

ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР: АВТОНОМНАЯ КАРДИОНЕЙРОПАТИЯ И СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Жданова Е.А.

ФГБУЗ ЦМСЧ-15 ФМБА России Челябинская обл, г. Снежинск (456770, Челябинская обл, г. Снежинск, ул.Дзержинского, д.13), e-mail uevgeniya88@yandex.ru

Автономная кардионейропатия (АКНП) является очень распространенным осложнением сахарного диабета, оказывающим большое влияние на развитие сердечно-сосудистых заболеваний и смертность у пациентов с СД. В настоящей статье представлен обзор оригинальных исследований, посвященных взаимосвязи автономной кардионейропатии и сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности, за период с 1982-2013 год, найденных в базах данных PubMed, Medline, электронном каталоге Ирбис научной библиотеки Южно-уральского государственного медицинского университета, электронном каталоге научной библиотеки Первого государственного медицинского университета имени И.М. Сеченова. В обзоре освещены такие вопросы, как влияние автономной кардионейропатии на сосудистую стенку, сочетание АКНП и артериальной гипертензии, АКНП и бессимптомная ишемия миокарда, АКНП и дисфункция ЛЖ, АКНП и смертность.

Ключевые слова: автономная кардионейропатия, вариабельность сердечного ритма, сердечно-сосудистые заболевания, ишемическая болезнь сердца, сахарный диабет.

REVIEW: CARDIOVASCULAR AUTONOMIC NEUROPATHY AND CARDIOVASCULAR DISEASE

Zhdanova E.A.

State Central hospital № 15 Federal Medical Agency of Russia, Chelabinsk rigion, Snezhinsk, (456770, Chelabinsk region, Snezhinsk, Dzerzhinskogo street, 13)

Cardiovascular autonomic neuropathy (CAN) is a very common complication of diabetes, has a great influence on the development of cardiovascular disease and mortality in patients with diabetes. This article presents a review of the original studies about the relationship between cardiovascular autonomic neuropathy and cardiovascular morbidity and mortality, over the period 1982-2013 year, found in the databases PubMed, Medline, electronic catalog Irbis of scientific library, South Ural State Medical University, electronic catalog of scientific library, First State medical University named IM Sechenov. The review covered issues such as the impact of CAN on the vessel, the combination CAN and hypertension, CAN and silent myocardial ischemia, CAN and left ventricle dysfunction, CAN and mortality.

Keywords: Cardiovascular autonomic neuropathy, cardiovascular disease, coronary heart disease, heart rate variability, diabetes mellitus

Актуальность

По данным международной федерации диабета 381 млн. человек в мире страдает сахарным диабетом (СД) [12].

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются ведущей причиной смертности у пациентов с СД [11].

Автономная кардионейропатия (АКНП) очень распространенное осложнением сахарного диабета, оказывающее большое влияние на развитие сердечно-сосудистых заболеваний и смертность у пациентов с СД [17].

Взаимосвязь АКНП и сердечно-сосудистых заболеваний у больных с СД стала предметом многочисленных исследований, большинство из которых является

англоязычными, поэтому перевод на русский язык, систематизация и обобщение этих сведений представляется актуальной задачей.

Цель: Осуществить перевод на русский язык, систематизацию и обобщение исследований, посвященных взаимосвязи АКНП и сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности.

Материалы и методы: В настоящей статье представлен обзор оригинальных исследований за период с 1982-2013 год, найденных в базах данных PubMed, Medline, электронном каталоге Ирбис научной библиотеки Южно-уральского государственного медицинского университета, электронном каталоге научной библиотеки Первого государственного медицинского университета имени И.М. Сеченова.

