

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ АВТОНОМНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ ПЕРВЫЙ МОСКОВСКИЙ
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ
И.М. СЕЧЕНОВА МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ (СЕЧЕНОВСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ)

На правах рукописи



Мошхоева Люба Султановна

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

3.1.24. Неврология

Диссертация

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

кандидат медицинских наук, доцент

Баринов Алексей Николаевич

Москва - 2022

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	12
1.1 Проблема и эпидемиологические данные автономных расстройств	12
1.2 Факторы риска и клинические проявления.....	14
1.3 Патогенез и механизмы возникновения	15
1.4 Методы диагностики КАН.....	16
1.4.1 Метод количественного вегетативного тестирования (КВТ).....	22
1.4.2 Методика пульсоксиметрии.....	27
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	31
2.1 Материал исследования.....	31
2.2 Методы обследования.....	35
2.3 Статистическая обработка результатов.....	43
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ.....	46
3.1 Диагностика поражения парасимпатической нервной системы.....	46
3.1.1 Частота встречаемости КАН в исследуемых группах.....	46
3.1.2 Сопоставление результатов метода КВТ и пульсоксиметрии.....	48
3.1.3 Использование теста 30/15 в диагностике КАН.....	52
3.1.4 Сопоставление результатов тестов Эвинга и опросника NSC.....	53
3.1.5 Сопоставление результатов тестов Эвинга и шкалы NIS-II.....	56
3.1.6 Сопоставление выраженности симптомов автономной невропатии и невропатического болевого синдрома в ногах	58
3.2 Диагностика симпатической нервной системы.....	63
3.2.1 Использование тестов с оценкой колебаний АД в диагностике КАН и выявление частоты симпатических нарушений.....	63
3.2.2 Сопоставление результатов ортостатического теста и субъективных проявлений по опроснику NSC.....	69
3.2.3 Сопоставление результатов теста Шелонга и неврологического дефицита в ногах по шкалам NIS-II, TSS, NTSS-9.....	73

3.3 Клинические наблюдения.....	78
ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ.....	81
ВЫВОДЫ.....	93
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	94
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	95
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	96
Приложение А.....	110
Приложение Б.....	111
Приложение В.....	112
Приложение Г.....	113

ВВЕДЕНИЕ

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, безболевым ишемией и инфарктом миокарда, а также повышенной смертностью [96; 95; 66; 41; 100].

Несмотря на то, что КАН является очень известным и серьезным заболеванием, она часто игнорируется как осложнение диабета. Поскольку прогрессирование сердечно-сосудистой денервации частично обратимо или может замедляться на начальных стадиях заболевания при назначении болезнью-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 (55 %), 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 приведенной 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, MetC 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 MetC.

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. Субъективные 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 MetC.
2. Наличие отрицательного ортостатического теста не исключает тяжелую КАН.
3. Распространённость автономных расстройств составляет 53,3 % у пациентов с СД 2 типа и 20 % пациентов с MetC. 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 исследования в практику

Основные положения, полученные Мошхоевой Л.С., используются как в лечебной работе Клиники нервных болезней А.Я. Кожевникова Университетской клинической больницы №3 ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет), так и в учебно-педагогическом

процессе на кафедре нервных болезней и нейрохирургии Института Клинической медицины Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), излагаются в виде практических занятий и мастер-классов.

Апробация диссертации проведена на кафедре нервных болезней и нейрохирургии Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва (протокол №1 от 31 августа 2022 г.).

Степень достоверности и апробация результатов

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.

Результаты 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 здравомыслия» (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 по теме диссертации

Основные положения и результаты диссертации отражены в 13 научных работах, опубликованных в ведущих отечественных рецензируемых изданиях, в 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.

Структура и объем 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.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Проблема и эпидемиологические данные автономных расстройств

Сахарный диабет (СД) 2 типа – наиболее распространённое заболевание, связанное с инсулинорезистентностью и хронической гипергликемией, приводящее к ряду осложнений, основными из которых являются диабетическая автономная невропатия (ДАН) и периферическая диабетическая полиневропатия (ПДП).

ДАН считается серьезным осложнением СД 2 типа и метаболического синдрома (МетС) на стадии пре-СД [54], при котором наблюдается широкий спектр клинических проявлений вследствие поражения кардиоваскулярной, респираторной, гастроинтестинальной, мочеполовой, судомоторной и др. систем и органов, давно описанный в отечественной [2; 5] и зарубежной [56;4] литературе, однако самыми опасными признаны ССЗ, влияющие на качество [129] и продолжительность жизни [53; 118; 3].

Наиболее изученным, но редко диагностируемым осложнением ДАН считается кардиальная автономная невропатия (КАН), повышающая риск инвалидизации и преждевременной смерти [7; 113; 132], а также приводящая к развитию выраженных побочных явлений у многих обезболивающих лекарств и резистентности к ряду пероральных препаратов (препараты тиоктовой кислоты, нутриенты и препараты, содержащие витамины, микроэлементы и др.) вследствие прогрессирующей мальабсорбции [6].

Важно отметить, что бессимптомная КАН возникает задолго до выставления диагноза СД 2 типа и становится клинически очевидной только на последних стадиях заболевания [122; 98; 22], когда лечение малоэффективно [23].

Количество больных СД 2 типа продолжает расти с каждым годом, и согласно Международной Диабетической Федерации (IDF) с 2021 до 2045 года возрастёт на 32 % (в настоящее время СД 2 типа страдают около 536 миллиона человек, и ожидается, что к 2045 году их число достигнет до 783 миллионов) [111].

Значительный темп роста распространенности СД отмечен и в нашей стране. На 2019 год она достигла 3,1 % в соответствии с показателями российского регистра [11], а по данным отечественного исследования NATION частота встречаемости больных СД 2 типа предположительно 5,4 % [12].

Несмотря на то, что в настоящее время число пациентов с МетС в мире постепенно нарастает, отсутствуют единые критерии диагностики и лечения, в связи с чем до сих пор нет точных сведений о распространенности МетС, но очевидна его связь с этнической принадлежностью, возрастом и полом обследуемых [51].

Одновременно с неуклонно нарастающим числом больных СД 2 типа и МетС увеличивается количество пациентов с КАН. Так, в популяции больных с впервые установленным СД 2 типа КАН определяется у 11,7 %, а у больных с МетС выявляется поражение автономных волокон: при нарушении толерантности к глюкозе – у 5,9 % пациентов, при изолированном повышении гликемии натощак – у 8,1 %, в целом – 11,4 % населения с предиабетом имеют проявления ВН, а в популяции с нормальной толерантностью к глюкозе ВСР встречалась у 4,5 %, в связи с, вероятно, атипичной формой КАН [130].

Частота ДАН при СД 2 типа современными авторами оценивается от 20 % (во взрослой популяции пациентов СД) до 80 % (при длительном течении СД более 15 лет) [56; 109; 117] и является независимым фактором риска повышения сердечно-сосудистой смертности [78; 110]. Поражение тонких волокон, составившее почти 40 % при предиабете, свидетельствует о ранней патологии нервной системы [38].

Как известно, у всех пациентов с СД 2 типа и соматической ДНП имеются признаки повреждения парасимпатических нервных волокон, а в 50 % случаях выявляется тяжелая степень ВН [43]. Показано, что 8-летняя выживаемость при прочих равных кардиоваскулярных рисках у пациентов с ДАН составляла 77%, а у больных СД без ДАН – 97% [100].

1.2 Факторы риска и клинические проявления

Факторы риска, связанные с нарушением variability ЧСС, в значительной степени связаны с демографическими показателями (мужской пол, возраст, ожирение, окружность талии), факторами риска ССЗ, включая ожирение и курение [87; 23; 24; 42], приём антигипертензивной терапии [64]. Постпрандиальная гипергликемия рассматривается как ведущий фактор риска развития вегетативной дисфункции [55; 26].

Проблема ожирения до 2016 года была актуальна только в странах с высоким уровнем дохода, но в последние годы значительно возросла и продолжает расти в странах с низким и уровнем дохода ниже среднего [122; 124].

Помимо антропометрических показателей [62; 93], к серьёзным факторам риска развития КАН относятся длительность СД, уровень гликированного гемоглобина крови (HbA1c) [9], дисгликемия [28; 42], артериальная гипертензия [5; 130; 70; 57]. Установлена связь между риском развития автономной дисфункции и такими составляющими MetS, как абдоминальный тип ожирения, повышение концентрации триглицеридов в крови [37], преходящая гипергликемия [17].

Поздними клиническими кардиоваскулярными проявлениями ДАН являются: умеренная тахикардия покоя и фиксированный ригидный пульс, безболевая ишемия и инфаркт миокарда, снижение циркадных влияний на сердечный ритм, ортостатическая гипотензия, повышенный риск возникновения аритмий, нарушение сократительной функции миокарда, внезапная или преждевременная остановка дыхания и сердечной деятельности, тяжёлая гипогликемия, плохая переносимость физических нагрузок [122; 95; 116; 126].

