

УДК: 616.379-008.64-07:615.03-08

Кардиоваскулярная диабетическая автономная невропатия

О.Н. Крючкова, Е.А. Ицкова

ГУ «Крымский государственный медицинский университет им. С.И. Георгиевского», Симферополь

Ключевые слова: невропатия, сахарный диабет, диагностика, лечение

Автомная диабетическая невропатия (АДН) представляет собой одно из наиболее частых осложнений сахарного диабета (СД). Это осложнение характеризуется полисиндромностью, вовлечением в патологический процесс многих органов и систем, что заставляет больных обращаться к врачам различных специальностей — терапевтам, кардиологам, гастроэнтерологам, урологам и т.д. Эти нарушения неспецифичны, могут протекать субклинически, что создает трудности в диагностике и лечении. Данные о распространенности АДН варьируют от 10 до 100%. Многочисленными исследованиями показано, что при манифестации диабета у 3,5 — 6,1% больных уже имеются определенные признаки АДН, через 5 лет они выявляются у 12,5 — 14,5%, через 10 — у 20 — 25%, через 15 — у 23 — 27%, через 25 — у 55 — 65% больных [1].

Наиболее частым вариантом АДН является кардиоваскулярная автономная диабетическая невропатия (КАДН). Самый ранний симптом КАДН — снижение variability сердечного ритма (ВСР), которое определяется на субклинической стадии [5, 7, 8] и четко выявляется во время глубокого дыхания.

Прочие симптомы становятся явными на поздних стадиях. Наиболее серьезным проявлением АДН является ортостатическая гипотензия, приводящая к обморокам при переходе в вертикальное положение или при длительном стоянии. При ортостатических нагрузках не происходит периферической вазоконстрикции, что приводит к падению системного АД, а затем к острой гипоксии мозга. Гипотония часто не сопровождается компенсаторной тахикардией, характеризуется нарушением систолического выброса крови из левого желудочка. Это тоже играет роль

в патогенезе ортостатической гипотензии [4, 12, 13]. Наблюдается различная тяжесть клинических проявлений ортостатической гипотензии. В легких случаях вскоре после вставания появляются признаки предобморочного состояния (липотимии) — ощущение дурноты, головокружение, потемнение в глазах, шум в ушах, неприятные ощущения в области эпигастрия, отмечается бледность кожных покровов. Длительность липотимии 3 — 4 с. В более тяжелых случаях вслед за липотимией развивается обморок. Его длительность составляет 8 — 10 с. Во время обморока отмечается диффузная мышечная слабость, расширение зрачков, отведение глазных яблок кверху, нитевидный пульс, низкое АД (60 — 50/40 — 30 мм рт. ст. и ниже). При длительности обморока более 10 с возможно появление судорог, гиперсаливации, недержание мочи, очень редко может иметь место прикус языка. Возможен летальный исход [4, 12, 14]. Обморочные состояния отличаются от других обмороков наличием гипо- и ангидроза. Этот показатель отражает тяжесть ортостатических нарушений кровообращения. В тяжелых случаях обморок может развиваться в положении сидя. Иногда больной прикован к постели из-за невозможности встать. Потере сознания может предшествовать шейная боль, иррадиирующая в затылок и надплечья. Могут наблюдаться зрительные расстройства. После принятия горизонтального положения все симптомы полностью проходят в течение нескольких минут, восстановление обычно бывает полным [4, 12].

Кроме ортостатической гипотензии при ДАН развивается такой феномен, как артериальная гипертензия в положении лежа [4, 12]. Как правило, в этих

случаях при длительном лежании днем или во время ночного сна отмечаются подъемы АД до высоких цифр (180 — 220/100 — 120 мм рт. ст.). Эти сдвиги АД обусловлены так называемой постденервационной гиперчувствительностью адренорецепторов гладких мышц сосудов к медиаторам вегетативной нервной системы, которая формируется при хронических денервационных процессах. Возможность появления артериальной гипертензии у больных, страдающих ортостатической гипотензией, важно учитывать при назначении препаратов, повышающих АД [12].

