

*На правах рукописи*



**Мошхоева Люба Султановна**

**Клинические проявления и диагностика автономных расстройств при  
сахарном диабете 2 типа и метаболическом синдроме**

3.1.24. Неврология

Автореферат  
диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Москва - 2023

Работа выполнена в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет)

**Научный руководитель:**

кандидат медицинских наук

**Баринов Алексей Николаевич**

**Официальные оппоненты:**

**Колоколов Олег Владимирович** – доктор медицинских наук, доцент, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Саратовский государственный медицинский университет им. В. И. Разумовского» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра неврологии, заведующий кафедрой

**Камчатнов Павел Рудольфович** – доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики лечебного факультета, профессор кафедры

**Ведущая организация:** Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М. Ф. Владимирского»

Защита диссертации состоится «15» марта 2023 г. в 10:00 часов на заседании диссертационного совета ДСУ 208.001.24 при ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет) по адресу: 119021, г. Москва, ул. Россолимо, д.11, стр.1 (Клиника нервных болезней имени А.Я. Кожевникова)

С диссертацией можно ознакомиться в ЦНМБ ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет) (119034, г. Москва, Zubovskiy bulvar, d.37/1) и на сайте организации: <https://www.sechenov.ru>

Автореферат разослан « » \_\_\_\_\_ 2023 г.

Ученый секретарь  
диссертационного совета ДСУ 208.001.24  
доктор медицинских наук., профессор



**Зиновьева Ольга Евгеньевна**

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### Актуальность темы исследования и степень ее разработанности

Сахарный диабет (СД) 2 типа является значимой медико-социальной проблемой, поскольку заболеваемость им предельно высока [18; 129]. В 2021 году число больных составило 10,5 % населения развитых стран, и ожидается, что к 2045 году возрастёт до 12,2 % по сведениям Международной Диабетической Федерации (IDF) [111]. Значительный темп роста распространённости СД 2 типа отмечен и в нашей стране. Он достиг 3,1 % на 2019 год по показателям российского регистра СД [11]. В целом, с нарушениями толерантности к глюкозе в форме пре-СД живет 7,5 % от общей численности взрослого населения планеты, и ожидается, что к 2045 году эта оценка возрастет до 8,6 % [104; 118; 113].

Благодаря современным методам диагностики в настоящее время мы имеем возможность определить частоту поражения ВНС – среди пациентов с впервые обнаруженным СД 2 типа ДАН выявляется у 40 % [34], но даже у пациентов с MetС до постановки диагноза СД 2 типа на разных стадиях заболевания можно выявить повреждение автономных волокон: при нарушении толерантности к глюкозе – у 5,9 % пациентов, а при изолированной гипергликемии натощак у 8,1 %. В общем – 11,4 % популяции людей с MetС имели признаки КАН, а в популяции с нормальной толерантностью к глюкозе снижение ВСР встречалось у 4,5 % [130].

Распространенность КАН колеблется от 20 % (у пациентов с впервые диагностированным и хорошо контролируемым СД 2 типа) до 60-90 % (у пациентов с длительным и плохо контролируемым СД 2 типа) [56; 109; 117; 11; 35].

Механизмы развития КАН у пациентов с MetС остаются не до конца установленными. Однако признаки снижения ВСР наблюдаются при MetС и не коррелируют с показателями эндотелиальной дисфункции в плазме [114]. Факторами риска развития АН при СД 2 типа и MetС, помимо антропометрических показателей [62; 93], являются дисгликемия [83], дислипидемия, артериальная гипертензия [5; 130; 70; 57].

Помимо диабетической, многие другие полиневропатии сопровождаются клиническими или субклиническими признаками поражения ВНС. Прежде всего проявления АНС наблюдаются при невропатиях «малых волокон», когда преимущественно поражаются тонкие, слабомиелинизированные А-дельта и немиелинизированные С-волокна [66]. Кардиоваскулярные и трофические нарушения являются одной из основных причин инвалидизации и преждевременной смерти у больных автономными невропатиями. Наличие

кардиоваскулярной ДАН рассматривается как прогностически неблагоприятный критерий для развития терморегуляторных и судомоторных расстройств, мочеполовых нарушений и других осложнений СД 2 типа, например, диабетической ретинопатии и инсулинорезистентности [107]. Присутствие у больных СД 2 типа проявлений ДАН повышает вероятность развития диабетической стопы и связанных с ней осложнений [59; 119]. Установлена значимая взаимосвязь между степенью поражения ВНС и смертностью от ССЗ [110; 84], включая внезапную смерть [88]; 8-летняя выживаемость при прочих равных кардиоваскулярных рисках у пациентов с ДАН составляла 77%, а у больных СД без ДАН – 97 % [102].

Тяжесть КАН при СД 2 типа ассоциируется со степенью поражения периферической соматической нервной системы [74]. На ранних стадиях КАН может быть субклинической [34], становясь клинически очевидной по мере прогрессирования заболевания [80]. Прогноз субклинической КАН определяется количественным вегетативным тестированием (КВТ). Клинически нарушение вегетативной функции проявляется тахикардией в покое и фиксированным пульсом, непереносимостью физических упражнений, ортостатической гипотензией, обмороком, интраоперационной сердечно-сосудистой нестабильностью, безболевой ишемией и инфарктом миокарда, а также повышенной смертностью [96; 95; 66; 41; 100].

Несмотря на то, что КАН является очень известным и серьёзным заболеванием, она часто игнорируется как осложнение диабета. Поскольку прогрессирование сердечно-сосудистой денервации частично обратимо или может замедляться на начальных стадиях заболевания при назначении болезнь-модифицирующей терапии, последние рекомендации настоятельно рекомендуют проводить скрининг для выявления автономной дисфункции у больных с СД 2 типа [22; 80; 112].

### **Цель исследования**

Разработка алгоритма пульсоксиметрического скрининга вегетативных нарушений с использованием кардиоваскулярных рефлекторных функциональных тестов (тестов Эвинга) у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и метаболическим синдромом.

### **Задачи исследования**

1. Оценить частоту встречаемости кардиальной автономной невропатии у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и метаболическим синдромом.

2. Сопоставить показатели симпатической и парасимпатической активности с кардиоваскулярными, желудочно-кишечными, урогенитальными и секреторными проявлениями вегетативной (по данным опросников) и периферической соматической полиневропатии (по данным шкал) у пациентов с диабетической автономной невропатией.
3. Проанализировать эффективность использования кардиоваскулярных рефлекторных функциональных тестов (тестов Эвинга) в скрининговой пульсоксиметрической диагностике вегетативных расстройств у пациентов, страдающих сахарным диабетом 2 типа и метаболическим синдромом.
4. Оценить чувствительность и специфичность сочетания дыхательных и ортостатических тестов Эвинга в диагностике кардиальной автономной невропатии.

#### **Научная новизна**

1. Впервые в мире проведено сравнение информативности методов пульсоксиметрической диагностики с использованием кардиоваскулярных функциональных тестов (тесты Эвинга) и количественного вегетативного тестирования с целью уточнения эффективности применения пульсоксиметрии для ранней скрининговой диагностики автономных расстройств;
2. Впервые в РФ разработан алгоритм скринингового обследования больных сахарным диабетом 2 типа и метаболическим синдромом с использованием кардиоваскулярных функциональных тестов с глубоким дыханием, уточнены критерии диагностики и оценки степени тяжести нарушения вегетативной нервной системы;
3. Впервые в РФ продемонстрирована гиподиагностика врачами первичного звена начальных проявлений автономной невропатии у 100 % больных метаболическим синдромом, выявляемой в равной степени при нарушенной толерантности к глюкозе (50 %) и гипергликемии натощак (50 %), и недостаточная выявляемость тяжелых стадий автономной невропатии у 55 % больных сахарным диабетом 2 типа и 100 % больных метаболическим синдромом;
4. Впервые установлено, что не во всех случаях вегетативной невропатии тяжёлой степени встречается положительный ортостатический тест, функция симпатического отдела вегетативной нервной системы может быть сохранна за счёт анатомического строения постганглионарных симпатических волокон, мощной регуляции системной

вазоконстрикции, благодаря, главным образом, компенсаторной активации барорецепторов и ренин-ангиотензин-альдостероновой системы.

### **Теоретическая и практическая значимость работы**

1. Показана высокая распространённость и недостаточная выявляемость врачами первичного звена в РФ автономных нарушений, требующих раннего установления диагноза и своевременной коррекции, в популяции больных сахарным диабетом 2 типа и метаболическим синдромом.
2. Продемонстрирована высокая корреляция диабетической автономной невропатии с неврологическим дефицитом нижних конечностей, определены наиболее информативные клинические тесты для скрининговой диагностики диабетической автономной невропатии.
3. Разработана методика пульсоксиметрического тестирования, позволяющая безопасно и без материальных вложений и трудозатрат использовать её в широкой клинической практике для ранней диагностики диабетической автономной невропатии.

### **Методология и методы исследования**

В приведённой диссертационной работе проведено проспективное, когортное исследование. Объектом исследования являлись пациенты от 18 лет до 75 лет с наличием в анамнезе подтвержденного диагноза СД 2 типа, MetС согласно критериям NCEP АТР III, исследуемые из группы контроля. Предметом исследования являлось изучение клинических проявлений и диагностики автономных нарушений, а также эффективности применения методики пульсоксиметрического тестирования в скрининговой диагностике КАН у пациентов с СД 2 типа и MetС.

Пациентам проводилось клиническое, лабораторное, неврологическое и инструментальное нейрофизиологическое обследование с последующим сопоставлением результатов КВТ и пульсоксиметрического скрининга с использованием кардиоваскулярных функциональных тестов (тесты Эвинга).