Следует отметить, что длительность и тяжесть течения СД 2 типа в значительной степени определяют вероятность развития автономной и периферической соматической ПНП [16]. Наличие симптомов ДАН рассматривается как прогностически неблагоприятный критерий для развития терморегуляторных и судомоторных нарушений, мочеполовых расстройств и

других осложнений СД, например, диабетической ретинопатии и инсулинорезистентности [36], а также увеличивает риск развития диабетической стопы и связанных с ней осложнений [58; 119]. Появление у пациентов СД 2 типа симптомов ДАН ассоциируется с высоким риском развития сердечной недостаточности [81] и многократно повышает риск преждевременной смерти [5; 78; 94]. Попытка строгого контроля гликемии у больных с кардиальными автономными нарушениями увеличивает летальность, связанную с бессимптомными гипогликемическими состояниями [69]. Экспериментально подтвержденные связи между предрасположенностью к жизнеугрожающим аритмиям и признаками повышенной симпатической и/или пониженной парасимпатической активности стимулировали развитие исследований количественных показателей вегетативной активности для своевременной диагностики автономных расстройств [29].

1.3 Патогенез и механизмы возникновения

При СД 2 типа и MetS вегетативная дисфункция может проявиться как низкая парасимпатическая активность либо гиперактивность симпатической нервной системы [103; 72].

Снижение вариабельности ЧСС при нарушениях толерантности к глюкозе или гликемии натощак указывает на более низкую парасимпатическую активность, регулируемую блуждающим нервом [45].

Механизмы развития автономной невропатии у пациентов с MetS остаются не до конца установленными, но очевидна их связь с гипергликемией, запускающей каскад сложных метаболических и сосудистых нарушений. Ассоциированное с состоянием гипергликемии при СД 2 типа повреждение нейронов вследствие активации процессов окислительного стресса [46], перекисного окисления липидов, образования свободных радикалов и конечных продуктов гликирования белков [63; 42; 4; 1] может возникнуть на стадии предиабета в условиях негипергликемического метаболического стресса [127; 7].

Образование свободных радикалов и их накопление у пациентов с СД 2 типа нарушает целостность клеточных структур, в первую очередь, эндотелия, вызывая эндоневральную гипоксию и приводя к развитию невропатии [15; 33].

Установлено, что изменения гликемии коррелируют со спектральными показателями ВСР, приводя к ВН с доминирующей парасимпатической дисфункцией у пациентов с МетС и СД 2 типа [40].

Развитие тахикардии в начале заболевания связано с поражением блуждающего нерва при относительном преобладании активности симпатического отдела ВНС [85; 44]. Это связано с тем, что при диабетической невропатии первыми поражаются наиболее длинные нервы, то есть блуждающий [127]. По мере прогрессирования ДАН снижается активность и симпатического отдела, что может сопровождаться исчезновением тахикардии. На этой стадии отмечается отсутствие тахикардии, а в ответ на функциональные пробы и эмоциональный стресс выявляется так называемое «денервированное сердце». Безболевая ишемия или безболевого инфаркта миокарда регистрируется в 45-65 % случаев ДАН по сравнению с 4 % пациентов с СД без признаков ДАН. Отсутствие характерных клинических признаков нарастающей ишемии из-за дисфункции кардиальных афферентных нервных волокон и измененного порога болевой чувствительности приводит к неожиданному инфаркту миокарда и летальности [110; 4]. Повреждение симпатического нерва может вызвать непереносимость физических упражнений и ортостатическую гипотензию [127].

1.4 Методы диагностики КАН

Несмотря на значительное превышение количества ССЗ и риск остановки сердца, диагностика ДАН не проводится в рамках ежегодного скрининга СД 2 типа или предиабета [48; 14; 99]. В настоящее время у большого количества пациентов СД 2 типа остается невыявленным [54], а тем, у кого заболевание диагностировано, КАН выставляется примерно через 20 лет от постановки диагноза СД [105]. Интервал прогрессирования неясен, но предполагается, что у

многих пациентов с субклинической КАН разовьются признаки поражения сердца в течение 5 лет после развития нарушения ВСР. Вследствие высокой медико-социальной значимости КАН, выявление вегетативной дисфункции является одной из наиболее важных проблем современной неврологии и диабетологии [14].

Существует ряд опросников [71; 29] для выявления вегетативной дисфункции, но все они являются субъективными, соответственно, данные, полученные при их использовании, носят ориентировочный характер и не могут использоваться для верификации диагноза ДАН.

Известно, что у здоровых людей ВСР высокая, колеблется в зависимости от дыхания – увеличивается на вдохе и уменьшается на выдохе, но у пациентов с КАН она снижена и является важным диагностическим признаком, ассоциированным с тяжестью и продолжительностью заболевания. Предполагается, что снижение ВСР является первым сигналом развития ВН [117].

Для проведения начальной диагностики ВН наиболее широкое распространение получил метод 5 стандартизованных рефлекторных тестов по Ewing [5; 31; 60]:

1. Тест «глубокое дыхание» базируется на изменениях вариабельности ЧСС при медленном глубоком дыхании (6 дыхательных циклов в минуту), при этом по мере нарастания тяжести недостаточности парасимпатической регуляции сердечной деятельности пропадает феномен учащения ЧСС на вдохе и урежения на выдохе. Разница между минимальной и максимальной ЧСС 10 % и менее свидетельствует о парасимпатической дисфункции.

2. Тест Вальсальвы основан на повышении внутрилегочного давления при натуживании в мундштук, соединенный с манометром, с целью поддержания давления в спирометре на уровне 40 мм.рт.ст. в течение 15 секунд. У здоровых людей ЧСС увеличивается с возникновением последующей компенсаторной брадикардии. Отношение величины максимальной ЧСС в первые 20 секунд после пробы к минимальной ЧСС во время пробы менее 12 % говорит о наличии у больного парасимпатических нарушений.

3. Тест Шелонга (ортостатическая проба). Пациент спокойно лежит на спине в течение 10 мин и далее измеряется АД, после вставания повторно измеряется АД на 0-й, 2-й, 4-й, 6-й, 8-й и 10-й минутах. Снижение САД на 21 мм рт. ст. и более считается патологическим и свидетельствует об АН с недостаточной симпатической иннервацией ($N < 10$ мм рт. ст.).

4. Тест 30/15 основан на ускорении ЧСС при вставании с максимальным значением к 15 удару с последующим урежением ритма с минимальным значением к 30 удару. Отношение 15-го R-R интервала к 30-му с момента вертикализации в ортостатическом тесте ниже 1,0 является диагностическим критерием АН ($N > 1,04$).

5. Тест с использованием изометрической нагрузки обусловлен повышением ДАД при сжатии динамометра в течение 3 минут до 1/3 максимальной силы руки. Увеличение ДАД менее, чем на 10 мм рт. ст. указывает на ВН с преобладанием нарушения симпатической регуляции ($N > 16$ мм рт. ст.).

Использование данных тестов считается достаточным для выявления начального поражения АНС, в связи с чем они более нескольких десятилетий применяются как «золотой стандарт» диагностики ДАН.

Для выполнения тестов Эвинга необходимо наличие сфигмоманометра, динамометра и аппарата ЭКГ. В те времена, когда разрабатывались и апробировались вышеуказанные методы вегетативного тестирования, их применение ассоциировалось с рядом методических сложностей, связанных с невозможностью мгновенного измерения ЧСС. ЭКГ с подсчетом R-R интервалов – достаточно трудоемкий процесс, требовавший достаточного времени и наличия специального оборудования и затратных материалов. Методы диагностики сердечно-сосудистых автономных проявлений направлены на выявление снижения variability ЧСС.

В норме интервал времени от начала цикла одного сердечного сокращения до начала другого различен, постоянно варьируется. Впервые этот феномен описан Хеллером в 1760 г. [73]. Периодические колебания, представляющие variability ЧСС, основанные на исследовании кратковременных записей в

состоянии покоя, представлены как высоко-, низко- и очень низкочастотные, обладающие периодичностью от 0,2 до 0,4 Гц, от 0,04 до 0,15 Гц, от 0,003 до 0,04 Гц соответственно. Спектральный анализ variability ЧСС представлен в Таблице 1.

