

# ДИАГНОСТИКА КАРДИОВАСКУЛЯРНОЙ АВТОНОМНОЙ НЕЙРОПАТИИ У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2-го ТИПА С ПОДОСТРОЙ СТАДИЕЙ ИНФАРКТА МИОКАРДА С ПОДЪЕМОМ СЕГМЕНТА ST

DOI: 10.17691/stm2016.8.2.07

УДК [616.379–008.64+616.127–005]–07–036

Поступила 31.10.2015 г.

© **А.В. Бушуева**, аспирант кафедры эндокринологии и внутренних болезней<sup>1</sup>;  
**С.Н. Ботова**, к.м.н., ассистент кафедры эндокринологии и внутренних болезней<sup>1</sup>;  
**И.Г. Починка**, к.м.н., доцент кафедры эндокринологии и внутренних болезней<sup>1</sup>;  
**Е.П. Морозова**, к.м.н., доцент кафедры эндокринологии и внутренних болезней<sup>1</sup>;  
**А.А. Фролов**, врач отделения рентгенохирургических методов диагностики и лечения<sup>2</sup>;  
**Л.Г. Стронгин**, д.м.н., профессор, зав. кафедрой эндокринологии и внутренних болезней<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Нижегородская государственная медицинская академия, Н. Новгород, 603005, пл. Минина и Пожарского, 10/1;

<sup>2</sup>Городская клиническая больница №13, Н. Новгород, 603018, улица Патриотов, 51

**Цель исследования** — разработать критерий диагностики кардиоваскулярной нейропатии у больных сахарным диабетом 2-го типа (СД 2) в подострой стадии инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST (ИМпST) на электрокардиограмме.

**Материалы и методы.** Обследовано 54 пациента с ИМпST без предшествующего коронарного анамнеза, подвергнутых реперфузионному лечению, из них 27 человек страдали СД 2 (1-я группа), 27 человек не имели нарушений углеводного обмена (2-я группа), 3-ю группу составили 23 пациента с СД 2 без сердечно-сосудистой патологии.

На 10–14-й день после развития ИМпST пациентам проведены пять стандартных кардиоваскулярных проб. Исследование вариабельности сердечного ритма выполнялось при пятиминутной записи на электрокардиограммы. Рассчитывались SDNN — стандартное отклонение интервалов между нормальными синусовыми кардиоинтервалами, общая мощность спектра, а также показатели скаттерограммы: длина «облака», его ширина и площадь.

**Результаты.** Установлено, что для диагностики кардиоваскулярной автономной нейропатии у больных СД 2 с подострой стадией ИМпST на электрокардиограмме предпочтительнее использовать исследование вариабельности сердечного ритма методом вариационной ритмограммы.

**Заключение.** Критерием наличия диабетической кардиоваскулярной автономной нейропатии является значение площади «облака» скаттерограммы  $S \leq 571 \text{ мс}^2$ . Такой критерий можно использовать для диагностики данного заболевания в популяции пациентов с СД 2 в подострой стадии инфаркта миокарда.

**Ключевые слова:** кардиоваскулярная автономная нейропатия; сахарный диабет; инфаркт миокарда.

**Как цитировать:** Bushuyeva A.V., Botova S.N., Pochinka I.G., Morozova E.P., Frolov A.A., Strongin L.G. Diagnosing cardiovascular autonomic neuropathy in type 2 diabetic patients with subacute ST elevation myocardial infarction. *Sovremennye tehnologii v medicine* 2016; 8(2): 53–58, <http://dx.doi.org/10.17691/stm2016.8.2.07>.

## English

## Diagnosing Cardiovascular Autonomic Neuropathy in Type 2 Diabetic Patients with Subacute ST Elevation Myocardial Infarction

**A.V. Bushuyeva**, PhD Student, Department of Endocrinology and Internal Diseases<sup>1</sup>;  
**S.N. Botova**, MD, PhD, Tutor, Department of Endocrinology and Internal Diseases<sup>1</sup>;  
**I.G. Pochinka**, MD, PhD, Associate Professor, Department of Endocrinology and Internal Diseases<sup>1</sup>;  
**E.P. Morozova**, MD, PhD, Associate Professor, Department of Endocrinology and Internal Diseases<sup>1</sup>;

