

## Этиопатогенетические механизмы возникновения нарушений ритма сердца у больных сахарным диабетом 2 типа

А. П. Сарапульцев, Б. Г. Юшков, П. А. Сарапульцев, Н. Ю. Трельская  
Институт Иммунологии и Физиологии Уро РАН, МУ ГКБ №40, г. Екатеринбург

### Резюме

*Целью работы явилось обобщение имеющихся данных литературы об этиологии и патогенетических механизмах, вызывающих возникновение нарушений ритма сердца у больных сахарным диабетом 2-го типа. В работе были рассмотрены как общие механизмы и предрасполагающие факторы аритмогенеза, так и специфические для данной патологии.*

**Ключевые слова:** патогенез, сахарный диабет 2 типа, нарушения ритма, аритмии.

В последнее время отмечается рост числа эндокринных заболеваний, особенно сахарного диабета (СД), который считается болезнью века [1].

По данным различных авторов, распространенность СД составляет 2-5% взрослого населения России, Европы и Северной Америки, и может достигать в урбанизированных сообществах 10% в популяции [1]. В последние несколько десятилетий СД принял масштабы всемирной неинфекционной эпидемии. По данным ВОЗ, численность больных СД в мире в 1990 г. составляла 80 млн. человек, в 2000 г. — 160 млн, а к 2025 г. предполагается, что это число превысит 300 млн. человек. В Российской Федерации СД болеют около 8 млн. человек [1].

СД как 1, так и 2 типа является независимым фактором риска развития кардиоваскулярной патологии, в частности ишемической болезни сердца (ИБС), инсульта, патологии периферических артерий (peripheral arterial disease/PAD), а его распространенность, соответственно, обуславливает рост числа сердечно-сосудистых заболеваний в популяции в целом [1-3].

По данным большинства авторов, патология сердечно-сосудистой системы отмечается более чем у половины больных СД [3-5]. По данным других авторов, изменения сердечно-сосудистой системы, обусловленные СД, наблюдаются у 90-100% больных [6]. Среди больных старшего возраста с инсулиннезависимым ти-

пом заболевания острые осложнения ИБС становятся причиной смерти в 11 раз чаще, чем среди лиц сопоставимого возраста без СД [1, 4, 5].

Универсальным механизмом прогрессирования сердечно-сосудистых заболеваний является ремоделирование миокарда и сосудов, как общая адаптационная реакция организма на повреждение, в частности ишемии [4]. Изменения скоростных характеристик электрической активности сердца (электрическое ремоделирование миокарда) служат не только ранним и высокочувствительным маркером изменения функции миокарда, но и являются своеобразным триггером для дальнейших структурно-функциональных нарушений в миокарде [4]. Процессы электрического ремоделирования миокарда во многом предшествуют структурной перестройке сердца, а в дальнейшем тесно коррелируют с ней [4].

Предполагают, что на развитие кардиальной патологии у пациентов с СД влияют несколько факторов. При СД ухудшается состояние как миокарда, так и коронарных артерий вследствие развития специфических для СД микроангиопатии, макроангиопатии, метаболических нарушений и диабетической автономной нейропатии [1, 6]. При этом, поражение сердца при сахарном диабете проявляется независимо от наличия атеросклероза и ИБС, и называется диабетической кардиомиопатией, основным патофизиологическим механизмом которой также является изменение мелких сосудов сердца [6, 7]. Весь этот комплекс причин обуславливают развитие кардиальной систолической и диастолической дисфункции, что, в свою очередь, ведет к клинически выраженной кардиомиопатии, сердечной недостаточности и к развитию угрожающих жизни видов аритмии [6].