Таблица 1 - Спектральный анализ variability ЧСС

<p>1. Высокочастотные дыхательные колебания (ВЧ или HF - high frequency) – это диапазон частотных колебаний ЧСС 0,2-0,4 Гц. Мощность такого диапазона чаще связана с дыхательными движениями и отражает вагусный контроль сердечного ритма, т.е. парасимпатическую активность.</p>
<p>2. Низкочастотные дыхательные колебания (НЧ или LF - low frequency) - это спектр колебаний в диапазоне частот от 0,04 до 0,15 Гц, имеющий смешанный генез, на мощность которого влияют в большей степени проявления симпатической активности, в меньшей - парасимпатической. В основе колебаний лежит барорефлекторный механизм регуляции сердечной деятельности.</p>
<p>3. Очень низкочастотные колебания (VLF - very low frequency) - интервал частот от 0,003 до 0,04 Гц, а при 24-часовой записи и сверхнизкочастотные колебания (ULF). Факторы, оказывающие влияние на этот диапазон неизвестны, но предположительно, к ним относятся ренин-ангиотензин-альдостероновая система, уровень катехоламинов крови, терморегулирующие системы и др.).</p>
<p>4. Симпато-вагальный индекс (LF/HF) - показатель, характеризующий соотношение симпатических и парасимпатических воздействий на ЧСС.</p>
<p>5. Мощность высокочастотных волн, выраженная в нормализованных единицах (HF_n), вычисляется по данной формуле:</p> $HF_n = \frac{HF}{Total - VLF} \times 100$ <p>Полученная величина отражает относительный вклад парасимпатических влияний на ЧСС.</p>
<p>6. Мощность в диапазоне низкочастотных колебаний, выраженная в нормализованных единицах (LF_n), вычисляется по формуле:</p> $LF_n = \frac{LF}{Total - VLF} \times 100$ <p>Полученная величина отражает относительный вклад симпатических влияний на ЧСС.</p>
<p>7. Полный волновой спектр или общий спектр частотных дыхательных колебаний, на которых базируется variability ЧСС (TP - Total power) - это мощность диапазона от 0,003 до 0,4 Гц, отражающая суммарную активность автономного влияния на ритм сердца, при этом активация симпатических влияний приводит к снижению TP, а стимуляция блуждающего нерва - к противоположному эффекту.</p>

Спектр низкочастотных периодических колебаний сопряжен с активацией постганглионарных симпатических волокон и отражает регуляцию ритма сердца симпатической нервной системы. Генез очень низкочастотных колебаний до сих пор неясен и, вероятно, связан с влиянием надсегментарных (в первую очередь гипоталамических) центров автономной модуляции. Диапазон высокочастотных дыхательных колебаний ассоциируется с дыханием и отражает преимущественно воздействие парасимпатического влияния на кардиальную мышцу. Именно эти высокочастотные колебания подвергаются дальнейшей оценке в процессе спектрального анализа ВСР и позволяют диагностировать КАН уже на ранних стадиях заболевания [77].

Достоверно установлено, что эффективным звеном во взаимодействии высокочастотных дыхательных колебаний с нарушением периода R-R интервалов является блуждающий нерв [75], однако точный физиологический механизм не расшифрован и до сих пор остается нерешенной задачей современной физиологии. Доказательством вагусного влияния служит отсутствие дыхательной модуляции ритма сердца после применения блокаторов м-холинорецепторов или тотальной перерезки волокон блуждающего нерва [32].

Предполагается, что воздействие дыхательных циклов на ВСР формируется не прямыми изменениями вагусного тонуса во время вдоха и выдоха, а с помощью изменения респираторно-зависимой вагусной модуляции ритма сердца. Выделяют несколько теорий самого процесса формирования дыхательной модуляции ритма сердца. Согласно первой из них, изменение сердечного ритма осуществляется по механизму аксон-рефлекса, при котором возбуждение не выходит за пределы одного и того же аксона, т.е. каждый вдох сопровождается возбуждением рецепторов растяжения легких, которое затем передается по вагусным волокнам к сердечной мышце. Благодаря антидромному эффекту происходит выброс биологически активных веществ в волокнах, провоцирующих соответствующие реакции этого же или смежного органа, локализующегося в той же зоне иннервации [24].

Согласно второму суждению, главным является центральный механизм [90]. Активация нейронов центра дыхания, преобразующих потенциалы в дыхательном ритме, передается преганглионарным нейронам блуждающего нерва, тормозящим эти структуры во время вдоха и возбуждающим во время выдоха. Согласно вагусному ритму, ЧСС во время вдоха увеличивается, во время выдоха – уменьшается. Такое предположение объясняет известные проявления, встречающиеся при оценке высокочастотных составляющих variability ЧСС, такие как расхождение колебаний высокочастотного пика и частоты дыхательного цикла, или происходящее во время вдоха снижение ЧСС вместо ожидаемого ее повышения. Данный феномен можно объяснить тем, что стимуляция дыхательного центра передается сосудодвигательному через группы отдельных нейронов (в ретикулярной формации продолговатого мозга), которые могут преобразовать частоту разрядов, а также вызвать фазовое отклонение вплоть до противоположного.

Следующее предположение объясняет формирование дыхательной аритмии за счет механизма барорецепторного рефлекса [30]. Дыхание механически преобразует сосудистое сопротивление малого круга кровообращения, влияющее на величину ударного объема, воздействуя на потоки импульсов артериальных барорецепторов, идущих по блуждающему нерву к волокнам синусового узла.

Кроме перечисленных, существует также теория, объясняющая механизм формирования дыхательной аритмии по изменениям газового состава крови. Предполагается, что в таких условиях увеличение концентрации углекислого газа возбуждает рецепторы не только дыхательного, но и сосудодвигательного центра, соответственно, вызывая акт вдоха и повышение ЧСС. В поддержку последней теории свидетельствует ряд исследований, изучавших респираторно-зависимую модуляцию ЧСС в зависимости от концентрации кислорода и углекислого газа крови [86]. Кроме того, в период дыхательного цикла меняется кровенаполнение предсердий, что также может воздействовать на частоту ритма.

Для наиболее достоверной диагностики КАН при СД 2 типа и MetS используются инструментальные методы исследования, основанные на

нейрофизиологических показателях различных отделов ВНС. Перед прохождением исследования ВНС пациенты исключают приём бета-блокаторов, антидепрессантов, транквилизаторов, алкоголя, кофеин-содержащих препаратов и напитков за 12 часов до исследования.

1.4.1 Метод количественного вегетативного тестирования (КВТ)

Доказанным и точным методом диагностики КАН является КВТ, выполняемое с использованием громоздких аппаратов [21], одним из которых является использованный в нашей работе американский аппарат CASE IV (Рисунок 1).

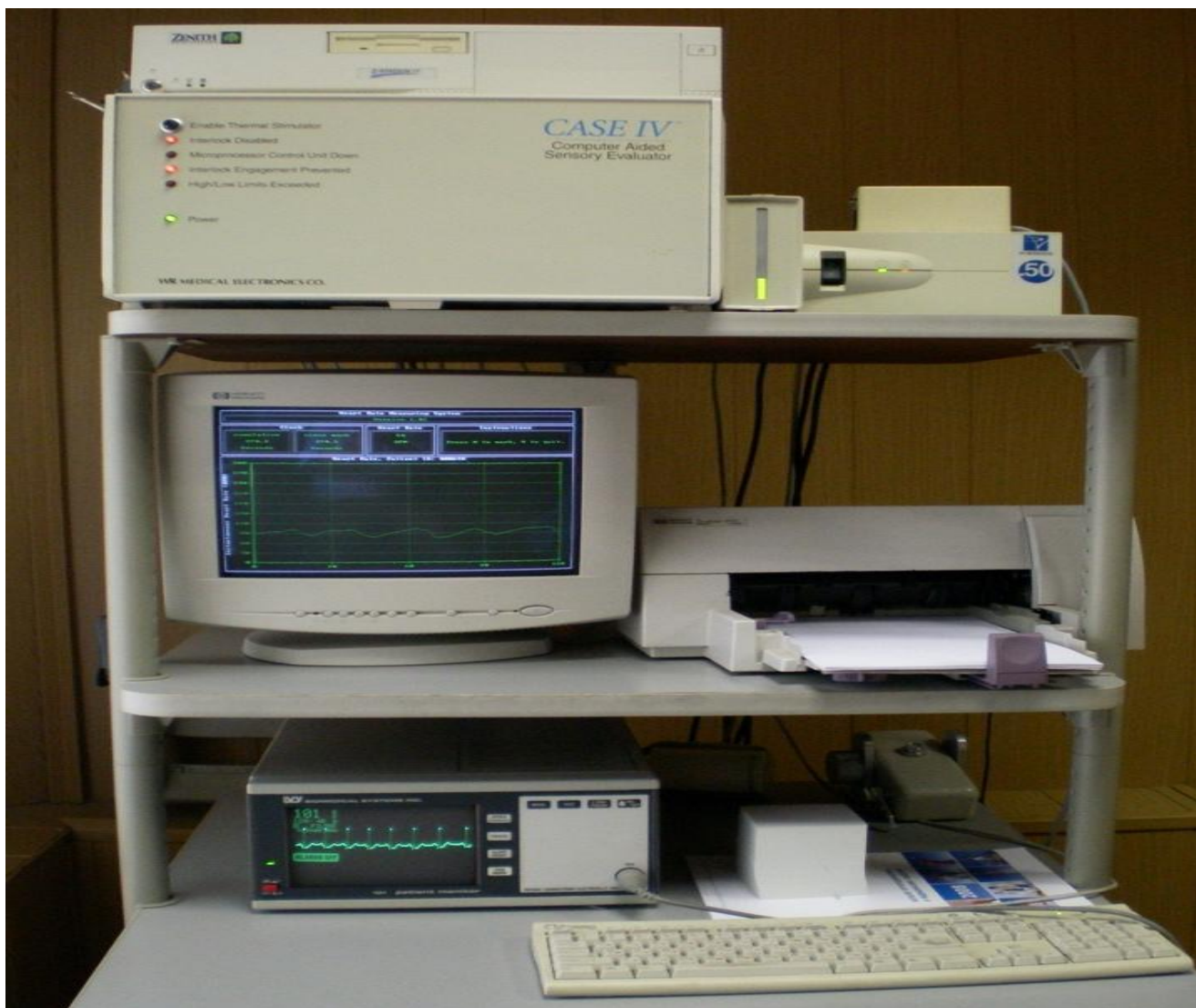


Рисунок 1 - Аппарат CASE IV (фирма "Medical Electronics", США)

Пациент по указанию обследующего производит дыхательные циклы с частотой 5 раз в минуту (6 секунд вдох и 6 секунд выдох). Проводится исследование ВСР, выполняемое одновременно с глубоким дыханием с частотой 5 дыхательных циклов в минуту. Такая частота дыхания в наибольшей степени оказывает возбуждающий эффект на волокна блуждающего нерва, поэтому тест применяется для диагностики парасимпатического компонента ВНС [97]. Аппаратный метод в конце исследования выдаёт результаты, отражающие изменения variability ЧСС в перцентилях (Рисунок 2).