Влияние АКНП на патологические изменения стенки артериальных сосудов

Особенности влияния АКНП на сосудистую стенку у больных с СД 1 типа изучались в Питсбургском эпидемиологическом проспективном исследовании осложнений СД, которое продолжалось на протяжении 18 лет, и было завершено в 2010 году. В исследование отобраны 658 пациентов с СД 1 типа, установленным в детском возрасте (<17 лет), находящиеся на инсулинотерапии. СД диагностирован в детской больнице Питсбурга в период с 1950-1980 гг., исходное обследование было произведено 1986-1988 гг., затем пациенты обследовались и раз в два года, завершающее обследование было осуществлено в 2004-2006 гг., в исследование вошли 144 пациента. Вегетативная регуляция сердечной деятельности оценивалась при базовом обследовании. Проводился анализ вариабельности сердечного ритма (ВСР) при проведении теста глубокого дыхания, патологическим считали соотношение ЧСС на выдохе и на вдохе < 1,1, кроме того, учитывались результаты опросника по симптомам автономной нейропатии (в соответствии с клиническим протоколом), АКНП устанавливалась при наличии неадекватной реакции ЧСС на тест глубокого дыхания в сочетании с двумя положительными ответами на вопросы. Для оценки жесткости артерий исследовали прохождение пульсовой волны по лучевой артерии с помощью прибора SphygmoCor Px version 7.01 (AtCor Medical, Sydney, Australia), который регистрирует такие показатели, как аортальный индекс наполнения, давление наполнения, соотношение субэндокардиальной жизнеспособности миокарда (индикатор потенциальной миокардиальной ишемии). Основным выводом в этом исследовании явилось то, что при базовом снижении вариабельности сердечного ритма (АКНП) через 18 лет увеличиваются показатели артериальной жесткости: аортальный индекс наполнения ($r = -0.18, P = 0.03$), давление наполнения ($r = -0.32, P < 0.001$), и происходит снижение расчетной перфузии миокарда (по соотношению субэндокардиальной жизнеспособности миокарда) у пациентов с СД 1 типа, диагностированным в детском возрасте. Наряду с АКНП, к увеличению

артериальной жесткости приводили известные сердечно-сосудистые факторы риска, такие как снижение холестерина ЛПВП и курение сигарет [7].

Патофизиология влияния АКНП на развитие ишемической болезни сердца (ИБС) является предметом интереса многих ученых.

В 2007 году в Испании было проведено небольшое исследование, которое показало связь между АКНП и кальцификацией коронарных артерий. В исследование вошло 18 пациентов с СД 2 типа, диагностированным более 10 лет назад, с нормальной ЭКГ покоя и отсутствием симптомов ишемической болезни сердца. Критериями исключения были: употребление наркотических веществ, курение табака, гиперлипидемия, скорость клубочковой фильтрации ниже 50 мл / мин, застойная сердечная недостаточность и наличие инсульта в анамнезе. Всем пациентам была проведена компьютерная томография с использованием сверхбыстрого сканера (С-150 Imatron), оценка кальцификации коронарных артерий была произведена с помощью метода Аргстона [2]. АКНП была установлена посредством анализа вариабельности сердечного ритма при глубоком дыхании, переходе из положения лежа в положение стоя, АД при переходе из положения лежа в положение стоя. Группы пациентов с АКНП и без нее не имели значимых различий по половому и возрастному составу, продолжительности СД, индексу массы тела, степени артериальной гипертензии, уровню С –пептида, альбуминурии, показателям липидограммы, уровню гликированного гемоглобина. Однако степень кальцификации коронарных артерий в группе пациентов с АКНП оказалась значительно выше, чем у больных СД 2 типа с нормальной вариабельностью сердечного ритма [15].

В 2010 южно-корейскими учеными было проведено аналогичное исследование, в которое вошли 118 пациентов с СД 2 типа. АКНП устанавливалась с помощью 5 стандартных тестов Эвинга [10]. Уровень кальцификации коронарных артерий оценивали методом компьютерной томографии. В результате исследования было выявлено, что степень АКНП коррелирует с уровнем кальцификации коронарных артерий ($p=0,028$) Многофакторный регрессионный анализ показал, что АКНП независимо от других факторов имеет значимую связь с уровнем кальцификации коронарных артерий (β коэффициент 0.623, 95% CI 0.059~1.188, $P = 0.031$) [22].