Часто первым ранним признаком КАДН служит тахикардия покоя. Частота сердечных сокращений может не изменяться в ответ на нагрузки и не реагировать на введение атропина, что нашло отражение в распространенном термине «фиксированный пульс». Развитие тахикардии покоя связывают с поражением блуждающего нерва с относительным преобладанием тонуса симпатического отдела вегетативной нервной системы [1, 4, 5, 12]. Увеличение в некоторых случаях ЧСС до 130 рассматривается как следствие ранних стадий изолированного парасимпатического поражения. Поражение афферентных висцеральных нервов, идущих от сердечной мышцы, приводит к тому, что ишемия и инфаркт миокарда могут протекать без боли. У каждого третьего больного СД инфаркт миокарда протекает без боли, тогда как в популяции частота атипичных инфарктов составляет лишь 6 — 15% [4]. Именно безболевой инфаркт миокарда является одной из причин внезапной смерти при СД. Безболевой инфаркт исключает быструю диагностику, что приводит к повышенной смертности. По данным П. Кемплера [4], при холтеровском мониторировании ЭКГ безболевая ишемия выявлена у 64,7% больных СД, страдающих нейропатией, в то время как при отсутствии нейропатии такая ишемия была диагностирована лишь у 4,1% больных. Потеря болевой чувствительности означает отсутствие лимитирующего фактора при нагрузке и потому повышает риск развития инфаркта миокарда [4]. Аритмии также являются одним из признаков кардиоваскулярной формы ДАН. Симпатическая активность приводит к дестабилизации сердечного ритма, в то время как повышение активности вагуса оказывает защитное действие при развитии потенциально фатальной желудочковой аритмии [4]. Одно из самых значительных связующих звеньев между ДАН и внезапной коронарной смертью было выявлено после выявления нейропатического удлинения интервала QT, в основе которого лежит нарушение вегетативной иннервации [4]. Основная угроза удлинения интервала QT состоит в повышении частоты возникновения желудочковых аритмий [1, 4, 13, 16]. Степень дисфункции левого желудочка, коррелирует с тяжестью ДАН. Сначала развивается диастолическая, а затем систолическая дисфункция. ВНС контролирует частоту сердцебиения, сокращение и релаксацию миокарда, а также сопротивление

периферических сосудов. Все эти разнообразные механизмы и могут приводить к левожелудочковой дисфункции при кардиоваскулярной ДАН [4]. Тяжелым клиническим проявлением АДН у больных являются эпизоды апноэ во сне, реже описываются непроизвольные приступы удушья (стридор, «кластерное» дыхание). Указанные вентиляционные расстройства становятся опасными при нарушении кардиоваскулярных рефлексов. Предполагают, что они могут быть причиной внезапной необъяснимой смерти при СД [4, 12, 13]. Наиболее тяжелым следствием ДАН является внезапная смерть. Ее потенциальными причинами и механизмами могут быть нарушения сердечного ритма, безболевой инфаркт миокарда, апноэ во сне.

Патологические механизмы диабетической невропатии:

1. Нарушение метаболизма высокомолекулярных спиртов. Повышение аккумуляции сорбитола → внутриклеточный дефицит миоинозитола, снижение активности протеинкиназы C и Na/K-АТФазы.

2. Нарушение метаболизма жирных кислот. Аккумуляция линолевой кислоты и вытеснение линолиновой кислоты → изменения мембранных свойств и уменьшение синтеза васкулоактивных субстанций, что приводит к гипоперфузии нервов.

3. Накопление гликированных протеинов. Неферментное гликирование протеинов → формирование конечных продуктов гликирования с изменением структуры, функции и иммунологических свойств протеина.

4. Эндоневральная ишемия/гипоксия. Снижение эндоневрального кровообращения → локальная ишемия.

5. Оксидативный стресс. Формирование кислородных свободных радикалов и деструкция антиоксидантных механизмов → повреждение тканей.