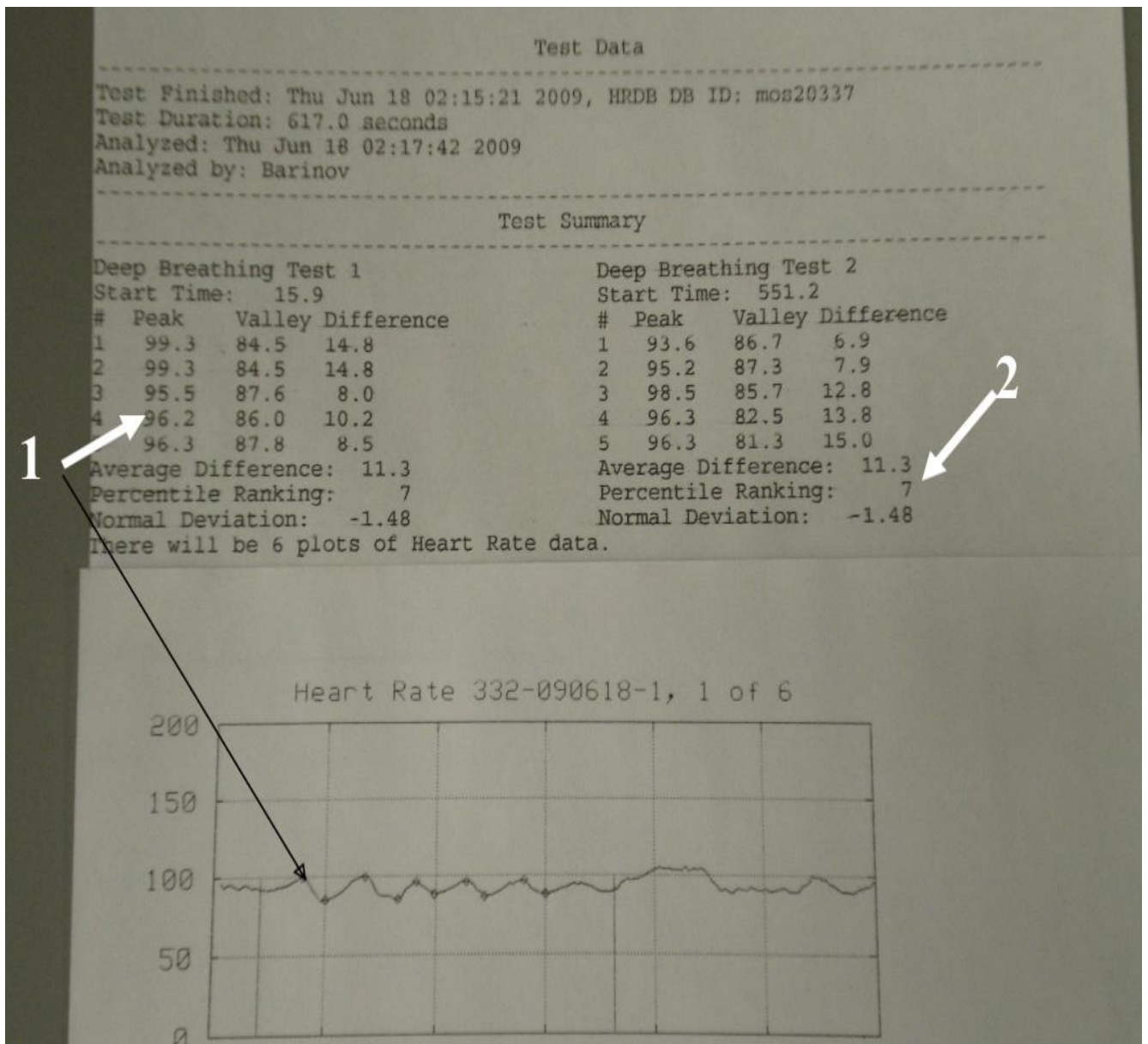


Рисунок 2 - Протокол КВТ: 1 – значения ЧСС при глубоком вдохе (нижняя стрелка показывает значение ЧСС при максимальном вдохе на кардиоинтервалограмме), правее – значения ЧСС при глубоком выдохе, еще

правее – показатели разницы ЧСС между вдохом и выдохом (экспираторно-инспираторное отношение); 2 – среднее арифметическое экспираторно-инспираторного отношения (верхняя строчка); перцентили (средняя строчка) – количественно показывают отклонение экспираторно-инспираторного отношения от нормы: 0–1 перцентиль – выраженная ВН, от 2 до 5 – умеренная ВН, от 6 до 95 – норма, от 96 до 100 – повышенная парасимпатическая активность (может наблюдаться при нейроциркуляторной дистонии); 50 – абсолютная среднестатистическая норма, на основании которой рассчитывают среднее квадратичное отклонение результатов (нижняя строчка)

Наиболее типичными признаками КАН на кардиоинтервалограмме (Рисунок 3) являются дисперсия интервала ST, удлинение интервала QT, инверсия положительного зубца T, псевдокоронарный подъем сегмента ST [79].

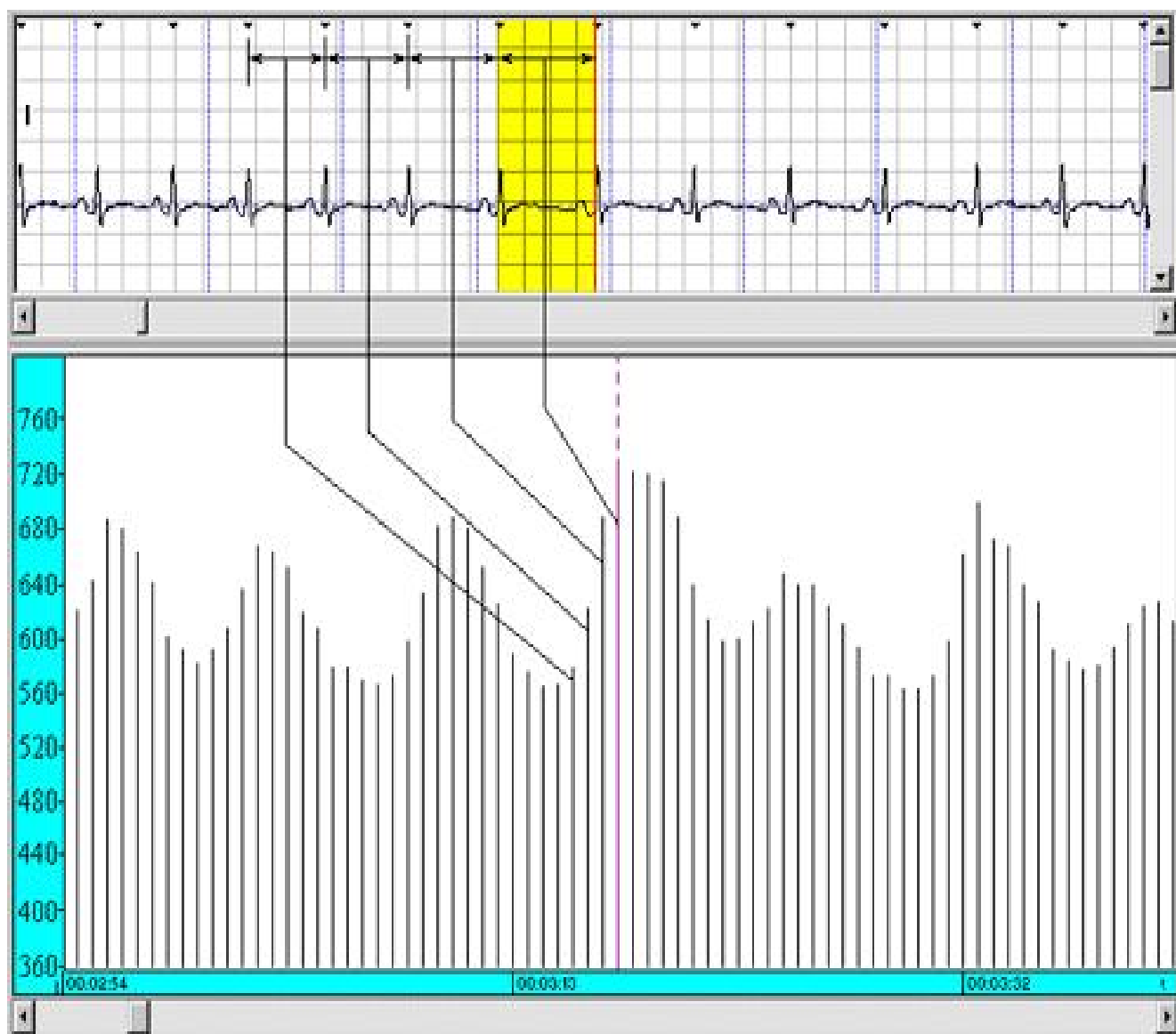


Рисунок 3 - Суть метода оценки variability ЧСС

Перечисленные отклонения обнаруживаются только на последних стадиях заболевания, когда проводимое лечение малорезультативно.

