

ДИАБЕТИЧЕСКАЯ НЕЙРОПАТИЯ У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ

Петрова Наталья Александровна

студент, Ярославский государственный медицинский университет, РФ, г. Ярославль

Ларина Екатерина Алексеевна

студент, Ярославский государственный медицинский университет, РФ, г. Ярославль

Макина Ольга Викторовна

канд. мед. наук, доцент, Ярославский государственный медицинский университет, РФ, г. Ярославль

Туз Валентина Валентиновна

заведующая эндокринологическим отделением Областной детской клинической больницы г. Ярославля, главный детский эндокринолог, РФ, г. Ярославль

Батяева Марина Михайловна

врач невролог неврологического отделения Областной детской клинической больницы г. Ярославля, РФ, г. Ярославль

Введение. Сахарный диабет (СД) является одной из наиболее важных и сложных проблем современной медицины, что обусловлено его широким распространением, клиническим полиморфизмом и тяжестью осложнений. По данным ФГБУ «Национального медицинского исследовательского центра эндокринологии» Минздрава России общая численность пациентов с СД в Российской Федерации на 01.01.2019 года составила 4 584 575 человек (3,12% населения РФ), в том числе СД 1 типа — 256,2 тыс., СД 2 типа — 4,24 млн., другие типы СД — 89,9 тыс. чел. Заболеваемость среди детей СД 1 типа составила 26 373 человек, СД 2 типа — 913 человек, подростки с СД 1 типа — 9972 человека, с СД 2 типа — 299 человек. С 2000 года численность пациентов с СД в РФ выросла в 2,2 раза [12].

В настоящее время сохраняется тенденция к росту сахарного диабета 1 типа (СД1) у детей как на территории России, так и за рубежом. Общий годовой прирост заболеваемости СД1 среди детей и подростков, согласно данным Международной диабетической федерации, составляет 3% [13]. Вместе с тем во всех странах европейского континента отмечается увеличение доли детей, с впервые выявленным СД1 в более юном возрасте: до 80% - от 6 месяцев до 9 лет, 25-30% - до 4-летнего возраста [8].

На протяжении многих лет Ярославская область лидировала по распространённости СД1 среди детей и подростков по Центральному Федеральному Округу, за последний год занимает 5 место (223,8 на 100000 детского населения). Заболеваемость СД1 в Ярославской области составляет 24,6 на 100 000 детского населения, распространённость – 196,8 на 100 000 детского населения. Более половины детей с впервые выявленным СД1 дошкольного возраста. За последние 7 лет заболеваемость среди малышей сохраняется на высоком уровне, пики участились, количество заболевших увеличивается.

Одной из сложных проблем современной диабетологии являются осложнения сахарного диабета 1 типа в детском и подростковом возрасте [Э.П. Касаткина, 1996; Т.Л. Кураева и др.,

2000; И.И. Дедов и др., 2002]. Ранняя диагностика и своевременное лечение выявляемых диабетических осложнений, высокая пластичность функциональных систем детского организма позволяют добиться замедления прогрессирования, а в ряде случаев и обратного развития [Э.П. Касаткина и др., 2000; Д.А. Иванов, 2002; В.И. Марушков и др., 2005] [14].

Старт данных осложнений нередко происходит уже в детском и подростковом возрасте.

Диабетическая полинейропатия (ДПН) — наиболее раннее и частое осложнение сахарного диабета 1 типа, которое оказывает существенное влияние на трудоспособность и социальную активность больных [4]. ДПН развивается на фоне хронической гипергликемии и ассоциирована с патологическими метаболическими изменениями (активация полиолового пути, накопление конечных продуктов гликирования, оксидативный стресс, дислипидемия).

Данные литературы о распространенности ДПН у детей и подростков с СД1 противоречивы из-за отсутствия единого подхода к диагностике и варьируют от 10 до 72% в зависимости от используемых методов обследования [2].

Цель исследования: изучение частоты встречаемости, структуры и факторов риска ДПН у детей и подростков Ярославской области.

