

УДК 616-053.2:616.379-008.64:616.839



## ВОЗМОЖНОСТИ ФАРМАКОТЕРАПИИ НА ПРЕКЛИНИЧЕСКОЙ СТАДИИ КАРДИОВАСКУЛЯРНОЙ АВТОНОМНОЙ НЕЙРОПАТИИ У ДЕТЕЙ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 1 ТИПА

Н.В. Малюжинская<sup>1</sup>, И.Н. Шишиморов<sup>1</sup>, О.В. Магницкая<sup>1</sup>, К.В. Степаненко<sup>1</sup>, О.В. Полякова<sup>1</sup>,  
Г.В. Клиточенко<sup>1</sup>, И.В. Петрова<sup>1</sup>, С.А. Емельянова<sup>2</sup>, А.П. Скиба<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

400131, Россия, г. Волгоград, пл. Павших борцов, д. 1

<sup>2</sup> Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Волгоградская областная детская клиническая больница»

400076, Россия, г. Волгоград, ул. Землячки, д. 76

E-mail: kozhevnikova.kv@yandex.ru

Получена 31.08.2021

После рецензирования 10.12.2021

Принята к печати 11.01.2022

**Цель.** Оценить эффективность препарата тиоктовой кислоты в комплексной терапии сахарного диабета 1 (СД 1) типа у детей с кардиоваскулярной автономной нейропатией на доклинической стадии.

**Материалы и методы.** Дизайн – проспективное рандомизированное исследование. Проведено клинко-инструментальное обследование 64 детей с признаками доклинической стадии диабетической кардиоваскулярной автономной нейропатии (ДКАН). Когорта ранжирована на 2 группы: в основной и контрольной группах проводилась нормализация гликемического контроля путём коррекции дозы инсулинотерапии; в основной группе дети дополнительно получали препарат тиоктовой кислоты в дозе 600 мг/сутки в течение 3-х месяцев. Для контроля эффективности терапии использовалась методика лазерной доплеровской флоуметрии.

**Результаты.** После фармакологической интервенции наблюдалось улучшение течения заболевания, нормализация показателей углеводного и липидного обмена, усиление вазомоторных механизмов регуляции тканевого кровотока за счёт увеличения эндотелиальной и нейрогенной активности в сочетании со снижением внутрисосудистого тонуса и увеличением эффективной перфузии в тканях, выявлено увеличение variability ритма сердца, диагностирована положительная динамика показателей кардиоваскулярных тестов по D. Ewing, временных (pNN50%, SDNN) и спектральных показателей (VLF). Клинически значимым для уменьшения проявлений нейропатии оказалось достижение и поддержание целевых значений показателей гликемического контроля, а также отсутствие variability гликемии. Неинвазивная методика лазерной доплеровской флоуметрии является информативной для ранней диагностики ДКАН у детей с СД типа 1.

**Заключение.** Проведенные исследования продемонстрировали эффективность применения липоевой кислоты в дозе 600 мг/сутки в течение 3-х месяцев у детей с признаками ДКАН на доклинической стадии. Метод лазерной доплеровской флоуметрии для определения показаний и контроля эффективности терапии позволяет реализовать персонализированный подход для назначения превентивного лечения у детей с сахарным диабетом 1 типа.

**Ключевые слова:** диабетическая кардиоваскулярная автономная нейропатия;  $\alpha$ -липовая кислота; превентивное лечение осложнений у детей с СД типа 1; лазерная доплеровская флоуметрия

**Список сокращений:** GCP – надлежащая клиническая практика; HbA1c – гликированный гемоглобин; LADA – латентный аутоиммунный диабет взрослых; MODY – диабет зрелого типа у молодых; pNN50% – процент (доля) последовательных интервалов, различие между которыми превышает 50 мс; SDNN – стандартное отклонение величин нормальных интервалов; VLF – очень низкочастотные; АВА – артериоло-венулярные анастомозы; АЛК – альфа-липовая кислота; DECAN – Германское исследование кардиальной автономной нейропатии; ВСП – вегето-сосудистая регуляция; ДКАН – диабетическая кардиоваскулярная автономная нейропатия; ESPALIPON II – эффективность препаратов тиоктовой кислоты; NATHAN I – Неврологическая оценка эффекта тиоктовой кислоты при диабетической нейропатии; ЛДФ – лазерная доплеровская флоуметрия; ЛПВП – липопротеины высокой плотности; ЛПНП – липопротеины низкой плотности; ЧСС – частота сердечных сокращений; СД 1 – сахарный диабет типа 1; ТГ – триглицериды; ЭКГ – электрокардиография; ИМТ – индекс массы тела.

**Для цитирования:** Н.В. Малюжинская, И.Н. Шишиморов, О.В. Магницкая, К.В. Степаненко, О.В. Полякова, Г.В. Клиточенко, И.В. Петрова, С.А. Емельянова, А.П. Скиба. Возможности фармакотерапии на преклинической стадии кардиоваскулярной автономной нейропатии у детей с сахарным диабетом 1 типа. *Фармация и фармакология.* 2022;10(1):93-103. DOI: 10.19163/2307-9266-2022-10-1-93-103

© Н.В. Малюжинская, И.Н. Шишиморов, О.В. Магницкая, К.В. Степаненко, О.В. Полякова, Г.В. Клиточенко, И.В. Петрова, С.А. Емельянова, А.П. Скиба, 2022

**For citation:** N.V. Maluzhinskaya, I.N. Shishimorov, O.V. Magnitskaya, K.V. Stepanenko, O.V. Polyakova, G.V. Klitochenko, I.V. Petrova, S.A. Emelyanova, A.P. Skiba. Pharmacotherapy possibilities of cardiovascular autonomous neuropathy in children with type 1 diabetes mellitus at the preclinical stage. *Pharmacy & Pharmacology.* 2022;10(1):93-103. DOI: 10.19163/2307-9266-2022-10-1-93-103

## PHARMACOTHERAPY POSSIBILITIES OF CARDIOVASCULAR AUTONOMOUS NEUROPATHY IN CHILDREN WITH TYPE 1 DIABETES MELLITUS AT THE PRECLINICAL STAGE

N.V. Malyuzhinskaya<sup>1</sup>, I.N. Shishimorov<sup>1</sup>, O.V. Magnitskaya<sup>1</sup>, K.V. Stepanenko<sup>1</sup>, O.V. Polyakova<sup>1</sup>, G.V. Klitochenko<sup>1</sup>, I.V. Petrova<sup>1</sup>, S.A. Emelyanova<sup>2</sup>, A.P. Skiba<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Volgograd State Medical University,  
1, Pavshikh Bortsov Sq., Volgograd, Russia, 400131

<sup>2</sup> Volgograd Regional Children's Clinical Hospital  
76, Zemlyachki St., Volgograd, Russia, 400076

E-mail kozhevnikova.kv@yandex.ru

Received 31 Aug 2021

After peer review 10 Dec 2021

Accepted 11 Jan 2022

**The aim** of the article is to evaluate the effectiveness of the thioctic acid preparation in the complex therapy of type 1 diabetes mellitus (T1DM) in children with cardiovascular autonomic neuropathy at the preclinical stage.

**Materials and methods.** A design is a prospective randomized study. A clinical and instrumental examination of 64 children with preclinical stage signs of diabetic cardiovascular autonomic neuropathy (DCAN) was carried out. The cohort was divided into 2 groups: in the main and control groups, glycemic control was normalized by adjusting a dose of insulin therapy; in the main group, the children additionally received thioctic acid at the dose of 600 mg/day for 3 months. To control the effectiveness of the therapy, the technique of laser Doppler flowmetry was used.