Для уточнения диагноза КАН результаты пульсоксиметрической диагностики сопоставлялись с субъективными шкалами и опросниками, способными дополнительно верифицировать диагноз. Субъективными автономные проявления оценивали по опроснику NSC, неврологический соматический дефицит в ногах - по шкале NIS-II, счёт невропатического болевого синдрома в ногах - по шкалам TSS и NTSS-9.

### **Положения, выносимые на защиту**

1. Методика пульсоксиметрической диагностики с использованием дыхательных тестов информативна в оценке состояния ВНС у пациентов, страдающих СД 2 типа и МетС.
2. Наличие отрицательного ортостатического теста не исключает тяжелую КАН.
3. Распространённость автономных расстройств составляет 53,3 % у пациентов с СД 2 типа и 20 % у пациентов с МетС. Уже на этапе предиабета поражение ВНС отмечается как при нарушенной толерантности к глюкозе, так и в случаях гипергликемии натощак.

### **Соответствие диссертации паспорту научной специальности**

Научные положения диссертации соответствуют паспорту научной специальности –

- 3.1.24. Неврология. Полученные результаты соответствуют области исследования специальности, а именно пунктам 5, 10.

### **Внедрение результатов в практику**

Основные положения, полученные Мошхоевой Л.С., внедрены в учебный процесс кафедры нервных болезней и нейрохирургии Института Клинической медицины Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), излагаются в виде практических занятий и мастер-классов.

Для диагностики автономной дисфункции у пациентов с СД 2 типа и МетС применяется методика пульсоксиметрической диагностики с использованием кардиоваскулярных тестов Эвинга, позволяющая на ранней стадии заболевания выявить КАН и определить степень поражения ВНС для уточнения дальнейшей тактики ведения пациентов и целесообразности назначения патогенетической терапии.

Методика пульсоксиметрической диагностики позволяет врачам первичного звена в кратчайшие сроки на амбулаторном приеме установить диагноз КАН и оценить в динамике эффективность проведённой терапии.

### **Степень достоверности результатов и апробация работы**

Достоверность выполненного исследования подтверждается точностью регистрации первичной документации, в которой полностью отражён объём анамнестических, клинических, лабораторных данных.

Проведено сравнение авторских результатов с данными, полученными по рассматриваемой тематике ранее (в отечественных и зарубежных исследованиях).

Использованные автором методы информативны и адекватны поставленным целям и задачам. Обоснованность научных выводов и положений не вызывает сомнений. Результаты, полученные автором, свидетельствуют о решении поставленных задач.

Материалы диссертационной работы докладывались и обсуждались на конференциях:

IX Межрегиональная научно-практическая конференция «Актуальные вопросы диагностики и лечения заболеваний нервной системы» (г. Саратов, 2020 г.).

2-я ассамблея союза «Медицина здравого смысла» (г. Москва, 2021 г.).

X конференция молодых ученых-неврологов «Третьяковские чтения» (г.Саратов,2021 г.).

X Всероссийская научно-практическая конференция с международным участием «Актуальные вопросы диагностики и лечения заболеваний нервной системы»(г.Саратов,2021 г.).

86-я Всероссийская научная конференция студентов и молодых ученых с международным участием «Вопросы теоретической и практической медицины» (г. Уфа, 2021).

### **Публикации**

Основные положения и результаты диссертации отражены в 13 научных работах, опубликованных в ведущих отечественных рецензируемых изданиях, том числе 1 статья в журнале, включенном в Перечень ВАК при Минобрнауки России/ Перечень Университета и 2 статьи в изданиях, индексируемых в международной базе данных Scopus.

### **Объём и структура диссертации**

Диссертационная работа изложена на 113 страницах машинописного текста, состоит из введения, 4 глав, выводов, практических рекомендаций, списка литературы, включающего 132 источника в том числе 30 отечественных, 102 зарубежных. Кроме того, работа содержит 10 таблиц, 40 рисунков.

## **ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ**

### **Материал и методы обследования**

В исследование включено 30 пациентов с ранее подтверждённым СД 2 типа (1 группа), 30 пациентов с MetS, верифицированных в соответствии с критериями NCEP ATR III (2 группа), 30 испытуемых из группы контроля без установленного диагноза СД 2 типа и не соответствующие критериям NCEP ATR III. Возрастно-половая характеристика и характеристика соматических проявлений представлены в Таблицах 1, 2.



**Таблица 1** - Возрастно-половая характеристика пациентов с СД 2 типа, метаболическим синдромом, исследуемых из контрольной группы (n=90).

	1 группа	2 группа	3 группа	p
Число исследуемых (n)	30	30	30	
Соотношение по полу мужчин/женщин (n)	11/19	9/21	12/18	0,6169
Средний возраст, M±m (лет)	56,57±13,51	61,07±9,17	58,0±9,9	0,517

**Таблица 2** - Характеристика соматических проявлений в основных группах исследования (n=90).

Критерий сравнения		Количество пациентов с СД 2 типа	Количество пациентов с MetС в соответствии с критериями NCEP АТР III	Количество исследуемых из группы сравнения	p
АГ	0 степень	0 %	0 %	56,7 %	<0,000 1
	1 степень	16,67 %	13,3 %	10,0 %	
	2 степень	23,3 %	23,3 %	10,0 %	<0,000 1
	3 степень	60,0 %	63,3 %	23,3 %	
ИМТ	16,0-18,49	0 %	0 %	10,0 %	
	18,5-24,9	6,67 %	0 %	40,0 %	
	25,0-29,9	26,6 %	30 %	33,3 %	
	30,0-34,9	43,3 %	40 %	16,7 %	
	35,0-39,9	23,3 %	23,3 %	0 %	
	40,0 и более	0 %	6,67 %	0 %	
	18,5 - 24,9	31,98	32,63	25,39	
ССЗ (кардиомиопатия, ИБС, постинфарктный кардиосклероз и др.)	23,3 %	20,0 %	3,33 %	<0,000 1	
Антигипертензивная терапия	73,3 %	86,6 %	10,0 %	<0,000 1	
Статины	13,3 %	53,3 %	3,3 %		
Риск ССО	низкий	0 %	0 %	53,3 %	<0,000 1
	умеренный	0 %	16,67 %	40,0 %	
	высокий	40,0 %	43,3 %	3,3 %	
	очень высокий	60,0 %	40,0 %	3,3 %	

Сопоставлялись результаты КВТ и пульсоксиметрического скрининга с использованием кардиоваскулярных функциональных тестов для уточнения эффективности применения

пульсоксиметрии в диагностике КАН. Далее сопоставлялись результаты остальных кардиоваскулярных тестов (тест 30/15, тест с изометрической нагрузкой, ортостатический тест) и наиболее чувствительный тест с использованием глубокого дыхания для уточнения их информативности в диагностике симпатических и парасимпатических нарушений, связанных с СД 2 типа и MetC. Для уточнения диагноза КАН результаты пульсоксиметрической диагностики сопоставляли с субъективными шкалами и опросниками, способными дополнительно верифицировать диагноз.

Таким образом, сопоставлялись результаты теста «глубокое дыхание» с:

- ✓ вегетативными симптомами и изменениями по опроснику NSC;
- ✓ сенсо-моторными проявлениями в стопах по шкалам NTSS-9, выявляющей изменения в стопах за последние 24 часа, и TSS, обнаруживающей невропатический дефицит в ногах в целом.

Далее сопоставлялись автономные нарушения по опроснику NSC, невропатические симптомы в ногах по шкалам NTSS-9 и TSS, неврологический дефицит в ногах по шкале NIS-II для уточнения их информативности в диагностике ДАН и определения степени поражения АНС.

Оценивались результаты теста Шелонга (ортостатическая проба) в 3-х исследуемых группах для определения частоты встречаемости симпатических нарушений при СД 2 типа, MetC и в контрольной группе, а также результаты теста Шелонга сопоставлялись с:

- ✓ вегетативными симптомами и изменениями по опроснику NSC для уточнения его эффективности в диагностике симпатических проявлений;
- ✓ сенсо-моторными проявлениями в стопах по шкалам NTSS-9, выявляющей изменения в стопах за последние 24 часа, и TSS, определяющей общий неврологический дефицит в ногах для оценки эффективности их применения в диагностике симпатических нарушений.

Также сопоставлялись симпатические нарушения по опроснику NSC, невропатические симптомы в ногах по шкалам NTSS-9 и TSS, неврологический дефицит в ногах по шкале NIS-II.

### **Статистическая обработка результатов**

Обработка полученных результатов осуществлялась статистическими методами с применением программного обеспечения Microsoft Excel, Medstatistic.ru и использованием корреляционного анализа. Качественные данные показаны в виде частоты (%), а количественные – в виде среднего арифметического и стандартного отклонения ( $M \pm SD$ ). Для сравнения количественных переменных использовался тест Краскела-Уоллиса и тест Данна с поправкой Холма в качестве post-hoc метода. Для сравнения категориальных переменных

использовался точный тест Фишера. Для проверки достоверности нулевой гипотезы применяли t-критерий Стьюдента для независимых величин. Для оценки связи между признаками ненормального распределения применили коэффициент ранговой корреляции Спирмена, а для нормального распределения – корреляционно-регрессионный анализ, коэффициент корреляции Пирсона. Признаки признавались достоверными при  $p < 0,05$ . При анализе выборок создавали графические диаграммы в программе Microsoft Excel.