Материалы и методы: на базе эндокринологического отделения Областной детской клинической больницы г. Ярославля обследовано 44 ребёнка с СД1 (14 девочек и 30 мальчиков) в возрасте 5-17 лет. Критериями включения в исследование служили стаж диабета более 1 года, отсутствие сопутствующих заболеваний опорно-двигательного аппарата и периферической нервной системы. Выраженность метаболических нарушений у пациентов определялись по показателям гликированного гемоглобина, липидного спектра и гликемического контроля.

Диагностика диабетической периферической полинейропатии проводилась с помощью шкал для скрининга и оценки выраженности симптомов диабетической нейропатии: Мичиганского опросника для скрининга нейропатии (The Michigan Neuropathy Screening Instrument, MNSI), Шкалы неврологических симптомов (Neurological Symptoms Score, NSS). Вибрационная чувствительность измерялась неградуированным U-образным камертоном 128 Гц (Kawe, Германия), тактильная — кусочком ваты, температурная — устройством Tip—Therm, болевая — покалыванием одноразовой зубочисткой с острым концом на тыльной поверхности стоп и в области концевой фаланги I пальца стопы, оценка суставно-мышечного чувства — методом счета пальцев на ногах и пассивных движений в дистальных суставах пальцев ног. По стимуляционной электронейромиография (ЭНМГ) оценивались сенсорное проведение икроножного нерва (n. suralis sinister) на основании параметров потенциала действия и скорости распространения возбуждения. Функциональное состояние двигательного нерва оценивали при исследовании амплитуды М-ответа, скорости распространения возбуждения и резидуальной латентности на малоберцовом нерве (n. peroneus sinister).

Проведена оценка факторов риска ДПН у обследуемых детей. Статистическая обработка результатов оценивалась методом статистической проверки гипотез о равенстве средних значений двух выборок с помощью коэффициента Стьюдента. Результаты представлены в виде средних значений признака с интервалом совокупности.

Кроме оценки дистальной диабетической нейропатии у детей проведено обследование функционирования автономной нервной системы, даны критерии диагностики и обозначены трудности в постановке диагноза автономной полинейропатии.

Результаты и обсуждение: среди обследованных 44 детей и подростков с СД1 длительность заболевания до 5 лет было у 25 пациентов, 5-10 лет — у 15 пациентов, больше 10 лет — у 4 пациентов.

У 20 (45,5%) детей и подростков имела наследственная предрасположенность по СД. Из них по СД1 наследственность отмечена у 3 (6,8%) пациентов: у 2 (4,5%) детей по линии матери, 1 (2,3%) — по линии отца. Наследственная предрасположенность по СД2 отмечена у 15 (34%) пациентов: у 6 (13,6%) пациентов — по линии матери, 8 (18,2%) — по линии отца, у 1 (2,3%)

пациента — по обеим линиям.

Проведена оценка физического развития пациентов по индексу массы тела по программе ВОЗ. Среди мальчиков нормальное физическое развитие у 26 детей, пониженное питание у 1 пациента, повышенное питание у 3 мальчиков (у 1 – ожирение 1 ст.). Все девочки имеют нормальное физическое развитие. Всего нормальное физическое развитие у 40 (91%) пациентов.

Из 44 обследованных пациентов 17 (38,6%) предъявляли жалобы, характерные для диабетической полинейропатии: на утомляемость в ногах — 10 (22,8%) пациентов, судороги в стопах и икрах — 7 (15,9%) человек, периодические боли в ногах — 8 (18,2%) пациентов, жжение — у 2 (4,5%) пациентов, онемение у 8 (18,2%), покалывание у 3 (6,8%) пациентов.

При неврологическом осмотре у 14 (31,8%) детей отмечено снижение вибрационной чувствительности, у 9 (20,5 %) – тактильной. Снижения температурной и болевой чувствительности, нарушения суставно-мышечного чувства выявлено не было. Рефлексы на нижних конечностях были оценены у 25 пациентов, из них снижение коленного рефлекса отмечено у 1 (4%) пациента, ахиллового у 4 (16%).