6. Деструкция факторов роста нервов и нарушение аксонального транспорта. Уменьшение количества факторов роста нервов и их рецепторов → нарушение синтеза невральных протеинов.

7. Иммунологические процессы. Аутоиммунные реакции, в том числе воспалительного характера.

Влияние КАДН на прогноз СД было определено еще в 1976 г. Ewing et al. [15]. Авторы показали, что 5-летняя смертность пациентов с СД с признаками АДН и нарушением ВСР составила 53% в сравнении с 15% при отсутствии СД [7]. Тесная связь КАДН и смертности верифицирована во множестве других публикаций. В популяционном исследовании HOORN пациенты с СД 2-го типа с нарушенной автономной функцией имели риск смерти почти в два раза выше, чем лица, не страдающие АДН [16]. Navarro et al. в 1996 г. описали повышение смертности более чем в 5 раз (28 против 5%) у пациентов с АДН в период 1-11,5 года [17].

В метаанализе 15 проспективных исследований, опубликованных в период с 1966 по 2000 г., подчеркивается существенное повышение относитель-

ного риска смерти среди пациентов с СД и хотя бы одним патологическим кардиальным тестом [6]. Более того, частота смертельных исходов у лиц с автономной невропатией явно выше, чем у пациентов с нормальной автономной функцией [18, 19].

Причина связи КАДН и риска смерти все еще не ясна. O'Brien et al. предположили, что причина кроется в том, что пациенты с АДН реже распознают гипогликемические эпизоды и нарушение механизмов регуляции [20]. В противоположность этому другие авторы предполагают, что причинами являются автономные эффекты КАДН и неблагоприятный профиль кардиоваскулярного риска у пациентов с КАДН [22-24]. При сравнении 160 больных СД 1-го типа и 163 случайно отобранных лиц без СД в возрасте 30-55 лет была выявлена связь снижения ВСП и кардиоваскулярных факторов риска, таких как повышение содержания гликозилированного гемоглобина (HbA1C) и уровня триглицеридов, артериальная гипертензия и высокий индекс массы тела в обеих группах [25]. Более того, среди участников исследования с ограниченной ВСП достоверно чаще встречалась кальцификация коронарных артерий.

Известно, что повышение симпатической активности, которая встречается при КАДН, приводит к повышению значимости гемодинамических и гомеостатических факторов риска и поэтому повышает кардиоваскулярный риск [26, 27].

Клинический диагноз КАДН может быть установлен путем анализа ВСП. Анализ ВСП при помощи тестов, считается важным методом диагностирования КАДН и расценивается как индекс автономной регуляции сердечного ритма [7, 28].

ВСП представляет собой естественный механизм регулирования в ответ на различные воздействия. Ее колебания обусловлены взаимодействием кратко- и долгосрочных регуляторных кардиоваскулярных механизмов. Высокая вариабельность является признаком адаптивности и встречается у здоровых людей, а ограничение ВСП представляется признаком расстройства этого регуляторного механизма [30]. О том, что ограничение ВСП является предиктором внезапной сердечной смерти, было известно в Китае еще в III веке. Выдержка из старинных текстов гласит: «Если сердце пациента сокращается так же ритмично, как стучит дятел или как капли дождя бьют по крыше, то он умрет в течение четырех дней».

Суть измерения ВСП состоит в том, чтобы определить автономные влияния на синоатриальный узел, который способен вызывать колебания в нормальной длительности сокращений [29]. В клинической практике ВСП обычно оценивается при помощи суточного ЭКГ-мониторинга. Этот метод доступен и широко применяется, но имеет некоторые недостатки в качестве базового – большая длительность исследования и невозможность стандартизации по той же причине.

Стандартизированные тесты автономной функции (глубокое дыхание, прием Вальсальвы и ор-

тостатические тесты) базируются на оценке промежутков времени, то есть анализе временных отличий сердечного ритма. Во время этой процедуры определяют средние значения и меру дисперсии статистического распределения только лишь интервалов RR. Это можно сделать как для конкретных временных сегментов, так и для всего периода измерения [30].