**Для контактов:** Ботова Светлана Николаевна, e-mail: sve-botova@yandex.ru

**A.A. Frolov**, Interventional Surgeon, Department of Endovascular Surgery<sup>2</sup>;

**L.G. Strongin**, MD, DSc, Professor, Head of the Department of Endocrinology and Internal Diseases<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Nizhny Novgorod State Medical Academy, 10/1 Minin and Pozharsky Square, Nizhny Novgorod, 603005, Russian Federation;

<sup>2</sup>City Clinical Hospital No.13, 51 Patriotov St., Nizhny Novgorod, 603018, Russian Federation

**The aim of the investigation** is to develop criteria for diagnosing cardiovascular autonomic neuropathy in patients with type 2 diabetes mellitus (DM2) in the sub-acute stage of ST-elevation myocardial infarction (STEMI).

**Materials and Methods.** The study involved 54 patients with STEMI without previous coronary history, who underwent reperfusion therapy, among them 27 patients suffered from DM2 (group 1), 27 individuals had no carbohydrate metabolism disorders (group 2). Group 3 consisted of 23 DM2 patients without cardiovascular pathology. All patients had sinus rhythm.

Five Ewing's cardiovascular reflex tests were performed on day 10–14 after STEMI development. The heart rate variability was analyzed using a five-minute electrocardiogram recording. The following values were calculated: standard deviation of NN intervals, total spectrum power, and scatterogram parameters: the length of the "cloud", its width and area.

**Results.** The study of heart rate variability by scatterogram analysis has proved to be preferable for diagnosing cardiovascular autonomic neuropathy in patients with DM2 and the subacute stage of STEMI.

**Conclusion.** A criterion for the presence of diabetic cardiovascular autonomic neuropathy is the scatterogram "cloud" area value  $S \leq 571 \text{ ms}^2$ . This criterion can be used to diagnose the disease in the population of DM2 patients with a sub-acute stage of myocardial infarction.

**Key words:** cardiovascular autonomic neuropathy; diabetes mellitus; myocardial infarction.

Сочетание сахарного диабета 2-го типа (СД 2) и инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST (ИМпST) на электрокардиограмме — часто встречающийся синдром. От 22 до 25% больных с ИМпST страдают СД 2 [1, 2]. Диабетическая нейропатия, включая кардиоваскулярную автономную нейропатию (КАН), является распространенным осложнением сахарного диабета [3]. Частота выявления КАН в различных исследованиях варьирует от 34 до 90% в зависимости от используемых критериев диагностики и изучаемой категории больных [4, 5]. Наличие КАН негативно влияет на прогноз больных СД 2, перенесших инфаркт миокарда, — их смертность достоверно выше [6].

Традиционно для диагностики КАН используют кардиоваскулярные пробы, предложенные D.J. Ewing в 1975 г. и одобренные на конференции по диабетической нейропатии в Сан-Антонио (1988) [7–9]. Однако условием применения данных тестов является отсутствие у больных инфаркта миокарда [10, 11]. В последние годы для диагностики КАН у больных сахарным диабетом используется исследование вариабельности сердечного ритма (BCP). Данный метод позволяет выявлять КАН на доклинической стадии. Признаками наличия КАН считаются: снижение мощности спектра во всех частотных диапазонах, отсутствие природы низкочастотного компонента спектра при вставании, аномально сниженная общая мощность спектра, уменьшение длины и площади «облака» скаттерограммы [12]. Но такие изменения описываемых тестов характерны и для больных инфарктом миокарда [13–15]. Подобная проблема диагностики КАН существовала и для пациентов с сочетанием СД и хронической сердечной недостаточности. Ранее авторами статьи был предложен критерий диагности-

ки КАН у таких больных, разработанный с помощью временного анализа BCP и оценки стандартного отклонения интервалов между нормальными синусовыми кардиоинтервалами (SDNN). В качестве критерия наличия КАН предложено значение  $SDNN < 33 \text{ ms}$  [16]. Однако больные с инфарктом миокарда не включались в исследование, поэтому данный критерий  $SDNN < 33 \text{ ms}$  нельзя использовать для решения поставленной нами задачи — диагностики КАН у больных СД 2 в случае наличия у них инфаркта миокарда.

**Цель исследования** — разработать критерий диагностики кардиоваскулярной нейропатии у больных сахарным диабетом 2-го типа в подострой стадии инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST на электрокардиограмме.