## **РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**

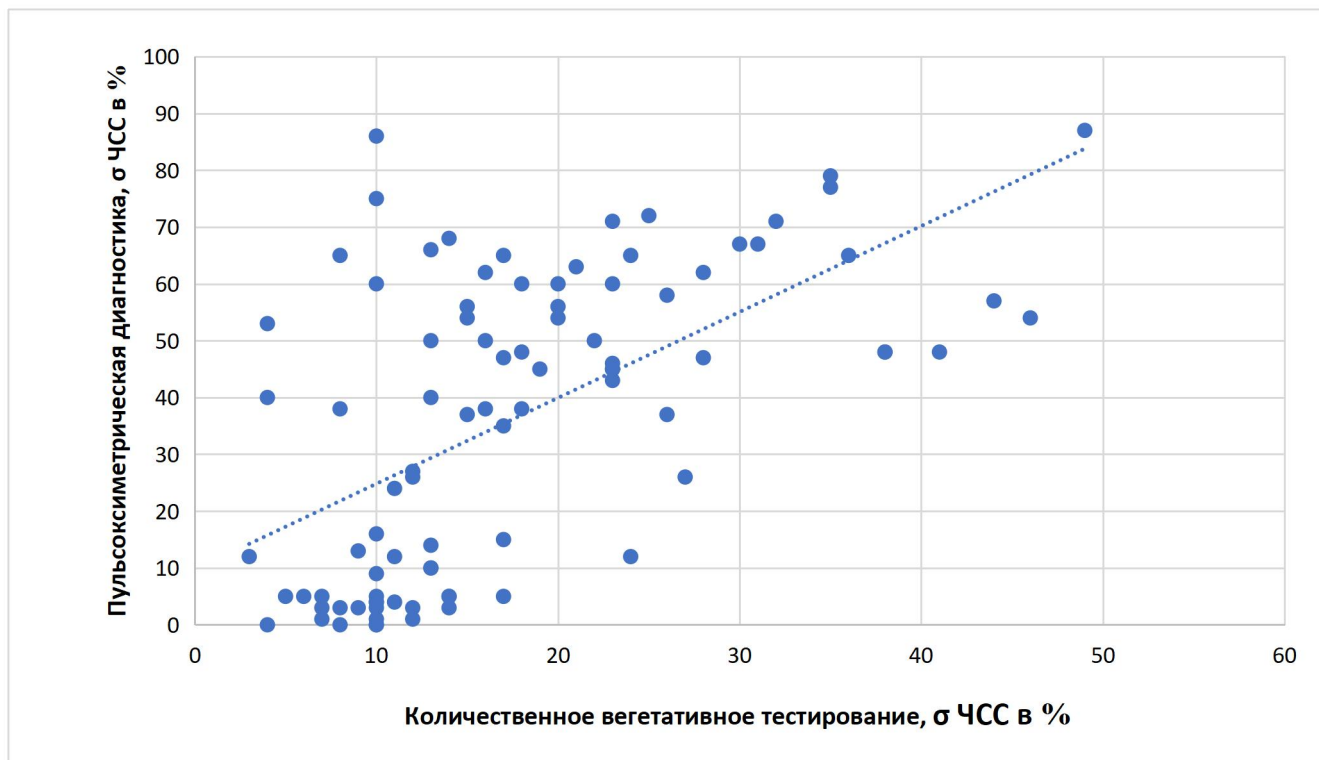
### **Диагностика поражения парасимпатической нервной системы**

#### **Частота встречаемости КАН в исследуемых группах**

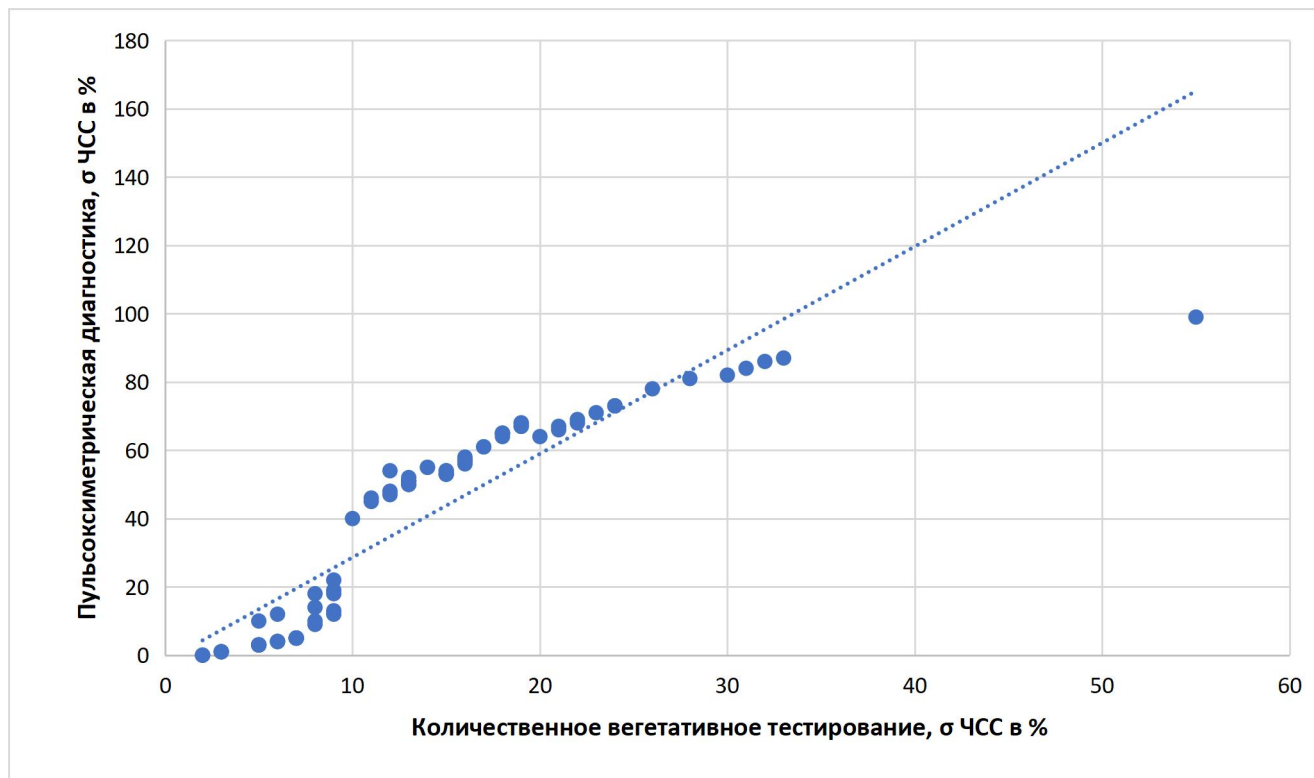
Степень тяжести КАН определялась в зависимости от результатов дыхательных тестов (тест «глубокое дыхание», тест Вальсальвы). У исследуемых из 1-ой группы пациентов КАН выявлялась как умеренной (40 %), так и тяжёлой (13,3 %) степени тяжести, но наиболее часто встречалось снижение variability ЧСС умеренной степени; во 2-ой группе пациентов наблюдалась как умеренная (10 %), так и тяжёлая (10 %) КАН в равной степени, в группе сравнения отмечалось снижение variability ЧСС умеренной степени только у одного пациента. Таким образом, КАН наиболее часто встречалась в группе пациентов с СД 2 типа по сравнению с группой пациентов с МетС и группой сравнения.

#### **Сопоставление результатов метода КВТ и пульсоксиметрии**

При сопоставлении результатов КВТ аппаратом CASE IV в перцентилях и методики пульсоксиметрического тестирования в процентах с использованием кардиоваскулярных функциональных тестов с глубоким дыханием у исследуемых получились следующие результаты: максимальную корреляцию ( $r=0,900$ ) показал тест «глубокое дыхание» при  $p < 0,001$ , менее значима оказалась корреляция ( $r=0,585$ ) в тесте Вальсальвы при  $p < 0,05$ . Результаты сопоставления показателей представлены на Рисунках 1, 2.