Пока не ясно, какая из двух процедур предпочтительнее – стандартизированные тесты автономной функции по Ewing или спектральный анализ. Свою роль играют различные критерии, например временной фактор, особенности, связанные с госпитализацией и комплаенсом пациентов, и чувствительность методов для обнаружения КАДН. В экспериментах, сравнивающих спектральный анализ и стандартизированные тесты автономной функции, выявлена высокая корреляция полученных результатов (83%) [28]. Отличия, обусловлены большей чувствительностью спектрального анализа, который выявляет расстройства на ранних стадиях [21]. Кроме того, спектральный анализ является более простым и быстрым, менее стрессогенным методом для ежедневного рутинного использования. Результат несущественно зависит от желания пациента сотрудничать [28].

Связь уменьшения ВСП и повышения заболеваемости, смертности не вызывает сомнений [22 - 24]. Ряд исследований выявил такую корреляцию с инфарктом миокарда [55] и хронической сердечной недостаточностью: уменьшение ВСП связывают с повышенной кардиальной смертностью, в частности вследствие фатальных аритмий [11, 16-21]. Более того, в большом проспективном исследовании с участием 808 постинфарктных пациентов была доказана связь ограниченной ВСП и неблагоприятного прогноза [27]. Смертность пациентов со средней девиацией сердечного ритма (СДСР) < 50 мс более чем в 5 раз превышала аналогичный показатель в группе лиц с СДСР > 100 мс. В контексте КАДН была показана связь уменьшения ВСП и повышенной смертности больных СД [6, 10, 15]. Тем не менее, сегодня достигнуто согласие касательно измерения ВСП лишь в двух клинических ситуациях – как предиктор риска после инфаркта и как ранний признак диабетической невропатии [5, 28, 32].

Четкая патофизиологическая связь уменьшения ВСП и повышения смертности еще не вполне изучена. Исследования показали, что повышенная активность симпатической нервной системы связана с увеличением частоты сердечно-сосудистых событий, таких как инфаркт миокарда и внезапная сердечная смерть [27]. Подобным образом учащенный сердечный ритм при КАДН, возникающий вследствие раннего повреждения парасимпатических волокон, считается неблагоприятным прогностическим фактором [9]. ВСП подвержена влиянию ряда факторов. С возрастом способности автономной нервной системы ухудшаются, поэтому по мере старения снижаются соответствующие показатели

кардиоваскулярных тестов [18, 30, 31]. Более того, ВСР колеблется в зависимости от сердечного ритма: днем компоненты LF и VLF являются доминирующими, а вечером вагусная активность доминирует в зоне HF [25]. Стресс, эмоции, боль и другие субъективные факторы, равно как и уровень физической подготовки, влияют на ВСР [19, 28]. Большое разнообразие факторов влияет на ВСР и ее измерение: это крайне чувствительный метод, но он не является селективным. При оценке ВСР следует, по возможности, избегать потенциально влияющих на нее факторов. Качественная подготовка пациентов и благоприятные условия для измерения являются частью этого процесса. Устройства, обеспечивающие удобную установку электродов и телеметрическую передачу информации, просто идеальны, так как позволяют помещать больных в отдельную тихую комнату.

На момент постановки диагноза уменьшение ВСР обычно явно выявляется у лиц с СД 2-го типа, что отражает асимптомный преддиабетический процесс, который развивался годы [3, 13]. Ни возраст, ни тип СД не являются лимитирующими факторами [3, 23-25].

Связь автономной невропатии и длительности течения СД до сих пор полностью не ясна [2]. В свете прогрессирующего течения заболевания симптомы и признаки автономной дисфункции у многих пациентов с СД 1-го и 2-го типов могут быть стабильными в течение нескольких лет. Это подчеркивает необходимость методов надежной и объективной оценки, что позволило бы оценивать раннюю стратификацию риска.

Важной предпосылкой терапевтической интервенции является как можно более раннее выявление пациентов с КАДН, поскольку, вероятно, кардиоваскулярная денервация может быть обратимой на ранних стадиях [17].