Вопросы особенностей развития нарушений ритма и ремоделирования миокарда у больных с

Б. Г. Юшков — д. м. н., профессор, зам. директора  
Института Иммунологии и Физиологии УроРАН;  
П. А. Сарапульцев — д. м. н., профессор, гл. научн. сотр.  
Института Иммунологии и Физиологии Уро РАН;  
А. П. Сарапульцев — мл. научн. сотр. Института  
Иммунологии и Физиологии Уро РАН;  
Н. Ю. Трельская — к. м. н.

сахарным диабетом 2 типа и без такового достаточно освещены в литературе [4, 5, 8]. Однако, чаще в литературных источниках обсуждается ремоделирование миокарда отдельно на уровне патологии кардиомиоцитов, миокарда или геометрии сердца [4]. Комплексный подход к этим вопросам, включающий оценку частоты встречаемости нарушений ритма, структурно-функционального ремоделирования миокарда, а также их взаимосвязь с нарушениями метаболизма, характерными для прогрессирования сахарного диабета, в литературе представлен недостаточно [4].

При этом, при сахарном диабете выявляются самые разнообразные нарушения ритма СВЭ и ЖЭ, фибрилляция предсердий, устойчивые и неустойчивые ЖТ [9], синусовая тахикардия [10]. Интересно, что хотя в большинстве исследований у больных с диабетом не выявляется повышения частоты ЖНР [11-14], в то же время, имеются данные, что у больных СД 2-го типа, по сравнению с контрольными группами того же пола и возраста, достоверно чаще встречаются такие гемодинамически и прогностически неблагоприятные формы желудочковых нарушений ритма, как ЖЭВГ (у 30-36,7% больных СД 2-го типа), и их сочетание с постоянной (у 47,1% больных) и пароксизмальной (у 12, 5% больных) формами фибрилляции предсердий [15].

Согласно данным литературы, суправентрикулярные нарушения ритма (синусовая тахикардия, пароксизмы суправентрикулярной тахикардии, фибрилляция предсердий) выявляются у 55-73,3% больных СД 2-го типа [16]. Среди них у 26,7% больных встречаются политопные экстрасистолы, у 23,3% больных — спаренные, у 6,7% больных СД встречаются групповые суправентрикулярные экстрасистолы и у 6,7% — вставочные [16].

Достоверно большая по сравнению с пациентами контрольных групп частота выявления при СД 2-го типа синусовой тахикардии (43,1% против 27,3%); СВЭ — (15,5% против 9,1%); пароксизмальной формы фибрилляции предсердий — (8,6% против единичных случаев) у пациентов из контрольных групп, позволяет исследователям сделать вывод о том, что именно нарушения углеводного обмена приводят к увеличению частоты развития ИБС и увеличению нарушений возбудимости [17]. Тем более, что и у больных ИМ, протекающим на фоне сахарного диабета, достоверно увеличивается частота возникновения мерцательной аритмии [5].

Также и сочетание ГБ с СД 2-го типа сопровождается заметным увеличением выявления ЖЭ (в 2, 23 раза), синусовой тахикардии (в 1,57 раза) и СВЭ (в 1,7 раза), при этом только для данной категории больных характерно вы-

явление пароксизмальной формы ФП (в 8,6% случаев) [17].

Тем не менее, несмотря на имеющиеся в литературе клинические и экспериментальные данные о значительной частоте выявления и прогностической значимости выявления нарушенного ритма сердца при СД 2 типа, до сих пор остается недостаточно изученной значимость различных этиопатогенетических факторов в их возникновении и развитии.

### **Этиопатогенетические факторы, способные вызывать нарушения ритма при СД 2-го типа**

**Структурные изменения сердца и развитие аритмий.** В связи с вышеприведенными данными несомненный интерес представляет выявление этиопатогенетических факторов, способных вызывать нарушения ритма при сахарном диабете 2-го типа, поскольку своевременное предотвращение их развития и правильная этиопатогенетическая терапия смогут предотвратить неблагоприятные последствия нарушений возбудимости.