**Results.** After the pharmacological intervention, there was an improvement in the disease course, normalization of carbohydrate and lipid metabolism, increased vasomotor mechanisms of the regulation of the tissue blood flow due to an increase in endothelial and neurogenic kinds of activity in combination with a decrease in the intravascular tone and an increase in the effective perfusion in tissues. An increase in the heart rate variability was detected, positive dynamics of cardiovascular tests indicators according to D. Ewing, temporal (pNN50%, SDNN) and spectral indicators (VLF) were diagnosed. Achievement and maintenance of the target values of glycemic control indicators, as well as the absence of glycemic variability, turned out to be clinically significant for reducing the manifestations of neuropathy. The non-invasive technique of laser Doppler flowmetry is informative for the early diagnosis of DCAN in T1DM children.

**Conclusion.** The carried out studies have demonstrated the effectiveness of the lipoic acid use at the dose of 600 mg/day for 3 months in the children with DCAN signs at the preclinical stage. The method of laser Doppler flowmetry for determining indications and monitoring the effectiveness of therapy makes it possible to implement a personalized approach to prescribing preventive treatment in T1DM children.

**Keywords:** diabetic cardiovascular autonomic neuropathy;  $\alpha$ -lipoic acid; preventive treatment of complications in T1DM children; laser Doppler flowmetry

**Abbreviations:** GCP – good clinical practice; HbA1c – glycosylated hemoglobin; LADA – Latent Autoimmune Diabetes of Adults; MODY – maturity onset diabetes in youth; pNN50% – the mean number of times an hour in which the change in successive normal sinus (NN) intervals exceeds 50 ms; SDNN – standard deviation normal to normal; VLF – very low frequencies; AVA – arteriolo-venular anastomoses; ALA – Alphalipoic acid/ $\alpha$ -lipoic acid; DCAN – diabetic cardiovascular autonomic neuropathy; VVR – vegetative-vascular regulation; ESPALIPON II – an octanoic acid bridged with two sulfurs; NATHAN I – Neurological Assessment of Thioctic Acid in Diabetic Neuropathy; LDF – Laser Doppler Flowmetry; HDLP- High-Density Lipoprotein; LDLP – Low-Density Lipoprotein; HR – heart rate; T1DM – type 1 diabetes mellitus; TG – triglycerids; ECG – electrocardiography; BMI – body mass index.

### ВВЕДЕНИЕ

Сахарный диабет типа 1 (СД 1) остается одной из самых актуальных проблем современной педиатрии в связи с высоким уровнем инвалидизации и смертности [1, 2]. Наряду с развитием диабетологии, нерешенными вопросами остаются ранняя диагностика и лечение сердечно-сосудистых осложнений у детей [2]. Одним из самых грозных осложнений СД типа 1 у детей является диабетическая сердечно-сосудистая автономная нейропатия, которая характеризуется денервацией вегетативной нервной системы, регулирующей тонус сосудов и сердечную деятельность [1, 3]. В связи со сложностью диагностики диабетической сердечно-сосудистой автономной нейропатии (ДСАН), данные по частоте встречаемости противо-

речивы. При анализе литературы этот показатель колеблется от 20 до 60% [4, 5]. Основным механизмом развития ДСАН являются микроциркуляторные нарушения, которые сопровождаются снижением образования оксида азота, эндоневральной гипоксией, приводящей к ишемическому повреждению нервных волокон [1, 6, 7]. Также важную патогенетическую роль играют метаболические нарушения за счет развития глюкозотоксичности [7–9]. Имеется зависимость между повышением уровня глюкозы в крови и выраженностью окислительного стресса. При гипергликемии происходит усиление перекисного окисления липидов, нарушение образования оксида азота сосудистым эндотелием, увеличение синтеза провоспалительных молекул адгезии, повышение

чувствительности гладкомышечных клеток стенки сосудов к сосудосуживающим стимулам [10–12]. Окислительный стресс сопровождается метаболические нарушения при СД типа 1, которые в результате способствуют развитию поздних сосудистых осложнений.

Перспективными лекарственными средствами для лечения ДКАН являются препараты  $\alpha$ -липоевой кислоты, оказывающие антиоксидантное, нейротрофическое и гипогликемическое действие [8, 9, 13–15]. При сахарном диабете у взрослых пациентов доказано нейропротективное действие альфа-липоевой кислоты (АЛК) за счет уменьшения образования конечных продуктов гликирования белков в нервных клетках, эндоневральной гипоксии и ишемии, а также повышения концентрации антиоксиданта глутатиона [16–20]. В исследовании DECAN (Германское исследование кардиальной автономной нейропатии) лечение пациентов с СД 1 с ДКАН препаратом тиоктовой кислоты, привело к значительному улучшению функции нервных волокон вегетативной нервной системы, что проявилось увеличением вариабельности сердечного ритма [21]. Эффективность терапии при клинической ДКАН составляет 30% в то время, как регресс нарушений при фармакологической интервенции на доклинической стадии ДКАН наблюдается у 70% больных [22, 23]. Однако исследования на детской популяции единичные, не определены показания и схемы назначения препарата тиоктовой кислоты, не доказана эффективность применения его на доклинической стадии ДКАН. Одним из препятствий развития направления патогенетической терапии ДКАН является отсутствие «золотого стандарта» доклинической диагностики, позволяющего определить показания для назначения у данной категории пациентов. Доказано, что наиболее ранние изменения при СД типа 1 происходят в микроциркуляторном русле. Поэтому весьма важной является ранняя функциональная диагностика сердечно-сосудистых осложнений, их динамический контроль и возможность раннего назначения патогенетического лечения [1, 3, 10].

В настоящее время для оценки функционального состояния микроциркуляторного русла используется современная неинвазивная методика лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ), которая определяет перфузию тканей измерением доплеровского сдвига частот при зондировании и излучением гелий-неонового лазера при длине волны 632,8 нм и регистрацией этого излучения [9]. В ходе исследования регистрируются колебания потока крови в микроциркуляторном русле [24–27]. Применение ЛДФ для ранней диагностики ДКАН открывает новые перспективы для персонализированных подходов превентивного лечения детей с СД типа 1.

**ЦЕЛЬ.** Оценить эффективность препарата тиоктовой кислоты в комплексной терапии СД типа 1 у

детей с сердечно-сосудистой автономной нейропатией на доклинической стадии.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

### Дизайн исследования

Принципы Хельсинкской декларации ВМА<sup>1</sup> и правила надлежащей клинической практики Евразийского экономического союза (GCP)<sup>2</sup> послужили основой проведенного проспективного рандомизированного простого сравнительного исследования в параллельных группах. Этический комитет ФГБОУ ВолгГМУ Минздрава России (протокол № 17 от 16.09.2019 г.) одобрил проведение исследования. Письменное информированное согласие на участие в нём подписано всеми пациентами или их законными представителями до включения в исследование.

Было обследовано 94 ребенка с верифицированным диагнозом СД типа 1 в возрасте от 10 до 17 лет. Критерии невключения: возраст до 10 лет или старше 17 лет; СД типа 2, латентный аутоиммунный диабет взрослых (LADA) и диабет зрелого типа у молодых (MODY); наличие первичной артериальной гипертензии и другой сердечно-сосудистой патологии, не связанной с СД типа 1; одновременное участие в другом клиническом исследовании; отсутствие подписанного информационного согласия на участие в исследовании.

Критерии исключения пациентов из исследования: отказ от участия в исследовании на любом его этапе; декомпенсация углеводного обмена с кетоацидозом; соматические заболевания в острой стадии в сочетании с СД типа 1.

