

Современное состояние проблемы диагностики кардиоваскулярной автономной нейропатии в клинической практике (обзор литературы)

Е.А. Пыхтунова, А.А. Золотарев, С.И. Ксенева, О.Ю. Трифонова, В.В. Удут

*НИИ фармакологии и регенеративной медицины им. Е.Д. Гольдберга
Томского национального исследовательского медицинского центра РАН
634028, г. Томск, пр. Ленина, 3*

Резюме

Целью настоящего обзора является представление современного состояния проблемы диагностики кардиоваскулярной автономной нейропатии (КАН), определение преимуществ и недостатков используемых методик, демонстрация возможности внедрения легко воспроизводимого метода, основанного на определении вариабельности ритма сердца. **Материал и методы.** Для анализа отобраны зарубежные статьи 2020–2024 гг. с использованием ключевых слов «cardiac autonomic neuropathy», «diagnosis» и «study» в поисковых системах Google Scholar, PubMed, Springer. Среди найденных материалов зоной интереса представлялись работы, описывающие клинические исследования по изучаемой патологии. **Результаты и их обсуждение.** В настоящее время КАН редко диагностируется в клинической практике, несмотря на ее важное прогностическое значение. В проанализированных работах диагностика КАН проводилась в связи с научным, а не клиническим интересом, а методы диагностики разнообразны. Признанные «золотым стандартом» кардиоваскулярные тесты являются трудно воспроизводимыми в крупных масштабах и у пациентов с множественной патологией. **Заключение.** Проблема КАН в практической медицине не уделяется должного внимания в связи с отсутствием единого легко воспроизводимого диагностического стандарта. Спектральный анализ вариабельности сердечного ритма с ортостатическим тестом представляется перспективным методом диагностики этого патологического состояния с возможностью определения тяжести состояния и ответа на лечение.

Ключевые слова: кардиоваскулярная автономная нейропатия, диагностика, кардиоваскулярные тесты, вариабельность сердечного ритма.

Конфликт интересов. В.В. Удут является членом редакционной коллегии журнала «Сибирский научный медицинский журнал». Остальные авторы статьи заявляют об отсутствии явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с содержанием настоящей статьи.

Финансирование. Статья подготовлена в рамках государственного задания № НИОКТР FGWM-2023-0005.

Автор для переписки. Пыхтунова Е.А., e-mail: p.ekaterina92@mail.ru

Для цитирования. Пыхтунова Е.А., Золотарев А.А., Ксенева С.И., Трифонова О.Ю., Удут В.В. Современное состояние проблемы диагностики кардиоваскулярной автономной нейропатии в клинической практике (обзор литературы). *Сиб. науч. мед. ж.* 2025;45(4):47–57. doi: 10.18699/SSMJ20250405

Current state of the problem of diagnosing cardiovascular autonomic neuropathy in the clinical practice (literature review)

Е.А. Pykhtunova, A.A. Zolotarev, S.I. Kseneva, O.Yu. Trifonova, V.V. Udut

*Research Institute of Pharmacology and Regenerative Medicine named after E.D. Goldberg
Tomsk National Research Medical Center of the RAS
634028, Tomsk, Lenina ave., 3*

Abstract

This literature review demonstrates the current state of the problem of diagnosing cardiovascular autonomic neuropathy (CAN), the advantages and disadvantages of the techniques used, and the possibility of introducing an easily reproducible method. **Material and methods.** English-language articles from 2020–2024 using the keywords “cardiac autonomic

neuropathy”, “diagnosis” and “study” in Google Scholar, PubMed, Springer search engines were selected for analysis. Among the materials found, the area of interest was the works describing clinical studies on the pathology under study. **Results and discussion.** Currently, CAN is rarely diagnosed in clinical practice, despite its prognostic significance. In the analyzed works, CAN diagnosis was performed due to scientific rather than clinical interest, and the diagnostic methods themselves are heterogeneous. Recognized “gold standard” cardiovascular tests are difficult to reproduce on a large scale and in patients with multiple pathologies. **Conclusions.** The problem of CAN is not given due attention in practical medicine connectedly the lack of a single easily reproducible diagnostic standard. Spectral analysis of heart rate variability with orthostatic test seems to be a promising method of CAN diagnosis with the possibility to determine the severity of the condition and response to treatment.

Key words: cardiovascular autonomic neuropathy, diagnostics, cardiovascular reflex tests, heart rate variability.

Conflict of interest. V.V. Udut is a member of the editorial board of the journal “Siberian Scientific Medical Journal”. The other authors of the article declare the absence of obvious and potential conflicts of interest related to the content of this article.

Financing. The article was prepared within the framework of the state assignment No. NIOCTR FGWM-2023-0005.

Correspondence author. Pykhtunova E.A., e-mail: p.ekaterina92@mail.ru

Citation. Pykhtunova E.A., Zolotarev A.A., Kseneva S.I., Trifonova O.Yu., Udut V.V. Current state of the problem of diagnosing cardiovascular autonomic neuropathy in the clinical practice (literature review). *Sibirskij nauchnyj medicinskij zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal*. 2025;45(4):47–57. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20250405

Введение

Во всем мире отмечается неуклонный рост распространенности сахарного диабета (СД) 2 типа (СД-2) и метаболического синдрома (МС). По данным Международной диабетической федерации (IDF), на 2021 г. 536,6 млн человек в мире (10,5 % взрослого населения) страдают СД-2, а к 2045 г. он будет определяться у каждого 8-го жителя планеты. Ожидаемый рост распространенности СД-2 составит 16 % [1]. К 2035 г. прогнозируется увеличение распространенности и преддиабетических состояний, в том числе МС, до 471 млн человек в мире [2]. В связи с масштабом пандемии МС и СД-2 актуальна диагностика не только данных патологических состояний, но и их осложнений, среди которых одним из наиболее жизнеугрожающих является кардиоваскулярная автономная нейропатия (КАН) – патологическое состояние, обусловленное нарушением регуляции сердечно-сосудистой деятельности вследствие повреждения волокон автономной нервной системы (АНС). В настоящее время КАН редко диагностируется ввиду отсутствия доступных легко воспроизводимых рутинных методов обследования. Распространенность КАН среди больных СД-2 составляет от 20 до 36 %, но, по некоторым данным, может достигать 90 % в связи с различием используемых методов обследования. КАН чаще встречается у пациентов старшего возраста и с большей продолжительностью СД-2 [3].