Оптимизация метаболизма является единственным эффективным лечением КАДН. Ограничение ВСР связано с существенным повышением гликемии натощак [18]. Этот феномен наблюдался как у больных СД, так и у пациентов с нарушенной толерантностью к глюкозе [19].

Интенсивный контроль гликемии замедляет прогрессирование КАДН [11]. При сравнении пациентов, получающих интенсивную инсулинотерапию, с теми, которые получают обычную, выяснилось, что в последней группе сниженная ВСР встречается в два раза чаще (7 против 14%, $p < 0,004$). Еще большее снижение риска достигалось путем мультифакторной интервенции. В связи с этим риск автономной невропатии может быть снижен на 60% путем интенсивного лечения гипергликемии, гипертензии и дислипидемии [21].

Другие подходы к лечению в настоящее время дали лишь небольшой успех. Примером могут служить антиоксиданты, ингибиторы альдозоредуктазы и иАПФ.

Во время исследования с участием 73 пациентов

с СД 2-го типа наблюдалось улучшение ВСР, определяемое автономными тестами после четырех месяцев терапии α -липоевой кислотой [22]. Также изучалось влияние иАПФ на ВСР, но результаты несколько неубедительны. В одном исследовании у пациентов наблюдалось существенное увеличение парасимпатической активности на фоне приема квинаприла, в другом – никаких значимых изменений после годичной терапии трандолаприлом [24, 25].

Использование кардиоселективных β -блокаторов может позитивно влиять на существующую вегетативную дисфункцию [2]. Например, дополнительный прием метопролола пациентами с СД 1-го типа на фоне терапии рамиприлом является высокоэффективным [26].

Клиническая важность мультифакторного влияния в улучшении кардиоваскулярных исходов у больных СД 2-го типа была показана в исследовании Steno-2. 160 пациентов с СД 2-го типа и персистирующей микроальбуминурией (ранний симптом микроваскулярного осложнения – нефропатии) получали интенсивную или обычную терапию в среднем в течение 7,8 года с последующим наблюдением в среднем в течение 5,5 года. Интенсивное лечение комбинацией препаратов и модификация образа жизни имели существенный благоприятный эффект в отношении сосудистых осложнений, смертей от всех причин и кардиальной патологии в частности. Как дополнение к противодиабетической терапии с большим успехом применялись иАПФ, статины, аспирин и β -блокаторы.

Результаты трайла eurodiab указывают на то, что факторы риска развития диабетической (микроваскулярной) невропатии те же, что и макроваскулярных осложнений [28].

Важность оценки ВСР очевидна, но она редко используется для базовой оценки индивидуального кардиоваскулярного риска у пациентов с первично диагностированным СД 2-го типа. Основная проблема метода – это его цена. Разработка новых карманных компьютеров и дешевых устройств для диагностики АДН помогла бы существенно увеличить число пациентов, обследуемых на предмет значимых диабетических осложнений [21].

В случае сниженной ВСР или при подозрении на ишемическую болезнь сердца необходимо кардиологическое обследование для того, чтобы опровергнуть (или верифицировать) этот диагноз и, если необходимо, назначить лечение. Такие пациенты относятся к группе высокого риска. Они требуют тщательного врачебного контроля и должны строгойшим образом соблюдать существующие рекомендации по лечению, особенно в отношении артериального давления, уровней липидов и HbA1C.

Несмотря на то, что КАДН хорошо изучена, она редко учитывается в клинической практике при стратификации сердечно-сосудистого риска. Тем не менее, исследования, такие как ETAPP, показали необходимость оценки пациентов, в особенности тех, которые не страдают нарушением гликемии и диа-

бетической невропатией. Использование стратификации риска путем скрининга на предмет КАДН способствует ранней и успешной интервенции даже в отношении самой КАДН.