Согласно литературным данным, гиперинсулинемия у больных сахарным диабетом является фактором, предрасполагающим к увеличению массы миокарда, поскольку инсулиноподобный фактор роста и уровень инсулина после нагрузки глюкозой определяют до 40% уровня систолического АД и массы миокарда, тогда как на долю среднего АД по данным суточного мониторинга АД приходится лишь 5% [18].

Показано, что если у больных артериальной гипертензией без сахарного диабета 2 типа нормальная геометрия ЛЖ выявляется у 9,8% пациентов, концентрическое ремоделирование ЛЖ — 17,1%, концентрический тип ГЛЖ — 65,8%, эксцентрический тип ГЛЖ — 7,3% больных [6, 19], то при сахарном диабете 2 типа даже без артериальной гипертензии нормальная геометрия ЛЖ выявляется у 18,8% пациентов, концентрическое ремоделирование ЛЖ — у 28,1%, концентрический тип ГЛЖ — у 25,0%, эксцентрический тип ГЛЖ — у 28,1% больных. Причем, частота концентрической ГЛЖ у больных СД 2 без артериальной гипертензии ниже (25%), чем у больных СД 2 типа в сочетании с АГ (74, 5%) [6].

При этом, у больных СД 2 типа резкое увеличение массы миокарда [19] сочетается с выраженной неравномерной гипертрофией и атрофией кардиомиоцитов, наличием крупных полей фиброза и жировой дегенерации миокарда [19, 20]. Причем эти изменения приводят к появлению явных аритмогенных факторов: нарушению вставочных дисков, приводящему к торможению процессов аномального возбуждения миокарда; сегментарной денервации миокарда; изменению поверхностного слоя сарколем-

мы с нарушением высвобождения и обратного захвата ионов кальция саркоплазматической сетью; и, наконец, появлению очагов с отсутствием нормальной перфузии [19].

В совокупности с патологической нейроэндокринной активацией и сопутствующими нарушениями ионного гомеостаза, эти факторы могут являться ведущими пусковыми моментами в аритмогенезе у больных СД 2 типа, тем более, что гипертрофированный миокард особо чувствителен к электрофизиологическим эффектам стимуляции адренорецепторов, чем может объясняться симпатозависимый характер аритмий при сахарном диабете [4].

**Влияние диабетической ангиопатии на развитие аритмий.** Самые разнообразные патологические процессы в миокарде при СД 2 типа имеют в патофизиологической основе поражение микрососудов сердца, включающее нарушение структуры клеточных и внутриклеточных мембран [19]. При этом в миокарде возникает электрическое ремоделирование, имеющее диффузный тип и характеризующееся низким уровнем скорости активации желудочков (САЖ) и ее вариабельности [21, 22].

По мере усугубления тяжести диабетической ангиопатии возникает прогрессирующее снижение САЖ и возрастание показателя ее неравномерности, что проявляется в увеличении числа СВНР и ЖНР высоких градаций [21].

**Влияние изменения вегетативной регуляции на развитие аритмий.** Типичным для СД является дисбаланс автономной нервной системы, проявляющийся повышением тонуса симпатического и снижением тонуса парасимпатического отделов, а также снижением характеристик мощности центрального регуляторного контура. Так, в общем балансе вегетативных влияний у больных СД 2-го типа преобладание активности симпатической нервной системы наблюдается у 44,4% больных, а смешанный тип регуляции выявляется у 33,3% больных [23].

Особого внимания заслуживают нарушения региональной симпатической иннервации миокарда; обнаруживаемые у 40% больных СД 2-го типа при наличии диабетической автономной нейропатии (ДАН). Это приводит к несоответствию иннервации отдельных зон миокарда: увеличению степени иннервации проксимальных сегментов и уменьшению дистальных [24]. Такое несоответствие объясняется особенностями направления течения репаративных процессов в вегетативной нервной сети миокарда [25].