Первоначально считалось, что КАН является осложнением только СД, однако в последнее время накапливается все больше данных, указываю-

щих на распространенность данного патологического состояния среди людей с МС и ожирением [4], в связи с чем возрастает популяция лиц, нуждающихся в скрининге автономной дисрегуляции сердечно-сосудистой системы. В течении заболевания выделяют начальную (доклиническую) стадию и стадию клинических проявлений. Доклиническая стадия проявляется снижением вариабельности ритма сердца (ВРС), субъективно пациент не отмечает данных изменений. К клиническим проявлениям КАН относятся снижение переносимости физических нагрузок, тахикардия покоя, синдром постуральной тахикардии, ортостатическая гипотензия и «немая» ишемия миокарда [5]. КАН ассоциируется с повышенным риском развития сердечно-сосудистых осложнений, в том числе жизнеугрожающих аритмий, сердечной недостаточности и смерти [6].

За клиническими проявлениями скрывается сложный патогенез КАН, в основе которого лежит диффузное поражение нервов, приводящее к нарушению функционального баланса между симпатической и парасимпатической иннервацией сердца. Установлено, что в развитии КАН важную роль играют гипергликемия и дислипидемия [7]. Подавляющее большинство исследователей полагают, что в рамках сложных взаимодействий именно гипергликемия является пусковым звеном данного патологического состояния [8]. Она запускает расстройства микроциркуляции, полиоловый путь утилизации глюкозы, неферментативное гликозилирование белков, увеличение производства активных форм кислорода (АФК)

с усилением окислительного стресса и тканевой гипоксией, реакции повреждения (рисунок) [9, 10].

Дополнительная роль в патогенезе отводится дислипидемии: повышение содержания триацилглицеридов приводит к увеличению образования незатерифицированных жирных кислот, которые метаболизируются путем бета-окисления, приводя к гиперпродукции ацетил-коэнзима А с последующим превращением его в токсичный ацилкарнитин, который способствует дегенерации нервного волокна. Липопротеиды низкой плотности окисляются с образованием АФК, приводя к метаболическому и окислительному стрессу [11, 12].

Следствием каскада сложных биохимических процессов является постепенное развитие картины заболевания. Самым ранним симптомом доклинической стадии КАН является снижение ВСР, обусловленное автономной дисрегуляцией вследствие диссеминированной нейрональной дегенерации малых волокон симпатической и парасимпатической нервной системы. В первую очередь угнетается вагусное влияние. Постепенно снижается чувствительность барорефлекса, что приводит к появлению клинических признаков. Клиническая стадия сначала проявляется симптомами преобладания симпатической активности в виде снижения толерантности к физическим нагрузкам и тахикардии покоя. При прогрессировании заболевания происходит ослабление симпатической иннервации, что проявляется отсутствием изменения частоты сердечных сокращений (ЧСС) даже в ответ на значительные

стрессовые стимулы. Далеко зашедший процесс симпатической недостаточности усугубляется ортостатической гипотензией [13].

Повреждение нервных волокон может быть частично обратимо, если КАН выявляется на ранних стадиях, что делает актуальным скрининг пациентов группы риска [14]. По этой причине целью обзора стал анализ литературных источников для оценки современного состояния проблемы в отношении методов диагностики КАН в мировой клинической практике. С опорой на полученные данные продемонстрированы преимущества способа ранней диагностики КАН у пациентов с артериальной гипертензией и метаболическими нарушениями [15].

Материал и методы

Для анализа отобраны статьи открытого доступа 2020–2024 гг. с использованием ключевых слов «cardiac autonomic neuropathy», «diagnosis» и «study» в поисковых системах Google Scholar, PubMed, Springer. Основной зоной интереса выделены методы диагностики КАН в различных клинических исследованиях, дополнительно проведено ознакомление с полученными результатами исследований [16].

Результаты

Золотым стандартом диагностики КАН являются кардиоваскулярные рефлексорные тесты (cardiovascular autonomic reflex tests, CART) Ewing [17]. Исследование включает в себя два симпатических (реакция артериального давления



Обобщенная схема патогенеза инициации развития КАН

Generalized scheme of pathogenesis of initiation of cardiac autonomic neuropathy development

на ортостатическую пробу и изометрическую динамометрию) и три парасимпатических теста (реакция ЧСС на ортостатическую пробу, глубокое дыхание и маневр Вальсальвы). Предполагается трехкратное повторение каждого теста с вычислением среднего значения. Оценка результата производится по 2-балльной системе: 0 – норма, 1 – пограничный результат, 2 – патология. Критерием КАН считают патологические результаты двух и более тестов или сумму баллов автономной нейропатии > 4 .

К недостаткам применения CART относятся вероятность получения пограничного результата, сложный процесс процедуры исследования, высокая потребность в сотрудничестве с пациентом, а также значительные временные затраты [18]. Перечисленные сложности диагностики КАН с помощью CART затрудняют оценку прогрессирования данного заболевания и ответа на возможную терапию. К тому же отмечается, что вегетативные симптомы не являются чувствительными индикаторами КАН, а клинические проявления обычно возникают поздно и неспецифичны [19]. По этой причине ведется поиск новых диагностических методик. В настоящее время считается, что в дополнение к CART или самостоятельно для диагностики КАН может быть проведен анализ ВСР, показавший в исследованиях хорошие результаты даже по ультракоротким 10-секундным записям электрокардиограммы (ЭКГ) [20]. Рядом исследователей ВСР признана независимым методом диагностики КАН [21]. Для мониторинга тяжести вегетативных расстройств и отслеживания ответа на лечение предлагается использовать валидированный опросник COMPASS-31, так как полагают, что КАН коррелирует с другими автономными нейропатиями [22]. Также для диагностики тяжелой стадии КАН могла бы применяться позитронно-эмиссионная томография с ^{123}I -метайодбензилгуанидином, позволяющая выявлять симпатическую денервацию миокарда, однако данный метод сопряжен со значительными финансовыми затратами и радиационной нагрузкой.

Ниже представлены некоторые результаты проанализированных исследований с акцентом на методы диагностики КАН.

Диагностика КАН с использованием классического набора кардиоваскулярных рефлексорных тестов по Ewing

В исследовании S. Wadhera et al. [23] изучались возраст и продолжительность СД-2, распространенность КАН в группах пациентов с диабетической стопой и без нее. Показано, что у пациентов с диабетической стопой КАН выяв-

лялась чаще. Интересно, что больше половины пациентов без осложнений со стороны стоп также имели КАН, что указывает на необходимость рутинного обследования на наличие КАН у лиц с СД-2. Данные, полученные при изучении ассоциаций КАН с возможными факторами риска среди больных СД-2, свидетельствуют о высокой распространенности КАН (71,60 %) среди пациентов с ожирением [24]. Пациенты с тяжелой формой КАН имели более плохой гликемический контроль. Отчасти авторы это связывали с социально-экономическим статусом пациентов в силу низкого уровня приверженности к приему лекарств из-за финансовых трудностей. Однако полученные данные о взаимосвязи степени тяжести КАН с выраженностью ожирения позволили авторам сделать вывод, что контроль массы тела и уровня гликемии могут быть ключевыми точками воздействия для снижения заболеваемости и прогрессирования КАН.