Часть исследований демонстрируют отсутствие влияния АКНП на развитие атеросклероза. В 2009 году было проведено исследование, в котором было показано отсутствие связи между снижением вариабельности сердечного ритма и атерогенезом у пациентов с СД 1 типа. В исследование вошел 21 пациент с АКНП и 35 без нее. У отобранных пациентов отсутствовали ССЗ и осложнения сахарного диабета. Обе группы были сопоставимы по возрасту, показателям гликемического контроля, ИМТ и уровню

артериального давления. Маркеры эндотелиальной дисфункции и хронического воспаления были использованы в качестве показателей атерогенеза. В результате исследования не было выявлено статистически значимых различий этих параметров в группах пациентов с АКНП и без нее [14].

В исследовании Ulrik Madsvig Mogensen целью явилось выявление связи между АКНП и субклиническими ССЗ у пациентов с СД 1 типа с нормоальбуминурией. Из 3000 пациентов с СД 1 типа у 350 пациентов была проведена оценка вариабельности сердечного ритма при проведении теста глубокого дыхания, маневра Вальсальвы, пробы с переходом из положения лежа в положение стоя, а также оценка ортостатической гипотензии. Согласно критериям включения и исключения, было отобрано 26 пациентов с АКНП и 31 без нее. Распространенность атеросклеротических бляшек на коронарных артериях и индекса их кальцификации (САС) оценивались с помощью компьютерной томографии. Функцию левого желудочка оценивали с помощью эхокардиографии. У пациентов с АКНП уровень кальцификации коронарных артерий оказался выше ($p=0,01$). Распространенность атеросклеротических бляшек и гемодинамически значимых стенозов коронарных артерий в этой группе больных не отличалась от показателей в группе пациентов без АКНП. Кроме того у пациентов с АКНП выявлено значимое снижение диастолической и систолической функции левого желудочка [25].

Таким образом, очевидным становится то, что у пациентов с АКНП кальцификация коронарных артерий выше, чем у лиц с нормальной ВСР, в то время как взаимосвязь АКНП и коронарного атеросклероза представляется сомнительной и требует проведения дальнейших исследований.

АКНП и артериальная гипертензия

Возможно, повышение жесткости артериальных сосудов является причиной увеличения распространенности артериальной гипертензии у пациентов с АКНП, которое было показано во многих исследованиях. Так, в 2010 во Франции было проведено исследование, целью которого было выявление связи между АКНП и артериальной гипертензией, а также оценка ее влияния на развитие осложнений СД. В исследовании приняли участие 310 пациентов, из которых 138 с СД 1 типа и 172 с СД 2 типа. АКНП выявлялась путем анализа вариабельности сердечного ритма при проведении трех стандартных тестов (глубокое дыхание, переход из положения лежа в положение стоя и маневр Вальсальвы) и оценки ортостатической гипотензии (2 и более патологических результата). В результате исследования было выявлено, что распространенность артериальной гипертензии увеличивается с тяжестью АКНП. Многофакторный регрессионный анализ продемонстрировал, что АКНП является независимым фактором

риска развития артериальной гипертензии (2.86 (1.54–5.32); $P < 0.001$) В логистическом регрессионном анализе АКНП в сочетании с гипертензией были статистически значимо связаны с микро и макрососудистыми осложнениями СД [6].

АКНП и бессимптомная ишемия миокарда (БИМ)

Влияние АКНП на развитие БИМ доказано во многих исследованиях.

В 2003 году Vinik AI с соавторами провели метаанализ 12 исследований, 5 из которых показали статистически значимое увеличение частоты БИМ в группе больных с АКНП. Количество обследуемых пациентов в этих исследованиях колебалось от 21 до 925. Вегетативная регуляция сердечной деятельности оценивалась с помощью стандартных тестов Эвинга: ЭКГ с анализом вариабельности сердечного ритма при глубоком дыхании, маневре Вальсальвы, переходе из положения лежа в положение стоя, АД при переходе из положения лежа в положение стоя и при сжатии рук в кулак в течение 5 минут [10], в исследованиях использовались от 1 до 5 стандартных тестов. БИМ в большинстве исследований регистрировалась с помощью суточного мониторирования ЭКГ, ЭКГ с нагрузочными пробами, в одном исследовании использовалась коронароангиография. Всего в метаанализ вошло 1468 пациентов, в группе с АКНП 399 пациентов, в группе с нормальной вегетативной регуляцией деятельности сердца 1069 пациентов, при этом распространенность безболевого ишемии миокарда составила 28 и 10 % соответственно.