Литература

1. American Diabetes Association, American Academy of Neurology. Consensus statement: Report and recommendations of the San Antonio conference on diabetic neuropathy // *Diabetes Care* 1988. – 11. – P. 592-7.
2. Vinik A.I., Maser R.E., Mitchell B.D. et al. Diabetic autonomic neuropathy // *Diabetes Care*. – 2003. – Vol. 26. – P. 1553-79.
3. Pfeifer M.A., Weinberg C.R., Cook D.L. et al. Autonomic neural dysfunction in recently diagnosed diabetic subjects // *Diabetes Care*. – 1984. – 7. – P. 447-53.
4. Ziegler D., Dannehl K., Mühlhölzer H. et al. Prevalence of cardiovascular autonomic dysfunction assessed by spectral analysis, vector analysis, and standard tests of heart rate variation and blood pressure responses at various stages of diabetic neuropathy // *Diabet Med*. – 1992. – Vol. 9. – P. 806-14.
5. Hasilbeck M., Luft D., Neundorfer B. et al. Diagnose, Therapie und Verlaufskontrolle der autonomen diabetischen Neuropathie. Evidenzbasierte Diabetes-Leitlinie DDG. Deutsche Diabetes-Gesellschaft. 1. Auflage 2002.
6. Maser R.E., Mitchell B.D., Vinik A.I. et al. The association between cardiovascular autonomic neuropathy and mortality in individuals with diabetes. A meta-analysis // *Diabetes Care*. – 2003. – Vol. 26. – P. 1895-901.
7. Ewing D.J., Campbell I.W., Clarke B.F. The natural history of diabetic autonomic neuropathy // *Q J Med*. – 1980. – Vol. 49. – P. 95-108.
8. Watkins P.J., Mackay J.D. Cardiac denervation in diabetic neuropathy // *Ann Intern Med*. – 1980. – Vol. 92. – P. 304-07.
9. Schroeder D. Diabetes mellitus. eine kardiovaskuläre Erkrankung. 1. Auflage. UNI-MED, Bremen 2002.
10. Ewing D.J., Campbell I.W., Clarke B.F. Heart rate changes in diabetes mellitus // *Lancet*. – 1981. – Vol. 317. – P. 183-6.
11. DCCT Research Group. The effect of intensive diabetes therapy on measures of autonomic nervous system function in the Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) // *Diabetologia*. – 1998. – Vol. 41. – P. 416-23.
12. Kennedy W.R., Navarro X., Goetz F.C. et al. Effects of pancreatic transplantation on diabetic neuropathy // *N Engl J Med*. – 1990. – Vol. 322. – P. 1031-7.
13. Kennedy W.R., Navarro X., Sutherland D.E. Neuropathy profile of diabetic patients in a pancreas transplantation program // *Neurology*. – 1995. – Vol. 45. – P. 773-80.
14. Luft D. Praxisleitfaden der diabetischen Polyneuropathie. 1. Auflage. Uni-med verlag, Bremen 2000.
15. Ewing D.J., Campbell I.W., Clarke B.F. Mortality in diabetic autonomic neuropathy // *Lancet*. – 1976. – Vol. 1. – P. 601-03.
16. Gerritsen J., Dekker J.M., TenVoorde B.J. et al. Impaired autonomic function is associated with increased mortality, especially in subjects with diabetes, hypertension, or a history of cardiovascular disease. The HOORN Study // *Diabetes Care*. – 2001. – Vol. 24. – P. 1793-8.
17. Navarro X., Kennedy W.R., Aeppli D. et al. Neuropathy and mortality in diabetes: influence of pancreas transplantation // *Muscle Nerve*. – 1996. – Vol. 19. – P. 1009-16.
18. Katz A., Liberty I.F., Porath A. et al. A simple bedside test of 1-minute heart rate variability during deep breathing as a prognostic index after myocardial infarction // *Am Heart J*. – 1999. – Vol. 138. – P. 32-8.
19. Valensi P., Sachs R.N., Harfouche B. et al. Predictive value of cardiac autonomic neuropathy in diabetic patients with or without silent myocardial ischemia // *Diabetes Care*. – 2001. – Vol. 24. – P. 339-43.