**Материалы и методы.** В исследовании приняли участие 77 человек, в том числе 54 пациента с ИМпST без предшествующего коронарного анамнеза, из них 27 пациентов страдали СД 2 (1-я группа), 27 человек не имели нарушений углеводного обмена (2-я группа), 23 пациента с СД 2 без сердечно-сосудистой патологии составили 3-ю группу. Все пациенты с ИМпST были подвергнуты реперфузионному лечению (первичное чрескожное коронарное вмешательство, тромболитическая терапия с последующим коронарным вмешательством или изолированная тромболитическая терапия).

Исследование проводилось на 10–14-й день от появления симптомов ИМпST. Были соблюдены условия Хельсинкской декларации (принятой в июне 1964 г. (Хельсинки, Финляндия) и пересмотренной в октябре 2000 г. (Эдинбург, Шотландия)), работа была одобрена Этическим комитетом НижГМА. От каждого пациента получено информированное согласие.

Группы не отличались по возрасту и полу включенных больных. 1-я и 2-я группы не имели достоверных отличий по локализации инфаркта миокарда, методу реперфузионной терапии, максимальному зарегистрированному уровню тропонина, выраженности сердечной недостаточности, значениям фракции выброса левого желудочка. Все пациенты 1-й и 2-й групп получали стандартную терапию инфаркта миокарда: реперфузионная терапия, антитромботические препараты, статины, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, бета-блокаторы (табл. 1).

В исследование не включались больные с повторным инфарктом миокарда, инфарктом без подъема сегмента ST на электрокардиограмме, пациенты, не подвергнутые реперфузионным технологиям лечения

(системный тромболитис, чрескожные коронарные вмешательства), пациенты с фибрилляцией предсердий, лица старше 75 лет. У всех больных был собран анамнез, проведено физикальное обследование.

Характеристики инфаркта миокарда анализировали по нескольким параметрам. Объем повреждения миокарда оценивали по величине максимального зарегистрированного уровня тропонина, прогностические характеристики инфаркта — по шкале GRACE, для определения тяжести сердечной недостаточности при поступлении использована классификация Killip. На 10–14-й день после развития ИМпСТ всем пациентам проведены 5 стандартных кардиоваскулярных проб (изменение частоты сердечных сокращений при медленном глубоком дыхании, тест Вальсальвы, тест

Таблица 1

Характеристика больных, включенных в исследование

Показатель	1-я группа — ИМпСТ с СД 2 (n=27)	2-я группа — ИМпСТ без СД 2 (n=27)	3-я группа — СД 2 без ИМпСТ (n=23)	p
Возраст, лет (M±Std)	61,5±6,9	60,8±6,8	59,5±5,7	0,32
Пол, %/абс. число:				
мужчины	44/12	52/14	26/6	0,26
женщины	56/15	48/13	74/17	
Локализация инфаркта миокарда, %/абс. число:				
передний	33/9	40/11	—	0,58
нижний	52/14	48/13	—	
другая локализация	15/4	12/3	—	
Реваскуляризация, %/абс. число:				
изолированный тромболитис	18,5/5	14,8/4	—	0,72
первичное чрескожное коронарное вмешательство	37/10	29,6/8	—	
тромболитис + чрескожное коронарное вмешательство	44,5/12	56/15	—	
Поражение коронарного русла, %/абс. число:				
однососудистое	16/4	37/10	—	0,13
двухсосудистое	36/10	26/7	—	
трехсосудистое	48/13	37/10	—	
Максимальный зарегистрированный уровень тропонина I, нг/мл (Me [25; 75])	27,2 [12,7; 45,3]	31,4 [21,8; 50]	—	0,5
Риск по шкале GRACE, баллов (Me [25; 75])	109 [103; 125]	107 [94; 115]	—	0,33
Фракция выброса, % (Me [25; 75])	48 [45; 58]	51 [48; 58]	—	0,22
Класс по Killip, %/абс. число:				
I	62/17	66/18	—	0,86
II	30/8	26/7	—	
III	4/1	4/1	—	
IV	4/1	4/1	—	
Класс по ШОКС, %/абс. число:				
I функциональный класс	33/9	48/13	—	0,21
II функциональный класс	67/18	52/14	—	
Терапия, %/абс. число:				
диета	11/3	—	4/1	0,16
инсулин	19/5	—	39/9	
пероральные сахароснижающие препараты	59/16	—	35/8	
комбинированная	11/3	—	22/5	

Шелонга (ортостатическая проба), тест 30:15, проба с изометрической нагрузкой). Для оценки их результатов использованы критерии, предложенные D.J. Ewing [5] в модификации A.I. Vinik [17]. При наличии нормальных показателей каждый тест оценивался как 0 баллов, пограничных — 1 балл, патологических — 2 балла.