В метаанализе оценка Mantel-Haenszel объединенного коэффициента распространенности риска бессимптомной ишемии миокарда составила 1,96 95% CI; 1.53–2.51 ($P < 0.001$; $n = 1,468$). Эти данные демонстрируют последовательную связь между АКНП и БИМ [28].

Исследование, проведенное Valenci P d 2001 году, включило в себя 120 пациентов с СД и отсутствием сердечно-сосудистых заболеваний. АКНП регистрировалась с помощью анализа ВСП в стандартных тестах: глубокое дыхание, маневр Вальсальвы и переход из положения лежа в положение стоя. В ходе исследования было выявлено, что АКНП являлась лучшим предиктором инфаркта миокарда, чем присутствие БИМ (OR = 4.16, 95% CI: 1.01–17.19)[26].

В Испании проведено исследование, включившее 217 пациентов с СД 1 и 2 типа, в ходе которого было выявлено, что наличие АКНП независимо от других факторов риска связано с БИМ, зарегистрированной на ЭКГ с нагрузочной пробой (OR = 6.5, 95% CI: 1.3–7.9)[6].

Исследование DIAD (Регистрация бессимптомной ишемии миокарда у пациентов с СД 2) включило 1123 пациента с СД 2 типа. В исходном обследовании было выявлено, ВСП в маневре Вальсальвы является самой сильной детерминантой БИМ, зарегистрированной с помощью однофотонной эмиссионной компьютерной томографии [30].

По прошествии 4,8 лет было выявлено, что снижение ВСП при переходе из положения лежа в положение стоя изолировано связано с риском нефатального инфаркта миокарда и сердечно-сосудистой смерти (95% доверительный интервал 2.14–8.75) [31].

Согласительной комиссии Торонто по автономной нейропатии подчеркивает важность внесения тестирования вегетативной регуляции сердечно-сосудистой системы в систему стратификации риска ССЗ у пациентов с СД [24].

Однако патофизиология взаимосвязи между АКНП и БИМ остается невыясненной. Были выдвинуты различные предположения, такие как сниженный болевой порог, дисфункция афферентных вегетативных проводящих путей миокарда и др. Кроме того продолжается дискуссия на тему того, имеется ли причинно-следственная связь между АКНП и БИМ, либо оба состояния являются проявлением ИБС при СД [3, 4].

АКНП и дисфункция левого желудочка

Влияние АКНП на функцию левого желудочка (ЛЖ) и развитие хронической сердечной недостаточности (ХСН) нашло отражение во многих исследованиях и является предметом дискуссии.

Зачастую единственным обнаруживаемым нарушением на ранней стадии АКНП является изолированная диастолическая дисфункция с нормальной фракцией выброса ЛЖ, которая ассоциируется с высокой сердечно-сосудистой заболеваемостью [27]. Стандартное эхокардиографическое исследование демонстрирует связь АКНП и значительного уменьшения максимального диастолического наполнения и увеличения предсердного компонента диастолы [28].

В 2013 году R. Pop-Busui и соавторы провели исследование, целью которого явилось выявление связи между АКНП и дисфункцией ЛЖ. Показатели структуры и функции ЛЖ оценивались с помощью магнитно-резонансной томографии сердца. АКНП выявляли в ходе анализа ВСП, при проведении стандартных тестов: дыхательный тест и маневр Вальсальвы, также оценивалась ортостатическая гипотензия при переходе из положения лежа в положение стоя. Обследование было выполнено 966 участникам (средний возраст 51 год, 52 % мужчины, средняя продолжительность диабета 29 лет. Было выявлено, что систолическая функция ЛЖ (ФВ, конечный систолический и конечный диастолический объем, ударный объем) не отличалась у 371 пациентов с АКНП по сравнению с 595 лиц без АКНП. Однако пациенты с АКНП имели более высокую массу миокарда ЛЖ и сердечный выброс ($p < 0,05$) [18].