A. Jeyaseeli et al. [25] сравнивали метаболические показатели пациентов с СД-2 при наличии и отсутствии КАН; содержание гликированного гемоглобина, глюкозы и триглицеридов плазмы крови натощак, триглицерид-глюкозный индекс ($\ln(\text{содержание триглицеридов (мг/100 мл)} \times \text{содержание глюкозы (мг/100 мл)})/2$), ИМТ и окружность талии у первых были значительно больше. Авторами сделан вывод, что триглицерид-глюкозный индекс может быть использован для прогнозирования возникновения КАН у пациентов с СД-2. В работе [26] продемонстрирована высокая распространенность КАН при наличии язв диабетической стопы. Ампутация и смертность были одинаковыми в группах участников с КАН и без нее. При многовариантном анализе конкурирующих рисков наличие КАН ассоциировалось с увеличением времени заживления язв диабетической стопы в 2 раза.

Z.A. Sayiner et al. установили, что у больных СД-2 частота встречаемости экзокринной недостаточности поджелудочной железы составляет 65,5 % [27]. Выявлена статистически значимая корреляция между степенью выраженности КАН и уровнем панкреатической эластазы-1 в кале как маркера экзокринной недостаточности поджелудочной железы. Предполагается, что нарушение секреции экзокринных гормонов в поджелудочной железе, вызванное ухудшением энтеропанкреатических рефлексов, вторично по отношению к автономной дисфункции. В исследовании, проведенном A.M. Adebisi et al. [28], определяли частоту встречаемости КАН у взрослых людей с эпилепсией, так как известно, что вегетативные проявления часто сопровождают генерализованные тонико-клонические и парциальные припад-

ки. Обнаружено, что КАН в 52 % случаев встречается у взрослых людей с эпилепсией, наиболее часто при длительно существующей и рефрактерной к медикаментозному лечению эпилепсии. Авторами сделан вывод, что рутинный скрининг этих пациентов мог бы помочь в раннем выявлении автономной дисфункции.

C.N. Nganou-Gnindjio et al. [29] описали течение КАН в группе молодых камерунских пациентов с СД-1. КАН определялась у 96,7 % обследованных, однако в большинстве случаев не достигала тяжелой стадии (1,7 % случаев). Наиболее частыми клиническими признаками были непереносимость физической нагрузки и тахикардия покоя. Данные симптомы присутствовали у 20 % исследуемых. Авторы акцентировали внимание на важности оценки сердечных вегетативных рефлексов в динамике в связи с повышенным риском сердечно-сосудистых осложнений даже у молодых пациентов с СД. A.S. Abdalrada et al. удалось разработать модель машинного обучения, обладающую хорошим потенциалом для выявления КАН на ранней стадии с помощью тестов по Ewing [30]. Авторы статьи выразили уверенность, что их модель может быть полезна для медицинских работников для прогнозирования возникновения КАН у пациентов с СД, мониторинга прогрессирования и своевременного вмешательства.

Диагностики КАН с применением сокращенного набора кардиоваскулярных рефлекторных тестов по Ewing

В приведенных ниже исследованиях авторы использовали часть кардиоваскулярных тестов – реакцию ЧСС и артериального давления на положение стоя, реакцию ЧСС на глубокое дыхание и на маневр Вальсальвы; тест реакции артериального давления на изометрическую динамометрию не использовался, так как, по некоторым данным, он считается устаревшим. T.M.E. Davis et al. [31] не получили убедительных доказательств того, что КАН является независимым предиктором ишемической болезни сердца и сердечной недостаточности при относительно длительном периоде наблюдения у пациентов с СД-2. E. Maddaloni et al. [32] отметили более низкую распространенность КАН при LADA-диабете (в 2,7 раза) по сравнению с группой с СД-2 с аналогичной продолжительностью заболевания, при этом в группах пациентов с LADA и СД-1 она оказалась одинаковой. Эти данные свидетельствуют о том, что различный риск развития КАН может быть связан с особенностями патогенеза и клинического течения аутоиммунного и неаутоиммунного диабета.

В исследовании V. Potockova et al. [33] ставили перед собой задачу продемонстрировать возможность использования теплового количественного сенсорного тестирования в качестве скринингового инструмента для отбора пациентов с СД-2 с повышенным риском развития КАН. У больных СД-2 и КАН отмечалось повышение порога тепловой чувствительности и значительное снижение порога холодовой чувствительности по сравнению с пациентами без КАН. Авторами продемонстрировано, что поражение чувствительных волокон по результатам количественного сенсорного тестирования ассоциировано с развитием КАН и может использоваться в качестве скринингового инструмента для выявления пациентов группы риска развития КАН перед CART.

Диагностика КАН с применением классического набора кардиоваскулярных рефлекторных тестов по Ewing и оценкой автономной дисфункции с помощью дополнительных методов

K.A. Lee et al. [34] определяли связи между параметрами ВСР и эхокардиографии у пациентов с СД-2. Проводили анализ спектральной плотности мощности и временных компонентов ВСР (SDNN, rMSSD, VLF, LF, HF). Сделан вывод о том, что диастолическая дисфункция чаще встречается у пациентов с СД-2, осложненным КАН, чем у пациентов без КАН. В исследовании A.S. Balcioglu et al. [35] показали, что лечение дапаглифлозином, ингибитором натрий-глюкозного котранспортера-2, в течение 24 недель привело к улучшению временных показателей ВСР (SDNN, rMSSD), а также к снижению частоты и доли преждевременных желудочковых сокращений у пациентов с СД-2 и возможным и подтвержденным КАН.

J. Bai et al. [36] исследовали корреляции между сывороточным уровнем витамина D и КАН у пациентов с метаболическими нарушениями. Проводился анализ спектральных (LF, HF и LF/HF) и временных (SDNN, SDANN, rMSSD) характеристик ВСР на основе 24-часового мониторинга ЭКГ. Продemonстрировано, что содержание 25-гидроксивитамина D в сыворотке крови значительно коррелирует с выраженностью проявлений КАН у пациентов с метаболическими нарушениями, особенно среди лиц, у которых оно меньше 25 нмоль/л. Авторами высказано предположение, что коррекция дефицита витамина D может снизить развитие КАН в этой группе пациентов.