Примечательно, что повышение региональной симпатической иннервации у больных СД 2-го типа при наличии ДАН не сопровождается увеличением времени захвата норадреналина и повышением его выхода [66], что, как это было показано в экспериментальных работах, способ-

ствует развитию хронической симпатической денервации [24, 26]. При этом, диссоциация между степенью гиперсимпатикотонии и снижением концентрации катехоламинов в крови, вызывая развитие аритмии и асистолии, может ухудшать прогноз у больных СД 2 типа [26].

Кроме того, повышенный уровень норадреналина в проксимальных сегментах с патологической иннервацией у больных СД 2-го типа, может служить причиной развития нарушений ритма вследствие ускорения процессов фиброза [20-22]. А сами островки гипериннервации могут служить фокусами электрической и химической нестабильности, особенно при сопутствующем нарушении чувствительности тканей к нейромедиаторам [20, 24].

Считается так же, что региональная симпатическая гипериннервация миокарда у больных СД 2-го типа способна нарушать кровоснабжение миокарда путем развития вазоконстрикторных тенденций и уменьшения васкуляризации, в результате чего увеличивается риск развития нарушений ритма [24, 25, 27].

Значение ДАН в возникновении нарушений ритма подтверждается и наличием тесной корреляции между степенью выраженности автономной нейропатии (по данным уровня  $HbA_{1c}$ ) и частотой появления ЖЭ [5]. При этом сочетание ДАН с удлинением интервала QT более 0,44 с приводит к достоверному учащению ЖЭВГ [19].

Наконец, представляет интерес точка зрения, согласно которой, одной из причин развития нарушений ритма при ДАН являются нарушения проводимости по нервным стволам, обусловленное изменениями обмена ионов  $Ca^{2+}$  в периферических и центральных структурах нервной и сердечно-сосудистой системы [28], тем более, что прямое измерение поглощения  $Ca^{2+}$  митохондриями из цитозоля и последующего обратного его выброса в сенсорных нейронах животных с диабетом показало замедление выброса  $Ca^{2+}$ , и существенное удлинение кальциевых сигналов [28].

**Влияние нарушений липидного обмена и эндотелиальной дисфункции.** У больных с СД, по сравнению со среднепопуляционными показателями, уровни свободных жирных кислот достоверно повышены, что изменяет реологические свойства крови, систему гемостаза и может способствовать возникновению аритмий [8, 29]. Наиболее характерными особенностями дислипидемии при СД является увеличение содержания триглицеридов, липопротеинов очень низкой плотности и снижение содержания антиатерогенных липопротеинов высокой плотности в плазме крови [29, 30].

В клинико-экспериментальных исследованиях было установлено, что липопротеины низкой плотности у лиц с СД представляют собой

более мелкие и плотные субстанции, которые значительно легче, по сравнению с липопротеинами большего размера, подвергаются процессу окисления, а окисленные липопротеины, по современным представлениям, оказывают отрицательное влияние на функцию эндотелия, стимулируя образование вазоконстрикторного фактора — эндотелина-1 [31, 32], обладающим прямым аритмогенным действием [33] и угнетая образование оксида азота ( $N_0$ ) — эндотелиального фактора расслабления сосудов, что может приводить к повышению сосудистого тонуса и даже развитию коронарного спазма [32].

Наличие эндотелиальной дисфункции у больных СД подтверждается достоверно ( $p < 0,05$ ) более высоким уровнем ЭТ-1 в плазме крови  $5,03 \pm 0,10$  пг/мл, против  $3,76 \pm 0,44$  пг/мл в контрольной группе [31, 32]. Данные о том, что у больных с поздними осложнениями СД, концентрация ЭТ-1 крови снижается [32], можно объяснить тем, что при длительном воздействии хронической гипергликемии происходит разрушение эндотелиальных клеток [34, 35], т.е. уменьшение пула клеток-продуцентов ЭТ-1. Тем более, что согласно другим источникам, повышенный уровень ЭТ-1 у больных СД зависит не столько от наличия осложнений, сколько от уровня дислипидемии и гиперхолестеринемии [35].

