

# Диагностика диабетической автономной кардиальной нейропатии у больных сахарным диабетом 1 типа

Ф.В. Валеева<sup>1</sup>, М.Р. Шайдуллина<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ГОУ ВПО Казанский государственный медицинский университет, Казань  
(ректор — академик РАМН, профессор Н.Х. Амиров)

<sup>2</sup>ГМУ Детская республиканская клиническая больница, Казань  
(главный врач — к.м.н. Е.В. Карпухин)

*Автономная кардиальная нейропатия — осложнение сахарного диабета с характерной ранней и диссеминированной нейрональной дегенерацией малых нервных волокон как симпатического, так и парасимпатического отделов. Авторы представляют данные о распространенности, патогенезе, факторах риска, клинических проявлениях, ранней диагностике патологии.*

**Ключевые слова:** сахарный диабет 1 типа, диабетическая автономная кардиальная нейропатия, вариабельность сердечного ритма, кардиоваскулярные функциональные тесты

## Diagnosis of diabetic autonomous cardioneuropathy in patients with type 1 diabetes mellitus

F.V. Valeeva<sup>1</sup>, M.R. Shaidullina<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Kazan State Medical University, Kazan

<sup>2</sup>Republic Children's Clinical Hospital, Kazan

*Autonomous cardiac neuropathy is a diabetic complication characterized by early disseminated sympathetic and parasympathetic small-fiber neuronal degeneration. Prevalence, pathogenesis, risk factors, clinical manifestations, and early diagnosis of pathology are discussed.*

**Key words:** type 1 diabetes mellitus, diabetic autonomous cardioneuropathy, heart rhythm variability, cardiovascular functional tests

В доинсулиновую эру больные сахарным диабетом (СД) погибали чаще от диабетической комы; в настоящее время основной причиной смерти при диабете являются заболевания сердечно-сосудистой системы. По данным Staffieri D. (1952 г.), до 1925 года от диабетической комы умирало 63,8% пациентов, от сердечно-сосудистых заболеваний — 17,5% [1]. С появлением инсулина летальность от диабетической комы снизилась до 3%, а от сердечно-сосудистых заболеваний — возросла до 67,7% [2].

Поражение сердечно-сосудистой системы при СД ассоциируется, прежде всего, с артериальной гипертензией, ишемической болезнью сердца и хронической сердечной недостаточностью [3]. До настоящего времени в клинической практике редко занимают активным поиском симптомов диабетической вегетативной кардиальной нейропатии.

С момента появления первых клинических признаков нарушения автономной иннервации сердца у пациентов с СД ожидаемая смертность в течение 5–6 лет может достигать 56% [4]. Ее причинами чаще всего являются внезапная остановка сердца, нарушения ритма и апноэ во сне [5, 6, 7]. Кроме этого, пациенты с диабетической кардиальной нейропатией имеют высокий риск развития осложнений во время анестезии, инфаркта миокарда и респираторных инфекций [4, 6]. Тоугу с соавт. (1996) доказано, что автономная дисрегуляция сердечного ритма при диабете повышает риск ишемических инсультов [9].

Для пациентов с сахарным диабетом 1 типа (СД1) автономная кардиальная нейропатия имеет особое значение, так как манифестация этого осложнения приходится на наиболее активный и трудоспособный возраст (25–40 лет), значительно ограничивая их жизненную активность [10].

Актуальность своевременного выявления признаков нарушения автономной регуляции подчеркивает тот факт, что улучшение метаболического контроля позволяет замедлить прогрессирование заболевания и даже привести к регрессу его симптомов [11].

До настоящего времени отсутствует единодушие в определении роли автономной кардиопатии в поражении сердца

при СД, ее причинно-следственных связей с другими составляющими этого патологического процесса.

Термин диабетическая кардиомиопатия был предложен в 1972 году Rubler S. с соавт. на основании проведенных патолого-анатомических вскрытий больных с СД, осложненным нефропатией и застойной сердечной недостаточностью без артериальной гипертензии и выраженного атеросклероза коронарных артерий [12]. В отечественной литературе до последнего времени изменения со стороны сердца у пациентов с нарушением углеводного обмена именовали диабетической дистрофией миокарда, что было предложено еще в 1935 году Лангом Г.Ф. [13].