Исследование ВСР выполняли на аппарате «Поли-спектр-Ритм» («НейроСофт», Россия). Рассчитывали следующие показатели: SDNN — стандартное отклонение интервалов между нормальными синусовыми кардиоинтервалами, общую мощность спектра, а также показатели скаттерограммы: длину «облака», его ширину и площадь.

Статистическая обработка выполнена с помощью пакета программ Statistica 8.0 (StatSoft Inc., США).

**Результаты и обсуждение.** При анализе кардиоваскулярных проб, временном анализе ВСР признаки поражения вегетативной нервной системы выявлены в группах больных с подострой стадией инфаркта миокарда вне зависимости от наличия сахарного диабета, статистически значимой разницы между группами не получено. В то же время при оценке ВСР методом корреляционной ритмографии достоверно более низкие показатели выявлены у больных с сочетанием сахарного диабета и подострого инфаркта миокарда (табл. 2). Данный факт можно объяснить наличием КАН у части больных этой группы.

Из параметров ВСР наибольшее относительное различие в группах продемонстрировал показатель площади «облака» скаттерограммы, поэтому этот параметр решено было использовать в ходе разработки критерия диагностики КАН. Для этой цели дальнейшее исследование осуществлялось только в 1-й группе (ИМпСТ и СД 2). Проведен кластерный анализ по результатам параметра, характеризующего объем повреждения миокарда — максимальный зарегистрированный уровень тропонина, и показателя ВСР — площадь «облака» скаттерограммы. Оказалось, что эта группа неоднородна, выявлено два кластера, в

которых показатель объема повреждения миокарда не имел существенных различий, а показатели ВСР статистически значимо отличались. Так, в 1-м кластере (18 человек) медиана площади «облака» составила 358 мс<sup>2</sup> (интерквартильный интервал 185–419, минимум — 53, максимум — 460), во 2-м кластере (9 человек) медиана составила 746 мс<sup>2</sup> (интерквартильный интервал — 680–812; минимум — 574; максимум — 1500);  $p < 0,001$ , достоверность различий рассчитана по методу Манна–Уитни (рис. 1).

Выявленная неоднородность группы больных ИМпСТ и СД 2 не может быть объяснена тяжестью инфаркта миокарда, так как его характеристики в кластерах не имели статистически значимых отличий (табл. 3).

Можно предположить, что различие показателей ВСР между кластерами обусловлено влиянием наличия КАН у пациентов 1-го кластера. В таком случае референсное значение площади «облака» скаттерограммы для диагностики КАН у пациентов в подострой стадии инфаркта миокарда находится в диапазоне между 460 и 574 мс<sup>2</sup> (максимальным уровнем у пациентов 1-го кластера и минимальным уровнем у пациентов 2-го кластера).

Для выбора точного критерия диагностики КАН (по параметрам вариационной ритмографии) использовали анализ ROC-кривой — график зависимости истинноположительного уровня (чувствительности) от ложноположительного (1–специфичность). Анализ ROC-кривой позволяет дифференцировать случаи заболевания от нормы [18].

С этой целью пациентам 3-й группы (у которых нет ограничений к использованию кардиоваскулярных проб) диагноз КАН сначала устанавливали по результатам кардиоваскулярной пробы («золотого стандарта») [15] с применением критериев D.J. Ewing, A.I. Vinik. Затем проводили сравнение с исследуемым тестом (определение площади «облака» скаттерограммы).

