

*Аникеева О.Ю., Лоран Е.А., Смирнова Е.Н.*

## **Возможности ранней диагностики нейропатии с использованием количественного сенсорного тестирования и кардиоинтервалографии у пациентов с метаболическим синдромом**

ГБОУ ВПО Пермская государственная медицинская академия имени академика Е.А. Вагнера Минздрава России, г. Пермь

*Anikeeva O.Y., Lauran Y.A., Smirnova E.N.*

### **The possibility of early diagnosis of neuropathy using quantitative sensory testing and cardiointervalography in patients with metabolic syndrome**

#### **Резюме**

Целью нашей работы явилось обоснование использования нейросенсорного анализатора TSA-II, как метода ранней диагностики дистальной нейропатии тонких волокон (НТВ) нижних конечностей у пациентов с метаболическим синдромом (МС). А также изучение вопросов раннего формирования кардиальной нейропатии у лиц с МС и НТГ на основании оценки вариабельности ритма сердца (ВРС). Было обследовано 3 группы пациентов, с метаболическим синдромом. Первая группа состояла из 20 пациентов, не имеющих нарушений углеводного обмена и нейропатии. Вторая группа нарушения толерантности к глюкозе (НТГ) включала 15 пациентов. Третья группа сахарного диабета 2 типа (СД 2) состояла из 51 пациента без клинических проявлений нейропатии, где средняя продолжительность диабета составила  $3,3 \pm 0,23$  лет, уровень HbA1c  $8,15 \pm 0,26\%$ . Лабораторные исследования включали: гликемическую триаду (глюкоза крови натощак, постпрандиальную гликемию, HbA1c), определение липидного спектра, инсулина. Всем пациентам проводилось обследование по шкале НДСм и на аппарате TSA-II. Вариабельность ритма сердца изучалась на компьютерном электрокардиографе «Поли-Спектр Ритм» у пациентов с НТГ. В результате проведенного обследования были сделаны выводы о степени нейропатии на основании вычисления температурного коэффициента стопы (Тк) и показателей вариабельности ритма сердца (ВРС).

**Ключевые слова:** метаболический синдром, нейропатия, вариабельность сердечного ритма, количественное сенсорное тестирование, температурный коэффициент стопы

#### **Summary**

The aim of our work was to study on the use neurosensory analyzer TSA-II, as a method for early diagnosis of distal neuropathy thin fibers of the lower extremities in patients with metabolic syndrome (MS). As well as study questions the early formation of the cardiac neuropathy in people with MS and IGT, based on heart rate variability (HRV). We examined three groups of patients with metabolic syndrome. The first group consisted of 20 patients without carbohydrate metabolism disorders and neuropathies. The second group of impaired glucose tolerance (IGT) included 15 patients. The third group of type 2 diabetes mellitus (type 2) consisted of 51 patients without clinical signs of neuropathy, where the average duration of diabetes was  $3,3 \pm 0,23$  years, HbA1c level of  $8,15 \pm 0,26\%$ . Laboratory studies included glycemic triad (fasting blood glucose, postprandial glycemia, HbA1c), the determination of lipid profile, insulin. All patients underwent examination on the modified scale neuropathic dysfunctional account and on the apparatus TSA-II. Heart rate variability has been studied in the computer electrocardiograph "Poly-Spectrum Rhythm" in patients with IGT. As a result of the survey were made conclusions about the degree of neuropathy on the basis of calculating the temperature coefficient of the foot and heart rate variability.