Точного определения этого состояния не найдено. Многие авторы под диабетической кардиомиопатией подразумевают специфические изменения в сердечной мышце, приводящие к развитию диастолической дисфункции, вкладывая в это понятие весь комплекс кардиальных нарушений при СД (микроангиопатия, автономная нейропатия, интерстициальный кардиосклероз и метаболические сдвиги в кардиомиоците) [14, 15]. Существует мнение о необходимости разграничения понятий кардиомиопатии и кардиальной нейропатии, основанное на анализе соотношения структурных и нейровегетативных нарушений сердечной деятельности при СД [16, 17]. Некоторые исследователи утверждают, что изменения вегетативного гомеостаза предшествуют проявлениям кардиомиопатии, предполагая, что нарушение кардиальной иннервации непосредственно участвует в формировании снижения сократительной способности миокарда [10]. Другие же упоминают диастолическую дисфункцию левого желудочка в качестве одного из клинических проявлений вегетативной денервации сердца [18].

По мнению Ewing D., автономная нейропатия — это сочетание клинической симптоматики и объективно выявленных и подтвержденных нарушений функций соответствующего органа или системы [4].

Подчеркивая, что автономная кардиальная нейропатия является проявлением генерализованного поражения вегетативной нервной системы при СД, российские авторы характеризуют его как осложнение сахарного диабета с характерной ранней и дис-

семинарированной нейрональной дегенерацией малых нервных волокон как симпатического, так и парасимпатического отделов. Сушествуют убедительные доказательства, что при регистрации одного симптома дисфункции автономной нервной системы, в том числе на субклинической стадии, в процесс могут быть вовлечены многие органы и системы [20].

В литературе доминирует мнение о целесообразности объединения процессов вегетативной денервации сердца и нарушения регуляции тонуса сосудов под термином диабетической автономной кардиальной нейропатии [11, 21, 22].

Диапазон сообщений об уровне распространенности диабетической автономной кардиопатии достаточно широк: от 1% до 90%, что определяется отсутствием общепринятых критериев диагностики и отбора, различиями в составе обследуемых групп по типу и длительности диабета, возрасту, полу, качеству гликемического контроля [21, 23]. Сведения о частоте диабетической кардиальной нейропатии у детей немногочисленны и также противоречивы, приводятся значения от 6 до 74% [5, 24–29].

К факторам риска развития диабетической кардиальной нейропатии относят большую длительность заболевания, отсутствие стойкой компенсации нарушений углеводного обмена, периферическую полинейропатию, ретинопатию, микроальбуминурию, артериальную гипертензию, курение, высокий рост, высокий индекс массы тела [30–35], упоминаются также сопутствующая терапия препаратами золота, солями лития, рядом антибиотиков и нестероидных противовоспалительных препаратов (НСПВС) [36]. Авторы, исследующие автономную нейропатию у детей и подростков с СД, говорят о вступлении в пубертат как о критическом периоде для развития этого осложнения, называют дебют диабета в старшем возрасте, женский пол, высокий индекс массы тела, дислипидемию и микроальбуминурию в качестве предикторов формирования кардиопатии [24, 27, 28, 37].

Патогенез диабетической нейропатии сложен и, как все поздние осложнения СД, является результатом взаимодействия многочисленных метаболических, генетических, средовых факторов [38]. Ключевую роль в развитии нейропатии играет хроническая гипергликемия, что убедительно доказали результаты проспективного многоцентрового исследования DCCT («The Diabetes Control and Complication Trial») [39].

Общепризнанно, что в основе поражения нервной системы при СД лежит дегенерация как мембран и оболочек шванновских клеток, так и непосредственно самих аксонов. Следствием этих изменений является замедление проведения нервного импульса [40]. Некоторые авторы указывают в числе патогенетических звеньев автономной кардиальной нейропатии нарушение кровотока и изменения нейротрансмиттерных систем в миокарде [41].

Систему управления ритмом сердца Баевский Р.М. (1984) представил в виде двух контуров: высшего (центрального) и низшего (автономного). При этом воздействие автономного уровня (контура) идентифицируется с дыхательной, а центрального — с недыхательной аритмией.

Дыхательные волны усиливаются в состоянии покоя и во время сна, когда уменьшаются центральные влияния на автономный контур регуляции. Различные нагрузки на организм, требующие включения в процесс управления сердечным ритмом центрального контура регуляции, ведут к ослаблению дыхательного компонента синусовой аритмии и к усилению ее недыхательного компонента [42].

В отношении хронологии поражения отделов вегетативной нервной системы вследствие хронической гипергликемии единого мнения нет. Большинство исследователей говорят о первичности угнетения парасимпатической иннервации [25]. Однако существует мнение, что для диабета характерно, прежде всего, снижение адренергического влияния [20]. Некоторые авторы выделяют 3 типа кардиальной автономной нейропатии: симпатический, вагусный и симпато-вагусный, подчеркивая большую распространенность последнего [5].