A. Bernjak et al. [37] изучали влияние стандартизированного симпатического стимула (инкрементная инфузия адреналина/эпинефрина) на реполяризацию сердца у людей с СД-1 с нормаль-

ной автономной функцией, субклинической автономной нейропатией и установленной автономной нейропатией, определяли чувствительность барорецепторов. У пациентов с верифицированной КАН отмечалась аномальная реполяризация при более низких концентрациях адреналина. Авторы связали это с адренергической гиперчувствительностью при денервации, вследствие чего такие больные могут быть подвержены большему риску аритмий в ответ на физиологические симпатoadреналовые нагрузки, такие как стресс или гипогликемия.

V. Michou et al. [38] исследовали влияние домашней тренировочной программы на выраженность КАН и метаболический профиль у больных СД-2, проходящих гемодиализ. Проводили анализ спектральных (TP, VLF, LF, HF и LF/HF) и временных (SDNN, rMSSD) характеристик BCP на основе 24-часового мониторингирования ЭКГ. Авторами продемонстрировано, что 6-месячная программа домашних упражнений оказывает благоприятное воздействие на автономную функцию сердца и функциональные возможности у пациентов с КАН, проходящих гемодиализ. P. Kulshreshtha et al. [39] предприняли попытку определить потенциал упрощенного кардиоваскулярного теста в качестве маркера КАН у пациентов с фибромиалгией. Фибромиалгия ассоциирована с распространенной автономной дисфункцией, поэтому важной задачей является своевременная диагностика сопутствующих клинических состояний данной патологии, в том числе КАН. Исследователи провели расчет дельты ЧСС, представляющей собой среднее значение разницы максимального и минимального ЧСС, зарегистрированного во время трех последовательных дыхательных циклов. По результатам данный показатель продемонстрировал высокую чувствительность для диагностики КАН.

Диагностика КАН с использованием сокращенного набора кардиоваскулярных рефлекторных тестов по Ewing и оценкой автономной дисфункции с помощью дополнительных методов

В исследовании C.S. Hansen et al. [40] оценивалась взаимосвязь КАН при СД-1 с нарушениями метаболизма трикарбоновых кислот, липидов и глюкозы. Для диагностирования КАН использовали четыре теста по Ewing, описанных выше; дополнительно проводили анализ временных показателей BCP (SDNN) на основе 5-минутной записи ЭКГ. Показано, что метаболические пути, включающие трикарбоновые кислоты, производные жирных кислот, фосфатидилхолины и производные глюкозы ассоциированы с КАН при

СД-1. Высказано предположение, что эти пути могут оказаться будущими модифицируемыми факторами риска КАН. T. Bjerre-Christensen et al. [41] изучали связи между КАН и снижением функции почек при СД-1. Для диагностики КАН использовали три теста автономной функции по Ewing: реакция ЧСС на положение стоя, на глубокое дыхание и на маневр Вальсальвы. Кроме того, анализировали временные характеристики BCP (SDNN) на основе ЭКГ продолжительностью 2 минуты. Выявлены ассоциации КАН с увеличением альбуминурии у лиц с СД-1. Авторы заключили, что автономная дисфункция может выступать в качестве потенциального маркера прогрессирования диабетической болезни почек.

Диагностика КАН с использованием показателей BCP

A.D. Kaze et al. [42] изучили ассоциации показателей КАН с риском развития немого инфаркта миокарда в большой выборке взрослых с СД-2 из исследования ACCORD (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes) без исходных атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний. КАН диагностировали с помощью анализа временных показателей BCP (SDNN, rMSSD) на основе оцифрованной 12-канальной ЭКГ за 10 с. У пациентов с низкой BCP ИМТ, содержание гликированного гемоглобина, продолжительность СД-2 были больше, а уровень липопротеинов высокой плотности и расчетная скорость клубочковой фильтрации – меньше. В течение среднего периода наблюдения 4,9 года у 73 пациентов развился немой инфаркт миокарда. Авторы сделали однозначный вывод, что низкая BCP связана с высоким риском немого инфаркта миокарда.

В исследовании K.J. Hari Prakash et al. [43] проводилась оценка взаимосвязи между жесткостью артерий, функцией эндотелия, КАН и диабетической ретинопатией. КАН оценивали с использованием анализа временных (SDNN, rMSSD) и спектральных (HF, LF/HF) показателей BCP на основе ЭКГ во II отведении в течение 5 минут. В группе пациентов с диабетической ретинопатией в сравнении с группой без данной патологии отмечались низкие показатели BCP (SDNN, rMSSD и HF) в сочетании с высокой скоростью распространения пульсовой волны «плечо–лодыжка».

A. El Tantawy et al. [44] стремились установить потенциальную взаимосвязь между соотношением низких и высоких частот (LF/HF) и КАН, определить возможный прогностический срез соотношения LF/HF для раннего выявления КАН. В этом исследовании участниками были дети с СД-1. Проведен анализ спектральных (LF, HF

и LF/HF) и временных (SDNN, PNN50, rMSSD) характеристик BCP на основе ЭКГ. Полученные данные свидетельствовали о том, что у лиц с СД-1 изменена BCP в виде уменьшения общей вариабельности SDNN, мощности HF и rMSSD, что отражает снижение парасимпатической модуляции. Кроме того, обнаружено, что соотношение LF/HF и LF значительно увеличены в группе больных СД-1 по сравнению со здоровыми лицами, что свидетельствует о нарушении баланса вегетативной модуляции сердца в сторону симпатической гиперактивности и снижения парасимпатической модуляции у детей с СД-1.

Обсуждение

В большей части проанализированных работ критериями исключения являлись наличие сопутствующей сердечно-сосудистой патологии, прием медикаментов, способных прямо или косвенно влиять на автономную функцию, невозможность выполнения кардиоваскулярных тестов по любой причине. Данные условия демонстрируют ограничения клинического применения CART. Для диагностики КАН в рассмотренных исследованиях в основном использовали пять стандартных тестов оценки автономной функции по Ewing (63,6 %), из них в половине работ данный способ был единственным, а в половине применялись дополнительные методы. К дополнительным методам относились анализ частотных (TP, HF, LF, VLF) и временных (PNN50, rMSSD, SDANN, SDNN) характеристик BCP, тест холодного давления, соотношение экспираторной и инспираторной ЧСС, тест на чувствительность барорецепторов. В 36,4 % работ для диагностики КАН применялся сокращенный набор кардиоваскулярных рефлекторных тестов или анализ BCP.