**Key words:** metabolic syndrome, neuropathy, heart rate variability, quality sensory testing, temperature foot coefficient

## Введение

Метаболический синдром (МС) — это совокупность метаболических нарушений, главным проявлением которых является инсулинорезистентность с последующей компенсаторной гиперинсулинемией и нарушением толерантности к глюкозе, дислипидемией и артериальной гипертензией (G.Reaven, 1988). Поэтому МС является основой развития нарушения толерантности к глюкозе, а в последующем и сахарного диабета (примерно 4-9% случаев в год) со всеми его осложнениями (ретинопатия, приводящая к слепоте, ишемия миокарда, диабетическая нейропатия, приводящая к синдрому диабетической стопы и др.). [1,2,3,4]

В структуре неврологических осложнений при СД2 (развернутый МС) диабетическая дистальная полинейропатия (ДПН) занимает первое место. [5,6,7,8] Основная причина возникновения нейропатии при метаболическом синдроме – глюкозотоксичность и липотоксичность, а также длительное существование метаболических нарушений. [9,10,11] По данным Болгарской С.В., уже при нарушении толерантности к глюкозе, диабетическая нейропатия регистрируется в 11% случаев, а в дебюте сахарного диабета 2 типа – у 28% пациентов. У половины больных ДПН субъективно протекает бессимптомно и может быть выявлена лишь при тщательном обследовании. Более того, именно ДПН в 50-70% случаев является причиной всех нетравматических ампутаций нижних конечностей. [12,13,14,15] Сенсомоторной нейропатии предшествует нейропатия тонких волокон (НТВ) и часто сопровождается автономной дисфункцией многих органов, и прежде всего сердца. [16,17,18,19] Частота распространения диабетической кардиальной нейропатии (ДКН) по разным данным составляет 73-93% [20,21,22,23]. Многие авторы подчеркивают, что даже доклиническая стадия ДКН ухудшает прогноз жизни, значительно повышая вероятность фатальных сердечно-сосудистых событий [24,25,26].

Однако проблема поражения ВНС при МС остается до настоящего времени недостаточно изученной.

**Цель данного исследования** – обосновать использование нейросенсорного анализатора TSA-II, как метода ранней диагностики дистальной нейропатии тонких волокон нижних конечностей у пациентов с метаболическим синдромом. А также изучить вопросы раннего формирования кардиальной нейропатии у лиц с МС и НТГ на основании оценки вариабельности ритма сердца (ВРС).

## Материалы и методы

Комплексный подход в диагностике нейропатии имеет решающее значение. Нами оценивались жалобы больного, проводилось стандартное неврологическое обследование. Однако, на доклинической стадии нейропатии жалобы у больных обычно отсутствуют. Выявление ДПН осуществлялось общепринятыми стандартными методами, с оценкой различных видов чувствительности: 1) Вибрационная: градуированный камертон, биотензиометр; 2) Температурная: Трио-Терм; 3) Болевая: пощипывание тулым концом иглы; 4) Тактильная: касание мочком ваты или монофиламентом. [27]

С целью оценки дисфункции тонких волокон применялось Количественное сенсорное тестирование (QST) с использованием компьютерного устройства - TSA-II. Прибор сертифицирован Американской Академией неврологии еще в 1970 году, когда было доказано клиническими испытаниями и предложено использование QST для обнаружения предклинической диабетической нейропатии. [28,29,30]

С помощью QST нами проведен анализ чувствительности пациентов с нормогликемией, с НТГ и больных СД2 типа. В результате проведенной работы нами предложена и запатентована формула температурного коэффициента стопы ( $T_k$ ), это достаточно простой способ

клинико-неврологического обследования с целью выяснения стадии нейропатии. [31]

Исследования проводили в четырех зонах: латеральной и медиальной зонах стоп, которые соответствуют зонам иннервации икроножного нерва (дорсо-латеральная зона) и малоберцового нерва (медиальная зона). Результаты измерений записывают и затем определяют температурный коэффициент стопы:

$$T_k = \frac{(WS1-CS1)(WS2-CS2) \dots (WSn-CSn)}{(WSz-CSz)^n}$$

$T_k$  - температурный коэффициент стопы

$WS1, WS2, \dots, WSn$  - тепловая чувствительность в выбранных зонах (1,2...n)

$CS1, CS2, \dots, CSn$  - холододовая чувствительность в выбранных зонах (1,2...n)

$WSz$  - среднее значение тепловой чувствительности у здоровых людей без нейропатии

$CSz$  - среднее значение холододовой чувствительности у здоровых людей без нейропатии

$n$  - число исследуемых зон

Далее, по значению температурного коэффициента стопы оценивают стадию нейропатии. При этом оценку показателей осуществляют следующим образом:

0. Отсутствие нейропатии -  $T_k \leq 2$ ;

1. Субклиническая нейропатия:

А -  $T_k$  от 2 до 49. Данная стадия характеризуется обратимостью патологического процесса до нормальных значений  $T_k$  в результате лечения.