В 1988 году в Сан-Антонио на конференции по диабетической невропатии была предложена классификация КАН, в соответствии с которой принято выделять 3 стадии заболевания: 1 стадия – легкая степень КАН, присутствуют ранние клинические проявления КАН, проявляющиеся снижением вариабельности ЧСС только в тесте с глубоким дыханием; 2 стадия – умеренная степень тяжести КАН, присутствует изменения вариабельности ЧСС, выявленные в тесте Вальсальвы; 3 стадия – тяжёлая степень КАН, характеризующаяся наличием ортостатической гипотензии [47].

Необходимо учитывать методологические особенности при проведении КВТ, главным образом, нежелательно требовать слишком большого напряжения от обследуемого, поскольку это может спровоцировать возбуждение не парасимпатического, а симпатического компонента АНС. По результатам проведённого теста оценивается разница между максимальной и минимальной ЧСС в период дыхательного цикла или экспираторно-инспираторное соотношение.

С увеличением частоты дыхания экспираторно-инспираторное соотношение снижается, поскольку активируются симпатические модулирующие влияния, LF/HF – возрастает. Наиболее рациональными относительно кардио-респираторной системы являются частоты до 5-6 дыхательных циклов в минуту. Имеется прямая связь между вариабельностью ЧСС и дыхательным объемом: величина экспираторно-инспираторного соотношения возрастает с ростом глубины дыхания. Тест Вальсальвы, проба «глубокое дыхание», тест Шелонга (ортостатическая проба) увеличивают экспираторно-инспираторное соотношение в положении стоя, тесты с глубоким дыханием и охлаждением лица – в положении лежа, а бета-адренергическая блокада (введение пропранолола или других бета-адреноблокаторов) при изменении дыхательной функции с собственной частотой не оказывает значимого воздействия на экспираторно-инспираторное соотношение.

При увеличении массы тела на 10 % наблюдается существенное снижение экспираторно-инспираторного соотношения, а с уменьшением – его повышение [76]. Возможно, этот фактор связан с повышением распространенности автономной невропатии при дисметаболическом синдроме. При выполнении умственной нагрузки или решении математических задач все параметры variability ЧСС значительно снижаются, поскольку связаны со снижением вагусной стимуляции.

Влияние мозговой нагрузки индуцирует значительное снижение экспираторно-инспираторного соотношения даже при изменённом дыхании [92], также снижается реакция ЧСС на умственную нагрузку после 20-минутной физической активности и последующего 20-минутного покоя. Обычно физическая нагрузка и спорт провоцируют урежение частоты ритма и увеличение variability ЧСС, особенно за счет высокочастотных волновых влияний. Ухудшение физического состояния, вероятнее, ассоциировано с увеличением сердечного ритма и снижением ВСР, апатичными реакциями на стресс. Такие нарушения ВСР у нетренированных считаются непосредственным и диагностическим проявлением угнетения автономного контроля. Эмоциональный стресс приводит к заметным изменениям автономного равновесия – в условиях тревоги параметры экспираторно-инспираторного соотношения существенно выше, чем во время отдыха [68]. В свою очередь, парасимпатическая модуляция и, соответственно, высокочастотные дыхательные волны возрастают в ночное время, под действием гипноза, при этом симпатическая регуляция variability ЧСС (низкочастотные дыхательные волны) ослабевает, при этом изменения коррелируют со степенью гипнабельности [52]. Процесс курения прежде всего сказывается на показателях сердечного ритма, и примерно через 3 минуты после одной выкуренной сигареты кардио-респираторное отношение падает, при этом величина спектра низкочастотных колебаний, регулируемых симпатическим отделом ВНС, значительно нарастает, главным образом, в положении стоя, и к начальному уровню показатели возвращаются не ранее, чем через 10 минут. При продолжительном курении перечисленные изменения variability ЧСС

стойко укрепляются [106]. При приеме алкоголя несколько снижается ВСР, при этом у непьющих через час после приема алкоголя выявляемые изменения более заметны, чем у регулярно принимающих алкоголь. В целом алкоголь воздействует как на симпатическое, так и на парасимпатическое звено ВНС. Увеличение ЧСС под воздействием алкоголя объясняется угнетением парасимпатического тонуса [91].

Все указанные факторы, оказывающие влияние на вегетативную модуляцию сердечного ритма, следует учитывать во время проведения КВТ и при последующей оценке полученных результатов [73]. По мере прогрессирования ВН обнаруживается нарушение как высокочастотных, так и низкочастотных составляющих variability ЧСС у пациентов с СД 2 типа [67].

1.4.2 Методика пульсоксиметрии

Развитие современных медицинских технологий с изобретением таких гаджетов, как пульсоксиметрия (Рисунок 4), позволяет выполнить тест «глубокое дыхание», тест Вальсальвы и тест 30/15 за небольшой промежуток времени в амбулаторных условиях.



Рисунок 4 – Пульсоксиметр: первый показатель (на данном рисунке – цифра 98) отражает сатурацию или содержание кислорода в крови, Второй показатель (на данном рисунке – цифра 73) отражает частоту сердечных сокращений в течение последней минуты

В ядре пульсоксиметрического теста лежит методика регистрации и анализа высокочастотных дыхательных волн ритма сердца, рекомендованная Wheeler и Watkins, при котором вычисляется экспираторно-инспираторное соотношение, или разница между минимальной и максимальной ЧСС в период одного дыхательного цикла [120].

Для проведения пульсоксиметрии используются оптические сенсоры, поглощающие инфракрасные световые сигналы в диапазоне 660-940 нм, позволяющие зарегистрировать объемную пульсовую волну (Рисунок 5).

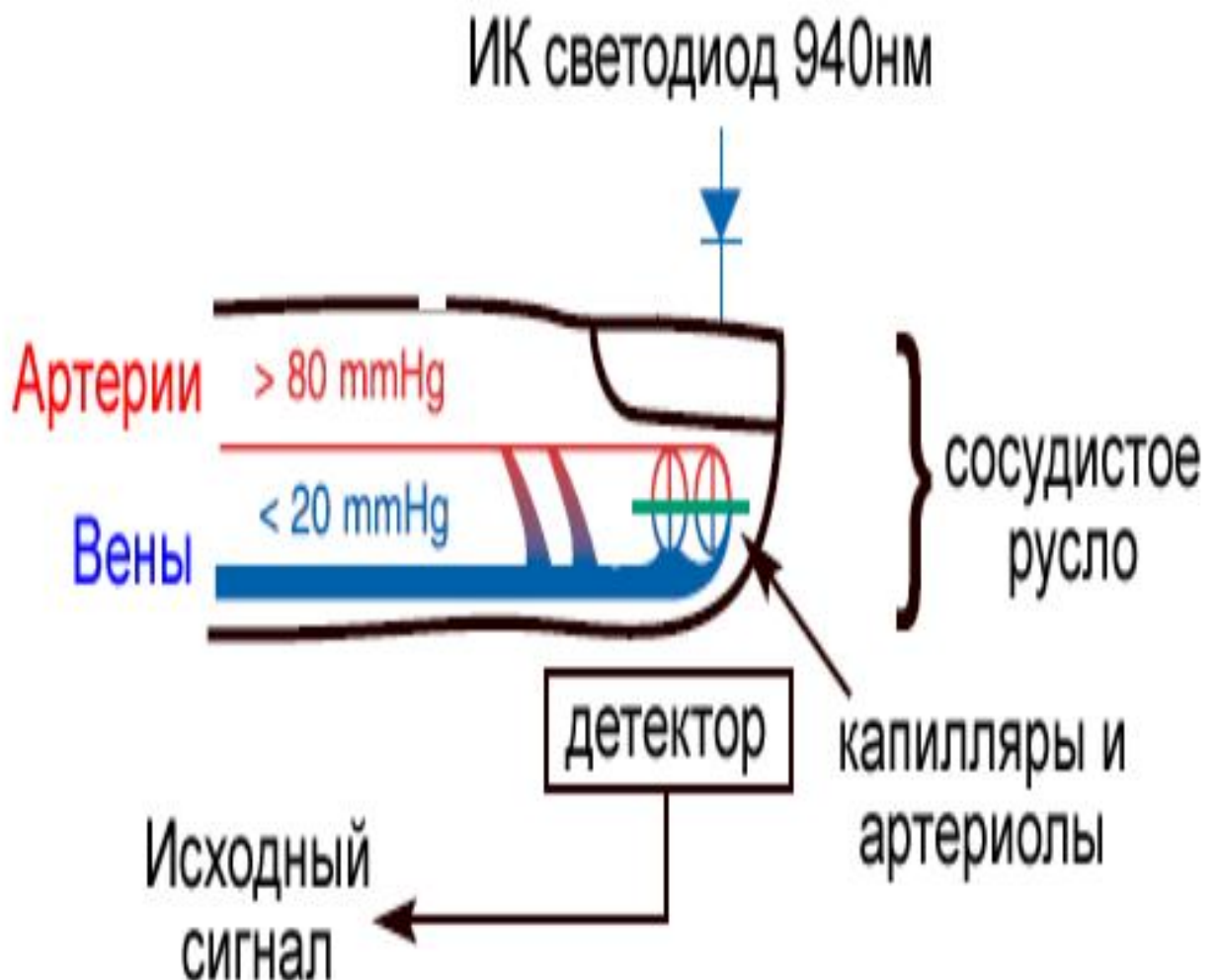


Рисунок 5 - Схематическое изображение оптического сенсора, установленного на концевой фаланге пальца. Инфракрасное излучение проходит через всю толщину пальца и регистрируется с помощью фотодетектора, который преобразует свет в напряжение (преобразователь свет/напряжение) или частоту (преобразователь свет/частота) [27; 25]