Вибрационная чувствительность оценивалась как нормальная при ощущении пациентом вибрации на тыльной стороне большого пальца стопы у его основания и на медиальной лодыжке в пределах 10-12 секунд [3]. Уменьшение времени ощущения вибрации трактовалось как снижение вибрационной чувствительности. Из 14 пациентов со сниженной вибрационной чувствительностью у 12 человек время составило 9 секунд, у 2 человек - 8 секунд.

Тактильная чувствительность оценивалась как нормальная при ощущении пациентом минимум 8 из 10 касаний кусочком ваты, 7 и меньше — как сниженная, согласно методике MNSI (Мичиганского опросника для скрининга нейропатии). Следует отметить, что данная методика является приблизительной, и более тонко выявить нарушения тактильной чувствительности можно с помощью 10-граммового монофиламента. Из 9 пациентов со сниженной тактильной чувствительностью 8 пациентов ощущали 7 касаний, 1 пациент — 6 касаний.

Мышечная сила рук и ног у 43 (97,7%) пациентов была оценена в 5 баллов, симметрично справа и слева, у 1 (2,3%) пациента сила ног оценена в 4 балла, симметрично справа и слева.

ЭНМГ было проведено 31 пациенту. У 3 (9,7%) пациентов выявлены нарушения проведения: у 1 пациента регистрировалась легко выраженная демиелинизирующая нейропатия правого и левого малоберцового нерва, у 2 пациентов легко выраженная смешанная, преимущественно демиелинизирующая полинейропатия нижних конечностей.

По шкале бальной оценки Neuropathy Symptom Score (NSS) получены следующие результаты. Среди 14 обследованных девочек у 7 (50%) отмечались характерные жалобы на жжение, онемение, покалывание, боли, утомляемость, судороги. Из них 3-4 балла — незначительно выражены симптомы ДПН у 5 девочек; 5-6 баллов — умеренно выражены симптомы ДПН у 2 девочек. Из 30 мальчиков жалобы предъявляли 6 (20%) человек. Из них 3-4 балла — незначительно выражены симптомы ДПН у 4 мальчиков; 5-6 баллов — умеренно выражены симптомы ДПН у 2 мальчиков). Таким образом, ДПН по шкале NSS встречается чаще у девочек (50%>20%), различий между степенью ДПН в зависимости от пола выявлено не было.

По мичиганскому опроснику: сумма больше 2 баллов позволяет заподозрить наличие диабетической нейропатии. Специфичность метода составляет 95%, чувствительность 80% (E.L.Feldman, M.B.Brown, 1994). Среди обследуемых ДНП выявлена у 7 девочек (50%) и 23 мальчиков (77%). Таким образом, вероятность развития ДПН составляет у 30 (68%) обследуемых пациентов, чаще встречается у мальчиков.

Критерии диагностики и само определение диабетической нейропатии многократно определялись и пересматривались. Согласно классификации, диагноз периферической диабетической полинейропатии выставляется при наличии нарушений проводимости по результатам ЭНМГ и/или признаков нейропатии [11]. Клинические признаки были оценены

нами по совокупности жалоб, их длительности, прогрессирования симптоматики с течением заболевания, а также исходя из снижения чувствительности и рефлексов нижних конечностей. Таким образом, диагноз ДПН был выставлен 18 (41%) пациентам из 44 обследованных.

К факторам риска развития ДПН относятся возраст пациента, длительность СД, показатели гликированного гемоглобина, а также лабильность углеводного обмена [2]. Нами использованы данные 15 пациентов с установленным диагнозом ДПН и 11 пациентов без данного диагноза. Корреляционный анализ показал связь наличия ДПН с длительностью диабета ($p < 0,0005$), уровнем гликированного гемоглобина ($p < 0,05$), а также в меньшей степени с показателем общего холестерина ($p < 0,1$), показателем ЛПНП ($p < 0,1$). Взаимосвязи с возрастом пациентов, показателями триглицеридов и ЛПВП в нашей выборке оказались статистически незначимыми. В таблицы представлены средние значения признака и интервалом совокупности (табл.1):

Таблица 1.