Согласно рекомендациям Американской диабетической ассоциации, к клиническим проявлениям кардиальной автономной нейропатии (КАН) относят тахикардию покоя и фиксированный сердечный ритм, снижение толерантности к физической нагрузке, ортостатическую гипотензию, синдромы ортостатической тахикардии и брадикардии, интраоперационную лабильность кардиоваскулярных параметров, безболеую ишемию миокарда [22]. Тахикардией покоя считается частота сердечных сокращений 90–100 ударов в минуту. Отсутствием измененной частоты сердечных сокращений в ответ на физическую нагрузку, стресс, сон также является диагностическим критерием КАН. Непереносимость физической нагрузки выражается в снижении минутного выброса сердца в ответ на упражнения [44], снижении реакции со стороны сердечного ритма и артериального давления [45]. Ортостатическая гипотензия определяется как снижение систолического артериального давления (САД) более чем на 30 мм рт. ст., диастолического — более чем на 10 мм рт. ст. в ответ на изменение положения тела. У пациентов с СД это явление объясняется нарушением функции симпатических вазомоторных волокон [46]. Ортостатическая гипотензия проявляется жалобами на головокружение, слабость, потемнение в глазах, боли в шее; однако часто значительное падение артериального давления не сопровождается никакими симптомами [47]. Пациенты с кардиоваскулярной автономной нейропатией имеют значительный риск интраоперационных осложнений, т.к. нуждаются в дополнительной вазопрессорной поддержке [48], и имеют достоверно более тяжелые гипотермию [49] и гипоксию [50] на фоне анестезии. Многие исследователи говорят о статистически значимом увеличении распространенности «немых» ишемических изменений в миокарде у пациентов с КАН [12, 11, 16, 21, 22].

К клиническим проявлениям кардиальной автономной нейропатии некоторые авторы также относят сосудистую гиперчувствительность к катехоламинам, изменения на ЭКГ (флюктуация сегмента ST, инверсия положительного зубца T, псевдокоронарный подъем сегмента ST) и отечный синдром [20]. Иногда в этом качестве рассматривают еще и различные аритмии, артериальную гипертензию, дисфункцию левого желудочка, удлинение интервала QT [17].

Количественные тесты для оценки состояния автономной нервной системы были предложены значительно позднее, нежели методики исследования функций двигательных и чувствительных нервных волокон вследствие распространенности ошибочного мнения о вторичности вегетативных расстройств при сахарном диабете по отношению к периферической нейропатии [11, 21].

В начале 1970-х годов Ewing с соавт. были описаны 5 простых неинвазивных кардиоваскулярных тестов: тест Вальсальвы, исследование реакции сердечного ритма на глубокое дыхание и изменение положения тела, ортостатическая проба, проба с изометрической нагрузкой [51].

Экспериментальные подтверждения связи между предрасположенностью к летальным аритмиям и признаками сердечной дизаутономии стимулировали поиск методов количественной оценки вегетативной активности и заставили обратить внимание на показатели вариабельности сердечного ритма. Термин означает изменение как частоты сердцебиений, так и интервалов RR. Снижение вариабельности сердечного ритма считается наиболее ранним признаком кардиальной дизаутономии [8, 11, 21, 27, 37, 52].

Анализ вариабельности сердечного ритма (ВСР) начал активно развиваться в СССР в начале 60-х годов (Парин В.В., Баевский Р.М.) [42].

Среди зарубежных ученых впервые клиническое значение вариабельности сердечного ритма было отмечено Hon и Lee в 1965 году при исследовании дистресс-синдрома у плода.

В настоящее время большинство исследователей пользуется предложенными в 1996 году Европейским обществом кар-

диологов и Северо-Американским электрофизиологическим обществом стандартами измерений, физиологической интерпретацией ВСП и рекомендациями по клиническому использованию этого метода (Heart rate variability, 1996) [53].

Предлагаются следующие методики анализа variability ритма.

#### Методы временной области

1. Статистический (математический). Наиболее часто используются следующие характеристики динамического ряда кардиоинтервалов: SDNN – стандартное отклонение NN интервалов – квадратный корень из разброса NN (NN означает ряд нормальных интервалов «normal to normal» с исключением экстрасистол); NN50 – количество пар последовательных интервалов NN, различающихся более чем на 50 миллисекунд, полученное за весь период записи; PNN50 (%) – процент NN50 от общего количества последовательных пар интервалов, полученных за весь период записи. Все эти показатели отражают быстрые высокочастотные колебания в структуре ВСП.

2. Геометрический (вариационная пульсометрия). Определяются следующие основные параметры: вариационный размах (BP) – разность между максимальной и минимальной продолжительностями кардиоциклов в серии, характеризует парасимпатическое влияние; индекс напряжения Баевского (ИН), показывающий степень централизации регуляции сердечной деятельности и напряжения адаптационных систем организма; индекс вегетативного равновесия (ИВР), определяющийся как  $Amo/BP$ , характеризует соотношение влияний отделов вегетативной системы на сердце; вегетативный показатель ритма, вычисляемый как  $1/(MoxBP)$  и являющийся интегральным показателем степени вагусного и гуморального влияния на сердечную деятельность.