### Мониторимые параметры

Исследование проводилось на базе эндокринологического отделения ГБУЗ «Волгоградской областной детской клинической больницы». Всем пациентам проводилось клинико-anamnestическое и лабораторное обследование, включающее определение глюкозы плазмы натощак, HbA<sub>1c</sub>, общего холестерина, ТГ, ЛПНП, ЛПВП. Инструментальное обследование включало: суточное мониторирование ЭКГ с использованием аппаратно-программного комплекса «Кардиотехника-04-3» («Инкарт», Россия) в условиях свободной активности обследуемого суточное мониторирование артериального давления (модель АВРМ-04, «Meditech», Венгрия); проводились кар-

<sup>1</sup> Хельсинкская декларация Всемирной медицинской ассоциации (WMA). Этические принципы проведения медицинских исследований с участием человека в качестве субъекта. Принята на 18-й Генеральной ассамблее ВМА, Хельсинки, Финляндия, июнь 1964 г., изменения внесены на 64-й Генеральной Ассамблее ВМА, Форталеа, Бразилия, октябрь 2013 г. – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://www.wma.net/policies-post/wma-declaration-of-helsinki-ethical-principles-for-medical-research-involving-human-subjects/>

<sup>2</sup> Решение № 79 «Об утверждении Правил надлежащей клинической практики Евразийского экономического союза» от 03.11.2016 г. – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://docs.cntd.ru/document/456026110>

диоваскулярные тесты по D. Ewing (тест с медленным дыханием (6 в минуту), тест Вальсальвы, тест Шелонга (ортостатическая проба), тест 30:15, проба с изометрической нагрузкой). Оценка состояния микроциркуляторного русла проводилась с использованием метода ЛДФ с помощью двухканального лазерного доплеровского флоуметра ЛАКК-ОП (НПП «ЛАЗМА», Россия) согласно прилагаемой методике исследования зон кожи с артериоло-венулярными анастомозами и без артериоло-венулярных анастомозов. Оценивалось базовое состояние микроциркуляции, проводился анализ амплитудно-частотного спектра колебаний перфузии, эндотелиальной и нейрогенной симпатической активности, пассивные частотные диапазоны (респираторный ритм и кардиоритм) [25].

После проведенного обследования у 64-х детей были диагностированы признаки ДКАН разной степени выраженности.

После включения в исследование пациенты с доклинической стадией ДКАН методом простой рандомизации были разделены на 2 группы: в основную группу вошли 32 ребенка (15 девочек и 17 мальчиков), средний возраст составил  $13,53 \pm 2,54$  лет; в контрольную группу – 32 ребенка (16 девочек и 16 мальчиков), средний возраст составил  $13,15 \pm 2,03$  лет. Группы были сопоставимы по возрасту, полу, стажу заболевания, уровню компенсации углеводного и липидного обменов (табл. 1). Все пациенты находились на болюсной инсулинотерапии, была проведена коррекция инсулинотерапии при необходимости. Согласно исследованию ESPALIPON II (эффективность препаратов тиюктовой кислоты) доказана одинаковая эффективность и безопасность применения пероральной и инфузионной форм тиюктовой кислоты в дозировке 600 мг, поэтому пациенты основной группы получали препарат тиюктовой кислоты (Липоевая кислота, Марбиофарм, Россия) в дозе 600 мг 1 раз в день в течение 3 месяцев. Через 3 месяца проводилось повторное обследование.

### Статистическая обработка

Для оценки распределения показателей количественных признаков использовали критерий Шапиро-Уилка. В виде средних значений ( $M \pm SD$ ) представлены результаты нормального распределения признаков, при отличном от нормального распределения – медиана (Me) и квартили (25-й и 75-й процентиля). Непараметрический критерий Вилкоксона служил для оценки статистически значимого различия связанных количественных признаков. Таблицы сопряженности с расчётом двустороннего точного критерия Фишера использовали для оценки значимости взаимосвязи между двумя переменными. При  $p < 0,05$  разница являлась статистически значимой. Статистический пакет STATISTICA 10.0 (StatSoft, Tulsa, США) применяли для обработки полученных результатов.

### РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

На протяжении 3-х месяцев пациентам под контролем детского эндокринолога корректировалась доза инсулина. Показатели углеводного обмена представлены в таблице 2. За время наблюдения в обеих группах улучшились показатели компенсации углеводного обмена. Через 3 месяца наблюдалось снижение уровня гликированного гемоглобина у большинства пациентов, однако в группе детей, получавших липоевую кислоту, произошло более значительное снижение изучаемого показателя, чем в группе контроля (7,45 [6,4; 8,2] и 7,9 [6,84; 9,1] соответственно ( $p=0,0378$ )). Наличие положительной динамики сразу в двух исследуемых группах можно, прежде всего, объяснить повышением уровня комплаентности пациентов во время участия в исследовании.

Более выраженное снижение уровня гликированного гемоглобина в основной группе может быть связано с гипогликемическим действием АЛК за счет улучшения утилизации глюкозы периферическими тканями и увеличением чувствительности к инсулину (снижению глюкозо-инсулинового индекса). Улучшение утилизации глюкозы тканями АЛК, по-видимому, связано с фосфорилированием тирозиновых остатков инсулиновых рецепторов, активацией транспортеров глюкозы и рядом других эффектов в инсулинзависимых тканях, что способствует увеличению захвата глюкозы адипоцитами и повышает активность тирозинкиназы и серин/треонинкиназы [28].

В 1999 году в плацебо контролируемом исследовании отмечалось повышение чувствительности к инсулину у больных СД типа 2 через 1 месяц применения АЛК в дозе 600 мг в сутки [29]. Ansar H. и соавт. [17] регистрировали снижение уровня глюкозы плазмы натощак и через 2 часа после приёма пищи, инсулинорезистентности у больных СД типа 2 на фоне приёма АЛК в дозе 300 мг в сутки. В другом рандомизированном исследовании у больных СД типа 2 приём АЛК в дозе от 300 до 1200 мг в сутки в течение полугода улучшал гликемический профиль и снижал показатели окислительного стресса [30]. Многоцентровое двойное слепое плацебоконтролируемое исследование NATHAN I (Неврологическая оценка эффекта тиюктовой кислоты при диабетической нейропатии) показало снижение уровня HbA1c [31].

Систематический обзор и метаанализ [13] 20 рандомизированных клинических исследований, изучающих влияние АЛК на показатели гликемического профиля у пациентов с метаболическими нарушениями, продемонстрировали, что введение в дозе 200-1800 мг в сутки от 2 недель до 1 года приводило к снижению уровня глюкозы и инсулина в плазме крови натощак, концентрацию HbA1c и резистентности к инсулину.

Таблица 1 – Клинико-лабораторная характеристика исследуемых групп

Показатель	Основная группа (n = 32)	Контрольная группа (n = 32)	p
Стаж заболевания	5,12±3,1	4,96±4,35	p=0,87
Дебют	7,86±3,12	8,2±4,28	p=0,72
Вариабельность глюкозы	7,93±3,41	7,61±4,07	p=0,73
Уровень HbA1c	8,2 [7,5;9,6]	8,6 [7,3;9,8]	p=0,85
Среднесуточная доза инсулина	0,97 [0,7;1,01]	0,91 [0,67;1,14]	p=0,82
Общий холестерин	4,34±0,86	4,22±0,94	p=0,60
Триглицериды	0,82 [0,48;1,26]	0,79 [0,59;1,21]	p=0,71
ИМТ	19,89±2,68	19,26±2,96	p=0,83

Таблица 2 – Показатели углеводного обмена в исследуемых группах исходно и через 3 месяца терапии препаратом тиоктовой кислоты

Показатель	Основная группа (n = 32)		Контрольная группа (n = 32)	
	исходно	через 3 месяца терапии	исходно	через 3 месяца терапии
Вариабельность глюкозы	7,93±3,41	6,34±3,15	7,61±4,07	6,45±2,19
Уровень HbA1c	8,2 [7,5; 9,6]	7,45* <sup>1</sup> [6,4; 8,2]	8,4 [7,3; 9,8]	7,9* <sup>2*3</sup> [6,84; 9,1]
Среднесуточная доза инсулина	0,97 [0,7; 1,01]	0,99 [0,81; 1,18]	0,91 [0,67; 1,14]	0,96 [0,75; 1,26]

Примечание: \*<sup>1</sup>p=0,013 в сравнении с исходным уровнем; \*<sup>2</sup>p=0,019 в сравнении с исходным уровнем; \*<sup>3</sup>p=0,033 в сравнении с 1 группой.