Б -  $T_k$  от 50 до 99. Данная стадия характеризуется возможностью улучшения течения патологического процесса в результате лечения, но без достижения нормальных значений  $T_k$ .

2. Клиническая нейропатия -  $T_k$  от 100 до 199. Данная стадия характеризуется возможностью улучшения течения патологического процесса в результате лечения, но без достижения нормальных значений  $T_k$ .

3. Выраженная (осложненная) нейропатия -  $T_k$  от 200 и более. Данная стадия характеризуется возможностью улучшения течения патологического процесса в результате комбинированного лечения, но без достижения нормальных значений  $T_k$ .

Вариабельность ритма сердца изучалась на компьютерном электрокардиографе «Поли-Спектр Ритм» и

обрабатывалась при помощи программного обеспечения «Поли-Спектр.NET». Использовались следующие рекомендуемые временные параметры для практического использования:

RRNN (Математическое ожидание,  $M$ , Mean, Хср.) – среднее значение всех R–R интервалов в выборке. Отражает активность СНС и гуморальных механизмов регуляции СР. Полностью коррелирует с показателем  $\text{CC.SDNN}$ , мс- стандартное отклонение от средней продолжительности NN-интервалов, отражает общую ВСР. NN50 count – абсолютное количество соседних интервалов, различающихся более, чем на 50 мс, показатель увеличивается при преобладании ПНС, его значение возрастает с увеличением продолжительности записи. PNN50 – процентная представленность эпизодов различия последовательных интервалов более, чем на 50мс. Значение показателя не зависит от продолжительности записи.  $\sigma$  (читается «сигма») – среднее квадратичное отклонение (стандартное отклонение всех R–R интервалов, СКО, SDNN, CLV, SDRR) – интегральный показатель, отражает суммарный эффект влияния на синусовый узел симпатического и парасимпатического отделов ВНС. CV, % коэффициент вариации – по физиологическому смыслу не отличается от среднего квадратичного отклонения, но является нормированным по частоте сердечных сокращений. TP (общая мощность спектра, TF) – отражает суммарный эффект воздействия на сердечный ритм всех уровней регуляции. HF (мощность волн высокой частоты в диапазоне от 0,4 до 0,15 Гц, Рдв) – отражает активность парасимпатического кардиоингибиторного центра продолговатого мозга. LF (мощность волн низкой частоты в диапазоне от 0,15 до 0,04 Гц, Рмв1) – отражает активность симпатических центров продолговатого мозга (кардиостимулирующего и вазоконстрикторного). VLF (мощность волн очень низкой частоты в диапазоне от 0,04 до 0,0033 Гц, Рмв2) – отражает активность эрготропных и гуморально-метаболических механизмов регуляции сердечного ритма. LF/HF (коэффициент вагосимпатического баланса) – отношение мощности волн низкой частоты (LF) к мощности волн высокой частоты (HF). [32,33,34]

## Результаты и обсуждение

Работа была выполнена на базе Пермского центра «Философия красоты и здоровья». В исследование было включено 86 пациентов, с метаболическим синдромом, средний возраст составил  $56 \pm 13$  лет. Диагноз МС ставился согласно МКБ-10,1994 с учетом Рабочих критериев экспертов Национального института здоровья США (АТРИИ), 2001, и подтверждался данными лабораторных и инструментальных исследований.[35,36] Для диагностики нейропатии была проведена стандартная процедура обследования, включающая обследование по шкале НДСм. Нейропатию тонких волокон определяли с помощью аппарата TSA-II. Вариабельность ритма сердца изучалась на компьютерном электрокардиографе «Поли-Спектр Ритм».