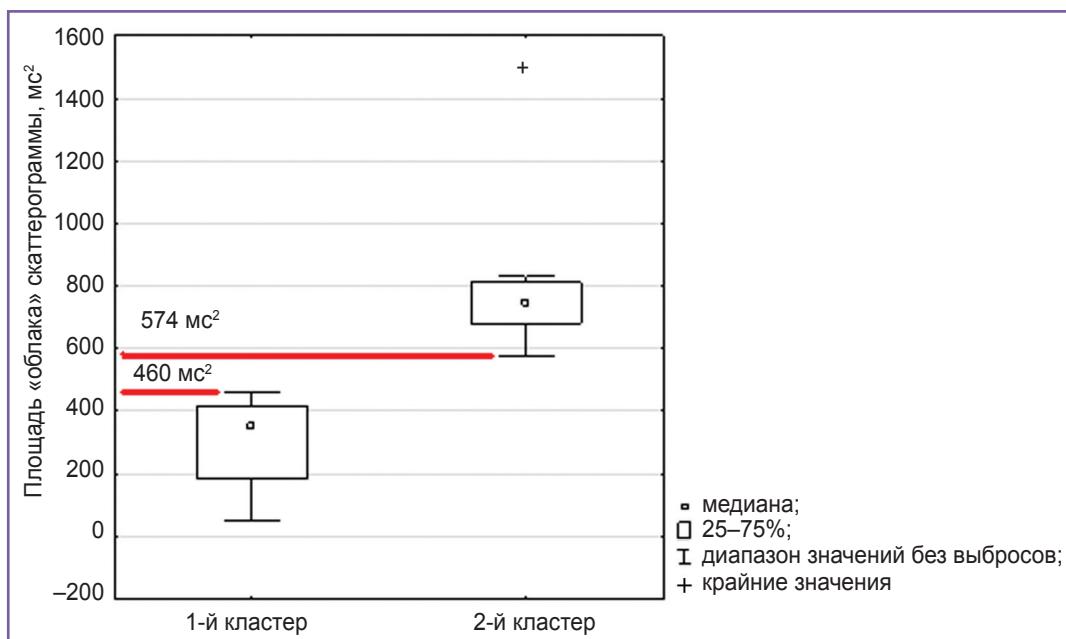
В результате анализа ROC-кривой был получен

Т а б л и ц а 2

**Показатели кардиоваскулярных тестов и вариабельности сердечного ритма у пациентов с подострой стадией инфаркта миокарда с наличием и без наличия сахарного диабета (Ме [25; 75])**

Показатель	1-я группа — ИМпСТ с СД 2 (n=27)	2-я группа — ИМпСТ без СД 2 (n=27)	p
Сумма всех баллов кардиоваскулярного теста	4 [2,5; 5]	4 [2; 4]	0,34
Общая мощность спектра, мс <sup>2</sup>	245 [117; 488]	427 [248; 652]	0,04
SDNN, мс	16 [12; 28]	21 [17; 27]	0,15
Длина «облака», мс	38 [29; 45]	56 [45; 75]	<0,001
Ширина «облака», мс	15 [9; 21]	21 [14; 26]	<0,001
Площадь «облака», мс <sup>2</sup>	419 [206; 683]	861 [475; 1466]	<0,001

П р и м е ч а н и е. Статистическая значимость различий рассчитана по методу Манна–Уитни.



**Рис. 1.** Показатель площади «облака» в кластерах больных сахарным диабетом и подострой стадией инфаркта миокарда (1-я группа)

Т а б л и ц а 3

**Характеристики инфаркта миокарда у пациентов двух кластеров в группе с подострой стадией инфаркта миокарда и сахарным диабетом**

Показатель	1-й кластер (n=18)	2-й кластер (n=9)	p
Максимальный зарегистрированный тропонин, нг/мл (Me [25; 75])	28,0 [15,5; 47,6]	32,0 [9,9; 41,0]	0,8
Риск по шкале GRACE, баллов (Me [25; 75])	112 [105; 122]	112 [104; 132]	0,7
Поражение коронарного русла, %/абс. число:			
однососудистое	17/3	22/2	0,69
двухсосудистое	33/6	22/2	
трехсосудистое	50/9	56/5	
Класс по Killip, %/абс. число:			
I	72/13	53/5	0,34
II	22/4	33/3	
III	6/1	0/0	
IV	0/0	11/1	

**П р и м е ч а н и е.** Статистическая значимость различий значений рассчитана по методу Манна–Уитни, для оценки значимости различия долей использован критерий  $\chi$ -квадрат Пирсона.