В 2009 году Ботова С.Н. провела диссертационное исследование, в ходе которого было оценено прогностическое влияние АКНП у больных с СД 2 типа в сочетании с хронической сердечной недостаточностью (ХСН). В исследование вошли 88 пациентов, основную группу

составили 59 больных с СД 2 типа, страдающих ХСН с АКНП, в контрольную группу вошли 29 пациентов с СД 2 типа и ХСН без признаков АКНП. Продолжительность наблюдения составила 12 месяцев. АКНП выявлялась с помощью анализа ВСР, при $SDNN < 30$ мс. Оценка структурно-функциональных параметров сердца производилась методом ЭХОКГ. В ходе исследования было выявлено, что АКНП является фактором прогрессирования хронической сердечной недостаточности у больных сахарным диабетом 2-го типа, проявляемой в снижении толерантности к физической нагрузке (уменьшение дистанции теста 6-ти минутной ходьбы, $p=0,00012$), ухудшении клинического состояния больных и структурно-функциональных параметров сердца (у больных с АКНП в большей степени снизилась ФВ, увеличились размеры ЛЖ, КДР, КСР, толщина МЖП ЛЖ $p<0,05$). Риск развития инфаркта миокарда у больных с сочетанием хронической сердечной недостаточности и сахарного диабета 2-го типа выше при наличии кардиоваскулярной автономной нейропатии. Уровень $SDNN < 20$ мс можно рассматривать в качестве предиктора неблагоприятного коронарного прогноза [1]. Противоречивость данных разных ученых о влиянии АКНП на функцию ЛЖ и прогрессирование ХСН требует проведения дальнейших исследований.

АКНП и смертность

В 2003 году для выявления связи между АКНП и смертностью был проведен метаанализ 15 англоязычных исследований, опубликованных с 1966 по 2001 год в базе Medline.

Исследования были разделены на две группы в зависимости от того сколько тестов для оценки вариабельности сердечного ритма было использовано: один или 2 и более.

Объединенный относительный риск смерти подсчитывался с помощью метода Mantel-Haenszel. АКНП была в значительной мере связана с последующей смертностью в обеих группах, хотя величина ассоциации была сильнее в тех исследованиях, в которых для выявления АКНП использовались 2 и более теста. Объединенный относительный риск смерти в этой группе исследований был 3.45 (95% CI 2.66–4.47; $P < 0.001$) по сравнению с 1.20 (1.02-1.41 ; $P < 0,03$) для исследований, в которых использовался один тест. Эти результаты подтверждают связь между АКНП и повышенным риском смерти [21].

Кроме того статистически значимая взаимосвязь между АКНП и смертностью была выявлена в проспективном исследовании EURODIAB IDDM (Взаимосвязь между факторами риска и смертностью у пациентов СД 1 типа в Европе) [23]. В исследовании ACCORD в 2010 году было показано, что АКНП является независимым предиктором как сердечно-сосудистой ($HR = 2.62, 95\% CI: 1.4-4.91$), так и общей смертности ($HR = 2.14, 95\% CI: 1.37-3.37$) через 3,5 года наблюдений [19].

Таким образом, становится очевидным, что АКНП связана с повышенной сердечно-сосудистой заболеваемостью и смертностью, что создает необходимость включения тестирования вегетативной регуляции сердечной деятельности в систему стратификации риска и в стандарты диагностики пациентов с сахарным диабетом.

