уровень для каждой группы составил соответственно 9,3% (7,5; 11,3); 9,44% (7,1; 12,8) и 10,19% (8,5; 11,6), эти изменения не были статистически достоверными (p=0,199).

Однако уровень гликемии не может не быть значимым для развития поздних осложнений СД. Поэтому были оценены вариабельность гликемии на протяжении суток, наличие систематических гипогликемических состояний (частые эпизоды снижения уровня сахара крови ниже 3,3 ммоль/л, сопровождающиеся клинической симптоматикой). Эти характеристики компенсации нарушений углеводного обмена имели существенные отличия у пациентов различных групп, сформированных на основании исследования ВРС. Дети и подростки без признаков ДАКН имели значимо более низкую вариабельность гликемии на протяжении суток (p=0,003), и среди них достоверно реже отмечалась склонность к гипогликемическим состояниям (p=0,001) (рис. 2).

По нашим данным, пациенты, склонные к гипогликемическим состояниям, имеют значимо менее выраженную ВРС, что подтверждается снижением как общей мощности спектра (TP), так и каждого из его компонентов (VLF, LF, HF). Достоверных различий коэффициентов кардиоваскулярных тестов у детей и подростков вышеупомянутых групп зарегистрировано не было (табл. 2).

Пациенты, принявшие участие в исследовании, были разделены на 2 группы в зависимости от амплитуды ко-

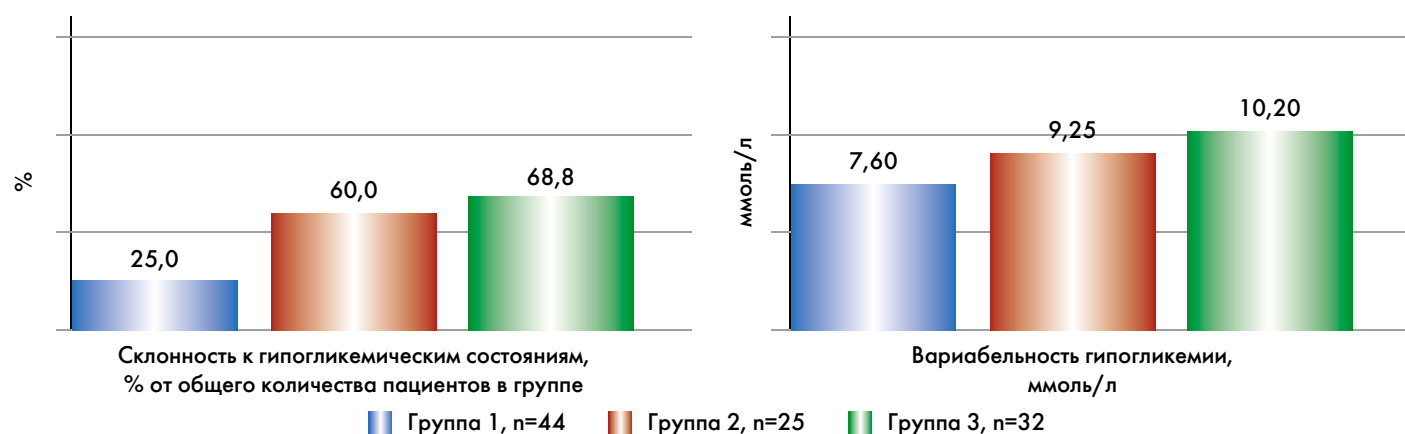


Рис. 2. Склонность к гипогликемическим состояниям и вариабельность гликемии на протяжении суток у пациентов различных групп, сформированных на основании анализа ВРС.