**Влияние нарушений обмена ионов кальция ( $Ca^{2+}$ ).** Глюкозотоксичность способна вызывать прямое нарушение метаболизма кардиомиоцитов, приводящее к снижению деятельности клеточных органелл, контролирующих транспорт ионов, особенно ионов  $Ca^{2+}$  [36-38].

И это при том, что непрерывная гиперфункция и компенсаторная гипертрофия миокарда, даже не осложненные кагми-либо другими повреждающими факторами, неизбежно вызывают снижение мощности кальциевого насоса, ответственного за полноценную диастолу [7, 37]. Не случайно, наиболее ранним признаком поражения миокарда при СД 2 типа является диастолическая дисфункция [6, 39].

В основе нарушений  $Ca^{2+}$ -метаболизма миокарда при СД также лежит увеличение потребления миокардом свободных жирных кислот (СЖК) и кетоновых тел в качестве источников образования энергии в цикле Рендла и Кребса, значительно уступающим по своей экономичности окислению глюкозы [6, 39, 40]. Важное значение имеет также накопление в миокарде промежуточных продуктов Р-окисления СЖК-ацил-КоА и ацилкарнитина, которые, вызывая угнетение кальциевого насоса саркоплазматического ретикулума и увеличивая образование циклического аденозинмонофосфата, способствуют перегрузке кардиомиоцитов кальцием [38]. В свою очередь, избыточное накопление ионов  $Ca^{2+}$  в цитоплазме, начиная возрастать

уже в начальный период ишемии, определяет скорость расхода энергетических запасов, и, в конечном итоге, может приводить даже к развитию ишемической контрактуры миокарда [1]. Все эти факторы, как показывают проведенные исследования, способны увеличивать риск развития аритмий [6, 29, 39, 40].

**Влияние нарушений системы коагуляции.** В последнее десятилетие интерес исследователей направлен на изучение роли компонентов коагуляционной системы крови (фибриноген, факторы VII и X) и фибринолитических факторов t-PA (tissue plasminogen activator) и PAI-1 (plasminogen activator inhibitor type 1) в развитии кардиоваскулярной патологии [41]. Так, например, в целом ряде исследований доказывается способность фибриногена являться значимым независимым фактором риска развития кардиоваскулярной патологии [42]. Приведенные проспективные эпидемиологические исследования подтверждают эти данные на основании того, что повышенный уровень фибриногена в плазме крови сопровождается увеличением частоты возникновения нарушений ритма в 2,3 раза [1]. Помимо повышения уровня фибриногена в плазме крови, с частым развитием острых сердечно-сосудистых синдромов ассоциируется низкая фибринолитическая активность (повышение уровня PAI-1, t-PA) и повышение содержания факторов VII и Виллебранда [1].

В свою очередь, концентрация фибриногена в плазме крови повышается линейно, с увеличением числа составляющих метаболического синдрома [1, 41], а высокий уровень фибриногена и нарушения в системе фибринолиза выявляются гораздо чаще именно у больных СД [1].

Кроме того, гиперкоагуляция при сахарном диабете может быть обусловлена повышением содержания в плазме крови больных тромбосанов  $B_2$ , фактора VIII, фактора Виллебранда и фибронектина [43].

В принципе же, гиперкоагуляция является одним из факторов, обуславливающих развитие нарушений ритма [44].

**Влияние оксидативного стресса.** Окислительный стресс играет важную роль в нарушении эндотелий-зависимой регуляции коронарного кровотока, в развитии периваскулярного фиброза, изменении автономных нервных волокон и в нарушении сократительной системы миокарда, что неизбежно приводит к увеличению риска развития аритмий [1, 43, 44].