#### Методы частотной области

Спектральные методы анализа предлагают следующие диапазоны частот: высокочастотный диапазон – дыхательные волны (High Frequency – HF) – 0,4–0,15 Гц (2,5–6,5 сек.); низкочастотный диапазон – медленные волны 1-го порядка (Low Frequency – LF) – 0,15–0,04 Гц (6,5–25 сек.); очень низкочастотный диапазон – медленные волны 2-го порядка (Very Low Frequency – VLF) – 0,04–0,003 Гц (25–333 сек.).

При анализе длительных записей выделяют также и ультранизкочастотный компонент – Ultra Low Frequency (ULF) с частотами выше 0,003 Гц.

Снижение пика Ultra Low Frequency (ULF) считается маркером нарушения симпатической регуляции сердечного ритма, представленность в спектре высокочастотного диапазона – High Frequency (HF) характеризует парасимпатическое влияние, изменение соотношения низкочастотного спектра к высокочастотному (low-frequency-high-frequency-ratio, LF/HF) говорит о вегетативном дисбалансе [53, 54].

В диабетологической практике используют как правило параметры статистического и спектрального анализа. В нашей стране имеет широкое распространение кардиоинтервалография, изменение коэффициентов которой также изучают у пациентов с нарушениями углеводного обмена [10, 24, 42, 55]. Применение суточного (холтеровского) мониторинга ЭКГ позволяет также сравнить ЧСС в дневное и ночное время с определением циркадного индекса, рассчитать дисперсию интервала QT, выявить эпизоды аритмий и другие признаки электрической нестабильности миокарда [56, 57], но применение его в качестве скрининга поздних осложнений СД достаточно проблематично.

Исследованиями Freeman с соавт. доказана высокая корреляция между нарушениями, выявленными при проведении «прикроватных» тестов (проба Вальсальвы, тест 30:15 и изменение ЧСС при глубоком дыхании), и изменениями индексов

спектрального анализа – более чем в 83% случаев обе диагностические системы позволили сделать идентичные заключения. Особенно сильная связь была выявлена между показателями высокочастотного диапазона и коэффициентом Вальсальвы [9, 47].

Обнаружено достоверное снижение значений вариационного размаха и увеличение индекса вегетативной регуляции и вегетативного показателя ритма при длительности диабета более трех лет. Показатели индекса равновесия были достоверно выше у болеющих диабетом более 5 лет. Также выявлена положительная корреляция между изменениями параметров кардиоинтервалографии и диастолической дисфункции сердца [10].

Существуют убедительные доказательства связи снижения variability ритма и повышения риска смертности в популяции больных СД [58].

Однако достаточно распространено мнение о трудности однозначной интерпретации данных анализа ВСП и отсутствии корреляции между показателями временного и спектрального анализа [56].

В 1988 году в Сан-Антонио состоялась конференция, посвященная проблеме диабетической нейропатии, на которой Американской диабетической ассоциацией совместно с Американской академией неврологии были разработаны рекомендации по диагностике КАН, состоявшие из комплекса неинвазивных «прикроватных» тестов Ewing. Консенсус, принятый этими организациями в 1992 году, включал в себя исследование реакции сердечного ритма на изменение положения тела и глубокое дыхание, пробу Вальсальвы и постуральное изменение артериального давления [9].

В настоящее время Американская диабетическая ассоциация рекомендует использование следующих методов диагностики КАН: измерение ЧСС в покое; оценка сердечного ритма при глубоком дыхании; оценка изменения ЧСС при вставании; измерение сердечного ритма в пробе Вальсальвы; измерение САД в ответ на вставание; реакция со стороны ДАД на изометрическую нагрузку; оценка QT интервала; спектральный анализ variability ритма [22]. Однако отсутствие четкого алгоритма интерпретации этой совокупности функциональных тестов, невозможность однозначной оценки результатов некоторых из них (вследствие полиэтиологичности явлений, например, изменения дисперсии интервала QT) лишают эти рекомендации определенности.

Vinic A.I., Ziegler D. (2007) предлагают более точные диагностические критерии автономной кардиальной нейропатии. Производится оценка коэффициента вариации RR-интервалов или высокочастотного компонента спектрального анализа (1), спектральный анализ очень низкочастотных волн (2) и низкочастотных волн (3), изменение ЧСС при глубоком дыхании (4), пробе 30:15 (5), коэффициента Вальсальвы (6) и изменение систолического артериального давления при изменении положения тела (7). Диагноз не вызывает сомнений при наличии отклонений от нормы в трех из семи изучаемых параметров, о пограничном состоянии или начинающемся поражении автономной нервной системы говорят два аномальных теста из семи. Авторы говорят о 98–100% специфичности методики [11].