Таблица 2

Параметры ВРС в зависимости от наличия систематических гипогликемических состояний

	Пациенты без систематических гипогликемий	Пациенты с систематическими гипогликемиями	p
TP, мс ²	3838 (1588,5; 6258,25)	1995 (968; 3867,5)	0,006
VLF, мс ²	721,5 (442,25; 1260)	481 (311,5; 741)	0,002
LF, мс ²	688 (396,25; 1333)	430 (257; 714)	0,004
HF, мс ²	1469 (656,5; 4086,25)	808 (235; 2243)	0,009
ИН, у.е.	72,1 (45,1; 151)	112 (65; 357,5)	0,005
BP, с	0,325 (0,215; 0,385)	0,25 (0,1525; 0,315)	0,007
Проба с глубоким дыханием	1,33 (1,225; 1,445)	1,28 (1,18; 1,385)	0,546
Проба 30/15	1,35 (1,24; 1,62)	1,46 (1,1850; 1,55)	0,81
Проба Вальсальвы	1,58 (1,31; 1,85)	1,46 (1,2925; 1,6775)	0,327
Ортостатическая проба, мм рт.ст.	- 5 (-9; -2)	-2 (-6; 1)	0,112
Повышение ЧСС в ортостатической пробе, %	31 (20,075; 40)	19,1 (10,32; 31,1)	0,001

Таблица 3

Параметры ВРС в зависимости от вариабельности гликемии на протяжении суток

Параметры ВРС	Вариабельность гликемии на протяжении суток менее 9 ммоль/л	Вариабельность гликемии на протяжении суток более 9 ммоль/л	p
TP, мс ²	4089 (1932,5; 6229,5)	1969 (1147; 4239,5)	0,002
VLF, мс ²	698 (457; 1236,5)	528,5 (291,75; 851,25)	0,045
LF, мс ²	755 (370,5; 1293)	523,5 (324,25; 724,25)	0,018
HF, мс ²	2205 (787; 3916)	753,5 (305; 1839,75)	0,001
ИН, у.е.	63,95 (50,6; 125,75)	133,5 (70; 247,5)	0,002
BP, с	0,3325 (0,2363; 0,3863)	0,25 (0,1675; 0,3313)	0,001
Проба с глубоким дыханием	1,35 (1,28; 1,4350)	1,23 (1,17; 1,4)	0,005
Проба 30/15	1,4050 (1,2650; 1,5825)	1,39 (1,1525; 1,6175)	0,694
Проба Вальсальвы	1,63 (1,34; 1,91)	1,4050 (1,24; 1,7525)	0,017
Ортостатическая проба, мм рт.ст.	- 4,5 (-7; -1)	-3,5 (-6; -0,25)	0,310
Повышение ЧСС в ортостатической пробе %	31,7 (20,7; 40,4)	20,1 (12,025; 30,625)	0,002

лебаний гликемии на протяжении суток – критическим уровнем было выбрано значение 9 ммоль/л. Больные, вариабельность гликемии которых на протяжении суток превышала 9 ммоль/л, продемонстрировали достоверные отличия по следующим параметрам ВРС: TP, VLF, LF, HF, проба с глубоким дыханием, проба Вальсальвы. Это свидетельствует об ослаблении как симпатических, так парасимпатических регуляторных влияний на сердечно-сосудистую систему (табл. 3).

Все вышеизложенное позволяет предположить, что для формирования сердечной дисавтономии на фоне

СД у детей и подростков значимы не столько средний уровень гликемии, отражающийся в значении гликированного гемоглобина, сколько амплитуда колебаний глюкозы крови на протяжении суток и наличие у пациентов гипогликемических состояний.

Следующим этапом нашего исследования стала оценка связи ДАКН и наличия других поздних осложнений СД. Число детей, продемонстрировавших наличие тех или иных хронических осложнений, из имеющих признаки ДАКН, значительно превышало этот показатель в других группах – $p=0,000$ (рис. 3).