Таблица 3 – Показатели липидного обмена в исследуемых группах исходно и через 3 месяца терапии препаратом тиоктовой кислоты

Показатель	Основная группа (n = 32)		Контрольная группа (n = 32)	
	исходно	через 3 месяца терапии	исходно	через 3 месяца терапии
Общий холестерин	4,34 [3,91; 5,22]	4,07* <sup>1</sup> [3,69; 4,51]	4,28 [3,79; 5,31]	4,22* <sup>2*3</sup> [3,72; 4,98]
Триглицериды	0,82 [0,48; 1,26]	0,78 [0,46; 1,08]	0,79 [0,59; 1,21]	0,80 [0,58; 1,24]
ЛПНП	2,83 [2,33; 3,04]	2,25* <sup>4</sup> [2,07; 2,88]	2,96 [2,30; 3,11]	2,90 [2,28; 3,12]
ЛПВП	1,75 [1,26; 2,06]	1,89* <sup>5</sup> [1,34; 2,27]	1,78 [1,22; 2,14]	1,81 [1,20; 2,17]
Индекс атерогенности	1,89±0,82	1,78±0,71	1,87±0,78	1,89±0,97

Примечание: \*<sup>1</sup>p=0,028 в сравнении с исходным уровнем; \*<sup>2</sup>p=0,039 в сравнении с исходным уровнем; \*<sup>3</sup>p=0,031 в сравнении с 1 группой; \*<sup>4</sup>p=0,015 в сравнении с исходным уровнем; \*<sup>5</sup>p=0,044 в сравнении с исходным уровнем.

Известно, что у детей и подростков с СД типа 1 показатели липидного профиля зависят от контроля гликемии [3, 8, 9]. Кроме того, дислипидемия и гипергликемия являются основными патогенетическими факторами диабетической нейропатии, которые приводят к нейродегенерации посредством метаболических и воспалительных механизмов. У детей с СД типа 1, сопровождающимся нарушениями липидного обмена, выявлены изменения, свидетельствующие о начальных проявлениях вегетативной дисрегуляции сердечного ритма в виде гиперсимпатикотонии и электрической нестабильности миокарда [27].

В нашем исследовании по показателям липидного обмена все группы исходно были сопоставимыми между собой (табл. 3). Нарушения липидного обмена у 14 детей в группе исследования (43,7%) и у 12 детей из контрольной группы (15,6%) проявлялись в

виде повышения уровня общего холестерина выше целевых значений (>4,5 ммоль/л). У 10 детей из них в первой группе и у 9 из второй определялось повышение ЛПНП (>2,5 ммоль/л). При этом индекс атерогенности был в пределах нормы. Уровень ТГ у большинства детей в группе исследования был в пределах референсных значений, однако у 5 детей интервенционной группы (15,6%) и у 7 детей из контрольной группы (21,8%) он был повышен.

По окончании исследования уровни липидов имели значимые различия между группами. При анализе показателей липидного спектра в основной и контрольной группе выявлено статистически значимое снижение уровня общего холестерина (p=0,028 и p=0,039 соответственно). Необходимо отметить, что в контрольной группе отмечено уменьшение содержания общего холестерина только у детей, имеющих значительное снижение уровня гликированного

Таблица 4 – Показатели базовой микроциркуляции и амплитудно-частотного спектра колебаний кровотока у детей с сахарным диабетом 1 типа в зоне без артериоло-венулярных анастомозов до начала терапии

Показатель	Основная группа (n = 32)		Контрольная группа (n = 32)		p
	Исходно		Исходно		
M	6,64[4,37; 8,71]		6,28[4,28; 7,57]		p=0,324
σ	0,845 [0,7; 0,96]		0,86 [0,7; 0,97]		p=0,76
Kv	12,89 [9,81; 16,34]		14,29 [10,01; 19,39]		p=0,042
M <sub>эф</sub>	1,43[1,14; 2,91]		1,51[1,33; 2,06]		p=0,31
Aэ	0,16 [0,12; 0,21]		0,19[0,16; 0,27]		p=0,68
ЭТ	4,67 [3,38; 6,08]		4,28[3,21; 5,89]		p=0,46
Aэ/3σ	7,16 [5,52; 9,95]		7,27[5,32; 10,05]		p=0,37
Aэ/M	2,61 [1,6; 4,18]		3,41[1,4; 5,11]		p=0,56
Ан	0,21 [0,16; 0,3]		0,26 [0,21; 0,4]		p=0,34
НТ	3,87 [2,87; 5,29]		3,89 [2,6; 5,84]		p=0,047
Ан/3σ	8,62 [6,81; 11,67]		8,44[6,74; 10,61]		p=0,63
Ан/M	3,62 [1,84; 6,88]		3,04 [1,68; 7,34]		p=0,52
Ам	0,23 [0,17; 0,34]		0,32 [0,21; 0,38]		p=0,08
МТ	3,43 [2,22; 5,09]		3,2 [2,69; 4,58]		p=0,54
Ам/3σ	7,84 [5,97; 13,63]		8,01[6,03; 14,28]		p=0,28
Ам/M	2,66 [1,95; 6,5]		3,02 [2,09; 7,86]		p=0,65
Ад	0,22 [0,17; 0,38]		0,28 [0,14; 0,42]		p=0,39
Ад/3σ	6,72 [5,16; 10,43]		6,84 [6,02; 9,89]		p=0,27
Ад/M	4,89 [3,14; 6,07]		4,62 [3,23; 5,54]		p=0,57
Ас	0,26 [0,24; 0,51]		0,24 [0,21; 0,49]		p=0,84
Ас/3σ	14,02 [11,03; 18,29]		12,82 [12,43; 17,49]		p=0,047
Ас/M	5,62 [3,25; 8,94]		5,17 [3,07; 7,36]		p=0,778
Ас/Ад	1,7 [1,22; 2,35]		1,57 [1,17; 2,67]		p=0,28
ПШ	0,94[0,88; 1,09]		0,93[0,75; 1,12]		p=0,08
ВСС	0,66[0,59; 0,85]		0,57[0,56; 0,64]		p=0,37

Примечание: M – средняя перфузия; σ – среднее квадратическое отклонение амплитуды колебаний кровотока; Kv – коэффициент вариации; M<sub>эф</sub> – эффективная перфузия; Аэ – колебания нейрогенной природы; ЭТ – эндотелиальный тонус; Ан – нейрогенные колебания; НТ – нейрогенный тонус; Ам – колебания миогенной природы; МТ – миогенный тонус; Ад – колебания дыхательной природы; Ас – колебания сердечной природы; А/М – амплитуда колебаний относительно средней перфузии; А/3σ – амплитуда колебаний относительно средней модуляции кровотока; ПШ – показатель шунтирования; ВСС – внутрисудистый тонус.

гемоглобина и гликемии к окончанию наблюдения (21,8%; 7/32). Однако, у детей интервенционной группы, получавших липоевую кислоту, этот показатель к концу исследования был достоверно ниже (p=0,033).

Уровень ТГ имел выраженную тенденцию к снижению практически у всех пациентов в основной группе (25/32), но она не была статистически значимой (p=0,22), и не изменился в контрольной, при этом достоверной разницы между группами не отмечалось (p=0,29). Тем не менее оказалось, что дети, получавшие липоевую кислоту, достоверно чаще имели снижение данного показателя относительно исходных (71,8% vs 28,1%, p=0,024). Наличие положительной динамики липидов крови в группе сравнения можно объяснить улучшением контроля гипергликемии, а также повышением приверженности пациентов к врачебным предписаниям, строгим соблюдением рекомендаций по диете и модификации образа жизни во время участия в исследовании.