критерий, обладающий оптимальным соотношением чувствительности и специфичности при сравнении с «золотым стандартом» диагностики КАН: площадь «облака»  $S \leq 571 \text{ мс}^2$  (рис. 2).

Для получения числового значения клинической значимости теста рассчитан размер площади под ROC-кривой, которая составила 0,867 [0,661–0,971],  $p < 0,001$ . Это значение, согласно шкале экспертных значений для таких площадей, соответствует очень хорошему качеству предлагаемого критерия.

Значение показателя  $S \leq 571 \text{ мс}^2$ , полученное в когорте больных сахарным диабетом без сердечно-сосудистой патологии и верифицированное кардиоваскулярными пробами, принадлежит диапазону референсных значений диагностики КАН (460–574  $\text{мс}^2$ ), определенному при кластерном анализе 1-й группы (см. рис. 1). Таким образом, значение  $S \leq 571 \text{ мс}^2$  можно считать критерием диагностики кардиоваскулярной автономной нейропатии у больных СД 2 в подострой стадии инфаркта миокарда.

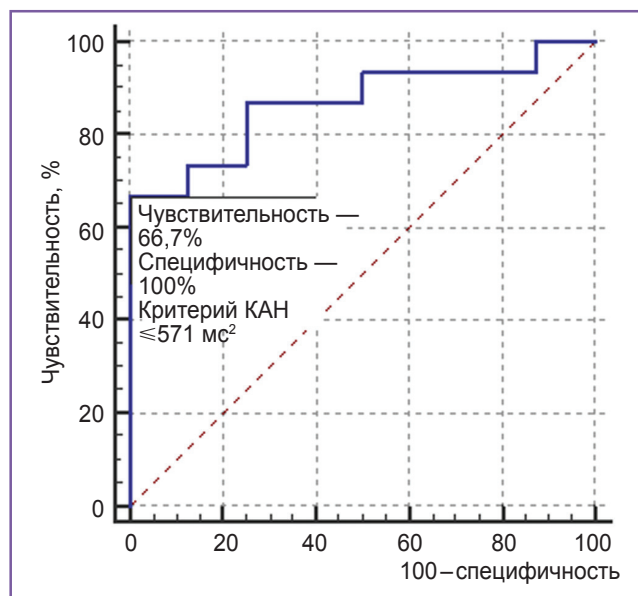


Рис. 2. ROC-кривая исследуемого теста диагностики кардиоваскулярной автономной нейропатии

**Заключение.** Для диагностики кардиоваскулярной автономной нейропатии у больных сахарным диабетом 2-го типа в подострой стадии инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST на ЭКГ предпочтительнее использовать исследование вариабельности сердечного ритма методом вариационной ритмограммы. Критерием наличия диабетической кардиоваскулярной автономной нейропатии является значение площади «облака» скаттерограммы  $S \leq 571 \text{ мс}^2$ . Данный критерий можно использовать для диагностики этого осложнения сахарного диабета в популяции пациентов с инфарктом миокарда в подострой стадии.

**Финансирование исследования и конфликт интересов.** Исследование не финансировалось какими-либо источниками, и конфликты интересов, связанные с данным исследованием, отсутствуют.

**Литература/References**

1. Peterson E.D., Roe M.T., Chen A.Y., Fonarow G.C., Lytle B.L., Cannon C.P., Rumsfeld J.S. The NCDR ACTION Registry-GWTG: transforming contemporary acute myocardial infarction clinical care. *Heart* 2010; 96(22): 1798–1802, <http://dx.doi.org/10.1136/hrt.2010.200261>.
2. McManus D.D., Gore J., Yarzelski J., Spencer F., Lessard D., Goldberg R.J. Recent trends in the incidence, treatment, and outcomes of patients with STEMI and NSTEMI. *Am J Med* 2011; 124(1): 40–47, <http://dx.doi.org/10.1016/j.amjmed.2010.07.023>.
3. Pop-Busui R. Cardiac autonomic neuropathy in diabetes: a clinical perspective. *Diabetes Care* 2010; 33(2): 434–441, <http://dx.doi.org/10.2337/dc09-1294>.
4. Vinik A.I., Erbas T. Diabetic autonomic neuropathy. *Handb Clin Neurol* 2013; 117: 279–294, <http://dx.doi.org/10.1016/B978-0-444-53491-0.00022-5>.
5. Tesfaye S., Boulton A.J., Dyck P.J., Freeman R.,

Horowitz M., Kempler P., Lauria G., Malik R.A., Spallone V., Vinik A., Bernardi L., Valensi P.; Toronto Diabetic Neuropathy Expert Group. Diabetic neuropathies: update on definitions, diagnostic criteria, estimation of severity, and treatments. *Diabetes Care* 2010; 33(10): 2285–2293, <http://dx.doi.org/10.2337/dc10-1303>.