Установлено, что гипергликемия в результате активации ряда биохимических путей (аутоокислации глюкозы, накопления полиолов, усиления синтеза простаноидов, гликозилирования белков) может приводить к увеличенному накоплению свободных радикалов, которые, в свою очередь, нарушают функцию эндотелия и ведут

к ускоренному развитию атеросклероза, ишемизации миокарда и развитию нарушений ритма [1, 43].

Кроме того, ишемия, гипоксия и «псевдогипоксия» тканей, отмечаемые при СД, являются дополнительными факторами, способствующими повышенному образованию реактивных оксидантов в различных органах и тканях [1]

Создается своеобразный «порочный» круг, при котором первичный окислительный стресс, приводя к повышению аутоокисления углеводов и липидов и к повреждению тканей, индуцирует образование вторичных источников окислительного стресса [1].

Хроническая гипергликемия активирует также полиоловый путь обмена глюкозы в клетках, приводя к накоплению сорбитола и фруктозы, повышению активности альдозоредуктазы, вызывающей истощение NADPH и ухудшение образования глутатиона — одного из важнейших антиоксидантов. Кроме того, уменьшение NADPH, являющейся обязательным компонентом синтеза NO, приводит к ухудшению вазодилатации и обуславливает нарушение микроциркуляции [1, 43].

Аритмогенный характер этих изменений подтверждается наличием корреляционной зависимости между активацией ПОЛ, снижением антиоксидантной защиты и частотой проявления ЖНР [15].

Таким образом, проведенные исследования доказывают возможность наличия различных патогенетических механизмов возникновения нарушений ритма у больных СД 2 типа, однако роль и значимость конкретных механизмов, их сочетания и взаимодействия в возникновении аритмий до сих пор остается предметом дискуссий.

## Литература

1. Дедов И. И., Балаболкин М. И., Мамаева Г. Г., Клебанова Е. М., Кремникова В. М. Сахарный диабет: ангиопатий и окислительный стресс. Пособие для врачей. М.: РАМН, 2003; 86 с.
2. Корнева К. Г. Особенности патогенеза и клиники нарушений ритма сердца у больных сахарным диабетом 2 типа. Нижегородский мед. журнал 2006; 3: 8-12.
3. Cull C. A., Jensen S. C., Retnakaran R., Holman R. R. Impact of the Metabolic Syndrome on Macrovascular and Microvascular Outcomes in Type 2 Diabetes Mellitus: United Kingdom Prospective Diabetes Study 78. *Circulation* 2007; 116: 2119-2126.
4. Богачева И. А. Особенности ремоделирования миокарда и его взаимосвязи с изменениями микроциркуляторного русла у больных ишемической болезнью сердца и артериальной гипертензией в сочетании с сахарным диабетом 2 типа. [Диссертация]. Челябинск, 2006; 1-214.
5. Болатчиева Ф. Б. Клинико-морфологические особенности ишемической болезни сердца у больных сахарным диабетом 1 типа. [Диссерт.]. Махачкала, 2006; 1-189.
6. Соколов Е. И. Диабетическое сердце. М.: Медицина; 2002.
7. Александров А. А. Диабетическое сердце: схватка за митохондрии. *Consilium Medicum* 2003; 6: 24-30.
8. Вахляев В. Д., Недоступ А. В., Царегородцев Д. А., Ма-