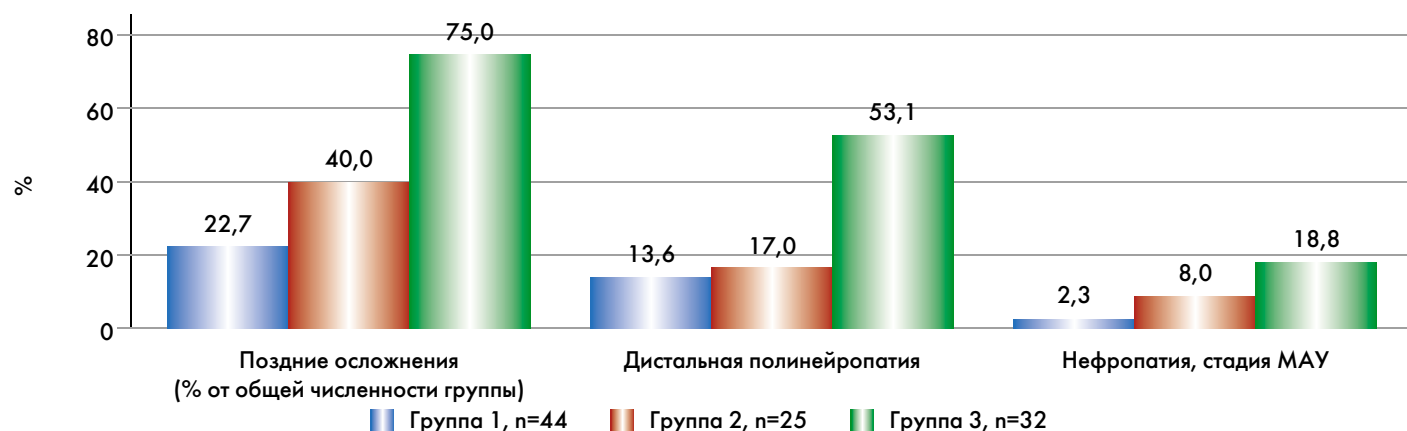


Рис. 3. Распространенность поздних осложнений у пациентов различных групп, сформированных на основании анализа ВРС.

Таблица 4

Параметры ВРС в зависимости от наличия поздних осложнений			
	Поздние осложнения не диагностированы	Поздние осложнения диагностированы	p
TP, мс ²	1801 (841; 3960)	3838 (1906; 6200,75)	0,001
VLF, мс ²	441 (265; 793)	711,5(472,25; 1154,75)	0,01
LF, мс ²	409 (204; 641)	732 (416,75; 1280,5)	0,000
HF, мс ²	751 (221; 1820)	1966,5 (696,25; 4400,75)	0,001
ИН, у.е.	166 (70,3; 354)	69,9 (47,35; 134)	0,001
BP, с	0,21 (0,145; 0,305)	0,335 (1,2575; 1,4225)	0,000
Проба с глубоким дыханием	1,25 (1,17; 1,38)	1,355 (1,2575; 1,4225)	0,01
Проба 30/15	1,34 (1,16; 1,5)	1,44 (1,2675; 1,67)	0,066
Проба Вальсальвы	1,58 (1,24; 1,78)	1,545 (1,34; 1,805)	0,56
Ортостатическая проба, мм рт.ст.	-4 (-7; 1)	-6 (-10; -3)	0,291
Повышение ЧСС в ортостатической пробе, %	20,3 (12; 32,2)	30,8 (19,625; 40,65)	0,013

Таблица 5

Отношение шансов развития ДАКН под воздействием предполагаемых факторов риска						
Предполагаемые факторы риска	Группа 1 (n=44), чел.	Группа 3 (n=32), чел.	Отношение шансов	95% доверительный интервал	Относительный риск	Атрибутивный риск, %
Склонность к гипогликемическим состояниям, n=42	9	18	5	1,8–13,8	2,75	63,6
Вариабельность гликемии >9 ммоль/л, n=48	11	22	6,8	2,5–18,7	2,75	63,6
Поздние осложнения СД, n=44, в т.ч.	10	24	10,2	3,5–29,6	3,3	69,7
Полинейропатия, n=23	6	17	7,2	2,4–21,8	3,9	74,3
ДН, стадия МАУ, n=9	1	6	9,9	1,1–86,9	8,25	87,9

Дистальная симметричная сенсомоторная полинейропатия ($p=0,000$), повышенная экскреция с мочой альбумина ($p=0,046$) имели наиболее значимые отличия распространенности в различных группах, сформированных на основании анализа ВРС (рис. 3).

Пациенты, у которых были диагностированы те или иные хронические осложнения СД, имели достоверно более низкие значения общей мощности спектра и всех его компонентов, вариационного размаха и реакции на пробу с глубоким дыханием на фоне значимого повышения Индекса напряжения (табл. 4).