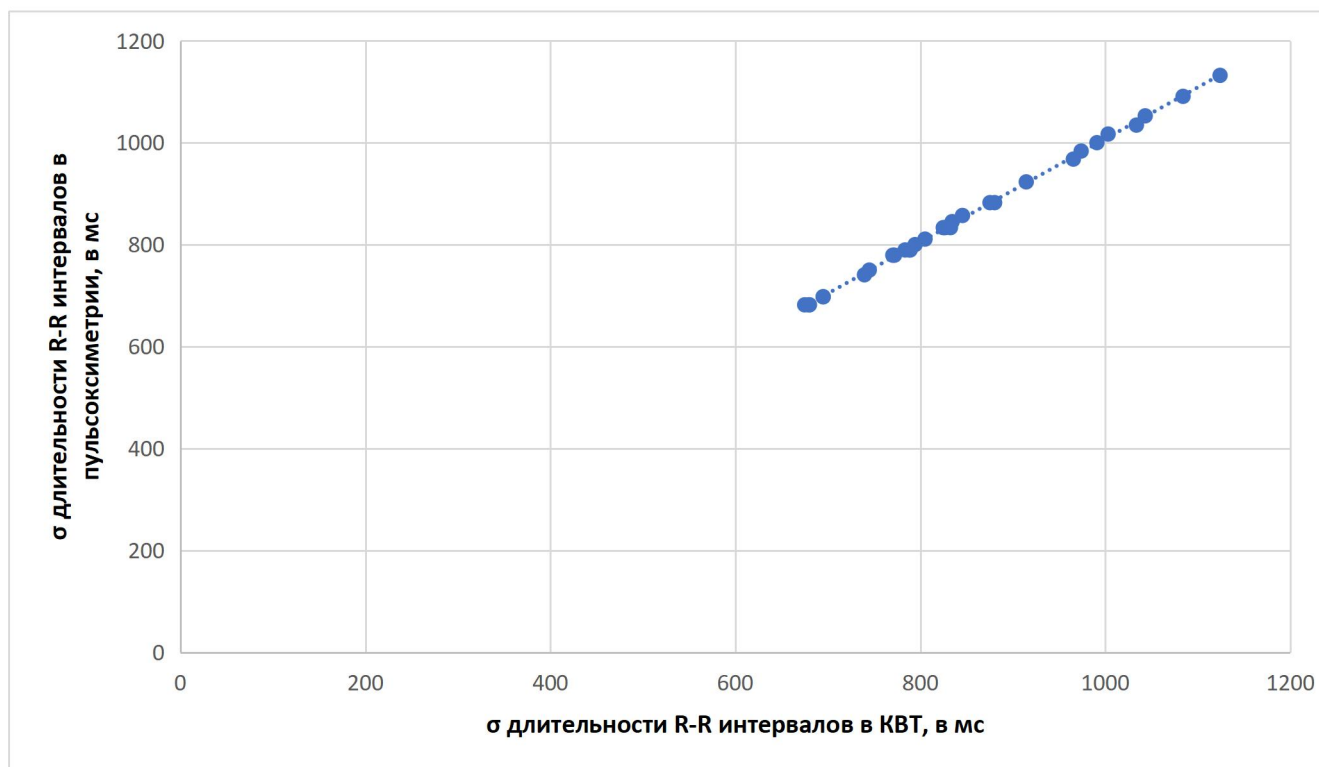


**Рисунок 1** - График сопоставления результатов метода КВТ и методики пулсоксиметрической диагностики в тесте «глубокое дыхание»

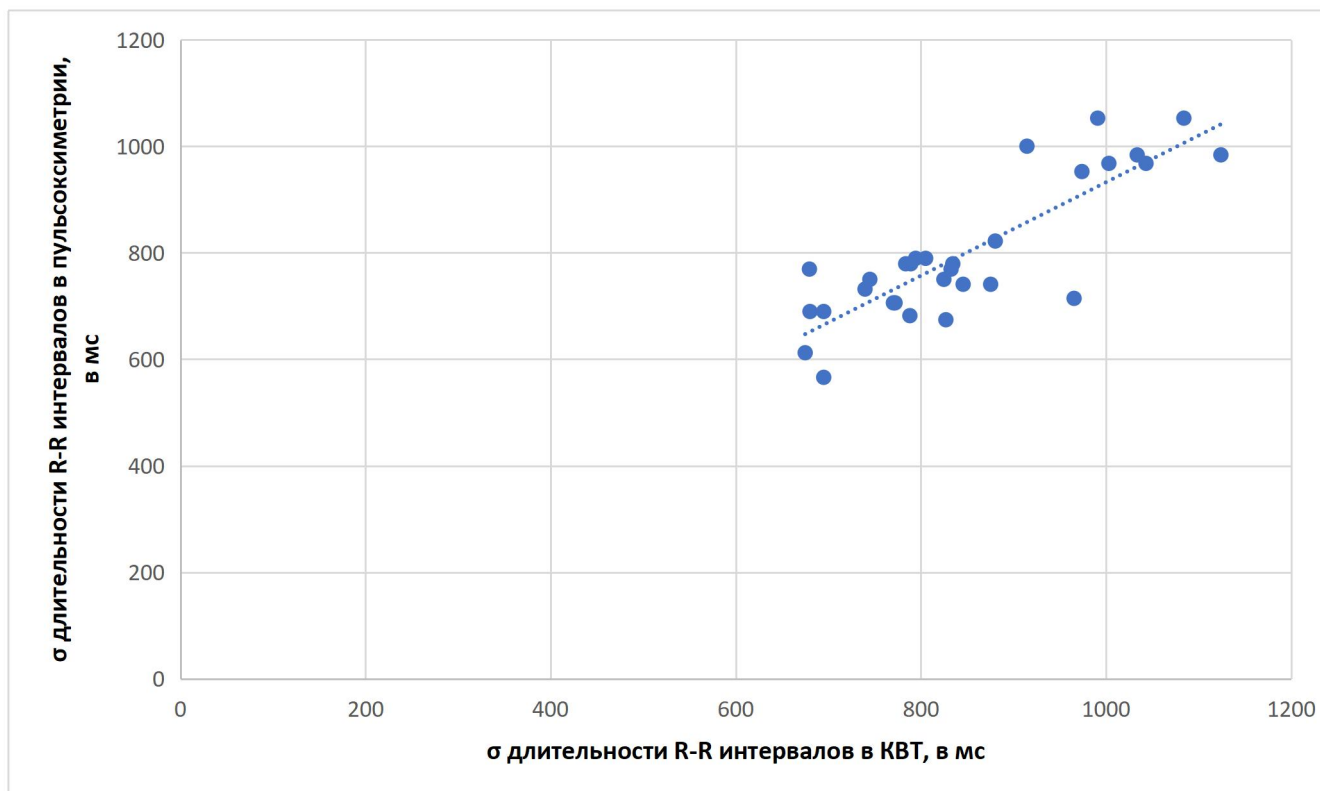


**Рисунок 2** - График сопоставления метода КВТ и методики пулсоксиметрической диагностики в тесте Вальсальвы

При сопоставлении результатов длительности R-R интервалов КВТ и пульсоксиметрической диагностики получили высокую корреляцию ( $r=0,999$ ,  $p<0,001$ ) в тесте «глубокое дыхание», менее значимую корреляцию ( $r=0,846$ ,  $p<0,05$ ) - в тесте Вальсальвы. Результаты сопоставления показателей представлены на Рисунках 3, 4.



**Рисунок 3** - Сопоставление длительности R-R интервалов (в мс) при КВТ и пульсоксиметрии в тесте «глубокое дыхание» у исследуемых

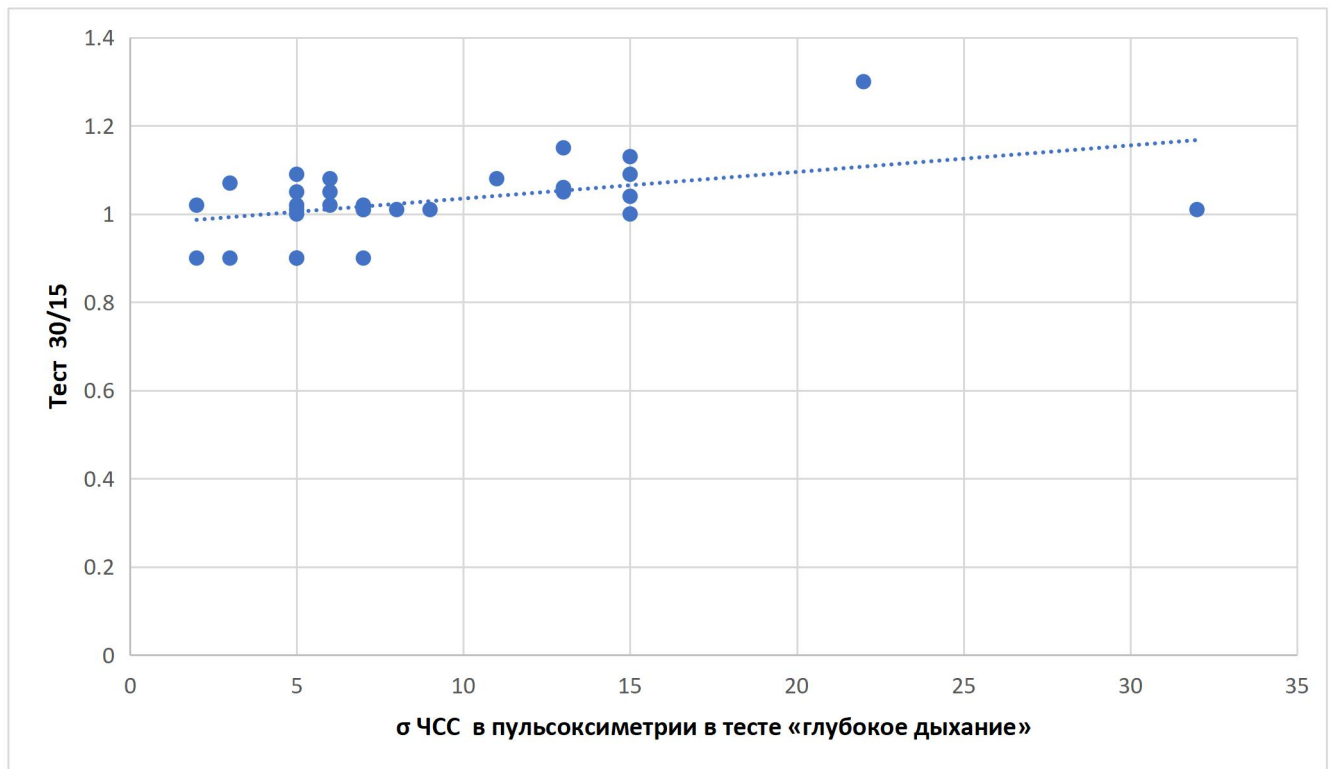


**Рисунок 4** - Сопоставление длительности R-R интервалов (в мс) при КВТ и пульсоксиметрии в тесте Вальсальвы у исследуемых

Сопоставление результатов КВТ и пульсоксиметрической диагностики с использованием тестов Эвинга при глубоком дыхании показало высокую информативность пульсоксиметрического тестирования в диагностике КАН у пациентов с СД 2 типа и MetC. Поскольку выявлена высокая сопоставимость исследуемых методов диагностики ДАН, а приборы автоматически подсчитывают вариабельность ЧСС, нет необходимости в расчёте длительности R-R интервалов. Таким образом, методика пульсоксиметрии с использованием наиболее чувствительного дыхательного теста способна не только выявить КАН, но и количественно определить степень нарушения функции ВНС на самых ранних стадиях заболевания.