Предложено несколько классификаций диабетической автономной нейропатии. При наличии одного из вышеперечисленных клинических проявлений говорят о клинической ее стадии, в случае отсутствия явной симптоматики – о субклинической.

В 1988 году в Сан-Антонио на конференции по диабетической нейропатии предложено выделить 3 стадии кардиальной нейропатии: 1 – стадия ранних проявлений, проявляющаяся изменением реакции сердечного ритма на глубокое дыхание; 2 – кардиальная нейропатия средней тяжести – изменения,

выявленные в тесте Вальсальвы; 3 – тяжелая кардиальная нейропатия – наличие постуральной гипотензии [22].

Low P.A. с соавт. говорили о необходимости выносить в диагноз информацию о преимущественном поражении того или иного отдела вегетативной нервной системы и оценивать тяжесть нарушений по данным кардиоваскулярных тестов, предлагая балльную систему, имеющую вагусную и симпатическую шкалу. На основе суммированной балльной оценки автор выделяет 3 степени тяжести в течении КАН [59].

Дифференциальный диагноз КАН предполагает исключение следующих нозологий: идиопатическая ортостатическая гипотензия, дегенерация автономной нервной системы (например, синдром Шая-Драгера), гипокортицизм, гипопитуитаризм, феохромоцитома, гиповолемия, прием средств с антихолинергическим или симпатолитическим действием (вазодилаторы, симпатоблокаторы), периферическая автономная нейропатия (например, амилоидная нейропатия) [11].

Рекомендации Американской диабетической ассоциации предусматривают обязательное проведение скрининга на наличие признаков КАН при постановке диагноза СД 2 типа (СД2) и через 5 лет после диагностирования СД1 с последующим ежегодным обследованием в случае отрицательного результата тестирования [22]. Massin с соавт. считают, что активный поиск автономной нейропатии необходимо начинать с первой стадии пубертата без учета длительности заболевания и качества метаболического контроля [28].

Несмотря на отсутствие сомнений в том, что кардиальная автономная нейропатия во многом определяет прогноз как качества жизни пациентов с СД, так и ее продолжительности и осознание необходимости диагностирования автономной дисрегуляции на субклинической стадии и даже выявления ее донозологических форм, исследований, изучающих автономную дисфункцию у детей и подростков с СД не так много.

Диагностика вегетативной дисрегуляции на фоне диабета у детей имеет определенные трудности. Некоторые авторы отмечают проблематичность воспроизведения батареи тестов Ewing у детей вследствие их громоздкости, большой продолжительности и необходимости кооперации с пациентом как

обязательного условия достоверности результатов [28]. В процессе онтогенеза вегетативная нервная система проходит этапы доминирования того или иного отдела, что определяет различные типы реагирования и предполагает наличие возрастных изменений кардиоваскулярных коэффициентов. У детей старше 10 лет отмечается появление половых различий в особенностях регуляции сердечного ритма [54, 56].

Многие исследователи говорят о большой диагностической значимости параметров статистического и спектрального анализа вариабельности сердечного ритма (SDNN, pNN50, HF и соотношение LF/HF) на основании выраженной корреляции их изменений с длительностью диабета [27, 28, 29].

В исследовании с участием детей и подростков от 10 до 16 лет, страдающих СД1, обнаружено достоверное снижение значений вариационного размаха и увеличение индекса вегетативной регуляции и вегетативного показателя ритма у детей с длительностью диабета более 3-х лет [10]. Показатели индекса равновесия были достоверно выше у детей, болеющих диабетом более 5 лет, по сравнению с контролем и группами с продолжительностью диабета 1 год и 2–3 года. Также выявлена положительная корреляция между признаками вегетативной и диастолической дисфункции сердца [8].

Другие авторы при постановке диагноза кардиоваскулярной нейропатии у детей и подростков ориентируются также на повышение систолического и диастолического АД, синусовую тахикардию, снижение суточного индекса артериального давления и увеличение коэффициента вариации систолического и диастолического АД [26, 29].

Существуют данные об отсутствии признаков автономной денервации у пациентов до 11 лет независимо от продолжительности заболевания [28].

В заключение следует подчеркнуть, что проблема ранней диагностики кардиальной автономной нейропатии у детей и подростков с СД окончательно не решена. Предстоит определить четкие критерии постановки диагноза, разработать методики, оптимальные в качестве скрининга патологии, и показания (возраст, длительность заболевания и др.) к их применению.