Общепризнанно, что исследование сердечно-сосудистых вегетативных рефлекторных тестов может быть не выполнимо в крупных масштабах, и основные профессиональные сообщества согласны с использованием показателей BCP для определения КАН [45]. К настоящему времени разработаны глубокие теоретические основы анализа BCP и внедрены специальные диагностические системы. В нашей практике используется медицинская диагностическая система «Поли-Спектр» («Нейрософт», Иваново), в которой оценка вегетативного тонуса происходит по спектральному анализу BCP с возможностью оценки и временных показателей в соответствии с Международным стандартом (1996 г.). Для диагностики КАН проводится запись ЭКГ в покое и при выполнении ортостатического теста – реакции ЧСС на вставание. Этот тест является наи-

более легко контролируемым, объективным, воспроизводимым, не зависит от возраста или ЧСС в состоянии покоя, хорошо коррелирует с коэффициентом Вальсальвы и изменением ЧСС в ответ на глубокое дыхание [46].

Значительной проблемой представляется широкий запрос на единый стандарт интерпретации результатов BCP: в зарубежной литературе вне зависимости от продолжительности записи ЭКГ значительное внимание уделяется временным характеристикам, а спектральный анализ, преимуществом которого, по мнению Е.А. Березного и соавт. [47], является его точность в отношении вклада симпатического и парасимпатического отделов АНС, игнорируется. Отличается и условное разделение на частоты в зарубежной и отечественной литературе. По действующим американским рекомендациям 1996 г. предложены следующие частотные диапазоны: высокочастотный HF – 0,4–0,15 Гц (2,5–6,5 с), низкочастотный LF – 0,15–0,04 Гц (6,5–25 с), очень низкочастотный VLF – 0,04–0,003 Гц (25–333 с) [48]. По замечанию Р.М. Баевского, при коррекции данных показателей на короткие записи следует использовать другие значения: HF – 0,4–0,15 Гц (2,5–6,6 с), LF – 0,15–0,04 Гц (6,6–25 с), VLF – 0,04–0,015 Гц (25–66,0 с) [49]. Не однозначно и значение каждого частотного показателя. В этом вопросе можно положиться на колоссальный опыт отечественных ученых. Считается, что HF-волны связаны с влиянием блуждающего нерва на сердечный ритм и отображают влияние парасимпатических стимулов. Мощность LF характеризует активность симпатических влияний на ЧСС. VLF отражает влияние высших вегетативных центров на сердечно-сосудистый подкорковый центр, используется в качестве маркера выраженности взаимосвязи автономных (сегментарных) уровней регуляции системы кровообращения с надсегментарными, в том числе с гипоталамо-гипофизарным (гуморально-метаболический) и корковым (центрально-эрготропный) уровнем [50].

Соответственно, при проведении BCP возможна оценка влияния симпатического отдела АНС и надсегментарных структур на ритм сердца как в покое, так и на фоне физической активности (ортостатической пробы), что легло в основу разработанного в нашей клинике метода диагностики КАН. Проводится фоновое исследование BCP в положении лежа в течение 5 минут, затем выполняется ортостатическая проба в течение 5 минут с последующим спектральным анализом и расчетом относительных спектральных показателей. При выявлении отношения $\% LF_{\text{ортостатическая проба}} / \% LF_{\text{фон}}$ менее 1,0 в со-

четании с отношением $\% VLF_{\text{ортопроба}} / \% VLF_{\text{фон}}$ более 1,0 диагностируется КАН даже до появления клинических симптомов. Данный метод позволяет проводить определение стадии КАН по степени угнетения активности симпатического отдела АНС при наличии преобладания влияния надсегментарных структур на сердечный ритм [51]. При одновременном значении отношения $\% VLF_{\text{ортопроба}} / \% VLF_{\text{фон}}$ более 1,0 и $\% LF_{\text{ортопроба}} / \% LF_{\text{фон}}$ менее 1,0 стадирование КАН представляется следующим образом:

I стадия: $\% LF_{\text{ортопроба}} / \% LF_{\text{фон}} = 0,99-0,80$;

II стадия: $\% LF_{\text{ортопроба}} / \% LF_{\text{фон}} = 0,79-0,50$;

III стадия: $\% LF_{\text{ортопроба}} / \% LF_{\text{фон}} < 0,49$.

При одновременном определении величин отношения $\% VLF_{\text{ортопроба}} / \% VLF_{\text{фон}}$ и отношения $\% LF_{\text{ортопроба}} / \% LF_{\text{фон}}$ менее 1,0, диагностируется атипичная форма КАН.

К широкому применению предлагается описанный метод, который позволит не только провести диагностику КАН, но и оценить состояние пациента в динамике. Он легко воспроизводится, не требует длительной подготовки пациента и обучения персонала.

Заключение

По результатам детального анализа информации из использованных источников, клинических наблюдений и собственного опыта определяется парадоксальная ситуация: большинство исследователей и в первую очередь клиницистов КАН как сформировавшемуся синдрому, чреватому высоким риском развития жизнеугрожающих состояний и фатальных осложнений, уделяют недостаточно внимания. Причина этому видится в отсутствии чувствительных, специфичных и воспроизводимых диагностических критериев, приемлемых для клинической практики. А выявление КАН по результатам ее клинических проявлений – это запаздывающая диагностика синдрома по патогенетически связанным с ним развившимся осложнениям.

«Золотой стандарт» диагностики КАН по Ewing с проведением и анализом результатов кардиоваскулярных рефлекторных тестов практически невыполним в клинике из-за значительных временных затрат и риска получения пограничного результата у пациентов с сочетанными заболеваниями. Определенные (большие) надежды возлагались на результаты оценки временных характеристик ВСР, но даже их спектральный анализ не обеспечил должной специфичности и чувствительности тесту в силу отсутствия возможности определения реактивности звеньев автономной регуляции функций.

В своих исследованиях для оценки реактивности звеньев АНС мы добавили ортостатическую пробу, что позволило повысить чувствительность и специфичность спектрального анализа ВСР в диагностике КАН, определении ее стадийности и ответа на лечение.