#### **Использование теста 30/15 в диагностике КАН**

Для уточнения эффективности использования теста 30/15 в диагностике КАН сопоставлялись полученные результаты данного теста с наиболее чувствительным пульсоксиметрическим тестом «глубокое дыхание», и получены статистически незначимые результаты корреляции ( $r=0,467$ ) при  $p<0,05$ . Результаты сопоставления представлены на Рисунке 5.



**Рисунок 5** - График сопоставления результатов теста 30/15 и результатов дыхательного теста с использованием пульсоксиметрической диагностики

Соответственно, тест 30/15 показал менее значимую эффективность в диагностике парасимпатических автономных расстройств по сравнению с тестами с глубоким дыханием. Следовательно, в дальнейшем для сопоставления парасимпатических нарушений с другими полученными результатами в нашем исследовании будет использоваться наиболее эффективный пульсоксиметрический тест «глубокое дыхание».

При оценке степени тяжести КАН по классификации Ewing при СД 2 типа в группу с вероятной КАН вошло 76 % (23 пациента), несомненной – 50 % (15 пациентов), подтвержденной – 23 % (7 пациентов); при MetC в группу с вероятной КАН вошло 66 % (20 пациентов), несомненной – 40 % (12 пациентов), достоверной – 6 % (2 пациента).

Кроме того, всем исследуемым проводилось сопоставление показателей парасимпатических нарушений с данными субъективных опросников и шкал для выявления субъективных клинических симптомов АН, оценки степени поражения периферической соматической нервной системы у пациентов с автономной дисфункцией. Так, автономные нарушения оценивались по опроснику NSC, неврологический дефицит в ногах - по шкале NIS-II, невропатический болевой синдром - по шкале TSS, невропатические нарушения за последние 24 часа - по шкале NTSS-9.

### **Сопоставление результатов тестов Эвинга и опросника NSC**

При сопоставлении показателей variability ЧСС субъективными автономными проявлениями у пациентов из 1-ой группы счет симптомов автономной невропатии по опроснику NSC коррелировал ( $r=0,809$ ) с результатами кардиоваскулярных функциональных тестов, у пациентов из 2-ой группы коэффициент корреляции оказался не менее значимым ( $r=0,724$ ) при  $p<0,05$ , однако, у исследуемых 3-ей группы коэффициент корреляции ( $r=0,130$ ) оказался низким при  $p>0,05$ .

Кроме того, по результатам исследования нами выделен клинический симптом по опроснику NSC, наиболее релевантный для теста «глубокое дыхание» и диагноза КАН. Клиническое проявление «сухость во рту, не связанная с приемом лекарств или заболеваниями полости рта» встретилось наиболее часто при парасимпатической недостаточности по сравнению с остальными субъективными автономными проявлениями как у пациентов из 1-ой группы, так из 2-ой при  $p<0,001$ .

### **Сопоставление результатов тестов Эвинга и шкалы NIS-II**

Для уточнения частоты соматической ПНП при КАН у исследуемых мы сопоставили степень автономной дисфункции с результатами неврологического дефицита в ногах по шкале NIS-II и выявили, что тяжесть неврологических проявлений в ногах коррелирует со степенью автономных нарушений у пациентов из 1-ой группы ( $r=0,636$ ,  $p<0,05$ ), коэффициент корреляции оказался несколько ниже ( $r=-0,556$ ,  $p<0,05$ ) у пациентов из 2-й группы и незначительным ( $r=-0,046$ ,  $p>0,05$ ) – у исследуемых из 3-ей группы.

Таким образом, наиболее часто признаки неврологического дефицита в ногах наблюдались при КАН, ассоциированной с СД 2 типа, менее часто при КАН, ассоциированной с MetC, наименее часто – в контрольной группе.

### **Сопоставление выраженности симптомов автономной невропатии и невропатического болевого синдрома в ногах**

Степень невропатического болевого синдрома по шкале TSS у пациентов с СД 2 типа коррелировала ( $r=0,700$ ) с выраженностью автономных и дефицитарных неврологических расстройств по шкале NIS-II, также коррелировала у пациентов с MetC ( $r=0,589$ ) при  $p<0,05$ .

Выраженность неврологического дефицита в ногах по шкале NIS-II коррелировала с интенсивностью невропатического болевого синдрома за последние 24 часа по шкале NTSS-9, что более выражено при СД 2 типа ( $r=0,723$ ), чем при MetC ( $r=0,471$ ),  $p<0,05$ .



При сопоставлении отдельных симптомов невропатического болевого синдрома в ногах за последние 24 часа по шкале NTSS-9 и результатов наиболее чувствительного в пульсоксиметрической диагностике КАН теста в глубоком дыхании наиболее релевантным ( $r=0,735$ ) для автономных и дефицитарных неврологических расстройств ног при СД 2 типа оказался клинический симптом «жжение» в ногах,  $p<0,05$ .

Таким образом, по результатам нашей работы наиболее высокая корреляция признаков парасимпатической недостаточности и соматической периферической невропатий в ногах по шкалам TSS и NTSS-9 наблюдалась при СД 2 типа, менее высокая – при MetC.

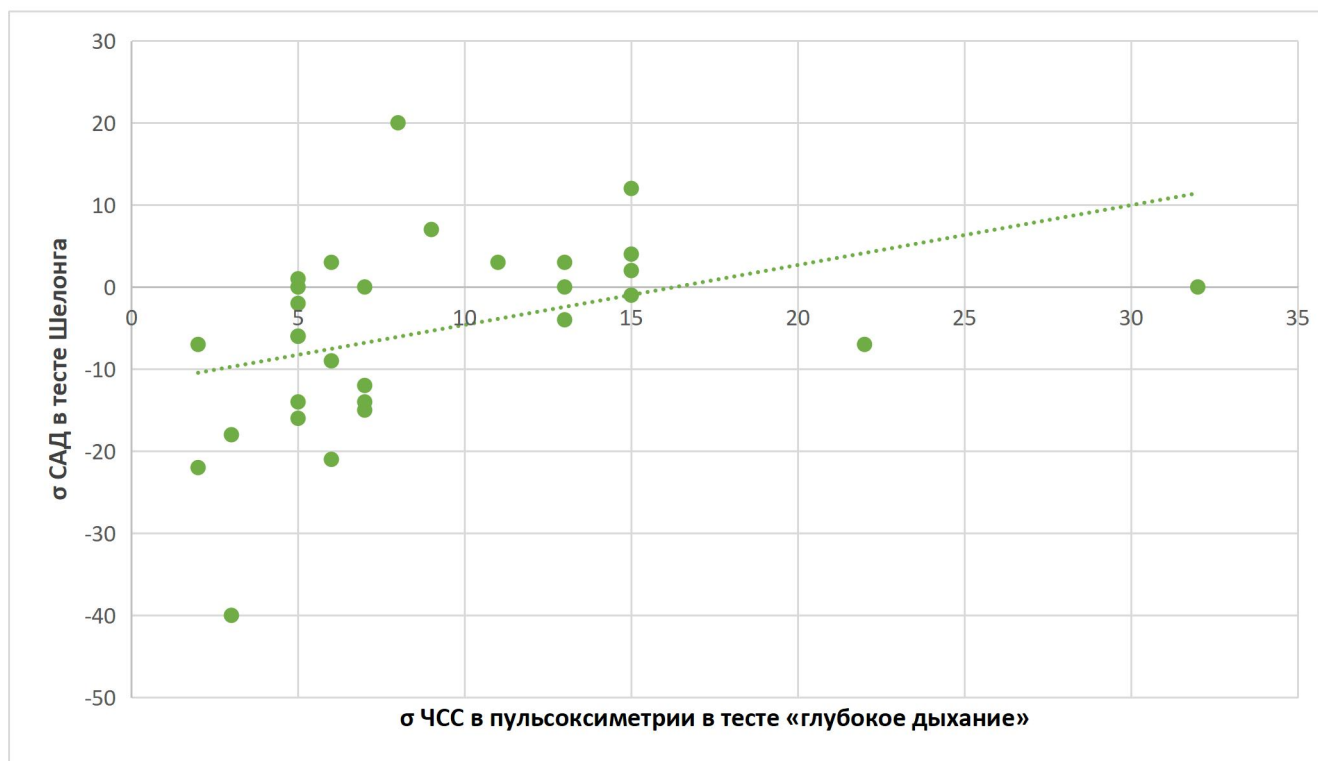
### **Диагностика симпатической нервной системы**