Факторы риска ДПН у детей и подростков

Признак	Пациенты с ДПН (n=15)	Пациенты без ДПН (n=11)	
Возраст, годы	13,8 [7; 17]	12 [5;17]	p
Длительность СД1, годы	7,7 [4; 14]	2,1 [1; 3]	p<
Гликированный гемоглобин, %	9,9 [7;14,4]	7,9 [7; 17]	p
Общий холестерин, ммоль/л	4,8 [3,9; 7,81]	3,88 [3,52; 5,56]	p
Триглицериды, ммоль/л	1,9 [0,99; 5,78]	2,28 [0,86; 6,5]	p
ЛПВП, ммоль/л	1,4 [0,9; 1,94]	1,14 [0,93; 1,43]	p
ЛПНП, ммоль/л	3,6 [2,54; 4,2]	2,5 [1,62; 3,93]	p

Уровни значимости для небольших выборок ($n < 100$): $p < 0,0005$ — высокая значимость (различия обнаружены на высоком уровне статистической значимости); $p < 0,05$ — значимость (обнаружены статистически достоверные различия); $p < 0,1$ — неопределенность (различия обнаружены на уровне статистической тенденции)

Следовательно, при анализе факторов риска развития ДПН выявлено, что данное осложнение статистически значимо чаще диагностировано у пациентов с длительностью диабета более 4 лет, декомпенсированными показателями гликированного гемоглобина и липидограммы.

В детской диабетологии помимо периферической полинейропатии наиболее изученной и распространенной формой неврологических осложнений является кардиальная автономная нейропатия [2]. Диагностика данной формы проводилась по результатам сбора жалоб пациентов: на приступы сердцебиения без особого напряжения – 4 (9,1%) пациента, на головокружение – 9 (20,5%) пациентов, на головокружение при резкой смене положения тела – 7 (15,9%) пациентов. Нарушение проводимости по данным ЭКГ зарегистрировано у 2 (5,1%) пациентов из 39 проанализированных электрокардиограмм.

Необходимо отметить важную проблему в диагностике кардиоваскулярной автономной диабетической нейропатии. Вероятность её возникновения и течение во многом зависит от состояния вегетативной нервной системы (ВНС) ребенка до манифестации СД. Целесообразно различать два вида нарушений ВНС при СД: функциональное (синдром вегетативной дисфункции) и более глубокое органическое повреждение ВНС (диабетическая автономная нейропатия). Функциональные нарушения имеют обратимый характер при условии своевременной коррекции, но при различных неблагоприятных условиях они могут приводить к развитию органической патологии. У ребенка с синдромом вегетативной дисфункции (СВД) при наличии СД вероятность развития диабетической кардиальной автономной нейропатии будет выше, чем у пациента без СВД, в связи с чем необходима ранняя своевременная диагностика и лечение СВД [10]. В нашей работе анамнестически выявить предшествующее

манифестации диабета состояние ВНС у обследуемых детей явилось затруднительным. Предъявляемые на момент обследования жалобы во многом неспецифичны, могут указывать как на синдром ВСД, так и на признаки автономной нейропатии. Тем не менее, выявление данных жалоб пациента является первоочередным методом исследования для определения дальнейшей диагностической тактики.

Для оценки нарушений функционирования автономной регуляции сердца 40 детям была проведена активная ортостатическая проба. У 39 обследуемых артериальное давление (АД) в пределах возрастной нормы, у 1 пациента зарегистрированы показатели артериальной гипертонии.