Список литературы / References

1. Magliano D.J., Boyko E.J. IDF Diabetes Atlas 10th edition scientific committee. Brussels: International Diabetes Federation, 2021. 135 p.
2. Eleftheriadou A., Williams S., Nevitt S., Brown E., Roylance R., Wilding J.P.H., Cuthbertson D.J., Alam U. The prevalence of cardiac autonomic neuropathy in prediabetes: a systematic review. *Diabetologia*. 2021;64(2):288–303. doi: 10.1007/s00125-020-05316-z
3. Goh J.K., Koh L. Evaluating treatment options for cardiovascular autonomic neuropathy in patients with diabetes mellitus: a systematic review. *Diabetol. Int.* 2023;14(3):224–242. doi: 10.1007/s13340-023-00629-x
4. Zilliox L.A., Russell J.W. Is there cardiac autonomic neuropathy in prediabetes? *Auton. Neurosci.* 2020;229:102722. doi: 10.1016/j.autneu.2020.102722
5. Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю., Мокрышева Н.Г., Андреева Е.Н., Безлепкина О.Б., Петеркова В.А., Артемова Е.В., Бардюгов П.С., Бешлиева Д.Д., ... Ярославцева М.В. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. *Сах. диабет*. 2023;26(2):1–157. doi: 10.14341/DM13042
6. Dedov I.I., Shestakova M.V., Majorov A.Ju., Mokrysheva N.G., Andreeva E.N., Bezlepina O.B., Peterkova V.A., Artemova E.V., Bardjugov P.S., Beshlieva D.D., ... Jaroslavtseva M.V. Standards of specialized diabetes care. *Sakharnyy diabet = Diabetes Mellitus*. 2023;26(2):1–157. [In Russian]. doi: 10.14341/DM13042
7. Lamotte G. Recent updates in autonomic research: new insights into vagal nerve activity during exercise, cardiac autonomic neuropathy and silent myocardial infarction in diabetes, and timing of orthostatic blood pressure change and future risk of dementia. *Clin. Auton. Res.* 2023;33(6):619–621. doi: 10.1007/s10286-023-00999-x
8. Gujjar P., Ravikumar Y.S., Nagendra L., Boro H., Bhattacharya S. Cardiac autonomic neuropathy in prediabetes: A case-control study. *Indian J. Endocrinol. Metab.* 2023;27(4):325–329. doi: 10.4103/ijem.ijem_50_23
9. Tang G., Pi L., Guo H., Hu Z., Zhou C., Hu Q., Peng H., Xiao Z., Zhang Z., Wang M., ... Li G. Naringin relieves diabetic cardiac autonomic neuropathy mediated by P2Y14 receptor in superior cervical ganglion. *Front. Pharmacol.* 2022;13:873090. doi: 10.3389/fphar.2022.873090

9. Goldney J., Sargeant J.A., Davies M.J. Incretins and microvascular complications of diabetes: neuropathy, nephropathy, retinopathy and microangiopathy. *Diabetologia*. 2023;66(10):1832–1845. doi: 10.1007/s00125-023-05988-3
10. Sudo S.Z., Montagnoli T.L., Rocha B.S., Santos A.D., de Sá M.P.L., Zapata-Sudo G. Diabetes-induced cardiac autonomic neuropathy: impact on heart function and prognosis. *Biomedicines*. 2022;10(12):3258. doi: 10.3390/biomedicines10123258
11. Callaghan B.C., Gallagher G., Fridman V., Feldman E.L. Diabetic neuropathy: what does the future hold? *Diabetologia*. 2020;63(5):891–897. doi: 10.1007/s00125-020-05085-9
12. Bakkar N.Z., Dwaib H.S., Fares S., Eid A.H., Al-Dhaheri Y., El-Yazbi A.F. Cardiac autonomic neuropathy: a progressive consequence of chronic low-grade inflammation in type 2 diabetes and related metabolic disorders. *Int. J. Mol. Sci.* 2020;21(23):9005. doi: 10.3390/ijms21239005
13. Ахмеджанова Л.Т., Мандра Е.В., Перетечикова А.В., Солоха О.А., Чернышева Е.А. Диабетическая автономная нейропатия: современные подходы к диагностике и лечению. *Эффектив. фармакотерапия*. 2022;(18):32–38. doi: 10.33978/2307-3586-2022-18-32-32-38
- Akhmedzhanova L.T., Mandra E.V., Peretechikova A.V., Solokha O.A., Chernysheva E.A. Diabetic autonomic neuropathy: modern approaches to diagnosis and treatment. *Effektivnaya farmakoterapiya = Effective Pharmacotherapy*. 2022;(18):32–38. [In Russian]. doi: 10.33978/2307-3586-2022-18-32-32-38
14. Wooton A.K., Melchior L. Diabetes-associated cardiac autonomic neuropathy. *Nurse Pract.* 2020;45(2):24–31. doi: 10.1097/01.NPR.0000651104.30787.7a
15. Удут В.В., Ксенева С.И., Бородулина Е.В., Трифонова О.Ю. Способ ранней диагностики кардиальной автономной нейропатии у пациентов с артериальной гипертензией и метаболическими нарушениями. Пат. 2585741 РФ; опубл. 10.06.2016.
- Udut V.V., Kseneva S.I., Borodulina E.V., Trifonova O.Yu. Method for early diagnosis of autonomic cardiac neuropathy in patients with arterial hypertension and metabolic disorders. Patent 2585741 RF; published 10.06.2016. [In Russian].
16. Кулакова Е.Н., Настаушева Т.Л., Кондратьева И.В. Систематическое обзорное исследование литературы по методологии scoring review: история, теория и практика. *Вопр. соврем. педиатрии*. 2021;20(3):210–222. doi: 10.15690/vsp.v20i3/2271
- Kulakova E.N., Nastaushcheva T.L., Kondrat'eva I.V. Scoping review methodology: history, theory and practice. *Voprosy sovremennoy pediatrii = Current Pediatrics*. 2021;20(3):210–222. [In Russian]. doi: 10.15690/vsp.v20i3/2271
17. Clarke B.F., Ewing D.J., Campbell I.W. Diabetic autonomic neuropathy. *Diabetologia*. 1979;17(4):195–212. doi: 10.1007/BF01235856
18. Guo S., Wang W., Huang H., Bi Y., Jin Y., Li C., Zhu D., Wang L. Quantitative sensory testing can effectively predict cardiovascular autonomic neuropathy in patients with type 2 diabetes mellitus. *Acta Diabetol.* 2021;58(11):1541–1549. doi: 10.1007/s00592-021-01744-4
19. Serdarova M., Dimova R., Chakarova N., Grozeva G., Todorova A., Tankova T. Relationship between cardiac autonomic neuropathy and cardio-metabolic risk profile in adults with type 1 diabetes. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2021;174:108721. doi: 10.1016/j.diabetes.2021.108721
20. Irlík K., Aldosari H., Hendel M., Kwien-dacz H., Piaśnik J., Kulpa J., Ignacy P., Boczek S., Herba M., Kegler K., ... Nabrdalik K. Artificial intelligence-enhanced electrocardiogram analysis for identifying cardiac autonomic neuropathy in patients with diabetes. *Diabetes Obes. Metab.* 2024;26(7):2624–2633. doi: 10.1111/dom.15578
21. Wooton A.K., Melchior L. Diabetes-associated cardiac autonomic neuropathy. *Nurse Pract.* 2020;45(2):24–31. doi: 10.1097/01.NPR.0000651104.30787.7a
22. Kaur D., Tiwana H., Stino A., Sandroni P. Autonomic neuropathies. *Muscle Nerve*. 2021;63(1):10–21. doi: 10.1002/mus.27048
23. Wadhwa S., Rastogi A., Dutta P., Gupta A., Bhadada S.K. Age and disease duration independent cardiac autonomic neuropathy in patients with diabetic foot complications: case-control study. *Indian J. Endocrinol. Metab.* 2022;26(4):362–371. doi: 10.4103/ijem.ijem_99_22
24. Meher M., Panda J.K. Impact of glycemic control over cardiac autonomic neuropathy. *J. Diabetes Metab. Disord.* 2020;19(2):1339–1344. doi: 10.1007/s40200-020-00653-7
25. Jeyaseeli A., Mathivanan D., Prabakaran A. Assessment of triglyceride glucose index in type 2 diabetes mellitus patients with and without cardiac autonomic neuropathy. *Cureus*. 2023;15(7):e42541. doi: 10.7759/cureus.42541
26. Farrow F., Fountoulakis N., Cummins K., Sharma A., Mahmood R., Vas P., Thomas S., Karalliedde J. Cardiac autonomic neuropathy is associated with improved diabetic foot ulcer healing: a single centre prospective cohort study. *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes*. 2021;129(12):895–898. doi: 10.1055/a-1158-9130
27. Sayiner Z.A., Uyar N., Yıldırım A.E. Relationship between pancreas exocrine insufficiency and cardiac autonomic neuropathy in patients with type 2 diabetes mellitus. *Turk. J. Gastroenterol.* 2021;32(5):481–487. doi: 10.5152/tjg.2021.19373
28. Adebisi A.M., Komolafe M.A., Idowu A.O., Omon H.E., Ogunniyi A. Cardiac autonomic neuropathy in adult epilepsy patients in a tertiary hospi-