#### **Использование тестов с оценкой колебаний АД в диагностике КАН и выявление частоты симпатических нарушений**

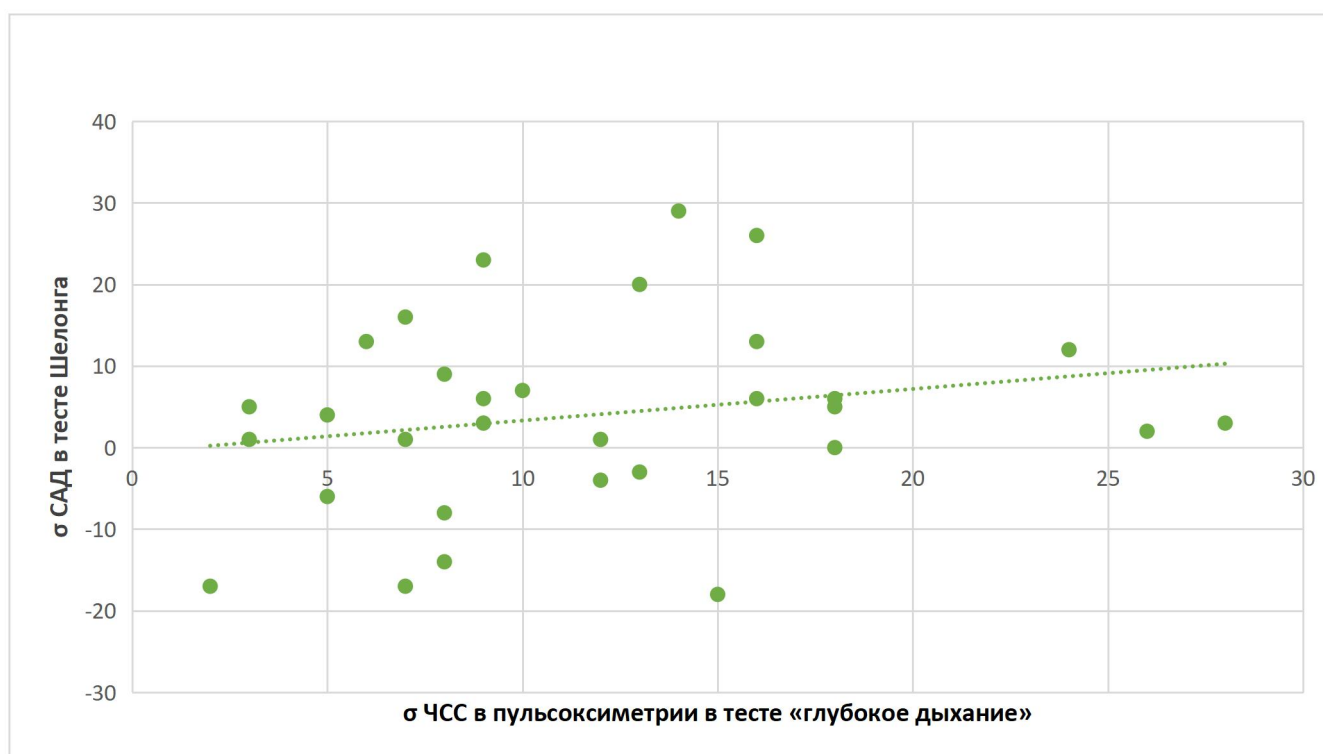
Известно, что для диагностики симпатической недостаточности применяются кардиоваскулярные функциональные тесты, основанные на колебаниях цифр АД. К ним относятся два теста: тест Шелонга (ортостатическая проба), в котором оцениваются цифры САД и тест с изометрической нагрузкой, в котором оцениваются цифры ДАД.

В нашей работе тест Шелонга расценивался как положительный при снижении уровня САД на 21 мм рт.ст. и менее, пограничным значением считалось снижение уровня САД от 11 до 20 мм рт.ст. Тест с использованием изометрической нагрузки оценивался положительным при повышении уровня ДАД менее 10 мм рт.ст.

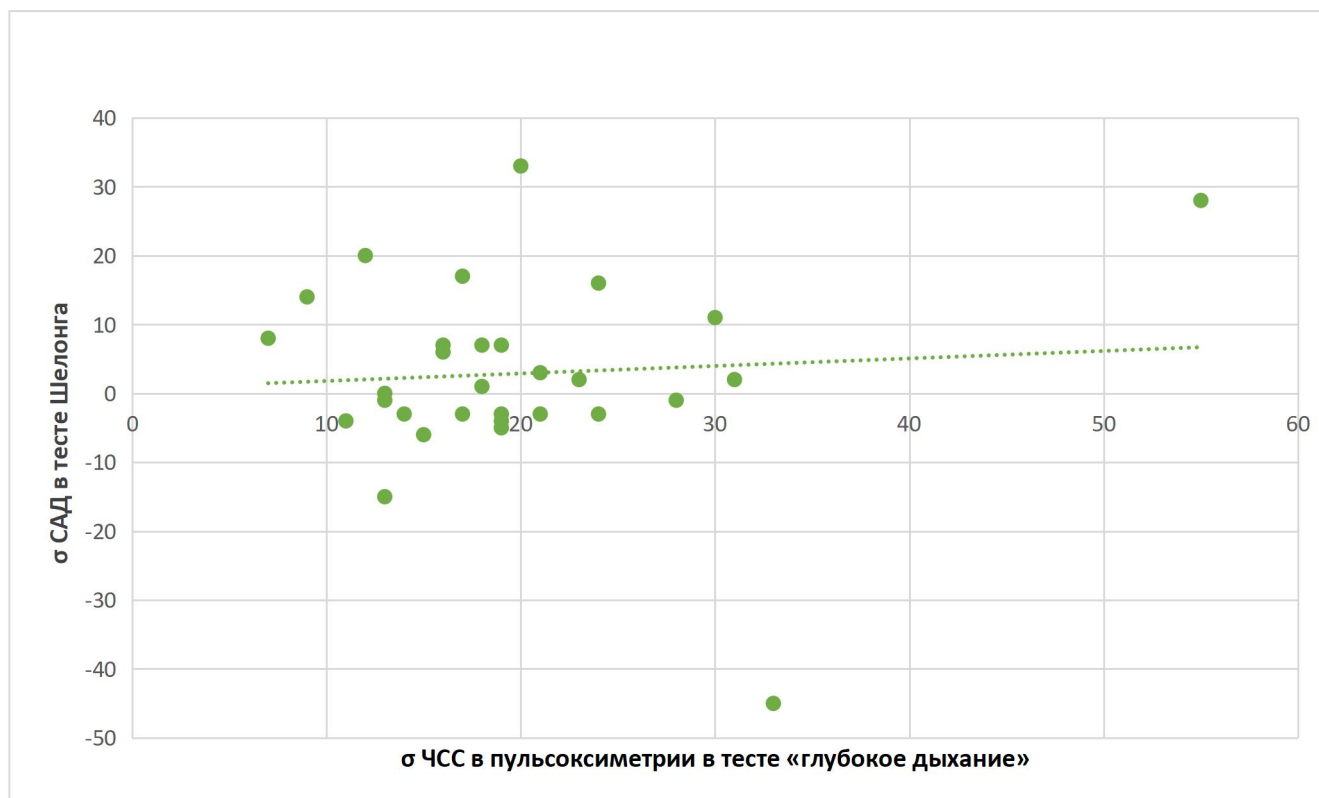
Для уточнения эффективности применения данных тестов в диагностике симпатической дисфункции мы сопоставили полученные нами результаты исследуемых диагностических тестов, основанные на оценке колебаний цифр АД, с автономными парасимпатическими проявлениями по результатам тестов Эвинга на вариабельность ЧСС. Так, количественные показатели теста Шелонга сопоставили с результатами кардиоваскулярных функциональных тестов с глубоким дыханием (изменение вариабельности ЧСС в дыхательном тесте) и выявили высокую корреляцию ( $r=0,635$ ) признаков КАН и ортостатических проявлений у пациентов из 1-ой группы,  $p<0,05$ . А при сопоставлении полученных показателей данных тестов значимая корреляция у пациентов из 2-ой группы ( $r=0,271$ ) и 3-ей группы ( $r=0,087$ ) по исследуемым параметрам не получена,  $p>0,05$ . Результаты сопоставления показателей представлены на Рисунках 6, 7, 8.



**Рисунок 6** - Сопоставление результатов тестов Шелонга и «глубокое дыхание» у пациентов из 1-ой группы



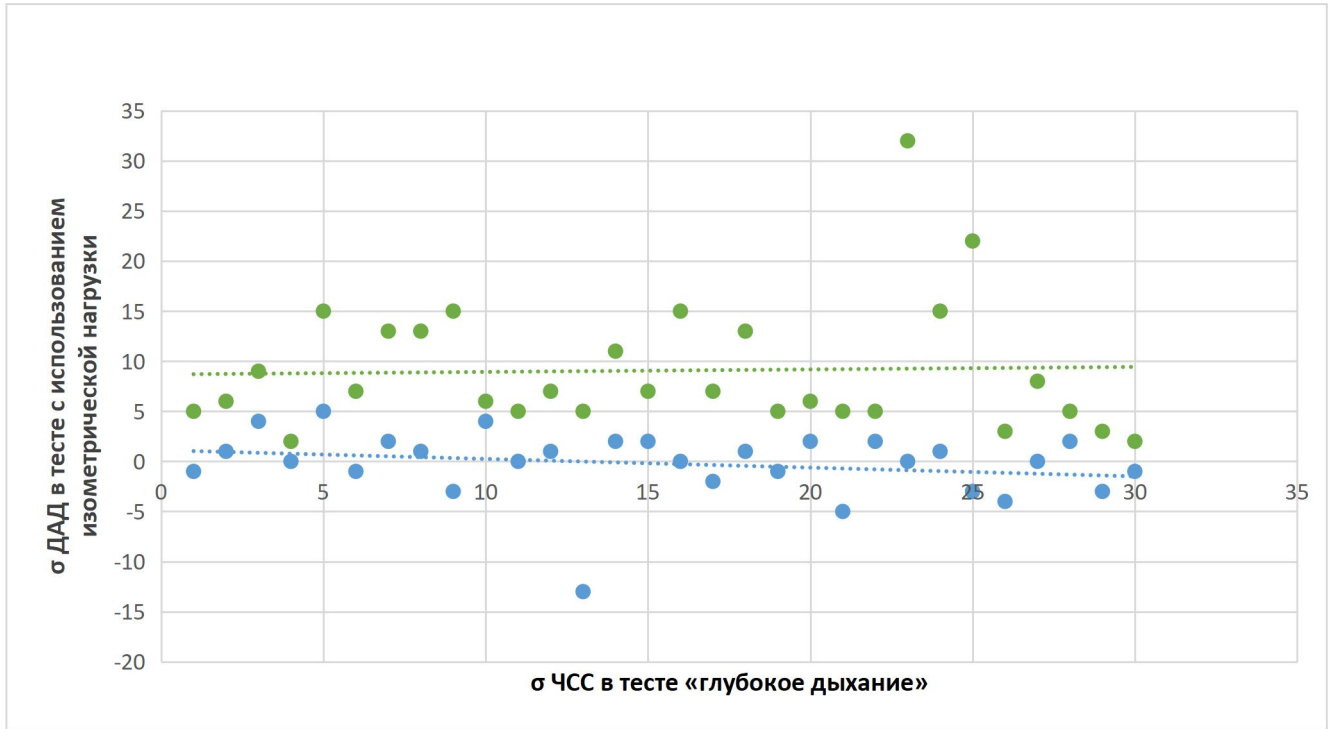
**Рисунок 7** - Сопоставление результатов тестов Шелонга и «глубокое дыхание» у пациентов из 2-ой группы