Ортостатическая проба является простым тестом, который следует выполнять всем пациентам с СД. Проба проводится следующим образом. Пациент спокойно лежит в кровати в течение минимум 1 минуты, ему производится измерение АД. Далее пациент встает, и ему также производится измерение АД через 30 секунд. В норме, при перемещении тела из горизонтального положения в вертикальное под действием гравитации происходит перераспределение объема крови от грудной клетки к растяжимому венозному руслу ниже диафрагмы (депонирование крови). Это количество составляет от ½ до 1 литра, и большая часть всех изменений происходит в первые 10 секунд. Следствием депонирования крови являются уменьшение венозного возврата к сердцу и снижение ударного объема. Перечисленные гемодинамические изменения провоцируют компенсаторный рефлекторный ответ. Снижение АД приводит к снижению афферентной импульсации от барорецепторов (дуги аорты, каротидных синусов, кардиопульмональных), следствием чего является снижение базального тонуса блуждающего нерва и повышение симпатического тонуса. Данный рефлекс обуславливает компенсаторную констрикцию резистивных и емкостных сосудов в висцеральном, кожно-мышечном и почечном сосудистых руслах, повышение частоты сердечных сокращений и ударного объема сердца, что предотвращает падение АД. Системная вазоконстрикция является ключевым фактором в поддержании АД в вертикальном положении, более значимым, чем увеличение ЧСС. Быстрая краткосрочная адаптация к ортостатическому стрессу осуществляется исключительно по волокнам АНС. Нормальный адаптивный ответ на переход в вертикальное положение продолжается приблизительно 60 секунд [5].

Результаты ортостатической пробы трактуются как диагностические при снижении систолического артериального давления более 20 мм рт. ст., диастолического – более 10 мм рт. ст. в течение 3 минут после перехода в вертикальное положение [1].

В нашем исследовании ответ на ортостаз у всех обследуемых был адекватным, то есть не подтверждает диагноза кардиоваскулярной диабетической нейропатии. Однако, у 11 (27,5%) (3 девочки, 8 мальчиков) пациентов зарегистрировано снижение САД в ортостазе на 5-10 мм.рт.ст. По нашему мнению, данных пациентов необходимо отнести к группе риска по автономной кардиоваскулярной нейропатии, с возможностью проведения более глубокого обследования.

Несомненно, результатов ортостатической пробы и оценки жалоб пациентов недостаточно для постановки диагноза кардиальной автономной нейропатии. Однако, с получением этих данных появляется возможность сформировать обследованных пациентов в группу риска с необходимостью дополнительного их обследования. Так, авторами Алимовой И.Л. и Лабузовой Ю.В в своих работах предложено проведение таким пациентам пробы с глубоким дыханием, Вальсальвы, суточного мониторирования ЭКГ и АД, проведения кардиоинтервалографии.

Следует признать, что поражение ВНС при СД носит системный характер и не ограничивается изолированным повреждением вегетативных проводников, регулирующих сердечный ритм. Известно, что гастроинтестинальные симптомы встречаются у больных СД чаще, чем в общей популяции [1]. Сложность гастроинтестинальных функций определяется многоуровневой формой организации системы пищеварения, поэтому проявления автономной нейропатии могут иметь множество клинических форм. К ним относятся: нарушения эвакуации пищи из желудка в тонкую кишку (диабетический гастропарез), нарушения глотания, гастроэзофагеальный рефлюкс, двигательные нарушения желчевыводящих путей, абдоминальный болевой синдром, запоры, ночная диарея, анальное недержание.

Среди обследованных характерные жалобы на боли в животе предъявляли 8 (18,2%) пациентов, на ощущение переполнения желудка — 12 (27,3%) пациентов, на тяжесть и боль в правом подреберье — 3 (6,8 %) пациента. 5 человек предъявляли жалобы на тошноту, но связывали её преимущественно с гипогликемией (4 человека), гипергликемией (1 человек). Подобные жалобы, несомненно, неспецифичны, но данный факт ставит вопрос о включении таких пациентов в группу риска по гастроинтестинальной нейропатии. Кроме того, у всех опрошенных было оценено УЗИ органов брюшной полости. У 16 пациентов отмечен перегиб желчного пузыря, у 3 — хлопья/взвесь в желчном пузыре, у 2 — диффузные изменения в поджелудочной железе, у 2 — увеличение печени, у 1 — очаговый гепатоз, гиперэхогенное включение (гемангиома?).