## Литература

- Staffieri D., Hicklin J.A., McEwen L.M., Morgan J.E. The effect of diet on life duration // *S. Afr. Med. J.* – 1952. – 26. – P. 949–950.
- Л.И.Левина. Сердце при эндокринных заболеваниях. – Медицина, 1989. – 623 с.
- Александров А.Н. ИБС и сахарный диабет // ЭНЦ РАМН. – 2004. – С. 4.
- Ewing D.J., Campbell I.W., Clark B.F. The natural history of diabetic autonomic neuropathy // *Q. J. Med.* – 1980. – 49. – P. 95–108.
- Ахматова Ф.Д., Мержоева М.И., Александров А.А., Методологические аспекты и клиническая значимость диабетической кардиальной автономной нейропатии // *Сахарный диабет.* – 2003. – № 1. – С. 8–10.
- Raelene E. Maser, M.J.Lenhard. Cardiovascular Autonomic Neuropathy Due to Diabetes Mellitus: Clinical Manifestations, Consequences, and Treatment // *Clinical Endocrinology & Metabolism.* – Vol. 90, № 10. – P. 5896–5903.
- Raelene E.M., Braxton D.M.I, Vinic A.I., Freeman R. The Association Between Cardiovascular Autonomic Neuropathy and Mortality in Individuals With Diabetes // *Diabetes Care.* – 2003. – 26. – P. 1895–1901.
- Киракозов Д.А. Вариабельность сердечного ритма и суточные колебания артериального давления у больных с артериальной гипертензией и сахарным диабетом 2 типа при лечении антагонистами кальция и ингибиторами АПФ // Автореф. дисс. канд. мед. наук. – Волгоград. – 2002. – С. 22.
- Toyry J.P., Niskanen L.K., Lansimies E.A. et al. Autonomic neuropathy in the development of stroke in patients with non-insulindependent diabetes mellitus // *Stroke.* – 1996. – 27. – P. 1316–1318.
- Кузнецова И.Г., Настаушева Т.Л., Денисенко В.П., Григорьев В.С., Голтарева Л.А., Стольников Т.Г., Зазулина О.В., Диастолическая функция миокарда и автономная кардиальная нейропатия у детей при сахарном диабете 1 типа // *Сахарный диабет.* – 2002. – 2. – С. 10–14.
- Vinic A.I., Ziegler D. Diabetic Cardiovascular Autonomic Neuropathy // *Circulation.* – 2007. – 115. – P. 387–397.
- Rabler S., Dlugash J., Yuceoglu Y.Z., Kuvral T., Branwood A.W., Grishman A.: New type of cardiomyopathy associated with diabetic glomerulosclerosis // *Am. J. Cardiol.* – 1972. – Vol. 30. – P. 595–602.
- Ланг Г.Ф. Вопросы кардиологии. – Л.: ОГИЗ. – 1936. – 138 с.
- Marwick T.H. Diabetic heart disease // *Heart, BMJ.* – 2006. – 92. – P. 296–300.
- An D., Rodrigues B., Role of changes in cardiometabolism in development of diabetic cardiomyopathy // *AJP-Heart Circulatory Physiology.* – 2006. – 291. – P. 1489–1506.
- Didangelos T.P., Arsos G.A., Karamitsos D.T., Athyros V.G., Karatzas N.D. Left ventricular systolic and diastolic function in normotensive type 1 diabetic patients with or without autonomic neuropathy: a radionuclide ventriculography study // *Diabetes Care.* – 2003. – 26. – P. 1955–1960.
- Торшхоева Х.М., Ткачева О.Н., Подпругина Н.Г., Пироева К.Э., Веркин А.Л. Диабетическая кардиоваскулярная автономная нейропатия // *Сахарный диабет,* 1/2004, С. 38–44.
- Jermendy G. Clinical consequences of cardiovascular autonomic neuropathy in diabetics patients // *Acta Diabetol.* – 2003. – Dec; 40. – P. 370–374.