- tal in South-Western Nigeria. *Niger. J. Clin. Pract.* 2020;23(10):1437–1442. doi: 10.4103/njcp.njcp_73_20
29. Nganou-Gnindjio C.N., Déhayem Yefou M., Wafeu Sadeu G., Nanseu A.M., Sobngwi E. Étude de la fréquence et des caractéristiques de la neuropathie autonome cardiaque chez un groupe d'adolescents et de jeunes adultes diabétiques de type 1 camerounais [Screening of cardiac autonomic neuropathy in a group of adolescents and young adult Cameroonians with type 1 diabetes]. *Ann. Cardiol. Angeiol. (Paris)*. 2022;71(1):17–20. doi: 10.1016/j.ancard.2021.04.003
30. Abdalrada A.S., Abawajy J., Al-Quraisi T., Islam S.M.S. Prediction of cardiac autonomic neuropathy using a machine learning model in patients with diabetes. *Ther. Adv. Endocrinol. Metab.* 2022;13:20420188221086693. doi: 10.1177/20420188221086693
31. Davis T.M.E., Tan E., Davis W.A. Prevalence and prognostic significance of cardiac autonomic neuropathy in community-based people with type 2 diabetes: the Fremantle Diabetes Study Phase II. *Cardiovasc. Diabetol.* 2024;23(1):102. doi: 10.1186/s12933-024-02185-3
32. Maddaloni E., Moretti C., Del Toro R., Sterpetti S., Ievolella M.V., Arnesano G., Strollo R., Briganti S.I., D'Onofrio L., Pozzilli P., Buzzetti R. Risk of cardiac autonomic neuropathy in latent autoimmune diabetes in adults is similar to type 1 diabetes and lower compared to type 2 diabetes: A cross-sectional study. *Diabet. Med.* 2021;38(2):e14455. doi: 10.1111/dme.14455
33. Potockova V., Mala S., Hoskovicova L., Capek V., Nedelka T., Riedlbauchova L., Baumgartner D., Mensova L., Mazanec R. Thermal quantitative sensory testing as a screening tool for cardiac autonomic neuropathy in patients with diabetes mellitus. *Brain Behav.* 2022;12(3):e2506. doi: 10.1002/brb3.2506
34. Lee K.A., Kim Y.J., Park T.S., Lee J.H., Jin H.Y. The association between cardiac autonomic neuropathy and heart function in type 2 diabetic patients. *Somatosens. Mot. Res.* 2020;37(3):149–156. doi: 10.1080/08990220.2020.1756245
35. Balcioglu A.S., Çelik E., Şahin M., Göçer K., Aksu E., Aykan A.Ç. Dapagliflozin improves cardiac autonomic function measures in type 2 diabetic patients with cardiac autonomic neuropathy. *Anatol. J. Cardiol.* 2022;26(11):832–840. doi: 10.5152/AnatolJCardiol.2022.1934
36. Bai J., Zhang Y., Li L., Yang H., Yang Y., Lv H. Relationship between vitamin D status and cardiac autonomic neuropathy in prediabetes. *Asia Pac. J. Clin. Nutr.* 2022;31(4):759–767. doi: 10.6133/apjcn.202212_31(4).0018
37. Bernjak A., Chow E., Robinson E.J., Freeman J., Marques J.L.B., Macdonald I.A., Sheridan P.J., Heller S.R. Influence of cardiac autonomic neuropathy on cardiac repolarisation during incremental adrenaline infusion in type 1 diabetes. *Diabetologia*. 2020;63(5):1066–1071. doi: 10.1007/s00125-020-05106-7
38. Michou V., Liakopoulos V., Roumeliotis S., Roumeliotis A., Anifanti M., Tsamos G., Papagianini A., Zempekakis P., Deligiannis A., Kouidi E. Effects of home-based exercise training on cardiac autonomic neuropathy and metabolic profile in diabetic hemodialysis patients. *Life (Basel)*. 2023;13(1):232. doi: 10.3390/life13010232
39. Kulshreshtha P., Deepak K.K., Yadav R.K., Mukherjee D. Cardiac autonomic neuropathy in fibromyalgia: Revisited. *J. Back. Musculoskelet. Rehabil.* 2022;35(1):111–117. doi: 10.3233/BMR-200209
40. Hansen C.S., Suvaival T., Theilade S., Mattila I., Lajer M., Trošt K., Ahonen L., Hansen T.W., Legido-Quigley C., Rossing P., Ahluwalia T.S. Cardiovascular autonomic neuropathy in type 1 diabetes is associated with disturbances in tca, lipid, and glucose metabolism. *Front. Endocrinol. (Lausanne)*. 2022;13:831793. doi: 10.3389/fendo.2022.831793
41. Bjerre-Christensen T., Winther S.A., Tofte N., Theilade S., Ahluwalia T.S., Lajer M., Hansen T.W., Rossing P., Hansen C.S. Cardiovascular autonomic neuropathy and the impact on progression of diabetic kidney disease in type 1 diabetes. *BMJ Open Diabetes Res. Care*. 2021;9(1):e002289. doi: 10.1136/bmjdr-2021-002289
42. Kaze A.D., Fonarow G.C., Echouffo-Tcheugui J.B. Cardiac autonomic dysfunction and risk of silent myocardial infarction among adults with type 2 diabetes. *Am. Heart J.* 2023;12(20):e029814. doi: 10.1161/JAHA.123.029814
43. Hari Prakash K.J., Parija S., Kar M. Assessment of the relationship of systemic vascular dysfunction and cardiac autonomic neuropathy (CAN) with diabetic retinopathy. *J. Family Med. Prim. Care*. 2023;12(12):3236–3241. doi: 10.4103/jfmpc.jfmpc_909_23
44. El Tantawy A., Anwar G., Esmail R., Zekri H., Mahmoud S., Samir N., Fathalla A., Maher M., Abdel-Massih A.F. Cardiac autonomic neuropathy linked to left ventricular dysfunction in type 1 diabetic patients. *Cardiovasc. Endocrinol. Metab.* 2022;11(4):e0272. doi: 10.1097/XCE.0000000000000272
45. Pop-Busui R., Boulton A.J.M., Feldman E.L., Bril V., Freeman R., Malik R.A., Sosenko J.M., Ziegler D. Diabetic neuropathy: a position statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 2017;40(1):136–154. doi: 10.2337/dc16-2042
46. Ewing D.J., Campbell I.W., Clarke B.F. Assessment of cardiovascular effects in diabetic autonomic neuropathy and prognostic implications. *Ann. Intern. Med.* 1980;92(2 Pt 2):308–11. doi: 10.7326/0003-4819-92-2-308
47. Березный Е.А., Рубин А.М., Утехина Г.А. Практическая кардиоритмография. СПб.: Нео, 2005. 143 с.