Пациенты составили 3 группы: первая группа МС

состояла из 20 пациентов, не имеющих нарушений углеводного обмена и нейропатии. Вторая группа нарушения толерантности к глюкозе (НТГ) включала 15 пациентов. Третья группа сахарного диабета 2 типа (СД 2) состояла из 51 пациента без клинических проявлений нейропатии, где средняя продолжительность диабета составила  $3,3 \pm 0,23$  лет, уровень HbA1c  $8,15 \pm 0,26\%$ . Пациенты не имели сосудистых осложнений диабета, получали препараты метформина и сульфонилмочевины (гликлазид). По возрасту, полу, индексу массы тела группы были сопоставимы. Лабораторные исследования включали: гликемическую триаду (глюкоза крови натощак, постпрандиальную гликемию, HbA1C), определение липидного спектра, инсулина. Нарушение толерантности к глюкозе определяли с помощью орального теста толерантности к глюкозе.

Для анализа данных использованы программы Microsoft Excel, описательная и непараметрическая статистика Statistica 6,0 (StatSoft Inc.). В работе были применены следующие методы обработки данных: расчет среднеарифметического показателя данных пациентов, стандартная ошибка среднего, анализ связи рангов переменных; среднеквадратичного отклонения, U-критерий Манна–Уитни, коэффициент ранговой корреляции Спирмена.[37,38,39]

В Таблице 1 представлены основные лабораторно-клинические данные.

При оценке шкалы нейропатического счета (НДСм) во всех группах пациентов с МС, не выявлено нарушений тактильной и вибрационной чувствительности. При подсчете баллов по шкале НДСм полинейропатия не была обнаружена у 33 пациентов (64,7%) с СД2 типа и у 13 пациентов (86,7%) с НТГ. Исследование на аппарате TSA-II показало, что при отсутствии клинических проявлений дистальной НТВ нижних конечностей, имеются отклонения в ощущении колебаний температуры. У 100% больных определялась вибрационная чувствительность в пределах нормальных значений, выявлялись нарушения температурной чувствительности по типу аллодинии и гипзестезии.

При статистической оценке показателей TSA-II было зафиксировано различие показателей чувствительности по отношению к параметрам здоровых лиц (Таблица 2).

По данным температурной чувствительности, описанным на Рисунке 1, можно видеть различия показателей чувствительности у пациентов с МС и разными гликемическими состояниями. На рисунке 1 можно оценить холодовую и тепловую гипзестезию у пациентов с СД2. Пациенты же с нормогликемией быстрее ощущали температурные импульсы. Группа с НТГ заняла промежуточное положение.

В результате проведенной работы нами разработана и запатентована формула температурного коэффициента стопы, как отношение произведений разницы восприятия тепла и холода в разных зонах стоп у исследуемых пациентов к аналогичным данным здоровых людей. Это простой способ, доступный для врачей различного про-

Таблица 1. Сравнительная характеристика групп пациентов

Показатель	СД2(М±m)	НТГ(М±m)	p
Стаж заболевания(лет)	3,3±0,28	1,7±0,26	0,0031
Пол(ж/м)	37/14	12/3	----
Возраст(лет)	58,7±0,87	56,9±1,52	0,403
Гликемия натощак(моль/л)	7,9±0,23	5,7±0,15	0,000001
Постприандиальная гликемия(моль/л)	9,2±0,31	7,9±0,58	0,15
HBA1C (%)	8,15±0,26	5,9±0,1	0,000002
Инсулин(пмоль/л)	108,15±7,9	62,1±10,2	0,009
СРБ(мг/л)	4,4±0,56	0,5±0,22	0,000002
Индекс атерогенности	3,81±0,19	3,3±0,28	0,22
ОХС(моль/л)	5,88±0,16	5,7±0,19	0,92
ЛПОНП(моль/л)	1,24±0,17	0,8±0,1	0,04
ЛПНП(моль/л)	3,5±0,14	3,5±0,14	0,81
ТГ(моль/л)	2,63±0,36	1,4±0,15	0,0009
ЛПВП(моль/л)	1,29±0,05	1,4±0,1	0,34
НДСм (балл)	1,4±0,08	0,8±0,18	0,011
Тк (балл)	30±4,03	12±2,24	0,016