Список литературы

1. Ботова С. Н., Диагностика и прогностическое значение кардиоваскулярной автономной нейропатии у больных сахарных диабетом 2-го типа в сочетании с хронической сердечной недостаточностью. дис. на соиск. учен. степ. канд. мед. наук. код спец. 14.00.05. — 2009.
2. Agatston AS, Janowitz WR, Hildner FJ, Zusmer NR, Viamonte M Jr, Detrano R. Quantification of coronary artery calcium using ultrafast computed tomography. *J Am Coll Cardiol.* 1990;15(4):827-32.
3. Airaksinen KE, Ikäheimo MJ, Linnaluoto MK, Niemelä M, Takkenen JT. Impaired vagal heart rate control in coronary artery disease. *Br Heart J* 1987; 58: 592-597 .
4. Airaksinen KE, Koistinen MJ. Association between silent coronary artery disease, diabetes, and autonomic neuropathy. Fact of fallacy? *Diabetes Care* 1992; 15: 288-292.
5. Astrup AS, Tarnow L, Rossing P, Hansen BV, Hilsted J, Parving HH. Cardiac autonomic neuropathy predicts cardiovascular morbidity and mortality in type 1 diabetic patients with diabetic nephropathy. *Diabetes Care* 2006; 29:334–339.
6. Ayad F, Belhadj M, Paries J, Attali JR, Valensi P: Association between cardiac autonomic neuropathy and hypertension and its potential influence on diabetic complications. *Diabet Med* 2010, 27:804–811.
7. Catherine T. Prince, PHD, Aaron M. Secrest, MPH, Trevor J. Orchard, MD Cardiovascular Autonomic Neuropathy, HDL Cholesterol, and Smoking Correlate With Arterial Stiffness Markers Determined 18 Years Later in Type 1 Diabetes *Diabetes Care.* Mar 2010; 33(3): 652–657.13
8. Chico A, Tomás A, Novials A. Silent myocardial ischemia is associated with autonomic neuropathy and other cardiovascular risk factors in type 1 and type 2 diabetic subjects, especially in those with microalbuminuria. *Endocrine* 2005; 27: 213-217.
9. Dinh W, F'uth R, Lankisch M, et al. Cardiovascular autonomic neuropathy contributes to left ventricular diastolic dysfunction in subjects with type 2 diabetes and impaired glucose tolerance undergoing coronary angiography. *Diabetic Med* 2011; 28: 311–318.
10. Ewing DJ, Martyn CN, Young RJ, Clarke BF: The value of cardiovascular autonomic function tests: 10 years experience in diabetes. *Diabetes Care* 8:491–498, 1985.

11. Grundy SM, Benjamin IJ, Burke GL, Chait A, Eckel RH, Howard BV, Mitch W, Smith SC, Sowers JR. Diabetes and cardiovascular disease: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association. *Circulation*. 1999;100:1134–1146.
12. IDF Diabetes Atlas 6th edn. Brussels, Belgium, 2013.
13. Kannel WB, McGee DL. Diabetes and cardiovascular disease. The Framingham study. *JAMA*. 1979;241:2035–2038.
14. Lacigova S, Bartunek L. Differences between patients with a preserved and a depressed left ventricular function: a report from the EuroHeart Failure Survey. *Eur Heart J* 2004; 25: 1214-1220
15. Luiz Clemente de Souza Pereira, Paulo Henrique Rezende, João Roberto Sá, Fabio Nasri, Romeu Meneghello, Antonio Roberto Chacra, Sérgio Atala Dib Coronary calcification score is higher in type 2 diabetic patients with cardiovascular autonomic neuropathy *Med J*. 2007;125(2):126-7.
16. Maser RE, Mitchell BD, Vinik AI, Freeman R. The association between cardiovascular autonomic neuropathy and mortality in individuals with diabetes: a meta-analysis. *Diabetes Care*. 2003; 6: 1895–1901.
17. Maser RE, Pfeifer MA, Dorman JS, Kuller LH, Becker DJ, Orchard TJ. Diabetic autonomic neuropathy and cardiovascular risk. *Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications Study III*. *Arch Intern Med*. 1990;150:1218–1222.
18. Pop-Busui R, Cleary PA, Braffett BH, Martin CL, Herman WH, Low PA, Lima JA, Bluemke DA. Association between cardiovascular autonomic neuropathy and left ventricular dysfunction: DCCT/EDIC study (Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications). *J Am Coll Cardiol* 2013; 61: 447-454.
19. Pop-Busui R, Evans GW, Gerstein HC, Fonseca V, Fleg JL, Hoogwerf BJ, Genuth S, Grimm RH, Corson MA, Prineas R. Effects of cardiac autonomic dysfunction on mortality risk in the Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) trial. *Diabetes Care* 2010; 33: 1578-1584.
20. Prince CT, Secrest AM, Mackey RH, Arena VC, Kingsley LA, Orchard TJ. Cardiovascular autonomic neuropathy, HDL cholesterol, and smoking correlate with arterial stiffness markers determined 18 years later in type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2010; 33: 652–657.
21. R.E.Maser, PHD The Association Between Cardiovascular Autonomic Neuropathy and Mortality in Individuals With Diabetes A meta-analysis *DIABETES CARE*, VOLUME 26, NUMBER 6, JUNE 2003.
22. Seong-Su Moon, Yeon-Kyung Choi. Relationship between cardiovascular autonomic neuropathy and coronary artery calcification in patients with type 2 diabetes *Endocrine Journal* 2010, 57(5), 445-454.