20. O'Brien I.A., O'Hare J.P., Lewin I.G. et al. The prevalence of autonomic neuropathy in insulin-dependent diabetes mellitus: a controlled study based on heart rate variability // *Q J Med*. – 1986. – Vol. 61. – P. 957-67.
21. Clarke B.F., Ewing D.J., Campbell I.W. Diabetic autonomic neuropathy // *Diabetologia*. – 1979. – Vol. 17. – P. 195-212.
22. Maser R.E., Pfeifer M.A., Dorman J.S. et al. Diabetic autonomic neuropathy and cardiovascular risk. Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications Study III // *Arch Intern Med*. – 1990. – Vol. 150. – P. 1218-22.
23. Cohen J.A., Jeffers B.W., Faldut D. et al. Risks for sensorimotor peripheral neuropathy and autonomic neuropathy in non-insulin-dependent diabetes mellitus (NIDDM) // *Muscle Nerve*. – 1998. – Vol. 21. – P. 72-80.
24. Spallone V., Maiello M.R., Ciconetti E. et al. Autonomic neuropathy and cardiovascular risk factors in insulin-dependent and non-insulin-dependent diabetes // *Diabetes Res Clin Prac*. – 1997. – Vol. 34. – P. 169-79.
25. Colhoun H.M., Francis D.P., Rubens M.B. et al. The association of heart rate variability with cardiovascular risk factors and coronary artery calcification: A study in type 1 diabetic patients and the general population // *Diabetes Care*. – 2001. – Vol. 24. – P. 1108-14.
26. Simonson D.C. Etiology and prevalence of hypertension in diabetic patients // *Diabetes Care*. – 1988. – Vol. 11. – P. 812-27.
27. Muller J.E., Toffler G.H., Stone P.H. Circadian variation and triggers of onset of acute cardiovascular disease // *Circulation*. – 1989. – Vol. 79. – P. 733-43.
28. The Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing Electrophysiology [ESC and NASPE]. Heart rate variability. standards of measurement, physiological interpretation and clinical use // *Circulation*. – 1996. – Vol. 93. – P. 1043-65.
29. Esperer H.D. Physiologische Grundlagen und pathologische Aspekte der Herzfrequenzvariabilität beim Menschen // *Herzschr Elektrophys*. – 1994. – Vol. 5 (suppl 2). – P. 1-10.
30. Karemaker J.M., Lie K.I. Heart rate variability: a telltale of health or disease // *Editorial Eur Heart J*. – 2000. – Vol. 21. – P. 435-7.
31. Балаболкин М.И. *Диабетология*. — М.: Медицина, 2000. — 672 с.
32. Kempler P. *neuropathies. Pathomechanism, clinical presentation, diagnosis, therapy* / ed. by P. Kempler. — Budapest: Springer, 2002. — 208 p.
33. *Вегетативные расстройства*. / Под ред. А.М. Веина. — М.: Мед. информ. агентство, 2000. — 749 с.
34. *Клиника диабетической невропатии* / П.А. Строчков, С.А. Аметов, Н.А. Козлова, И.В. Галеев // *Рус. мед. журн.* — 1998. — Т. 6, № 12. — С. 787 — 801.
35. Purewall T.S., Watkins P.J. Postural hypotension in diabetic autonomic neuropathy: review // *Diabet. Med.* — 1995. — № 2. — P. 192 — 200.

Кардіоваскулярна автономна діабетична невропатія.

О.М. Крючкова, О.А. Іцкова

У статті наведені клінічні прояви, методи діагностики та лікування пацієнтів з кардіоваскулярної автономної діабетичною невропатією. Ця патологія рідко враховується в клінічній практиці при стратифікації серцево-судинного ризику.

Cardiovascular autonomic diabetic neuropathy.

O.N. Kryuchkova, E.A. Itskova

The article presents the clinical manifestations, diagnosis and treatment of patients with cardiovascular autonomic diabetic neuropathy. This pathology is rarely taken into account in clinical practice for the stratification of cardiovascular risk.