Таблица 2. Показатели чувствительности (средние значения)

p<0,05	ХЧ	СКО	ХБ	СКО	ТЧ	СКО	ТБ	СКО	ВЧ	СКО
СД2	23,1	6,8	15,8	10,1	44,2	8,1	49,0	4,9	8,8	9,2
НТГ	24,9	4,5	19,7	7,9	42,3	6,4	48,1	4,6	4,5	5,4
нормогликемия	28,5		20,8		37,2		44,6		3,0	



Рисунок 1.

филя, как в условиях стационара, так и поликлиники, для выяснения стадии нейропатии у больных сахарным диабетом 2 типа с применением количественного сенсорного тестирования.

Согласно нашим данным (рис.2,3) - наибольшее количество пациентов приходится на стадию Субклинической нейропатии 1А. Причем при НТГ – 80%, а при СД2 – 78%. Данная стадия характеризуется обратимостью патологического процесса до нормальных значений Тк в результате лечения. НТВ отсутствует у 20% в группе с НТГ и у 4% в группе СД2. Клиническая стадия нейропатии выявлена у 4% больных с СД2.[31]

Предлагаемый метод позволяет легко выяснить стадию нейропатии. Это доказывает четкая положительная корреляция с данными шкалы НДСм ( $r=0,61$ ;  $p=0,017$ ). Он определяет:

- дальнейшую тактику обследования пациента (направление на электромиографию, УЗДГ сосудов нижних конечностей – при выявлении клинической стадии нейропатии или выраженной (осложненной) нейропатии).

- дальнейшую тактику лечения пациента, т.е. выбор соответствующих стадии нейропатии групп препаратов для патогенетической и симптоматической терапии.

- кроме того, если температурный коэффициент стопы пациента соответствует субклинической стадии нейропатии, можно начать профилактическое патогенетическое лечение с целью профилактики развития клинической стадии нейропатии и синдрома диабетической стопы.

Температурный коэффициент стопы удобен для статистического анализа данных.[31]



Рисунок 2.

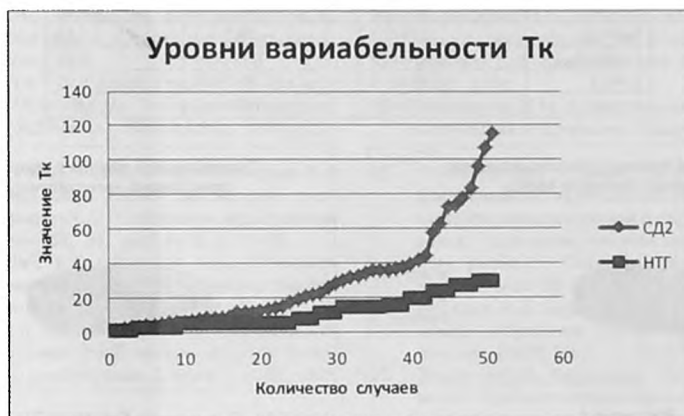


Рисунок 3.

При проведении кардиоинтервалографии нами были получены данные, представленные в Таблице 3.

В данной таблице представлены показатели вариабельности ритма сердца у здоровых лиц и пациентов с НТГ. При проведении фоновой пробы обращает на себя внимание снижение общей мощности спектра в 2 раза, а также смещение коэффициента вагосимпатического баланса в сторону активизации симпатической активности в группе НТГ. При проведении дыхательной и ортостатической проб были получены достоверно более низкие показатели rNN50% и CV% у лиц с предиабетом. Снижение коэффициента K30/15 менее чем на 30% говорит о поражении сердечно-сосудистой системы у этих пациентов. При оценке спектрального анализа при проведении ортостатической пробы видно отсутствие прироста низкочастотного LF компонента в группе с НТГ, что показано на рисунках (рис.4,5,6,7).