Установлено, что АЛК повышает синтез коэнзима

А, способствует переносу жирных кислот, ацетата в матрикс митохондрий, а также оказывает положительное липотропное действие [3, 9, 28]. В исследованиях последних лет показано, что АЛК сдвигает спектр липидов крови в сторону ненасыщенных жирных кислот, уменьшает содержание общего холестерина, увеличивает фракцию ЛПВП.

В процессе наблюдения в основной группе детей, получавших липоевую кислоту, наблюдалось статистически значимое повышение ЛПВП (p=0,044). В контрольной группе значимых изменений не отмечалось, при этом показатель, в целом, имел тенденцию к повышению (p=0,19). Положительную динамику наблюдали в основной группе по ЛПНП. К окончанию исследования уровень данного показателя снизился (p=0,015), в контрольной группе значительно не изменялся у большинства пациентов, при этом, в целом, в группе также имел тенденцию к снижению (p=0,24). Данные исследования согласуются с результатами, полученными другими авторами для пациентов с СД 1 и 2 типов, и свидетельствуют о спо-

**Таблица 5 – Показатели базовой микроциркуляции и амплитудно-частотного спектра колебаний кровотока у детей с сахарным диабетом 1 типа в зоне без артериоло-венулярных анастомозов через 3 месяца терапии препаратом тиоктовой кислоты**

Показатель	Основная группа (n = 32)			Контрольная группа (n = 32)		
	Исходно	Через 3 месяца	p	Исходно	Через 3 месяца	p
M	6,64 [4,37; 8,71]	6,21 [4,26; 7,68]	p=0,061	6,28 [4,28; 7,57]	6,01 [4,18; 8,11]*	p=0,234
s	0,845 [0,7; 0,96]	1,09 [0,82; 1,56]	p=0,035	0,86 [0,7; 0,97]	0,84 [0,66; 1,07]*	p=0,67
Kv	12,89 [9,81; 16,34]	27,06 [14,97; 28,71]	p=0,0004	14,29 [10,01; 19,39]	19,63 [9,72; 22,12]*	p=0,048
M <sub>эф</sub>	1,43 [1,14; 2,91]	2,2 [1,58; 4,28]	p=0,034	1,51 [1,33; 2,06]	1,64 [1,18; 2,94]*	p=0,12
Aэ	0,16 [0,12; 0,21]	0,3 [0,18; 0,42]	p=0,008	0,19 [0,16; 0,27]	0,21 [0,19; 0,37]*	p=0,07
ЭТ	4,67 [3,38; 6,08]	4,22 [3,03; 5,1]	p=0,004	4,28 [3,21; 5,89]	4,18 [3,09; 4,99]*	p=0,37
Aэ/3s	7,16 [5,52; 9,95]	7,91 [6,52; 10,99]	p=0,33	7,27 [5,32; 10,0]	7,65 [6,13; 9,97]*	p=0,28
Aэ/M	2,61 [1,6; 4,18]	5,54 [2,31; 9,93]	p=0,019	3,41 [1,4; 5,11]	3,34 [1,82; 7,63]*	p=0,45
Ан	0,21 [0,16; 0,3]	0,28 [0,19; 0,6]	p=0,054	0,26 [0,21; 0,4]	0,24 [0,18; 0,34]*	p=0,23
НТ	3,87 [2,87; 5,29]	3,19 [2,26; 4,37]	p=0,03	3,89 [2,6; 5,84]	4,01 [2,73; 6,09]*	p=0,048
Ан/3s	8,62 [6,81; 11,67]	8,55 [5,5; 12,82]	p=0,71	8,44 [6,74; 10,6]	8,69 [5,8; 11,67]*	p=0,54
A/M	3,62 [1,84; 6,88]	5,07 [3,8; 10,72]	p=0,07	3,04 [1,68; 7,34]	3,17 [1,75; 6,99]*	p=0,43
Ам	0,23 [0,17; 0,34]	0,4 [0,24; 0,6]	p=0,09	0,32 [0,21; 0,38]	0,34 [0,17; 0,34]*	p=0,09
МТ	3,43 [2,22; 5,09]	3,29 [2,19; 4,88]	p=0,234	3,2 [2,69; 4,58]	3,18 [2,39; 4,46]*	p=0,44
Ам/3s	7,84 [5,97; 13,63]	9,19 [5,5; 14,96]	p=0,63	8,0 [6,03; 14,28]	8,14 [6,3; 13,44]*	p=0,37
Ам/M	2,66 [1,95; 6,5]	7,45 [4,43; 11,58]	p=0,02	3,02 [2,09; 7,86]	3,24 [1,91; 8,03]*	p=0,56
Ад	0,22 [0,17; 0,38]	0,185 [0,13; 0,26]	p=0,04	0,28 [0,14; 0,42]	0,26 [0,15; 0,36]*	p=0,28
Ад/3s	6,72 [5,16; 10,43]	7,44 [6,57; 10,04]	p=0,12	6,84 [6,02; 9,89]	7,24 [5,75; 10,0]*	p=0,38
Ад/M	4,89 [3,14; 6,07]	3,3 [2,98; 3,52]	p=0,04	4,62 [3,23; 5,54]	4,97 [3,01; 5,87]*	p=0,65
Ас	0,26 [0,24; 0,51]	0,26 [0,22; 0,5]	p=0,89	0,24 [0,21; 0,49]	0,26 [0,22; 0,43]*	p=0,73
Ас/3s	14,02 [11,03; 18,29]	8,5 [6,72; 11,75]	p=0,0003	12,82 [12,43; 17,49]	10,42 [8,73; 15,27]**	p=0,02
Ас/M	5,62 [3,25; 8,94]	6,07 [3,56; 8,64]	p=0,36	5,17 [3,07; 7,36]	5,92 [3,34; 8,04]*	p=0,67
Ас/Ад	1,7 [1,22; 2,35]	1,26 [1,0; 1,64]	p=0,021	1,57 [1,17; 2,67]	1,63 [1,34; 2,12]*	p=0,19
ПШ	0,94 [0,88; 1,09]	0,92 [0,65; 1,17]	p=0,33	0,93 [0,75; 1,12]	0,96 [0,95; 1,28]*	p=0,07
ВСС	0,66 [0,59; 0,85]	0,46 [0,38; 0,63]	p=0,003	0,57 [0,56; 0,64]	0,54 [0,48; 0,91]*	p=0,28

Примечание: М – средняя перфузия; σ – среднее квадратическое отклонение амплитуды колебаний кровотока; Kv – коэффициент вариации; M<sub>эф</sub> – эффективная перфузия; Аэ – колебания нейрогенной природы; ЭТ – эндотелиальный тонус; Ан – нейрогенные колебания; НТ – нейрогенный тонус; Ам – колебания миогенной природы; МТ – миогенный тонус; Ад – колебания дыхательной природы; Ас – колебания сердечной природы; А/3σ – амплитуда колебаний относительно средней модуляции кровотока; ПШ – показатель шунтирования; ВСС – внутрисосудистый тонус; \* – p<0,05 в сравнении с основной группой; \*\* – p>0,05 в сравнении с основной группой.

способности АЛК оказывать прямое действие на метаболизм липидов. Так, Wollin S. и соавт. сообщали о повышении уровня ЛПВП при применении АЛК [32]. Gianturco V. и соавт. в 2009 г. установили, что приём АЛК в дозе 400 мг в сутки снижает показатели оксидативного стресса и антиатерогенную фракцию холестерина у пациентов с СД типа 2 [16]. В другом исследовании Zhang Y. и соавт. также установили снижение холестерина, ЛПНП и ТГ (p < 0,01) при использовании АЛК [33].