19. Аметов А.С., Строчков И.А. Диабетическая полинейропатия. Настоящее и будущее //Росс. медицинские вестн. – 2001. – С. 35–40.
20. Балаболкин М.И., Чернышова Т.Е., Диабетическая автономная нейропатия, Учебно-методическое пособие. Ижевск, 2001.
21. Vinic A.I., Maser R.E., Mitchell B.D., Freeman R. Diabetic Autonomic Neuropathy //Diabetes Care. – 2003. – 26. – P. 1553–1579.
22. Boulton J.M., Vinic A.I., Arezzo J.C., Bril V., Feldman E.L., Freeman R., Malik R.A., Maser R.E., Sosenko J.M., Ziegler D. Diabetic Neuropathies, a statement by the American Diabetes Association //Diabetes Care. – 2005. – 28. – P. 956–962.
23. Верткин А.Л., Зорина С.А., Ибрагимова Л.М., Полупанова Ю.С., Ткачева А.Н., Хайбуллина Э.Т., Диабетическая автономная нейропатия: распространенность, патогенез, лечение. //Русский медицинский журнал. – 2007. – С. 1329.
24. Болотова Н.В., Аверьянов А.П., Чапова О.И. Частота диабетической кардиальной автономной нейропатии у детей и оптимизация ее диагностики //Сахарный диабет. – 2004. – 3. – С. 29–30.
25. Болотова Н.В., Аверьянов А.П., Манукян В.Ю., Особенности поражения вегетативной нервной системы у детей с сахарным диабетом 1 типа и способы ее коррекции //Саратовский научно-медицинский Журнал. – 2006. – 1. – С. 24–28.
26. Гнусев С.Ф., Дианов С.Ф., Иванов Д.А. Кардиоваскулярные нарушения у детей с сахарным диабетом и пути их коррекции //Вестник педиатрической фармакологии и нутрициологии. – 2007. – № 2. – С. 1–5.
27. Лукушкина Е.Ф., Казакова Л.В., Карпович Е.И. Взаимосвязь автономной кардиоваскулярной нейропатии и поражения миокарда у детей с сахарным диабетом 1 типа //Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2007. – № 2. – С. 36–40.
28. Massin M.M., Derkenne B., Tallsund M., Rocour-Brumioul D. Cardiac Autonomic Dysfunction in Diabetic Children //Diabetes Care. – 1999. – 22. – P. 1845–1850.
29. Dalla Pozza R., Bechtold S., Bonfig W., Putzker S., Kozlik-Feldman R., Schwarz H.P., Netz H. Impaired short-term blood pressure regulation and autonomic dysbalance in children with type 1 diabetes mellitus //Diabetologia. – 2007. – Dec.; 50(12). – P. 2417–2423.
30. Reichard P., Jensen-Urstad K., Ericsson M., Jensen-Urstad M., Lindblad L.E., Autonomic neuropathy—a complication less pronounced in patient with Type 1 diabetes mellitus who have lower blood glucose levels //Diabet Med. – 2000. – Dec.; 17(12). – P. 860–866.
31. Larsen J.R., Joholm H.S., Berg N.J., Sandvic L., Brekke M., Hanssen K.F., Dahl-Jorgensen K., Eighteen years of fair glycemic control preserves cardiac autonomic function in Type 1 Diabetes //Diabetes Care. – 2004. – 27. – P. 963–966.
32. Алимова И.Л., Козлова Л.В., Сухоруков В.С., Диагностика и лечение КАН при СД 1 типа у детей. Вестник педиатрии, фармакологии и нутрициологии. – 2006. – № 3. – С. 53–56.
33. Low P.A., Benrud-Larson L.M., Sletten D.M., Opfer-Gehrking T.L., Weigand S.D., Brien P.S., Suares G.A., Dyck P.J. Autonomic symptoms and diabetic neuropathy: a population-based study //Diabetes Care. – 2004. – 27. – P. 2942–2947.
34. Seung-Hyun Ko, Shin-Ae Park, Jae-Hyong Cho, Ki-Ho Song, Kun-Ho Yoon, Bong-Yun Cha, Ho-Young Son, Ki-Dong Yoo, Keon-Woong Moon, Yong-Moon Park, Yu-Bai Ahn. Progression of Cardiovascular Autonomic Dysfunction in Patients with Type 2 Diabetes //Diabetes Care. – 2008. – 31. – P. 1832–1836.
35. Valensi P., Paries J., Attali J.R., French Group for Research and Study of Diabetic Neuropathy //Metabolism. 2003 Jul; 52(7): P. 815–820.
36. Недогода С.В., Капустин И.О., Диагностика и лечение диабетической кардионейропатии //Лекарственный вестник. – 2005. – 4. – С. 17–27.
37. Barkai L., Madascy L., Cardiovascular autonomic dysfunction in diabetes mellitus //Archives of Disease in Childhood. – 1995. – 73. – P. 515–518.
38. Cameron N.E., Eaton S.E., Cotter M.A., Tesfaye S. Vascular factors and metabolic interactions in pathogenesis of diabetic neuropathy //Diabetologia. – 2001. – V. 44, № 11. – P. 1973–1988.