По данным многих исследований, при активном лечении на этапе предиабета, можно избежать или отсрочить развитие сахарного диабета 2 типа. Так, например,

исследование по изучению профилактики диабета (The Diabetes Prevention Program), проведенное американскими специалистами, показало, что снижение веса на 5-7%, соблюдение здоровой, низкокалорийной диеты, 30-минутная физическая нагрузка 5 раз в неделю, может снизить риск развития сахарного диабета на 58%. Надеемся, что и наша работа внесет свой вклад в профилактику осложнений СД2.

### Выводы

На основании всего вышеизложенного можно сделать следующие выводы:

1) На стадии предиабета нейросенсорный анализатор TSA-II может быть использован в качестве метода ранней диагностики субклинической ДПН и мониторинга лечения, так как стандартные методы не всегда выявляют нейропатию, что показано при сравнении шкалы нейропатического счета (НДСм) и показателей количественного сенсорного тестирования;

Таблица 3. Показатели вариабельности ритма сердца

Показатели	Контроль	НТГ	p
TP <sub>мс2</sub> (ф)	3322,3±909,9	1648,3±332,26	0,06
%VLF(ф)	42,02±9,6	42,48±4,5	0,91
%LF(ф)	27,57±5,3	30,95±1,9	0,87
%HF(ф)	30,42±6,3	26,57±4,4	0,58
LF/HF(ф)	1,135±0,25	1,9±0,06	0,58
RRNN(о)	770,67±43,68	811,4±29,3	0,58
SDNN(о)	151,67±10,4	36,2±4,3	0,1
pNN50%(о)	8,7±4,4	2,06±0,6	0,02
CV%(о)	6,36±0,42	4,6±0,5	0,018
TP <sub>мс2</sub> (о)	5243±1252,5	2396,2±885,9	0,05
%VLF(о)	23,6±4,4	39,9±8,7	0,15
%LF(о)	46,75±3,1	31,6±3,9	0,015
%HF(о)	29,65±3,8	28,4±2,9	0,66
LF/HF(о)	1,862±0,3	3,2±1,3	0,08
RRNN(д)	870,67±52,1	957,6±43,4	0,23
SDNN(д)	111,67±32,3	66,6±8,9	0,1
pNN50%(д)	29,04±9,4	11,38±3,4	0,03
CV%(д)	12,27±2,8	6,999±0,8	0,03
TP <sub>мс2</sub> (д)	5760,8±137,4	2720,75±840	0,07
%VLF(д)	8,7±2,4	15,8±6,4	0,67
%LF(д)	76,2±3,0	63,9±9,0	0,81
%HF(д)	26±2,3	20,2±6,7	0,55
LF/HF(д)	6,08±1,3	7,38±2,04	0,81
K30/15	1,46±0,16	1,17±0,028	0,02
K дых.	18,84±3,6	6,375±1,2	0,004

Спектральный анализ у здоровых лиц при проведении фоновой пробы



Рисунок 4.

Спектральный анализ у здоровых лиц при проведении ортостатической пробы



Рисунок 5.

Спектральный анализ у пациентов с НТГ при проведении фоновой пробы



Рисунок 6.

Спектральный анализ у пациентов с НТГ при проведении ортостатической пробы



Рисунок 7.

2) Данные Количественного сенсорного тестирования при дистальной нейропатии тонких волокон являются наиболее показательными в начале заболевания особенно на доклинической стадии, когда процесс прогрессирующего разрушения тонких волокон еще не завершен.

3) При дистальной НТВ отмечается симметричный характер поражения нервов конечностей, на что указывают показатели снижения тепловой, холодовой и болевой чувствительности еще на доклинической стадии.

4) Расчет температурного коэффициента стопы (Тк) – простой способ выяснения стадии нейропатии.

5) Тк определяет дальнейшую тактику обследования и лечения пациента, т.е. выбор соответствующих стадии нейропатии групп препаратов для патогенетической и симптоматической терапии.

6) Температурный коэффициент стопы удобен для статистического анализа данных и может быть использован в новых аппаратах с программным обеспечением.