Кардиоваскулярная автономная нейропатия является в ранние сроки заболевания у больных СД и может быть субклинической, то есть проявляться только при проведении специальных тестов [1, 4, 5, 22, 32]. Исследование кардиоваскулярных рефлексов, имеющих высокую чувствительность и хорошую воспроизводимость, является «золотым стандартом» клинического выявления ДКАН [1, 3, 5, 9]. Тахикардия покоя часто выступает ранним клиническим признаком развивающейся нейропатии. При ДКАН первым поражается блуждающий нерв, что приво-

дит к усилению симпатических влияний на сердце и появлению тахикардии покоя. В нашем исследовании исходно тахикардия в покое была выявлена у 11 детей в основной группе (34,4%) и у 10 детей в контрольной группе (31,25%). По окончании исследования в основной группе тахикардия в покое наблюдалась только у 5 детей (15,63%; p=0,08), в контрольной группе – у 7 детей (21,88%; p=0,4).

При выполнении теста с медленным дыханием в основной группе наблюдалось увеличение разницы между минимальной и максимальной частотой сердечных сокращений (ЧСС) после проведенного курса медикаментозной терапии липоевой кислотой (исходно 12,04±5,41, через 3 месяца 17,18±2,14; p<0,001). В контрольной группе повышение было статистически незначимо (исходно 13,14±4,75, через 3 месяца 14,36±3,98; p=0,27).

При проведении теста Шелонга отмечалось уменьшение падения артериального давления у детей, получавших лечение липоевой кислотой (исходно 18,0±8,4, через 3 месяца 11,45±7,8; p=0,002).

В контрольной группе значимых изменений результатов проведения кардиоваскулярных тестов по D. Ewing получено не было.

Поскольку наибольшее количество парасимпатических и симпатических волокон находится в синусовом и атриовентрикулярном узлах проводящей системы сердца, изменения в вегетативном статусе существенно влияют на работу проводящей системы сердца, способствуют развитию атриовентрикулярной тахикардии и жизнеугрожающей желудочковой аритмии. Причиной внезапной сердечной смерти больных СД может стать нейропатическое удлинение интервала Q–T, которое взаимосвязано с изменениями показателей симпатических и парасимпатических функций [1, 3, 4, 10, 22, 23, 33]. Поэтому исследование variability ритма сердца, измерение скорректированного интервала Q–T и дисперсии интервала Q–T являются необходимыми методами в диагностике автономной нейропатии. В нашем исследовании статистически значимого уменьшения скорректированного интервала Q–T в основной группе получено не было, однако выявлена тенденция к его нормализации (исходно 0,452 [0,431; 0,467], через 3 месяца 0,446 [0,425; 0,455],  $p=0,063$ ). Variability ритма сердца при первичном обследовании была снижена у каждого третьего ребенка в обеих группах (в основной группе  $n=10$ , 31,25%; в контрольной группе  $n=11$ , 34,4%), через 3 месяца variability ритма сердца, по данным проведения Холтеровского мониторирования ЭКГ, наблюдалась только у 6 детей в основной группе (18,75%;  $p=0,09$ ), в контрольной группе – у 10 детей (31,2%). После проведенного курса лечения в основной группе наблюдалась тенденция к нормализации временных показателей ритма сердца ( $pNN50$  исходно 16 [8; 23], через 3 месяца 21 [19; 36],  $p=0,03$ ; SDNN исходно 128 [109; 166], через месяц 164,5 [115; 172],  $p=0,048$ ), в контрольной группе статистически значимого изменения в показателях временного анализа нами получено не было. При оценке спектрального анализа variability ритма сердца у детей, получавших липоевую кислоту, выявлено повышение медленных волн (VLF исходно 2403 [1698; 3132], через 3 месяца 3417 [2443; 4621],  $p=0,01$ ), в контрольной группе наблюдалась тенденция к снижению волн в медленном диапазоне (VLF исходно 2632 [1758; 3956], через 3 месяца 2412 [1703; 3423],  $p=0,07$ ).

Таким образом, прием липоевой кислоты улучшает парасимпатическую регуляцию сердца у детей с СД типа 1. Это согласуется с результатами рандомизированного исследования вегето-сосудистой регуляции в Корее, в котором авторы обнаружили положительную тенденцию по некоторым параметрам ВСР у пациентов с СД, принимавших АЛК в пероральной дозе 600 мг/сут в течение первых 12 недель и 1200 мг/сут в течение следующих 12 недель. В исследовании DEKAN показано улучшение показателей variability ЧСС по сравнению с плацебо ( $p<0,05$ ) у

больных СД типа 2 с нарушением ВСР, находящихся на терапии АЛК в дозе 800 мг в сутки [21].

Статистически значимого изменения индекса симпато-парасимпатического баланса и суточного профиля артериального давления в исследуемых группах нами выявлено не было.

Нарушение микроциркуляции является причиной гипоксии нервов, которая участвует в патогенезе диабетической нейропатии. Установлено, что у больных с ДКАН снижается насыщение крови кислородом и скорость кровотока в сосудах, кровоснабжающих нервы. Эти данные свидетельствуют о важности сосудистых факторов наряду с гипергликемией в патогенезе нейропатии [3, 4, 7–9, 33, 35]. Проспективные результаты нашего исследования микроциркуляции представлены в табл. 4 и табл. 5. Исходно группы были сопоставимы между собой (табл. 4).

При анализе базовой микроциркуляции у детей в исследуемых группах выраженного изменения показателя средней перфузии не выявлено, при этом наблюдалось статистически значимое увеличение коэффициента вариации, а в основной группе и увеличение среднеквадратичного отклонения амплитуды колебаний кровотока (табл. 5). Данные изменения могут быть связаны с улучшением гликемического контроля, сопровождающегося снижением variability гликемии в течение суток, что способствовало улучшению функционирования регуляторных систем микрососудистого русла. Это предположение доказывает достоверное увеличение показателя эффективной перфузии на фоне лечения липоевой кислотой в основной группе ( $p=0,034$ ).

У детей основной группы при оценке колебаний в активном тонус-формирующем диапазоне выявлено снижение эндотелиально-зависимого компонента сосудистого тонуса ( $p=0,0004$ ) в сочетании с повышением активности колебаний в эндотелиальном тонус-формирующем диапазоне ( $p=0,008$ ) и повышением нормированных амплитуд эндотелиального диапазона относительно средней перфузии ( $p=0,019$ ). В контрольной группе статистически значимой разницы амплитуд колебаний в эндотелиальном диапазоне нами получено не было, однако наблюдалась тенденция к их повышению после улучшения гликемического контроля ( $p=0,07$ ). В основной группе по окончании курса лечения наблюдалось снижение нейрогенного компонента сосудистого тонуса ( $p=0,03$ ), выявлена тенденция к повышению амплитуд колебаний в активном нейрогенном диапазоне ( $p=0,54$ ). В контрольной группе диагностировано повышение нейрогенного компонента сосудистого тонуса ( $p=0,048$ ), что свидетельствует о постепенном прогрессировании нейропатии на фоне стойкой компенсации углеводного обмена. Полученные результаты подтверждает исследование DCCT (The Diabetes Control and Complications Trial), в котором было доказано, что после достижения стойкой компенсации



углеводного обмена, обратное развитие диабетической нейропатии сомнительно [12].

При оценки амплитудного спектра в пассивном диапазоне на фоне терапии в основной группе наблюдалось снижение амплитуды колебаний в дыхательном диапазоне ( $p=0,04$ ).

Суммарный показатель внутрисосудистого тонуса на фоне проведенной терапии в основной группе достоверно снизился ( $p=0,003$ ). Данные изменения могут свидетельствовать о восстановлении компенсаторных механизмов за счет усиления влияния активных тонус-формирующих факторов и снижения внутрисосудистого тонуса. Данные тенденции указывают на улучшение микроциркуляции за счет снижения тонуса метартериол и прекапиллярных сфинктеров в микроциркуляторном русле и, как следствие, улучшении нутритивного кровотока.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, включение липоевой кислоты в комплексную терапию детей с СД типа 1 приводит к улучшению течения заболевания, способствует нормализации показателей углеводного и липидного обмена. Полученные результаты свидетельствуют о необходимости достижения и поддержания оптимального гликемического контроля с отсутствием высокой вариабельности гликемии особенно у детей с первыми признаками ДКАН, однако это не гарантирует полного регресса проявлений нейропатии.