Фотоплетизмограмма (ФПГ) — это первичная волна, представленная на экране пульсоксиметра, используемая для дальнейшего анализа. Оптический сенсор, измеряющий разницу между поглощением сигнала в красной и инфракрасной области, устанавливается на концевую фалангу указательного пальца. Световой сигнал, излучаемый светодиодами, проходя через кровь и ткани, улавливается фотоприемником. Принцип формирования первичного толчка заключается в том, что во время систолы создается объемная волна, распространяющаяся от аорты до мельчайших сосудов и вызывающая краткосрочное расширение просвета сосуда, которая фиксируется как первый пик на сенсоре. С каждым сердечным сокращением изменяется объем кровеносных сосудов. Благодаря математическому анализу этих колебаний появляется возможность измерить ЧСС и, в свою очередь, рассчитать ВСР [27; 25]. Фотоплетизмограмма представлена на Рисунке 6.

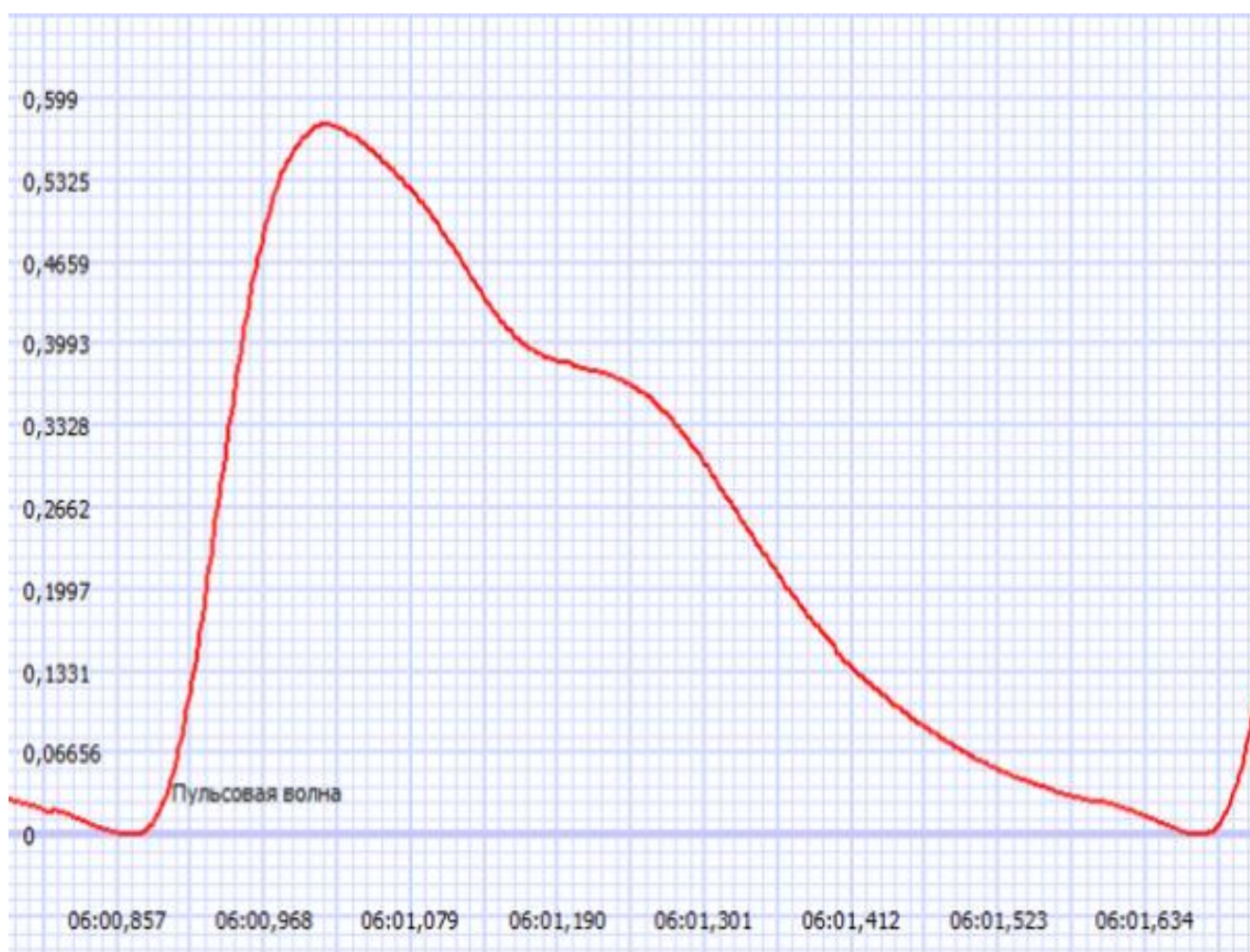


Рисунок 6 - Изображение фотоплетизмограммы

Автономная дисфункция, возникающая ещё на стадии MetC, по причине продолжительного бессимптомного течения проявляет себя только на поздних стадиях заболевания (при нарушении толерантности к глюкозе или гипергликемии натощак) при значительном повреждении автономных волокон [121; 51]. Только инструментальное нейрофизиологическое обследование позволяет объективизировать раннюю субклиническую стадию автономной и периферической соматической ПНП, наиболее перспективную в отношении восстановления структуры и функции нервов [13]. Характеризуясь высокой чувствительностью и специфичностью, процедура пульсоксиметрической оценки вариабельности ЧСС во время глубокого дыхания позволяет выявить ВН уже на субклинической стадии и количественно (вычисляя процент экспираторно-инспираторного соотношения от средней ЧСС) уточнить степень автономного нарушения, что представляет особое значение при контроле эффективности терапии ДАН. Ранняя диагностика КАН и своевременное лечение пациентов в соответствии с современными международными рекомендациями позволяют снизить число госпитализаций и улучшить качество жизни [10; 65].

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Материал исследования

Наше исследование проводилось в Клинике нервных болезней и нейрохирургии имени А.Я. Кожевникова Университетской клинической больницы № 3 ФГАОУ ВО Первого МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет). Исследуемые находились на стационарном и амбулаторном лечении в 1, 2, 3 неврологических и нейрохирургическом отделениях.

Исследование было проспективным и когортным, состояло в комплексном обследовании всех исследуемых, в сопоставлении показателей функции периферического соматического и вегетативного отделов нервной системы первых двух групп с группой сравнения.

Проведена оценка соответствия критериям включения в исследование, исключения из исследования.

Критерии включения пациентов в исследование:

- возраст от 18 лет до 75 лет;
- наличие в анамнезе подтвержденного диагноза СД 2 типа (1 группа);
- наличие MetS согласно критериям NCEP ATP III (2 группа);
- пациенты с отсутствием диагноза СД 2 типа и признаков MetS согласно критериям NCEP ATP III.

Критерии исключения пациентов из исследования:

- возраст до 18 лет;
- острые и хронические респираторные заболевания в активной фазе;
- острый период нарушения мозгового и коронарного кровообращения;
- наличие сопутствующей патологии в виде декомпенсированных расстройств сердечно-сосудистой системы;
- наличие периферических полиневропатий иной этиологии.

Диагноз МетС выставляли согласно критериям NCEP АТР III при наличии любых трех пунктов из нижеперечисленных [61]:

- Показатели окружности талии у мужчин ≥ 102 см, у женщин ≥ 88 см;
- Триглицеридемия $\geq 1,7$ ммоль/л;
- Концентрация ЛПВП крови (уровень ЛПВП у мужчин $< 1,03$ ммоль/л, у женщин $< 1,29$ ммоль/л);
- Уровень АД: САД ≥ 130 мм рт.ст., ДАД ≥ 85 мм рт.ст.;
- Концентрация гликемии натощак $\geq 6,1$ ммоль/л.