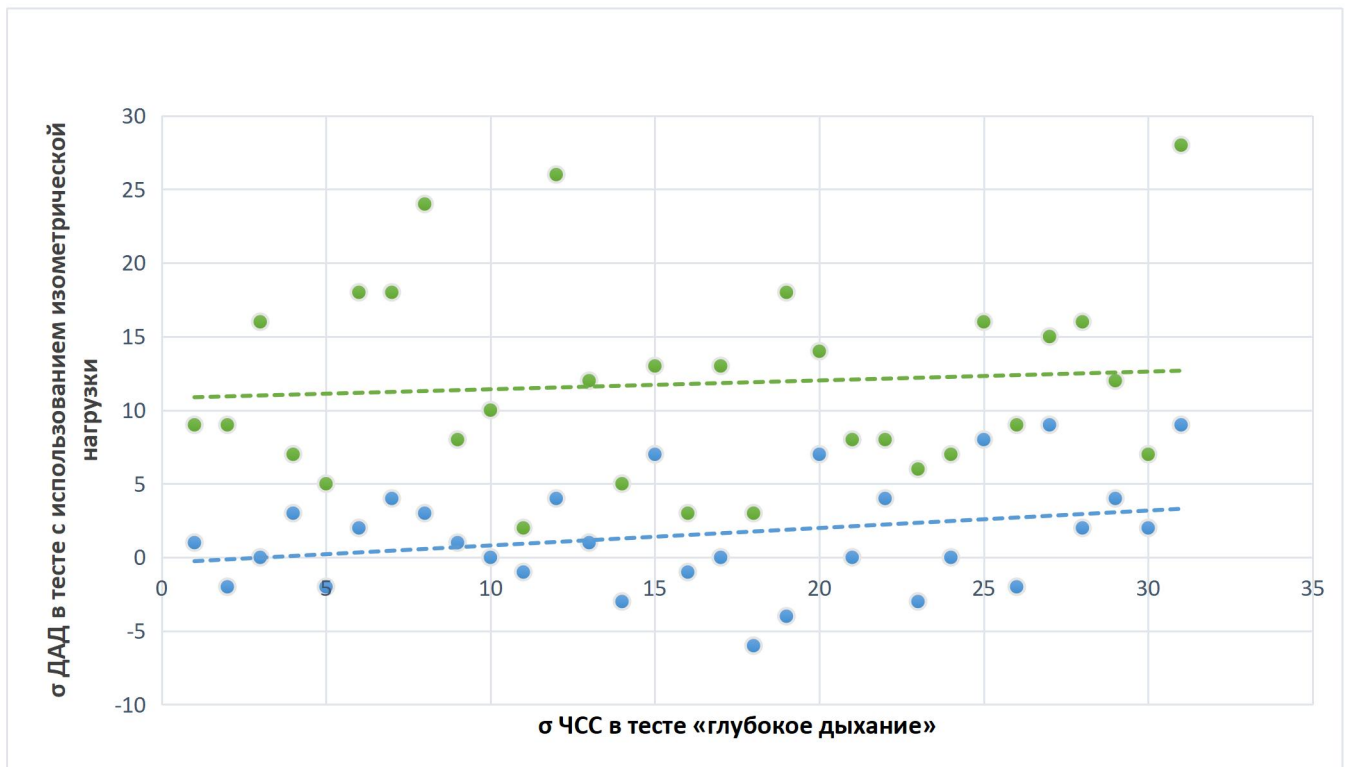
**Рисунок 8** - Сопоставление результатов тестов Шелонга и «глубокое дыхание» у исследуемых из 3-ей группы

Полученные результаты, очевидно, связаны с меньшей частотой проявления симпатических нарушений при МетС и в здоровой популяции. Чаще симпатическая недостаточность наблюдалась у пациентов с выраженной парасимпатической недостаточностью при СД 2 типа. Следовательно, можно сказать, что тест Шелонга обладает высокой информативностью в диагностике КАН.

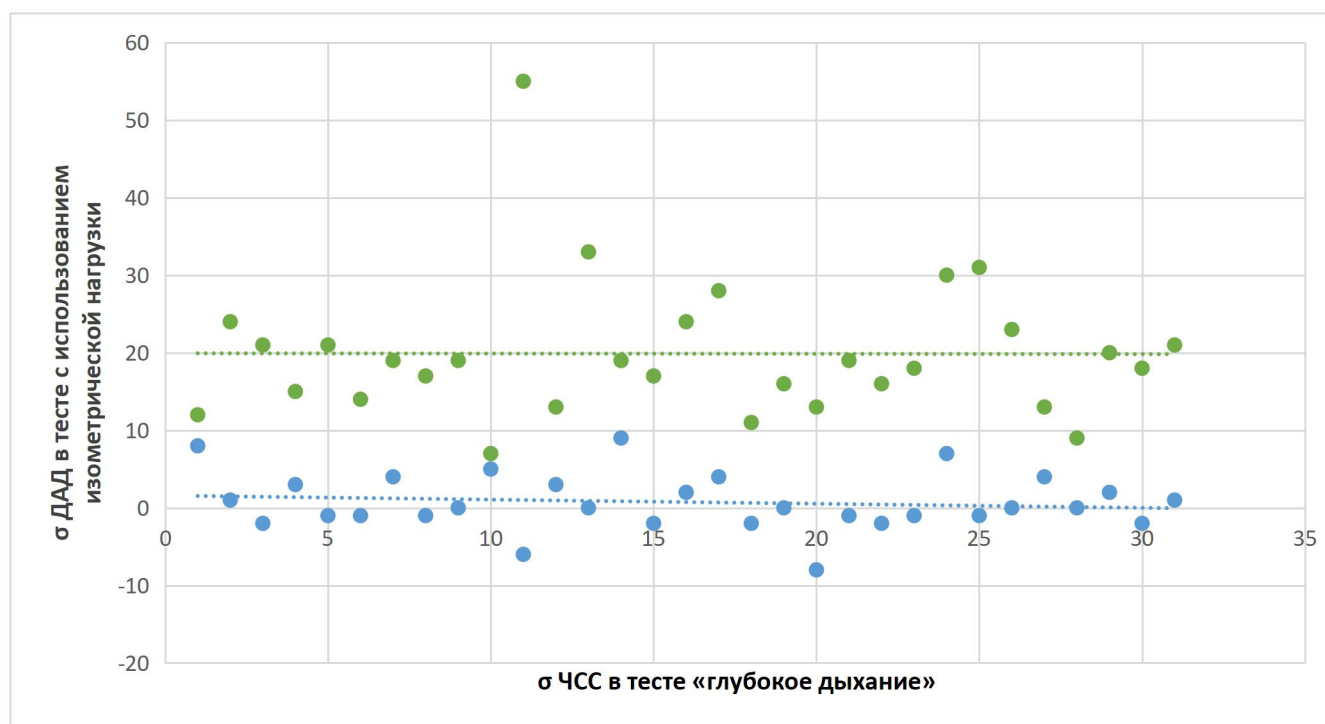
Результаты сопоставления полученных показателей тестов с изометрической нагрузкой и в глубоком дыхании показали, что коэффициенты корреляции у исследуемых как из 1-ой группы ( $r=0,293$ ), так 2-ой ( $r=0,144$ ) и 3-ей ( $r=-0,210$ ) групп статистически не значимы,  $p>0,05$ . Результаты сопоставления представлены на Рисунках 9, 10, 11.



**Рисунок 9** - Сопоставление результатов тестов с использованием изометрической нагрузки и «глубокое дыхание» в 1-ой группе пациентов



**Рисунок 10** - Сопоставление результатов тестов с использованием изометрической нагрузки и «глубокое дыхание» во 2-ой группе пациентов



**Рисунок 11** - Сопоставление результатов тестов с использованием изометрической нагрузки и «глубокое дыхание» в 3-ей группе пациентов

Учитывая полученные результаты сопоставления теста «глубокое дыхание» и теста с использованием изометрической нагрузки в диагностике симпатических нарушений у исследуемых, можно предположить, что данный тест имеет значимо меньшую информативность в диагностике симпатических расстройств по сравнению с тестом Шелонга.

Частота симпатических проявлений у наших исследуемых была наиболее высокой у пациентов с СД 2 типа, менее высокой у пациентов с МетС и низкой у исследуемых из группы контроля.

Соответственно, в диагностике автономных нарушений для уточнения степени поражения симпатической нервной системы целесообразно проведение теста Шелонга, а наиболее часто симпатические нарушения встречались при КАН, связанной с СД 2 типа по сравнению с другими исследуемыми группами.