Для диагностики начальных проявлений ДКАН

с помощью исследования функционального состояния микроциркуляторного русла и его резервных возможностей рационально применение современной неинвазивной методики ЛДФ, которая также может быть использована для контроля проводимой терапии. Применение препаратов липоевой кислоты в суточной дозе 600 мг в течение 3-х месяцев в комплексной терапии СД типа 1 у детей с ДКАН улучшает контроль гликемии, показателей липидов крови, а также приводит к усилению вазомоторных механизмов регуляции тканевого кровотока за счет увеличения эндотелиальной и нейрогенной активности, сопровождающейся снижением внутрисосудистого тонуса и увеличением эффективной перфузии в тканях. Наблюдаемую положительную динамику показателей кардиоваскулярных тестов по D. Ewing, временных (pNN50%, SDNN) и спектральных показателей (VLF) вариабельности ритма сердца на фоне терапии липоевой кислотой можно объяснить, в том числе, антиоксидантным и нейропротективным действием препарата. Проведенное исследование позволяет высказать предположение, что применение тиоктовой кислоты в дозе 600 мг в сутки в течение 3-х месяцев в комплексной терапии СД типа 1 у детей с доклинической стадией ДКАН приводит к регрессу поражения нервных волокон. Применение метода ЛДФ для ранней диагностики ДКАН и контроля эффективности терапии позволяет реализовать персонализированный подход для реализации превентивного лечения детей с СД типа 1.

### ФИНАНСОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Данное исследование не имело какой-либо финансовой поддержки от сторонних организаций.

### КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

### АВТОРСКИЙ ВКЛАД

Н.В. Малюжинская, И.Н. Шишиморов, О.В. Магницкая – работа над концепцией и дизайном исследования, анализ литературы, интерпретация и визуализация результатов, написание текста; О.В. Полякова, Г.В. Клиточенко, И.В. Петрова, С.А. Емельянова – методология исследования, интерпретация и визуализация результатов, написание текста; К.В. Степаненко, А.П. Скиба – проведение функциональных проб и других исследований, статистическая обработка результатов интерпретация результатов, написание текста.

### БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Екушева Е.В. Клинические маски диабетической нейропатии // Эффективн. фармакотерапия. – 2020. – Т. 16, № 17. – С. 34–39. DOI: 10.33978/2307-3586-2020-16-17-34-39.
2. Tönnies T., Stahl-Pehe A., Baechle C., Castillo K., Kuss O., Yossa R., Lena M. E. L., Reinhard W. H., Rosenbauer J. Risk of Microvascular Complications and Macrovascular Risk Factors in Early-Onset Type 1 Diabetes after at Least 10 Years Duration: An Analysis of Three Population-Based Cross-Sectional Surveys in Germany between 2009 and 2016 // International Journal of Endocrinology – 2018. – Vol. 2018. – Article ID: 7806980. DOI: 10.1155/2018/7806980.
3. Feldman E.L., Nave K.A., Jenson T.S., Bennett D.L. New horizons in diabetic neuropathy: mechanisms, bioenergetics, and pain // Neuron. – 2017. – Vol. 93, No. 6. – P. 1296–1313. DOI: 10.1016/j.neuron.2017.02.005.
4. Spallone V., Ziegler D., Freeman R., Bernardi L., Frontoni S., Pop-Busui R., Stevens M., Kempler P., Hilsted J., Tesfaye S., Low Ph., Valensi P. Cardiovascular autonomic neuropathy in diabetes: clinical impact, assessment, diagnosis, and management // Diabetes/metabolism research and reviews. – 2011. – Vol. 27, No.7. – P. 639–653. DOI: 10.1002/dmrr.1239.
5. Строков И.А., Зилов А.В., Альбекова Ж.С., Фокина А.А. Диабетическая автономная кардиоваскулярная невропатия // РМЖ. – 2011. – №30. – С. 1874–1877.
6. Солуянова Т.Н. Патогенетический подход к лечению автономной диабетической невропатии: место пре-