В исследование включено 30 пациентов с ранее подтверждённым СД 2 типа (1 группа), 30 пациентов с МетС, верифицированных в соответствии с критериями NCEP АТР III (2 группа), 30 испытуемых из группы контроля без установленного диагноза СД 2 типа и не соответствующие критериям NCEP АТР III.

В группах исследования статистически значимых различий по полу и возрасту отмечено не было (возрастно-половые показатели исследуемых продемонстрированы в Таблице 2 в виде $M \pm m$, где M – среднестатистический возраст, а m – погрешность среднего арифметического).

Таблица 2 - 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, $M \pm m$ (лет)	56,57 \pm 13,51	61,07 \pm 9,17	58,0 \pm 9,9	0,517

Возраст исследуемых в группе МетС был несколько выше по сравнению с возрастом пациентов из групп 1 и 3, статистически значимых различий между исследуемыми группами по возрасту не отмечено ($p = 0,517$). Соотношение количества мужчин и женщин было несколько выше в группе 2 по отношению к

остальным (статистически значимых различий между группами по полу не обнаружено).

Также проведено сравнение сопутствующих соматических проявлений и получаемой исследуемыми антигипертензивной и липидоснижающей терапий. Характеристика соматических проявлений представлена в Таблице 3.

Таблица 3 - Характеристика соматических проявлений в основных группах исследования (n=90)

Критерий сравнения		Количество пациентов с СД 2 типа	Количество пациентов с МетС в соответствии с критериями NCEP АТР III	Количество исследуемых из группы сравнения	p
АГ	0 степень	0 %	0 %	56,7 %	<0,0001
	1 степень	16,67 %	13,3 %	10,0 %	
	2 степень	23,3 %	23,3 %	10,0 %	<0,0001
	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 %	<0,0001
Антигипертензивная терапия		73,3 %	86,6 %	10,0 %	<0,0001
Статины		13,3 %	53,3 %	3,3 %	
Риск ССО	низкий	0 %	0 %	53,3 %	<0,0001
	умеренный	0 %	16,67 %	40,0 %	
	высокий	40,0 %	43,3 %	3,3 %	
	очень высокий	60,0 %	40,0 %	3,3 %	

При сравнении групп в отношении АГ между группами 1 и 2 значимых различий не обнаружено ($p \approx 1$), однако группа 3 отличалась от группы 1 и 2 ($p < 0,0001$ в двух сравнениях).

При сравнении групп в отношении ИМТ между группами 1 и 2 значимых различий не обнаружено ($p = 0,5458$), однако группа 3 отличалась от группы 1 и 2 ($p = 0,0001$ и $p < 0,0001$ соответственно).

Частота применения антигипертензивных препаратов была статистически значимо выше в 1 и 2 группе по сравнению с контрольной ($p < 0,0001$ в двух сравнениях), статистически значимых отличий между 1 и 2 группами выявлено не было ($p = 0,3334$).

Частота применения статинов была статистически значимо выше в 3 группе по сравнению с 1 и контрольной ($p = 0,0022$ и $p < 0,0001$ соответственно), статистически значимых отличий при сравнении 1 и контрольной группы не обнаружено ($p = 0,3533$).

Риск развития ССО был статистически значимо выше в группах 1 и 2 по сравнению с контрольной группой ($p < 0,0001$ в двух сравнениях), кроме того, отмечен несколько больший риск в 1 группе при сравнении со 2 ($p = 0,0414$).

Пациенты из 1 группы, включённые в описываемое исследование, обладали следующими данными:

- Продолжительность СД 2 типа с момента постановки диагноза $8,06 \pm 6,53$ лет, при этом у 60 % пациентов был поставлен данный диагноз от 0 до 9 лет назад, а 40 % – от 10 до 30 лет;
- Уровень гликированного гемоглобина крови (HbA1c) составил $7,4 \pm 3,39$ %;
- Уровень гликемии натощак – до 10 ммоль/л поддерживали 80 % пациентов, от 11 ммоль/л до 28 ммоль/л – 20 %;
- Инсулинопотребный СД 2 типа наблюдался у 13,33 % пациентов, а инсулиннезависимый – у 86,67 % пациентов;
- Сахароснижающую терапию получали 100 % пациентов: 13,33 % пациентов получали инсулин, а 86,67 % пациентов – пероральную сахароснижающую терапию.

У пациентов, вошедших во 2 группу, имелись следующие изменения биохимического анализа крови:

- Уровень ЛПВП менее 1,03 ммоль/л у 11 % мужчин; 1,29 ммоль/л у 90 % женщин;
- Уровень триглицеридов крови $\geq 1,7$ ммоль/л у 76 % пациентов;
- Увеличение уровня гликемии натощак более 6,1 ммоль/л у 43,33 % пациентов;
- Уровень HbA1c $6,4 \pm 2,1$ ммоль/л;
- Сахароснижающую терапию получали 13,33 % пациентов (без установления диагноза СД 2 типа).

У исследуемых из группы контроля имелись следующие изменения биохимического анализа крови:

- Уровень триглицеридов крови $\geq 1,7$ ммоль/л у 10 % пациентов;
- Уровень ЛПВП менее 1,03 ммоль/л у 3,3 % мужчин;
- Уровень HbA1c $5,1 \pm 1,6$ ммоль/л;
- Уровень гликемии натощак более 6,1 ммоль/л у 3,3 % пациентов.

2.2 Методы обследования

1. Нами проведено комплексное обследование 90 обследуемых из 3-х групп, включающее:
 - Сбор антропометрических данных (пол, возраст, рост, масса тела, расчет ИМТ);
 - Сбор данных по заболеваниям сердечно-сосудистой системы (уточнение степени артериальной гипертензии и ожирения, риска сердечно-сосудистых осложнений, наличия сопутствующих заболеваний в виде кардиомиопатии, ИБС, анализ получаемой регулярно пациентами антигипертензивной, сахароснижающей и гиполипидемической терапий);
 - Оценка биохимического анализа крови (у пациентов с СД 2 типа – уровень гликемии натощак, HbA1c; у пациентов с MetC – уровень гликемии

натощак\ глюкозотолерантный тест, HbA1c, триглицеридов, ЛПВП; у исследуемых из группы контроля - уровень гликемии натощак, HbA1c);

2. Исследование неврологического статуса:

- Оценка поверхностной чувствительности, включающая исследование болевой, температурной и тактильной чувствительности;
- Оценка глубокой чувствительности, включающая исследование суставно-мышечного чувства, вибрационной и двумерно-пространственной чувствительности;
- Оценка силы мышц;
- Оценка коленного и ахиллова рефлексов нижних конечностей.

3. Нейрофизиологическое обследование:

- Исследование функции парасимпатической нервной системы проводили с помощью метода КВТ на аппарате CASE IV и пульсоксиметрического тестирования с использованием простых неинвазивных кардиоваскулярных функциональных тестов на вариабельность ЧСС (тесты Эвинга), включающих дыхательные тесты (тест «глубокое дыхание», тест Вальсальвы), тест 30/15.
- Исследование функции симпатической нервной системы проводили с помощью простых неинвазивных кардиоваскулярных функциональных тестов на АД, к которым относятся ортостатический тест (тест Шелонга), тест с использованием изометрической нагрузки.

У пациентов, включенных в исследование, выясняли рост и вес для расчёта ИМТ, который вычисляли по формуле Кетле: $ИМТ = \text{масса тела (кг)} / \text{рост (м)}^2$. Для установления степени ожирения использовали классификацию, одобренную Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ, 1997 г., 2003 г. [19]). У обследуемых интерпретацию результатов ИМТ проводили в соответствии с Таблицей 4.

Таблица 4 - Показатели ИМТ в соответствии с рекомендациями ВОЗ (1997 г., 2003 г.).

ИМТ, кг/м ²	Тип массы тела	Риск ССО
<18,4	Дефицит	Низкий
18,5 - 24,9	Нормальная	Обычный
25,0 - 29,9	Избыточная	Повышенный
30,0 - 34,9	Ожирение 1 степени	Высокий
35,0 - 39,9	Ожирение 2 степени	Очень высокий
>40,0	Ожирение 3 степени	Чрезвычайно высокий

В нашей работе степень АГ устанавливали в соответствии с рекомендациями Европейских обществ кардиологов (ESC) по артериальной гипертензии (ESH), 2013г., 2018 г. [54; 89]. Интерпретацию результатов проводили в соответствии с Таблицей 5.

Таблица 5 - Степени АГ (цифры АД) в соответствии с рекомендациями Европейского общества кардиологов (ESC) и Европейского общества по гипертензии (ESH)

Категория АД	САД, мм рт.ст.	ДАД, мм рт.ст.
Оптимальное	<120	<80
Нормальное	120-129	80-84
Высокое нормальное	130-139	85-89
АГ 1 степени	140-159	90-99
АГ 2 степени	160-179	100-109
АГ 3 степени	≥180	≥110
ИСАГ	≥140	<90

Для определения суммарного риска ССО у пациентов с МетС в ближайшие 10 лет применяли шкалу SCORE (Таблица 6), предложенную Европейским обществом кардиологов в 2013 г. [50], но данная шкала не применяется для пациентов с СД 2 типа, т.к. при наличии этого состояния риск ССО расценивается как высокий и очень высокий. Интерпретацию результатов проводили в соответствии с Таблицей 6.