23. Soedamah-Muthu SS, Chaturvedi N, Witte DR, Stevens LK, Porta M, Fuller JH. Relationship between risk factors and mortality in type 1 diabetic patients in Europe: the EURODIAB Prospective Complications Study (PCS). *Diabetes Care* 2008; 31: 1360-1366.
24. Spallone V, Ziegler D, Freeman R, Bernardi L, Frontoni S, Pop-Busui R, Stevens M, Kempler P, Hilsted J, Tesfaye S, Low P, Valensi P; on behalf of the Toronto Consensus Panel on Diabetic Neuropathy*. Cardiovascular autonomic neuropathy in diabetes: clinical impact, assessment, diagnosis, and management. *Diabetes Metab Res Rev* 2011 Jun 22; Epub ahead of print.
25. Ulrik Madvig Mogensen, Tonny Jensen, Klaus Fuglsang Kofoed Cardiovascular Autonomic Neuropathy and Subclinical Cardiovascular Disease in Normoalbuminuric Type 1 Diabetic Patients *DIABETES, VOL. 61, JULY 2012.*
26. Valensi P, Sachs RN, Harfouche B, Lormeau B, Paries J, Cosson E. Predictive value of cardiac autonomic neuropathy in diabetic patients with or without silent myocardial ischemia. *Diabetes Care.* 2001; 24: 339–343.
27. Vanninen E, Mustonen J, Vainio P, Länsimies E, Uusitupa M. Left ventricular function and dimensions in newly diagnosed non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Am J Cardiol* 1992; 70: 371-378.
28. Vinik AI, Maser RE, Mitchell BD, Freeman R. Diabetic autonomic neuropathy. *Diabetes Care.* 2003; 26: 1553–1579.
29. Vinik AI, Mitchell BD, Leichter SB, Wagner AL, O'Brien JT, Georges LP: Epidemiology of the complications of diabetes. In *Diabetes: Clinical Science in Practice*. Leslie RDG, Robbins DC, Eds. Cambridge, U.K., Cambridge Univ. Press, 1995.
30. Wackers FJ, Young LH, Inzucchi SE, et al. Detection of silent myocardial ischemia in asymptomatic diabetic subjects: the DIAD study. *Diabetes Care* 2004; 27: 1954–1961.
31. Young LH, Wackers FJ, Chyun DA, et al. Cardiac outcomes after screening for asymptomatic coronary artery disease in patients with type 2 diabetes: the DIAD study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2009; 301: 1547–1555.
32. Zourek M. Influence of cardiovascular autonomic neuropathy on atherogenesis and heart function in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract.* 2009 Jan; 83(1):26-31.

Рецензенты:

Миронов В.А., д.м.н., профессор, профессор кафедры госпитальной терапии №2, ГБОУ ВПО ЮУГМУ Минздрава России, г. Челябинск.

Кузин А.Н., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой клинической фармакологии и терапии факультета дополнительного образования, ГБОУ ВПО ЮУГМУ Минздрава России, г. Челябинск.