- паратов альфа-липоевой кислоты // Эндокринология: новости, мнения, обучение. – 2019. – Т. 8, № 1. – С. 36–43. DOI: 10.24411/2304-9529-2019-14005.
7. Нестерова М.В., Галкин В.В. Эффективность препаратов тиоктовой кислоты в лечении диабетической полиневропатии // Мед. совет. – 2015. – № 5. – С. 94–99. DOI: 10.21518/2079-701X-2015-5-94-99.
  8. Бакулин И.С., Захарова М.Н. Липоевая кислота в патогенетической терапии диабетической полиневропатии: обзор экспериментальных и клинических исследований // Неврн. болезни. – 2017. – №2. – С. 3–9.
  9. Солуянова Т.Н. Альфа-липоевая кислота в лечении диабетической полинейропатии с позиций доказательной медицины // Эндокринология: новости, мнения, обучение. – 2018. – Т. 7, №4. – С. 48–53. DOI: 10.24411/2304-9529-2018-14006.
  10. Agashe S, Petak S. Cardiac Autonomic Neuropathy in Diabetes Mellitus // Methodist DeBakey Cardiovasc J. – 2018. – Vol. 14, No.4. – P. 251–256. DOI: 10.14797/mdcj-14-4-251.
  11. Халимов Ю.Ш., Салухов В.В. Тиоктовая кислота: от клеточных механизмов регуляции к клинической практике // Эффективн. фармакотерапия. – 2012. – № 46. – С. 22–29.
  12. Diabetes Control and Complications Trial Research Group: Nathan D.M., Genuth S., Lachin J., Cleary P., Crofford O., Davis M., Rand L., Siebert C. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus // N. Engl. J. Med. – 1993. – Vol. 329, No.14. – P. 977–986. DOI: 10.1056/NEJM199309303291401.
  13. Akbari M., Ostadmohammadi V., Lankarani K.B., Tabrizi R., Kolahdooz F., Khatibi S.R., Asemi Z. The effects of alpha-lipoic acid supplementation on glucose control and lipid profiles among patients with metabolic diseases: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials // Metabolism. – 2018. – Vol. 87. – P. 56–69. DOI: 10.1016/j.metabol.2018.07.002.
  14. Ziegler D., Nowak H., Kempler P. et al. Treatment of symptomatic diabetic polyneuropathy with antioxidant  $\alpha$ -lipoic acid: a meta-analysis // Diabet. Med. – 2004. – Vol. 21. – P. 114–121. DOI: 10.1111/j.1464-5491.2004.01109.x.
  15. Molz P., Schroder N. Potential therapeutic effects of lipoic acid on memory deficits related to aging and neurodegeneration // Front Pharmacol. – 2017. – Vol. 8. – Art. No.849. DOI: 10.3389/fphar.2017.00849.
  16. Gianturco V., Bellomo A., D'Ottavio E., Formosa V., et al. Impact of therapy with alpha-lipoic acid (ALA) on the oxidative stress in the controlled NIDDM: a possible preventive way against the organ dysfunction? // Arch. Gerontol Geriatr. – 2009. – Vol. 49. – P. 129–133. DOI: 10.1016/j.archger.2009.09.022.
  17. Ansar H., Mazloom Z., Kazemi F., Hejazi N. Effect of alpha-lipoic acid on blood glucose, insulin resistance and glutathione peroxidase of type 2 diabetic patients // Saudi Med. J. – 2011. – Vol. 32. – P. 584–588.
  18. Zhang J., Zhou X., Wu W., Wang J., Xie H., Wu Z. Regeneration of glutathione by alpha-lipoic acid via Nrf2/ARE signaling pathway alleviates cadmium-induced HepG2 cell toxicity // Environ. Toxicol. Pharmacol. – 2017. – Vol. 51. – P. 30–37. DOI: 10.1016/j.etap.2017.02.022.
  19. Fratantonio D., Speciale A., Molonia M.S., Bashllari R., Palumbo M., Saija A., Cimino F., Monastra G., Virgili F. Alpha-lipoic acid, but not di-hydrolipoic acid, activates Nrf2 response in primary human umbilical-vein endothelial cells and protects against TNF $\alpha$  induced endothelium dysfunction // Arch. Biochem. Biophys. – 2018. – Vol. 655. – P. 18–25. DOI: 10.1016/j.abb.2018.08.003.
  20. Тутьельян В.А., Махова А.А., Погожева А.В., Ших Е.В., Елизарова Е.В., Хотимченко С.А. Липоевая кислота: физиологическая роль и перспективы клинического применения // Вопр. питания. – 2019. – Т. 88, № 4. – С. 6–11. DOI: 10.24411/0042-8833-2019-10035.
  21. Ziegler D., Schatz H., Conrad F., Gries F.A., Ulrich H., Reichel G. Effects of treatment with the antioxidant alpha-lipoic acid on cardiac autonomic neuropathy in NIDDM patients. A 4-month randomized controlled multicenter trial (DEKAN Study) // Diabetes Care. – 1997. – Vol. 20, No. 3. – P. 369–373. DOI: 10.2337/diacare.20.3.369.
  22. Vasheghani, M., Sarvghadi, F., Beyranvand, M.R. et al. The relationship between QT interval indices with cardiac autonomic neuropathy in diabetic patients: a case control study // Diabetol. Metab. Syndr. – 2020. – Vol. 12, No.1. – Art. No. 102. DOI: 10.1186/s13098-020-00609-0.
  23. Duque A., Mediano M.F., De Lorenzo A., Rodrigues L.F. Cardiovascular autonomic neuropathy in diabetes: Pathophysiology, clinical assessment and implications // World J. Diabetes. – 2021. – Vol. 12, No.6. – P. 855–867. DOI: 10.4239/wjd.v12.i6.855.
  24. Куликов Д.А., Глазков А.А., Ковалева Ю.А., Балашова Н.В., Куликов А.В. Перспективы использования лазерной доплеровской флоуметрии в оценке кожной микроциркуляции крови при сахарном диабете // Сахар. диабет. – 2017. – Т. 20, №4. – С. 279–285. DOI: 10.14341/DM8014.
  25. Малюжинская Н. В., Степаненко К. В., Волчанский Е. И. Оценка функционального состояния микроциркуляторного русла у детей с сахарным диабетом 1 типа // Мед. вестн. Юга России. – 2020. – Т. 11, №. 2. – С. 71–80. DOI: 10.21886/2219-8075-2020-11-2-71-80.
  26. Малюжинская Н.В., Кожевникова К.В., Полякова О.В., Жидких А.Н. Анализ амплитудно-частотного спектра колебаний кровотока у детей с сахарным диабетом 1 типа // Вестн. Волгоград. гос. мед. ун-та. – 2016 – Т. 59, №3. – С. 58–61.
  27. Степаненко К. В., Малюжинская Н.В., Федько Н.А., Кли-точенко Г.В., Волчанский Е.И., Джанибекова А.С., Поля-кова О.В., Петрова И.В. Нарушения липидного обмена и кардиоваскулярная патология у детей с сахарным диабетом 1 типа // Мед. вестн. Сев. Кавказа. – 2020. – Т. 15, № 4. – С. 488–491. DOI: 10.14300/mnnc.2020.15114.
  28. Храмылин В.Н., Андреева В.А. Эффективность  $\alpha$ -липоевой кислоты при диабетической полинейропатии // Consilium Medicum. – 2015. – Т. 17, № 9. – С. 144–148.
  29. Jacob S., Rett K., Henriksen E.J., Haring H.U. Thioctic acid – effects on insulin sensitivity and glucose-metabolism // Biofactors. – 1999. – Vol. 10. – P. 169–74. DOI: 10.1002/biof.5520100212.
  30. Porasuphatana S. Suddee S., Nartnampong A. et al. Glycemic and oxidative status of patients with type 2 diabetes mellitus following oral administration of alpha lipoic acid: a randomized double-blinded placebo-controlled study // Asia Pac. J. Clin. Nutr. – 2012. – Vol. 21, No. 1. – P. 12–21.
  31. Ziegler D., Low P.A., Freeman R., Tritschler H., Vinik A.I. Predictors of improvement and progression of diabetic

- polyneuropathy following treatment with alpha-lipoic acid for 4 years in the NATHAN 1 trial // *J. Diabetes Complications*. – 2016. – Vol. 30, No. 2. – P. 350–356. DOI: 10.1016/j.jdiacomp.2015.10.018.
32. Wollin S.D., Wang Y., Kubow S., Jones P.J. Effects of a medium chain triglyceride oil mixture and alpha-lipoic acid diet on body composition, antioxidant status, and plasma lipid levels in the Golden Syrian hamster // *J. Nutr. Biochem.* – 2004. – Vol. 15, No.7. – P. 402–410. DOI: 10.1016/j.jnutbio.2003.12.001.
33. Zhang Y., Han P., Wu N., He B., Lu Y., Li S., Liu Y., Zhao S., Liu L., Li Y. Amelioration of lipid abnormalities by  $\alpha$ -lipoic acid through antioxidative and anti-inflammatory effects // *Obesity (Silver Spring)*. – 2011. – Vol. 19, No.8. – P. 1647–1653. DOI: 10.1038/oby.2011.121.
34. 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 // *Вестн. Волгоград. гос. мед. ун-та*. – 2016. – Т. 58, №2. – С. 132–135.
35. Nyiraty S., Pesei F., Orosz A., Coluzzi S., Eszter Vági O., Lengyel C., Ábrahám G., Frontoni S., Kempler P., Várkonyi T. Cardiovascular Autonomic Neuropathy and Glucose Variability in Patients With Type 1 Diabetes: Is There an Association? – *Frontiers in endocrinology*. – 2018. – Vol. 9. – Art. No.174. DOI: 10.3389/fendo.2018.00174.

## АВТОРЫ

**Малюжинская Наталья Владимировна** – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой детских болезней педиатрического факультета, ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России. ORCID ID: 0000-0003-4624-8813. E-mail: maluzginskaia@yandex.ru

**Шишиморов Иван Николаевич** – доктор медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой педиатрии и неонатологии Института НМФО, ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России. ORCID ID: 0000-0001-6098-7028. E-mail: drshishimorov@gmail.com

**Магницкая Ольга Валерьевна** – доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры педиатрии и неонатологии Института НМФО, ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России. ORCID ID: 0000-0001-6670-9029. E-mail: magol73@yandex.ru

**Степаненко Ксения Викторовна** – ассистент кафедры детских болезней педиатрического факультета, ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России. ORCID ID 0000-0001-8167-0003. E-mail: kozhevnikova.kv@yandex.ru

**Полякова Ольга Владимировна** – кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры детских

болезней педиатрического факультета, ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России. ORCID ID: 0000-0001-6006-8136. E-mail: olvlpolyakova@gmail.com

**Клиточенко Григорий Владимирович** – доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры детских болезней педиатрического факультета, ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России. ORCID ID: 0000-0001-9341-2298. E-mail: klitoch@mail.ru

**Петрова Ирина Владимировна** – кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры детских болезней педиатрического факультета, ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России. ORCID ID: 0000-0003-0091-4980. E-mail: irina-petrova\_09@mail.ru

**Емельянова Светлана Анатольевна** – кандидат медицинских наук, доцент, ГБУЗ «Волгоградская областная детская клиническая больница». ORCID ID: 0000-0001-5049-4078. E-mail: vodkb@volganet.ru

**Скиба Анна Петровна** – аспирант кафедры детских болезней педиатрического факультета, ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России. ORCID ID: 0000-0002-4901-3043. E-mail: anna-patashova@rambler.ru