6. Vujosevic S., Zamaklar M., Belada N., Stamatovic S. Mortality after acute myocardial infarction: significance of cardiovascular diabetic autonomic neuropathy (CDAN). *Med Arch* 2012; 66(5): 296–299, <http://dx.doi.org/10.5455/medarh.2012.66.296-299>.

7. Ewing D.J., Campbell I.W., Murray A., Neilson J.M., Clarke B.F. Immediate heart-rate response to standing: simple test for autonomic neuropathy in diabetes. *Br Med J* 1978; 1(6106): 145–147, <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.1.6106.145>.

8. American Diabetes Association American Academy of Neurology. Consensus statement: report and recommendations of the San Antonio conference on diabetic neuropathy. *Diabetes Care* 1988; 37: 1000–1004, <http://dx.doi.org/10.2337/diacare.11.7.592>.

9. Ewing D.J., Campbell I.W., Clarke B.F. The natural history of diabetic autonomic neuropathy. *Q J Med* 1980; 49(193): 95–108.

10. Vinik A.I., Maser R.E., Mitchell B.D., Freeman R. Diabetic autonomic neuropathy. *Diabetes Care* 2003; 26(5): 1553–1579, <http://dx.doi.org/10.2337/diacare.26.5.1553>.

11. Бондарь И.А., Демин А.А., Королева Е.А. Диабетическая автономная нейропатия. Новосибирск: Издательство НГТУ, 2006. Bondar' I.A., Demin A.A., Koroleva E.A. *Diabeticheskaya avtonomnaya neyropatiya* [Diabetic autonomic neuropathy]. Novosibirsk: Izdatel'stvo NGTU, 2006.

12. Guzik P., Piskorski J., Krauze T., Schneider R., Wesseling K.H., Wykretowicz A., Wysocki H. Correlations between the Poincaré plot and conventional heart rate variability parameters assessed during paced breathing. *J Physiol Sci* 2007; 57(1): 63–71, <http://dx.doi.org/10.2170/physiolsci.rp005506>.

13. Huikuri H.V., Stein P.K. Heart rate variability in risk stratification of cardiac patients. *Prog Cardiovasc Dis* 2013; 6(2): 153–159, <http://dx.doi.org/10.1016/j.pcad.2013.07.003>.

14. Buccelletti E., Gilardi E., Scaini E., Galiuto L., Persiani R., Biondi A., Basile F., Silveri N.G. Heart rate variability and myocardial infarction: systematic literature review and metanalysis. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2009; 13(4): 299–307.

15. Bilchick K.C., Berger R.B. Prognostic value of HRV in myocardial infarction and heart failure. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2006; 17(6): 691–694.

16. Стронгин Л.Г., Ботова С.Н., Починка И.Г. Способ диагностики кардиоваскулярной автономной нейропатии у больных сахарным диабетом, страдающих хронической сердечной недостаточностью. Патент РФ 2336811. 2008. Strongin L.G., Botova S.N., Pochinka I.G. *Sposob diagnostiki kardiovaskulyarnoy avtonomnoy neyropatii u bol'nykh sakharnym diabetom, stradayushchikh khronicheskoy serdechnoy nedostatochnost'yu* [The diagnostic method of cardiovascular autonomic neuropathy in diabetic patients with chronic heart failure]. Patent RF 2336811. 2008.

17. Vinik A.I., Erbas T. Recognizing and treating diabetic autonomic neuropathy. *Cleve Clin J Med* 2001; 68(11): 928–944, <http://dx.doi.org/10.3949/ccjm.68.11.928>.

18. Fawcett T. An introduction to ROC analysis. *Pattern Recognition Letters* 2006; 27(8): 861–874, <http://dx.doi.org/10.1016/j.patrec.2005.10.010>.