7) У пациентов на стадии нарушения толерантности к глюкозе можно выявить признаки кардиальной нейропатии, с помощью кардиоинтервалографии и оценкой ВРС. Таким образом, необходимо дальнейшее изучение данного вопроса с точки зрения обратимости процессов и предупреждения развития осложнений.■

*Смирнова Е.Н., д.м.н., профессор кафедры Эндокринологии и клинической фармакологии ГБОУ ВПО*

*ПГМА им. ак. Е.А.Вагнера Минздрава, г. Пермь; Лоран Е.А., аспирант кафедры Эндокринологии и клинической фармакологии ГБОУ ВПО ПГМА им. ак. Е.А.Вагнера Минздрава, г. Пермь; Анисеева О.Ю., аспирант кафедры Эндокринологии и клинической фармакологии ГБОУ ВПО ПГМА им. ак. Е.А.Вагнера Минздрава, г. Пермь; Автор, ответственный за переписку - Анисеева Ольга Юрьевна, 614010, Пермский край, г.Пермь, ул. Кулибышева, д.101, кв.74, телефон: +(712)980-41-08, aniko13@mail.ru*

## Литература:

1. Чазова И.Е., Мычка В.Б. Метаболический синдром// Кардиоваскулярная терапия и профилактика. — 2003. т 3. С. 32-38.
2. Мычка В.Б., Богиева Р.М., Чазова И.Е. Акарбоза — средство профилактики множественных сердечно-сосудистых факторов риска метаболического синдрома// Клин. Фармакол. и тер. — 2003. т 12(2). С. 80-83.
3. Grundy S.M. Obesity, Metabolic Syndrome and Cardiovascular Disease. J Clin Endocrinol Metab 2004;89:2595-600.
4. Гороховская Г.Н., Чернецова Е.В., Петина М.М. Принципы диагностики и лечения метаболического синдрома.- Москва, 2008.
5. Melton L.J., Dyck P.J. Clinical features of diabetic neuropathies. Epidemiology// Diabetic neuropathies/ eds. P.J. Dyck, P.K.Thomas.- Philadelphia, 1987. p. 27-39.
6. Алиферова В.М., Цыренжапова Р.Б., Столярова В.А. Современные подходы в ранней диагностике диабетической невропатии.// Сибирский медицинский журнал, 2010, том 26, №4, выпуск 2, С. 28-35.
7. Кукес В.Г., Ших Е.В., Махова А.А. Клинико-фармакологические преимущества бенфотиамина при лечении полинейропатии. Врач. — 2009 - №4. - С.43-46.
8. Храмылин В.Н., Демидова И.Ю. Распространенность диабетической полинейропатии при впервые выявленном сахарном диабете типа 2. Врач. — 2009 - №5-С.40-43.
9. Boulton A.J., Vinik A.I., Arezzo J.C. Diabetic Neuropathies: a statement by the American Diabetes Association. //Diabetes Care. - 2005; 28.p. 956-962.
10. Vinik A.I., Ziegler D. Diabetic cardiovascular autonomic neuropathy. //Circulation. 2007;115.p. 387-397.
11. Данилова Л.И., Ярошевич Н.А. Сахарный диабет и его осложнения: клинические варианты диабетической нейропатии. Учебно-методическое издание. Минск, Издательство БелМАПО, 2009; 68с.
12. Diabetes care and research in Europe: the St.Vincent Declaration. Geneva: World Health Organization ICP/ CLR 034// - 1989.
13. Попов К.А. Комплексное лечение больных с нейропатической формой синдрома диабетической стопы [автореферат] Томск; ГБОУ ВПО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, 2012.
14. Аметов А.С., Солянова Т.Н. Эффективность тиаковой кислоты в лечении диабетической полинейропатии. // РМЖ. 2008; №28.
15. Аметов А.С., Строков И.А., Самигуллин Р. Антиоксидантная терапия диабетической полинейропатии // РМЖ. 2005. Т. 13. № 6. С. 339-43.
16. Левин О.С. Принципы диагностики и лечения диабетической полинейропатии.// Эффективная Фармакотерапия. Неврология и психиатрия, 2011, № 2, С. 52-60