Как уже отмечалось, к трудностям постановки диагноза автономной нейропатии относится факт недостаточности сведений о состоянии ВНС пациентов до манифестации СД. Тем не менее, сбор жалоб на предмет гастроинтестинальной формы диабетической нейропатии необходим с целью разработки дальнейшей тактики диагностики данных пациентов.

К методам исследования пищеварительной системы, косвенно подтверждающим наличие у больных СД моторно-эвакуаторных нарушений вследствие диабетической автономной нейропатии, относятся эндоскопический метод, ультразвуковая диагностика, рентгеноконтрастные методы исследования, электрогастроэнтерография и др., которые, однако, не обладают достаточной чувствительностью и специфичностью. До сих пор «золотым стандартом» определения скорости опорожнения желудка остается скинтиграфия с пищей, в которую введен изотоп технеция-99 [1].

Более редкой в детском возрасте является мочеполая форма диабетической нейропатии. Нарушение иннервации мочевого пузыря, как правило, проявляется лишь на поздних стадиях заболевания при плохо контролируемом диабете [9], то есть являясь патологией взрослого населения. Для данной формы характерны нарушения мочеиспускания — затруднение опорожнения мочевого пузыря с увеличением длительности мочеиспускания, ослабление силы мочевого струи, повышение остаточного объема, изменение частоты мочеиспусканий, императивные позывы на мочеиспускание. Такая симптоматика встречается, разумеется, и в детском возрасте, но для её проявления необходимо наличие аномалий развития мочеполой системы или неврологических заболеваний. Неврологические нарушения, такие как детский церебральный паралич, могут не вызывать сомнений при диагностике, но также органическая патология может быть не установлена. В данном случае стоит говорить о таком состоянии как нейрогенный мочевой пузырь. Это собирательное понятие, объединяющее большую группу нарушений его резервуарной и эвакуаторной функции, которые развиваются вследствие поражения нервной системы на различных уровнях, изменений со стороны уроэпителия или поражения гладкомышечной структуры мочевого пузыря [6]. ВСД, как диагноз-исключение, также может явиться причиной различных нарушений мочеиспускания. К проявлениям ВСД по ваготоническому типу относят частое, необильное мочеиспускание, энурез, по симпатикотоническому типу — редкое, обильное мочеиспускание.

Подобные состояния, имевшиеся у ребенка до манифестации СД, так и во время заболевания, с большей вероятностью способны усугубить его течение и стать непосредственной причиной развития мочеполой формы диабетической нейропатии. Признаком данного осложнения будет являться усугубление вышеперечисленных симптомов, а более поздними нарушениями — нарушение эрекции и ретроградная эякуляция. По этой причине необходима своевременная диагностика и лечение предшествующих состояний. Для диагностики необходимо собрать анамнез, выяснить в каком возрасте произошло становление функции контроля над мочеиспусканием, имели ли место инфекции мочеполой системы, оценить результаты анализов мочи, биохимических показателей функционирования почек, УЗИ почек, выполняемые всем детям в порядке диспансеризации. Диагностически значимым исследованием является урофлоуметрия — исследование, которое позволяет оценить скорость потока выделенной через уретру струи мочи как объём за единицу времени в миллилитрах в секунду. Это стандартный неинвазивный метод оценки функции опорожнения мочевого пузыря, ценный для диагностики широкого круга урологических состояний [7]. С помощью урофлоуметрии возможно своевременно определить начальную стадию нарушений мочеиспускания при СД и предотвратить их дальнейшее развитие. В нашей работе также проведена оценка жалоб пациентов на предмет мочеполой формы диабетической

нейропатии. Из 35 опрошенных детей и подростков, в отдельных случаях родителей, не было предъявлено жалоб на энурез, неполное опорожнение мочевого пузыря, отсутствие ощущения наполнения мочевого пузыря и позывов на мочеиспускание. У опрошенных также было оценено УЗИ почек — без патологии, показатели мочевины, креатинина, микроальбуминурии, суточного белка — в пределах нормы.