В рамках нашего исследования мы провели сравнительный анализ полученных нами результатов теста Шелонга у пациентов с СД 2 типа и МетС на разных уровнях поражения ВНС. В результате сопоставления выяснили, что снижение уровня САД от 11 до 20 мм рт.ст. встречалось при СД 2 типа в 20 % случаях у пациентов как при тяжёлой степени нарушения функции ВНС, так и при умеренной, при МетС – в 10 %, а снижение САД от 21 мм рт.ст. и более наблюдалось только у 6,67 % пациентов с СД 2 типа и тяжёлыми проявлениями ДАН.

### **Сопоставление результатов ортостатического теста и субъективных проявлений по опроснику NSC**

Для выявления субъективных клинических проявлений ВН у пациентов с симпатическими нарушениями мы сопоставили результаты наиболее эффективного в диагностике симпатической недостаточности теста Шелонга и клинических субъективных симптомов автономных нарушений по опроснику NSC.

При зашифровке результатов теста Шелонга по троичному коду, где снижение уровня САД до 10 мм рт. ст. – 0 баллов; от 11 до 20 мм рт. ст. – 1 балл; более 21 мм рт.ст. – 2 балла; и сопоставлении полученных результатов с субъективными автономными проявлениями по опроснику NSC, наиболее высокая корреляция выявлялась у пациентов из 1-ой группы ( $r=0,629$ ), менее высокая – у пациентов из 2-ой группы ( $0,535$ ),  $p<0,05$ , наименьшая корреляция ( $r=0,361$ ) – у исследуемых из 3-ей группы,  $p>0,05$ .

Таким образом, при КАН, связанной с симпатической недостаточностью, наиболее часто встречаются субъективные автономные проявления по опроснику NSC у пациентов с СД 2 типа и MetC по сравнению с исследуемыми из группы сравнения.

Кроме того, наиболее релевантным для теста Шелонга и симпатических автономных проявлений по опроснику NSC оказалось клиническое проявление «предобморочное или обморочное состояние при вставании или долгом стоянии, не связанное с приемом сосудорасширяющих препаратов или психологическим стрессом»,  $p<0,00001$ .

Таким образом, можно утверждать, что тест Шелонга не эффективен для диагностики других автономных нарушений, кроме ортостатической гипотензии.

### **Сопоставление результатов теста Шелонга и неврологического дефицита в ногах по шкалам NIS-II, TSS, NTSS-9**

Для уточнения вероятности неврологического соматического дефицита в ногах у пациентов с симпатическими нарушениями мы сопоставили результаты теста Шелонга с полученными нами результатами по шкале NIS-II, в результате сопоставления полученных показателей выявили, что коэффициент корреляции статистически не значимый как при СД 2 типа ( $r=-0,503$ ), так при MetC ( $r=-0,058$ ) при  $p>0,05$ .

Наличие невропатического болевого синдрома ног при симпатических нарушениях уточняли, сопоставляя полученные колебания цифр САД в тесте Шелонга и невропатический болевой синдром в ногах по результатам шкал NTSS-9 и TSS. Так, при сопоставлении показателей теста Шелонга и невропатического болевого синдрома в ногах за последние 24

часа по шкале NTSS-9, полученный коэффициент корреляции оказался статистически незначимым как при СД 2 типа ( $r=-0,542$ ), так при MetC ( $r=-0,256$ ),  $p>0,05$ .

При сопоставлении невропатического болевого синдрома ног по шкале TSS и симпатической недостаточности по полученным нами результатам теста Шелонга мы получили статистически незначимую корреляцию показателей как у пациентов с СД 2 типа ( $r=-0,470$ ), так с MetC ( $r=-0,057$ ),  $p>0,05$ .

Таким образом, неврологические периферические нарушения в ногах не коррелировали со степенью нарушения функции симпатической нервной системы у наших исследуемых, соответственно, использование шкал, выявляющих неврологический дефицит в ногах, оправдано только для парасимпатических вегетативных нарушений.

## ВЫВОДЫ

1. Частота КАН 53,3 % СД 2 типа и 20 % MetC, при этом у 13,64 % пациентов диагноз КАН был нами установлен впервые. При MetC влияние на развитие вегетативной недостаточности оказывают в равной степени нарушение толерантности к глюкозе (50 %) и гипергликемия натощак (55 %),  $p>0,05$ .
2. Показатели парасимпатической недостаточности в тестах с глубоким дыханием коррелируют с субъективными проявлениями автономной невропатии по опроснику NSC, клиническими проявлениями сенсо-моторной невропатии по шкале NIS-II, невропатическим болевым синдромом в ногах по шкалам TSS и NTSS-9 у пациентов с СД 2 типа и MetC ( $p<0,05$ ). Показатели симпатической недостаточности в тесте Шелонга коррелируют с ( $p<0,05$ ) субъективными проявлениями вегетативной невропатии по шкале NSC.
3. Наиболее чувствительным является пульсоксиметрический тест «глубокое дыхание» ( $r=0,9$ ,  $p<0,001$ ) менее чувствителен тест Вальсальвы ( $r=0,585$ ,  $p<0,05$ ), наименьшая чувствительность – у теста 30/15 ( $r=0,467$ ,  $p<0,05$ ).
4. Сочетание дыхательных и ортостатических тестов позволяет диагностировать КАН с высокой чувствительностью и специфичностью уже на доклиническом этапе, количественно выявляя степень, прежде всего, парасимпатических нарушений, что может иметь значение для контроля эффективности терапии КАН.

### ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для ранней диагностики КАН и уточнения степени поражения ВНС в амбулаторной практике наиболее целесообразно использование пульсоксиметрического скрининга с применением дыхательных тестов, а для выявления симпатической дисфункции – тест Шелонга.
2. При обследовании пациентов с СД 2 типа и MetS рационально ежегодно выполнять скрининг, основанный на пульсоксиметрической диагностике с использованием тестов с глубоким дыханием, а также выявлять возможные сопутствующие субъективные нарушения АНС, периферические невропатические нарушения в стопах.
3. Целесообразно информирование пациента о наиболее благоприятном прогнозе заболевания при своевременной диагностике ДАН и раннем начале симптоматической и болезнью-модифицирующей терапии.

### СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. **Мошхоева Л.С., Баринов А.Н.** Клинические проявления и диагностика кардиальной автономной невропатии при сахарном диабете и метаболическом синдроме. // **Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.** - №14(2). – 2022. – С.71–77 [Scopus].
2. **Мошхоева Л.С., Баринов А.Н.** Оптимизация диагностики кардиоваскулярной автономной невропатии при диабете и метаболическом синдроме. // **Саратовский научно-медицинский журнал.** - №1(17). - 2021. – С.127-131.
3. **Мошхоева Л.С., Баринов А.Н.** Оптимизация метода диагностики кардиальной автономной невропатии при сахарном диабете 2-го типа. // **Медицинский Совет.** - №10. – 2021. – С.178-183 [Scopus].
4. **Мошхоева Л.С., Баринов А.Н.** Клинические проявления и диагностика автономной невропатии при сахарном диабете 2 типа и метаболическом синдроме. // Международной научно-практической конференции «Современная медицина: новые подходы и актуальные исследования». – М., Изд. «Интернаука». – № 12(39). – 2020. – С.40-54.
5. **Мошхоева Л.С., Баринов А.Н.** Клинические особенности и оптимизация диагностики кардиальной автономной невропатии при диабете и метаболическом синдроме. // **MEDICUS.** - 2021. - № 3(39). - С.41.
6. **Мошхоева Л.С., Баринов А.Н.** Клинические проявления и диагностика автономной невропатии при сахарном диабете 2 типа и метаболическом синдроме. // Концепции



современного образования: системные изменения и перспективные направления развития. Сборник научных трудов, Казань. – 2020. - С.282-284.

7. **Мошхоева Л.С.**, Баринов А.Н. Клинические проявления и диагностика автономной невропатии при сахарном диабете 2 типа и метаболическом синдроме. // XXII конгресс «ДАВИДЕНКОВСКИЕ ЧТЕНИЯ». - №22. - 2020. – С.304-306.
8. **Мошхоева Л.С.**, Баринов А.Н. Клинические проявления и диагностика автономной невропатии при сахарном диабете 2 типа и метаболическом синдроме. // Opinion Leader. - №12(41). – 2020. - С.91-97.
9. Баринов А.Н., **Мошхоева Л.С.** Клинические проявления и диагностика автономных расстройств при сахарном диабете и метаболическом синдроме. // Международной научно-практической конференции «Молодой исследователь: вызовы и перспективы». – М., Изд. «Интернаука». - № 15(162). - 2020. – С.89-92.
10. **Мошхоева Л.С.**, Баринов А.Н. Клинические проявления и диагностика автономных расстройств при сахарном диабете 2 типа и метаболическом синдроме. // XIV Международная научно-практическая конференция, Пенза. Современные научные исследования: актуальные вопросы, достижения и инновации. - №14. – 2021. – С.256-264.
11. Баринов А.Н., **Мошхоева Л.С.** Клинические проявления и диагностика автономных расстройств при сахарном диабете второго типа и метаболическом синдроме. // Международная научно-практическая конференция «Естественные науки и современные технологические решения: перспективы эффективной интеграции», Казань. - №83. – 2020. – С.282.
12. **Мошхоева Л.С.**, Баринов А.Н. Оптимизация метода диагностики кардиальной автономной невропатии при сахарном диабете 2-го типа. // Научно-практический специализированный тематический журнал «Человек и лекарство», Казахстан. - №3(163) – 2022. – С.42-47.
13. **Мошхоева Л.С.**, Баринов А.Н. Клинические проявления и диагностика вегетативной невропатии при сахарном диабете 2 типа и метаболическом синдроме. // Сборник XX Международная научно-практическая конференция, Санкт-Петербург. – 2022. - С.328.