17. Thomas P.K. Classifications, differential diagnosis, and staging of diabetic peripheral neuropathy. Diabetes, 1997, vol. 46, p. 54-57.
18. Thomas P.K. Diabetic peripheral neuropathies: their cost to patient and society and the value of knowledge of risk factor for development of interventions. Eur. Neurol, 1999, vol. 41, p. 35-43.
19. Цыренжапова Р.Б., Алифирова В.М. Новые методы диагностики диабетической невропатии.// Бюллетень сибирской медицины, 2013, том 12, № 1, С. 101-108.
20. Балаболкин М.И. Диабетическая невропатия. Журнал неврологии и психиатрии 2003;10: 57-65.
21. Соколов Е.И. Диабетическое сердце.М.: Медицина, 2002, 416с.
22. Торшхоева Х.М. Диабетическая кардиоваскулярная автономная нейропатия. Сахарный диабет 2004; 1:38-44.
23. Минаков Э.В., Кудаева Л.А. Изучение особенностей формирования кардиальной нейропатии у лиц с метаболическим синдромом и нарушением углеводного обмена (поданным анализа вариабельности сердечного ритма)// Саратовский научно-медицинский журнал. 2010. Т6, №3. С 582-585.
24. Верткин А.Л., Зорина С.А. и др. Диабетическая автономная нейропатия: распространенность, патогенез, лечение. РМЖ 2005; 13 (20).с. 28-34
25. Занозина О.В., Варварина Г.М., Рунов Г.П., Снегирева Л.С. Диабетическая нейропатия: клинические проявления, вопросы диагностики и патогенетической терапии. Учебно-методическое пособие. Н.Новгород: Издательство НГМА 2006; 8-10.
26. Vinik A.I., Mehryaban A. Diabetic Neuropathies. // Med Clin North Am. -2004;88. p.947-999
27. Гурьева И.В., Комелягина Е.Ю., Кузина И.В., Аметов А.С. Диабетическая периферическая сенсорная нейропатия: Методические рекомендации. - Москва, 2008.
28. Claus D., M.J. Hilz and B. Neundorfer Thermal discrimination thresholds: a comparison of different methods. Acta Neurol. Scand. 81:533-540, 1990.
29. Yarnitsky D. and C.J. Fowler Quantitative sensory testing. Clinical Neurophysiology, 253-270.-London: Butterworth, 1995.
30. Fruhstorfer J, Lindblom U, Schmidt WC. Method for quantitative estimation of thermal thresholds in patients. J Neurol Neurosurg Psychiat. - 1976;39:1071-1075
31. Анисеева О.Ю., Смирнова Е.Н., Гневашева И.Ю. Способ диагностики стадии нейропатии у больных сахарным диабетом. РФ заявка: 2011126871/14, решение о выдаче патента 02.07.2013.
32. Бабунц И.В., Мириджанян Э.М., Машаех Ю.А., Азбука анализа вариабельности сердечного ритма. / И.В. Бабунц, Э.М. Мириджанян, Ю.А. Машаех. - Ставрополь, 2002. -112 с.

33. 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.
34. Хаспекова, Н.Б. Диагностическая информативность мониторинга variability ритма сердца / Н.Б. Хаспекова / Вестник аритмологии. – 2003. – С. 15–23.
35. International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems / WHO. - 10th ed.- Geneva: World Health Organization, 1994
36. Executive summary of the third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). -*JAMA*, 2001, - Vol. 285. - P. 2486-2497
37. Банержи А. Медицинская статистика понятным языком: вводный курс/ пер с англ. под ред. В.П. Леонова. - М.: Практическая медицина, 2007. – 287 с.
38. Герасимов А.Н. Медицинская статистика: Учебное пособие. - М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2007. – 480с.: ил.
39. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета программ Statistica. М., Медиа Сфера, 2006 гг., 312 с.