По нашему мнению, необходимость своевременной диагностики автономной диабетической полинейропатии объясняется тем, что данное состояние является осложнением, прогностически ухудшая течение СД и осложняя эффективное ведение пациента с точки зрения достижения целевых значений гликемии.

Заключение:

1. В Ярославской области среди пациентов с СД1 в возрасте от 5 до 17 лет частота встречаемости ДПН составила 41% с преобладанием начальных клинических форм.
2. Достоверными факторами риска развития ДПН является длительность заболевания 4 года и более, декомпенсированные показатели гликированного гемоглобина.
3. Среди нарушений чувствительной неврологической сферы первой снижается вибрационная чувствительность — у 31,8%.
4. Диагностика автономной диабетической нейропатии представляет определенные трудности. Необходимы анамнестические данные о состоянии ВНС у детей до манифестации СД и на момент обследования. Пациентов с неспецифическими жалобами, характерными как для СВД, так и для диабетической автономной нейропатии, такие как головокружение в покое и при резкой перемене положения тела, сердцебиение без особого напряжения, боли в животе, ощущение переполнения желудка, тяжесть и боль в правом подреберье необходимо определить в группы риска по формированию диабетической автономной нейропатии.

Список литературы:

1. Алимова И.Л. Диабетическая нейропатия у детей и подростков: нерешенные проблемы и новые возможности//Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2016, 3: 117-118.
2. Алимова И.Л., Лабузова Ю.В. Диабетическая полинейропатия у детей и подростков//Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2009, 6: 64, 66.
3. Афферентные системы: анализатор общей чувствительности / учебное пособие / Спирин Н.Н., Касаткин Д.С., Шипова Е.Г., Буланова В.А., Киселёва Е.В. - Ярославль, 2017: 19.
4. Дедов И.И., Кураева Т.Л., Петеркова В.А. Сахарный диабет у детей и подростков / руководство для врачей. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007, 160 с.
5. Головина Г.А., Дупляков Д.В. Ортостатическая гипотензия. Взгляд кардиолога//Артериальная гипертензия. 2014, 2, 20.
6. Зоркин С.Н., Гусарова Т.Н., Борисова С.А. Нейрогенный мочевой пузырь у детей//Лечащий врач. 2009, 1.
7. Касян Г.Р., Ходырева Л.А., Гвоздев М.Ю., Тупикина Н.В., Дударева А.А. Уродинамические исследования в клинической практике / Методические рекомендации №1, М., 2016, с.15.
8. Кияев А.В., Кондрашова О.Е., Черных Л.Г., Полляк О.Ю., Юсупова А.Р., Словак М.А., Зайкова И.О. Оценка эффективности и безопасности инсулина деглудек у детей и подростков с сахарным диабетом 1 типа в условиях реальной клинической практики//Фарматека. 2018; 4: 46-52. [1]

9. Левин О.С. Диабетическая полиневропатия: современные подходы к диагностике и патогенетической терапии//Клиницист, 2013, 2: 58.
10. Манукян В.Ю. Вегетативные нарушения у детей с сахарным диабетом 1 типа: оптимизация лечения и профилактики, 2010.
11. Храмин В.Н. Диабетическая полинейропатия. Обзор современных рекомендаций//Российский медицинский журнал 2012, 12, 32:1580.
12. Шестакова М.В., Викулова О.К., Железнякова А.В., Исаков М.А., Дедов И.И. Эпидемиология сахарного диабета в Российской Федерации: что изменилось за последнее десятилетие?//Терапевтический архив. 2019, 10: 4, 6.
13. IDF diabetes atlas - 8th edition, <http://www.diabetesatlas.org/>
14. <http://medical-diss.com/medicina/oslozhneniya-saharnogo-diabeta-1-tipa-u-detey-i-podrostkov-regionalnyy-monitoring-optimizatsiya-meditinskoy-pomoschi#ixzz6E36eO4HK>