При вычислении отношения шансов, относительного и атрибутивного рисков были определены параметры, оказывающие наибольшее негативное влияние на ВРС и наиболее часто ассоциирующиеся с наличием ДАКН у детей и подростков с СД1 (факторы риска): склонность к гипогликемическим состояниям, вариабельность гликемии на протяжении суток более 9 ммоль/л и наличие других поздних специфических осложнений диабета. Анализ распространенности ДАКН под воздействием этих условий и в отсутствие такового с вычислением от-

ношения шансов, относительного и атрибутивного рисков позволяет отнести эти обстоятельства к факторам риска формирования ДАКН (табл. 5).

При вариабельности гликемии более 9 ммоль/л (как и при наличии склонности к гипогликемическим состояниям) риск развития ДАКН был в 2,75 раза выше, чем у пациентов, амплитуда колебаний уровня глюкозы крови которых на протяжении суток была менее 9 ммоль/л. Среди детей и подростков с высокой вариабельностью гликемии (>9 ммоль/л) в 63,6% случаев ДАКН развивается именно под воздействием этого фактора. Согласно вычисленным параметрам, наибольшую связь с формированием ДАКН у детей и подростков с СД1 имело наличие диабетической нефропатии в стадии микроальбуминурии (ДН, стадия МАУ).

При анализе протоколов исследования ВРС мы обратили внимание на показатель прироста ЧСС (%) в ортостатической пробе, вычисляющегося путем определения разницы между средним значением ЧСС в течение 5 минут после изменения положения тела (вставания) и средним ЧСС в горизонтальном положении в про-

Таблица 6

Прирост ЧСС в ортостатической пробе у пациентов различных групп, сформированных на основании анализа ВРС									
	Группа 1 (n=44)		Группа 2 (n=25)		Группа 3 (n=32)		Группа 2+3 (n=57)		p
Прирост ЧСС, %	37,8 (27,9; 44,0)		18,6 (11,7; 29,4)		18,7 (11,1; 27,5)		18,6 (11,7; 28,3)		0,000
Прирост ЧСС >30%, n=55, чел.	Чел.	%	Чел.	%	Чел.	%	Чел.	%	0,000 ($\chi^2=32,9$)
	33	75	5	20	7	21,9	12	21,1	
Прирост ЧСС<30%, n=56, чел.	11	25	20	80	25	78,1	45	78,9	

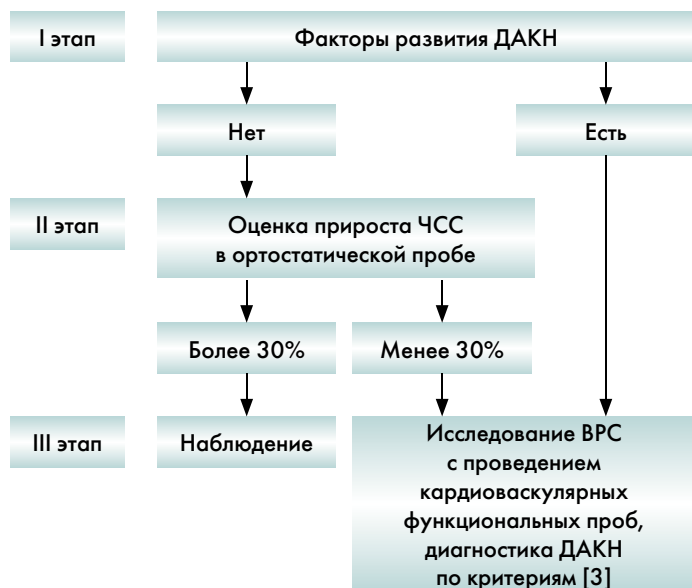


Рис. 4. Алгоритм диагностики ДАКН у детей и подростков с СД1.

центах по отношению к среднему значению ЧСС в положении лежа. Значение этого показателя достоверно отличалось у пациентов трех групп (табл. 6).