39. DCCT Research Group: The effect of intensive diabetes therapy on measures of autonomic nervous system function in the Diabetes Control and complication trial (DCCT) //Diabetologia. – 1998. – 41. – P. 416–423.
40. Гороховская Г.Н., Давыдов А.Л., Петина М.М., Диабетическая кардиальная нейропатия. – Москва. – 2008. – 36 с.
41. Debono M., Cachia E. The impact of Cardiovascular Autonomic Neuropathy in diabetes: is it associated with left ventricular dysfunction? //Auton. Neurosci. – 2007. – Mar 30; 132. – P. 1–7.
42. Баевский Р.М., Иванов Г.Г., Чирейкин Л.В., Гаврилушкин А.П., Довгалецкий П.Я., Кукушкин Ю.А., Миронова Т.Ф., Прилуцкий Д.А., Семенов А.В., Федоров В.Ф., Флейшман А.Н., Медведев М.М. Анализ variability сердечного ритма при использовании различных электрокардиографических систем //Вестник аритмологии. – 2002. – №24. – С. 65–84.
43. Коваленко Т.В., Блинов А.В., Кузелин Ю.Л., Кардиальная автономная нейропатия у детей с сахарным диабетом 1 типа. Медицинский альманах. – 2008. – 3. – С. 116–118.
44. Roy T.M., Peterson H.R., Snider H.L., Cyrus J., et al. Autonomic influence on cardiovascular performance in diabetic subjects //Am J Med. – 1989. – 87. – P. 382–388.
45. Kahn J.K., Sisson J.C., Vinic A.I. Prediction of sudden death in diabetic autonomic neuropathy //J. Nucl Med, 1988, 29: P. 1605–1606.
46. Low P.A., Walsh J.C., Huang C.Y., McLeod J.G. The sympathetic nervous system in diabetic neuropathy: a clinical and pathological study //Brain. – 1975. – 98. – P. 341–356.
47. Freeman R., Weir G., Kahn J.K., King G.L. The peripheral nervous system and diabetes //Eds. Philadelphia, Lippincot, 2002, 538 p.
48. Burgos L.G., Ebert T.J., Assidao C., Turnes L.A., et al. Increased intraoperative cardiovascular morbidity in diabetics with autonomic neuropathy. Anesthesiology. – 1989. – 70. – P. 591–597.
49. Kitamura A., Heshico T., Kon T., et al. Patients with diabetic neuropathy are at risk of a greater intraoperative reduction in core temperature //Anesthesiology. – 2000. – 92. – P. 1311–1318.
50. Sobotka P.A., Liss H.P., Vinic A.I. Impaired hypoxic ventilatory drive in diabetic patients with autonomic neuropathy //J. Clin. Endocrinol. Metab. – 1986. – 62. – P. 658–663.
51. Ewing D.J. Cardiovascular reflexes and autonomic neuropathy //Clin. Sci. Mol. Med. – 1978. – 55. – P. 321–327.
52. Sheri R. Colberg, David P Swain, Aaron I. Vinik. Use of Heart Rate Reserve and Rating of Perceived Exertion to Prescribe Exercise Intensity in Diabetic Autonomic Neuropathy //Diabetes Care. – 2003. – 26. – P. 986–990.
53. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. Heart rate variability. Standards of measurements, physiological interpretation and clinical use //Circulation. – 1996. – 93. – P. 1043–1065.
54. Михайлов В.М., Variability ритма сердца. Опыт практического применения метода. – Иваново. – 2000. – 200 с.
55. Кардиointервалография в оценке реактивности и тяжести состояния больных детей. Методические рекомендации. – Москва. – 1985.
56. Балыкова Л.А., Самошкина Е.С., Мухина Л.Ю., Горбунова И.А. Метод холтеровского мониторирования в оценке variability сердечного ритма у детей с сахарным диабетом //Вестник аритмологии. – № 28 от 15.08.2002. – С. 36–39.
57. Макаров Л.Е. Холтеровское мониторирование. – М.: Медицина. – 2000. – 214с.
58. Ziegler D., Zentai CP., Perz S., Rathmann W., Haaster B., Doring A., Meisinger C. Prediction of Mortality Using Measures of Cardiac Autonomic Dysfunction in the Diabetic and Nondiabetic Population. The MONICA/KORA Augsburg Cohort Study //Diabetes Care. – 2008. – Vol. 3, № 3. – P. 556–561.
59. Low P.A., ed. Clinical Autonomic disorders //Eds. Philadelphia, Lippincot-Raven. – 1997. – P. 179–208.

Валева Фарида Вадутовна

Шайдулина Мария Рустемовна

д.м.н., профессор, заведующая курсом эндокринологии кафедры госпитальной терапии, ГОУ ВПО Казанский государственный медицинский университет Росздрава, Казань  
врач отделения эндокринологии, ГМУ ДРКБ МЗ РТ, Казань  
E-mail: zizi97@mail.ru