Bereznyi E.A., Rubin A.M., Utekhina G.A. Practical cardiorythmography. Saint Petersburg: Neo, 2005: 143 p. [In Russian].

48. Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. *Circulation*. 1996;93(5):1043–1065.

49. Баевский Р.М., Иванов Г.Г., Чирейкин Л.В., Гаврилушкин А.П., Довгалецкий П.Я., Кукушкин Ю.А., Миронова Т.Ф., Прилуцкий Д.А., Семенов Ю.Н., Федоров В.Ф., Флейшман А.Н., Медведев М.М. Анализ вариабельности сердечного ритма при использовании различных электрокардиографических систем (методические рекомендации). *Вестн. аритмол.* 2001;(24);65–87.

Baevskii R.M., Ivanov G.G., Chireikin L.V., Gavrilushkin A.P., Dovgalevskii P.Ya., Kukushkin Yu.A., Mironova T.F., Prilutskii D.A., Semenov Yu.N., Fedorov V.F., Fleishman A.N., Medvedev M.M. Analysis of heart rate variability using different electrocardiographic systems (methodological recommendations). *Vestnik aritmologii = Journal of Arrhythmology*. 2001;(24);65–87. [In Russian].

50. Попова М.А., Чистова В.В., Щербак А.Э. Вариабельность ритма сердца и гемодинамические реакции у педагогов, перенесших COVID-19. *Современные вопросы биомедицины*. 2022;6(3):191–204. doi: 10.51871/2588-0500_2022_06_03_22

Popova M.A., Chistova V.V., Shcherbakova A.E. Heart rate variability and hemodynamic response in teachers who had COVID-19. *Sovremennye voprosy biomeditsiny = Modern Issues of Biomedicine*. 2022;6(3):191–204. [In Russian]. doi: 10.51871/2588-0500_2022_06_03_22

51. Удут В.В., Ксенева С.И., Трифонова О.Ю. Способ определения стадии кардиальной автономной нейропатии вне зависимости от наличия ее клинических проявлений у пациентов с метаболическим синдромом. Пат. 2817843 РФ; опублик. 22.04.2024.

Udut V.V., Kseneva S.I., Trifonova O.Yu. Method for staging cardiac autonomic neuropathy regardless of its clinical manifestations in patients with metabolic syndrome. Patent 2817843 RF; published 22.04.2024. [In Russian].

Сведения об авторах:

Пыхтунова Екатерина Александровна, ORCID: 0009-0003-8741-0722, e-mail: p.ekaterina92@mail.ru

Золотарев Алексей Александрович, ORCID: 0009-0004-8878-9524, e-mail: zolotarevf_aleksey@inbox.ru

Ксенева Светлана Игоревна, д.м.н., ORCID: 0000-0002-5448-3752, e-mail: viksbest@mail.ru

Трифорова Ольга Юрьевна, д.м.н., ORCID: 0000-0001-9425-5765, e-mail: trifonova61@mail.ru

Удут Владимир Васильевич, д.м.н., проф., чл.-корр. РАН, ORCID: 0000-0002-3829-7132, e-mail: udutv@mail.ru

Information about the authors:

Ekaterina A. Pykhtunova, ORCID: 0009-0003-8741-0722, e-mail: p.ekaterina92@mail.ru

Aleksey A. Zolotarev, ORCID: 0009-0004-8878-9524, e-mail: zolotarevf_aleksey@inbox.ru

Svetlana I. Kseneva, doctor of medical sciences, ORCID: 0000-0002-5448-3752, e-mail: viksbest@mail.ru

Olga Yu. Trifonova, doctor of medical sciences, ORCID: 0000-0001-9425-5765, e-mail: trifonova61@mail.ru

Vladimir V. Udut, doctor of medical sciences, professor, corresponding member of RAS, ORCID: 0000-0002-3829-7132, e-mail: udutv@mail.ru

Поступила в редакцию 12.03.2025

После доработки 06.06.2025

После повторной доработки 16.07.2025

Принята к публикации 16.07.2025

Received 12.03.2025

Revision received 06.06.2025

Second revision received 16.07.2025

Accepted 16.07.2025