На основании вышеизложенного, с учетом простоты воспроизведения теста нами предложено использовать в качестве скринингового теста для выявления группы пациентов, требующих подробного исследования ВРС, определение % прироста ЧСС при изменении положения тела, принимая за патологическое значение показатель менее 30%.

Результаты нашего исследования свидетельствуют о следующих характеристиках этой методики: чувствительность – 78,9%, специфичность – 75%.

Таким образом, можно предложить алгоритм выявления ДАКН у детей и подростков с СД1. На первом этапе формируется группа пациентов, имеющих факторы риска развития ДАКН (вариабельность гликемии на протяжении суток >9 ммоль/л, склонность к гипогликемическим

состояниям). Больным, не продемонстрировавшим указанные факторы риска развития ДАКН, проводится исследование ЭКГ в режиме ортостатической пробы с оценкой прироста ЧСС (в %). Детям и подросткам с СД1, имеющим факторы риска формирования ДАКН или прирост ЧСС в ортостатической пробе менее 30%, выполняется подробное исследование ВРС с проведением функциональных кардиоваскулярных проб (тесты с глубоким дыханием, 30/15, Вальсальвы, ортостатическая) (рис. 4).

Нельзя не отметить, что все 32 ребенка, отнесенных согласно критериям A.I. Vinik и D. Ziegler к группе 3 (присутствия ДАКН), продемонстрировали при обследовании или наличие факторов риска развития осложнения, или прирост ЧСС в ортостатической пробе менее 30% [3], т.е. имели показания для подробного исследования ВРС, что обязательно привело бы к диагностике осложнения. Таким образом, можно предположить, что при выявлении группы присутствия ДАКН у детей и подростков с СД1 данный алгоритм имеет чувствительность 100%.

Выводы

1. Вариабельность гликемии на протяжении суток более 9 ммоль/л, склонность к гипогликемическим состояниям, наличие поздних осложнений СД значимо снижают ВРС. Вышеперечисленные условия значительно увеличивают вероятность развития ДАКН, являясь факторами риска формирования данной патологии.
2. Разработанный алгоритм диагностики ДАКН у детей и подростков с СД1, основанный на исследовании факторов риска развития данного осложнения и оценке прироста частоты сердечных сокращений в ортостатической пробе, обладает высокой чувствительностью и эффективностью.

Авторы декларируют отсутствие конфликта интересов при написании данной рукописи.

Список литературы

1. Дедов ИИ, Шестакова МВ. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. 6-й выпуск. М; 2013. 120 с.
2. Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. Circulation. 1996;93(5):1043-1065. <http://dx.doi.org/10.1161/01.CIR.93.5.1043>
3. Vinik AI, Ziegler D. Diabetic Cardiovascular Autonomic Neuropathy. Circulation. 2007 Jan 23;115(3):387–397. <http://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.106.634949>
4. Галеев АР, Игишева ЛН, Казин ЭМ. Вариабельность сердечного ритма у здоровых детей в возрасте 6–16 лет. Физиология человека. 2002;28(4): 54–58.
5. Михайлов ВМ. Вариабельность ритма сердца. Опыт практического применения метода. Иваново; 2000. 200 с.
6. Бабич ПН, Чубенко АВ, Лапач СН. Применение современных статистических методов в практике клинических исследований. Сообщение третье. Отношение шансов: понятие, вычисление и интерпретация. Укр. мед. Часопис. 2005; 46 (2): 113–119.
7. Гланц С. Медико-биологическая статистика. Пер. с англ. М: Практика; 1998. 459 с.

Шайдуллина Мария Рустемовна

заочный аспирант кафедры госпитальной терапии с курсом эндокринологии, ГБОУ ВПО Казанский государственный медицинский университет, врач отделения эндокринологии, ГАУЗ Детская республиканская клиническая больница МЗ РТ, Казань
E-mail: zizi97@mail.ru

Валеева Фарида Вадутовна

д.м.н., проф. кафедры госпитальной терапии с курсом эндокринологии, ГБОУ ВПО Казанский государственный медицинский университет, Казань

Якупов Эдуард Закирзянович

д.м.н., проф., зав. кафедрой неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики, ГБОУ ВПО Казанский государственный медицинский университет, Казань