- зинг М. Ю. Роль гуморальных факторов в патогенезе аритмий сердца. *Российский медицинский журнал* 2000; 2: 54-57.
9. Zhuang S., Zhang Y., Mowrey K. A. Ventricular rate control by selective vagal stimulation is superior to rhythm regularization by atrioventricular nodal ablation and pacing during atrial fibrillation. *Circulation* 2002; 106(14): 1853-8.
10. Krivan L., Koz'k M., Sepsik M., Svobodnik A., Spinar J. [Specific complications in the treatment with implantable cardioverter-defibrillators] *Cas Lek Cesk.* 2004; 143(8): 521-5; discussion 526-7. Czech.
11. Katayama T., Nakashima H., Takagi C. Clinical outcomes and left ventricular function in diabetic patients with acute myocardial infarction treated by primary coronary angioplasty. *Int Heart J.* 2005; 46(4): 607-18.
12. Quintana M., Edner M., Kahan T., Hjelm Dahl P., Sollevi A., Rehnqvist N. Is left ventricular diastolic function an independent marker of prognosis after acute myocardial infarction? *Int J Cardiol.* 2004; 96(2): 183-9.
13. Colwell J. A., Nesto R. W. The platelet in diabetes: focus on prevention of ischemic events. *Diabetes Care.* 2003; 26(7): 2181-8.
14. Meisinger C., Hormann A., Heier M., Kuch B., L'wel H. Admission blood glucose and adverse outcomes in non-diabetic patients with myocardial infarction in the reperfusion era. *Int J Cardiol.* 2006; 113(2): 229-35.
15. Стронгин Л. Г., Корнева К. Г., Панова Е. И. Аритмогенные факторы, ассоциированные с сахарным диабетом 2 типа. Материалы третьего всероссийского диабетического конгресса 2004 24-27 мая; Москва; 2004; 76-77.
16. Аминева Н. В., Сальцева М. Т., Боровков Н. Н. Факторы риска и диагностика хронической сердечной недостаточности у больных сахарным диабетом 2 типа. Материалы третьего всероссийского диабетического конгресса; 2004 24-27 мая; Москва; 2004; 24-26.
17. Масляева Л. В., Старченко Т. Г. Нарушения ритма и проводимости сердца у больных гипертонической болезнью с сопутствующим сахарным диабетом 2 типа. Материалы Первого Всероссийского съезда аритмологов; 2005 16-18 июня; Москва. Москва; 2005; 86-89.
18. Машина Т. В. Клинико-гемодинамические особенности артериальной гипертензии и ремоделирование сердца у лиц с сах. диабетом 2 типа. [Диссерт.]. Улн., 2006; 1-160.
19. Пармон, Е. В., Трешкур, Т. В., Шляхто, Е. В. Идиопатические желудочковые нарушения ритма (анализ проблемы). *Вестник аритмологии* 2003; 31: 60-71.
20. Кукушкин Н. И., Медвинский А. Б. Желудочковые тахикардии: концепции и механизмы. *Вестник аритмологии* 2004; 35: 49-55.
21. Иванов Г. Г., Аксельрод А. С., Трегубов Б. А. Электрофизиологическое ремоделирование миокарда: определение и применение понятия в клинической практике. Материалы Пятой научно-практической конференции «Диагностика и лечение нарушений регуляции сердечно-сосудистой системы». Москва: 2003; 320-325.
22. Ческидова Н. Б., Полупанов А. Г., Джумагулова А. С. Вариабельность сердечного ритма у больных эссенциальной гипертензией с учетом выраженности миокардиального ремоделирования. *Кард. СНГ* 2006; 4: 38-41.
23. Schnell O., Hammer K., Muhr-Becker D. Cardiac sympathetic dysinnervation in Type 2 diabetes mellitus with and without ECG-based cardiac autonomic neuropathy. *J Diabetes Complications* 2002; 16(3): 220-7.
24. Ziegler D. Diabetic autonomic neuropathy. Cardiac sympathetic «dysinnervation», QT interval prolongation, and mortality. *Clin Auton Res.* 2002; 12(5): 349-52.
25. Connelly K., Kelly D., Gilbert R. Clinically relevant models of diabetic cardiac complications. *Circ Res.* 2007; 101(6): 78.
26. Балаболкин М. И., Чернышева Т. Е. Функциональное состояние симпатико-адреналовой системы на этапах формирования поздних осложнений сахарного диабета. *Терапевтический архив* 2003; 10: 26-31.

Полный список литературы см. на сайте [www.urmj.ru](http://www.urmj.ru)