Таблица 6 - Суммарный риск ССО по шкале SCORE

Результат, %	Риск ССО
<1	Низкий
≥1 до 5	Умеренный
≥5 до 10	Высокий
≥10	Очень высокий

Нейрофизиологические методы исследования, включающие ряд простых неинвазивных кардиоваскулярных функциональных тестов или так называемые тесты Эвинга (таблица 3), применяют для исследования вегетативного дефицита, как парасимпатического, так симпатического. Кардиоваскулярные функциональные тесты, предложенные в конце 1970-х годов Дэвидом Эвингом (D.J.Ewing), и в настоящее время считаются наиболее точным методом диагностики нарушения функции ВНС.

«Золотым стандартом» диагностики КАН считается метод КВТ, количественно оценивающий степень поражения парасимпатических нервных волокон с использованием стандартных рефлекторных тестов (тесты Эвинга), предложенный в 1988 году на конференции в Сан-Антонио. Предложенный метод не только позволяет диагностировать ВН, но и уточнить степень тяжести заболевания.

Методика из 5 стандартизированных тестов D. J. Ewing включает в себя такие тесты, как тест «глубокое дыхание», тест Вальсальвы, тест 30/15, тест Шелонга, тест с использованием изометрической нагрузки, первые три теста из которых применяются в диагностике нарушения парасимпатической нервной системы, а симпатическую дисфункцию выявляют остальные два теста, основанные на изменениях АД: в ортостатическом тесте – САД, в тесте с использованием изометрической нагрузки – ДАД. Критерии оценки тестов Эвинга представлены в Таблице 7.

Таблица 7 - Неинвазивные стандартизованные кардиоваскулярные функциональные тесты (тесты Эвинга)

Проводимый тест	Техника проведения	Нормальное значение	Пограничное значение	Патологическое значение
Тест «глубокое дыхание»	В положении сидя пациент медленно и глубоко дышит с частотой 6 дыхательных циклов в минуту	>10%	От 10 до 7%	<7% - умеренная <3% - тяжелая
Тест Вальсальвы	Пациент натуживается в мундштук, соединенный с манометром с целью поддержания давления в спирометре на уровне 40 мм рт. ст. в течение 10–15 сек	>20%	От 19 до 13%	<12%
Ортостатическая проба	Пациент спокойно лежит на спине в течение 10 мин, после чего измеряют АД. Затем пациент встает, и АД измеряют на 2, 4, 6, 8 и 10-й минутах	<10 мм рт. ст.	От 11 до 29 мм рт. ст.	>30 мм рт. ст.
Тест 30/15	В ортопробе оценивают интервал R-R через 15 и 30 секунд	>1,04	От 1,01 до 1,03	<1,00
Тест с изометрической динамометрией	Пациент сжимает динамометр в течение 3 минут до 1/3 максимальной силы руки	>16 мм рт. ст.	От 11 до 15 мм рт.ст.	<10 мм рт.ст.

Степень тяжести КАН принято оценивать по классификации Ewing (1985 г.), основанной на стадийном поражении АНС (в первую очередь поражается

парасимпатический компонент и только затем симпатический) с помощью анализа ВСР в тестах Эвинга:

1. Отсутствие КАН (все результаты отрицательные либо один пограничный результат);
2. Вероятная КАН (наличие одного положительного или двух пограничных результатов в тестах);
3. Несомненная КАН (наличие положительных результатов в двух тестах);
4. Подтверждённая КАН (наличие положительных результатов в двух и более тестах на изменение ЧСС одновременно с пограничными результатами двух тестов или положительный результат в одном или двух тестах на изменение уровня АД);
5. Атипичная КАН (наличие остальных комбинаций положительных результатов).

В нашем исследовании КВТ осуществляли на аппарате CASE IV (фирма "Medical Electronics", США), разработанном в Mayo Clinic для количественной оценки поражения немиелинизированных тонких нервных волокон с помощью исследования спектрального анализа ВСР. Для работы с прибором CASE IV в диагностике сердечно-сосудистых автономных проявлений необходимы стимуляторы, карточки для пациентов с четкими инструкциями, расходный материал, компьютер с программным обеспечением и принтером.

Тесты с глубоким дыханием выполняли в положении сидя после трехминутного отдыха. В тесте «глубокое дыхание» пациент по инструкции врача дышит медленно и глубоко, производя вдох и выдох в течение 12 секунд, при этом выполняется непрерывно 5 таких дыхательных циклов, из которых для последующего анализа выбиралась пара значений с наиболее высокой вариабельностью и рассчитывалось экспираторно-инспираторное соотношение и длительность R-R интервала, а врачом записывались максимальные и минимальные значения ЧСС в течение 5 дыхательных циклов.

В тесте Вальсальвы пациенту предлагалось надуть шарик в течение 15-ти секунд с последующим покоем в течение 20-ти секунд, во время которого врачом также записывались максимальные и минимальные значения ЧСС и

рассчитывалось экспираторно-инспираторное соотношение и длительность R-R интервала.

Экспираторно-инспираторное соотношение рассчитывается по формуле:

$$E:I = \frac{\text{ЧСС}_{\max} - \text{ЧСС}_{\min}}{\text{ЧСС}_{\text{ср.}}} \times 100 \%$$

При оценивании теста «глубокое дыхание» в пульсоксиметрической диагностике результаты $> 10\%$ свидетельствуют о нормальных значениях, от 7 до 4 % – умеренная патология, $< 3\%$ – выраженная патология. В тесте Вальсальвы нормальными считаются значения $> 20\%$, умеренными – от 12 до 4 %, выраженными $< 3\%$.

При КВТ результаты оценивали следующим образом: от 0 до 1 перцентиль – выраженная КАН, от 2 до 5 – умеренная, от 6 до 95 – нормальные значения, от 96 до 100 – высокая активность парасимпатической нервной системы.

Длительность R-R интервала рассчитывается по формуле:

$$\text{Длительность R-R интервала} = \frac{60 (c)}{\text{ЧСС}_{\text{ср.}}} \times 1000 \text{ мс.}$$

Показатели, которыми характеризуются чувствительность и специфичность для оценки кардиоваскулярных функциональных тестов в соответствии с классификацией по Ewing (1985 г.), оценивали по следующей формуле:

$$\text{Чувствительность} = \frac{a}{c} \times 100 \%;$$

$$\text{Специфичность} = \frac{d}{b+d} \times 100 \%, \text{ где}$$

a – пациенты, выявленные с помощью определенного теста

b – исследуемые, имеющие пограничный результат теста

c – общее количество пациентов с КАН

d – общее количество исследуемых из контрольной группы

Всем пациентам, вошедшим в наше исследование, проводились кардиоваскулярные функциональные тесты с глубоким дыханием («глубокое дыхание», тест Вальсальвы) с использованием КВТ на аппарате CASE IV, и синхронно на концевую фалангу указательного пальца кисти пациенту накладывали пульсоксиметр, на экране дисплея которого выводились цифры, выражающие ЧСС, которые в дальнейшем сопоставлялись с результатами КВТ.

Анкетирование

В исследовании использован ряд стандартизованных шкал и опросников, оценивающих симптомы вегетативных расстройств и степень неврологического дефицита, которые применяются для определения тяжести состояния пациентов исходно и в динамике. Данные методы могут использоваться с целью уточнения симптомов вегетативной и периферической соматической невропатии, но не могут верифицировать диагноз по причине своей субъективности и неспецифичности [23]. В нашем исследовании использованы следующие опросники и шкалы:

1. Субъективная оценка проявлений автономной невропатии проводилась с использованием опросника автономных симптомов и изменений NSC, разработанного Американской Диабетической Ассоциацией в июле 1987 г. в Сан-Антонио, состоящего из 9 пунктов с отметкой о наличии/отсутствии симптома с уточнением степени тяжести после проведенного лечения. Опросник NSC использовался с учетом базисной фармакотерапии (дифференцировки симптомов автономной невропатии от побочных симптомов препаратов, получаемых пациентом для лечения других заболеваний, в частности, ингибиторов АПФ, антидепрессантов, антиконвульсантов, мочегонных препаратов);
2. Для оценки выраженности неврологических нарушений в ногах была использовалась шкала NIS-II (Neuropathy Impairment Score Lower Limbs),

разработанная в Mayo Clinic, с помощью которой анализировался неврологический дефицит в ногах;

3. Для оценки интенсивности симптомов диабетической дистальной невропатии использовали шкалу общей оценки симптомов невропатии NTSS-9 (Neuropathy Total Symptom Score-9). Оценивали наличие проявлений болевого синдрома за последние 24 часа. Отсутствие указанных жалоб – оценка «0». Выраженность симптомов оценивали, как «слабо» – оценка «1», «умеренно» – оценка «2», «сильно» – оценка «3». Частоту возникновения жалоб оценивали, как «редко» – оценка «0», «часто» – оценка «0,33» и «постоянно» – оценка «0,66». Выраженность симптомов оценивали: от 0 до 9 баллов – слабо выраженная, от 9,33 до 18 – умеренно выраженная, 18,33 до 32,94 – выраженная симптоматика.
4. Для общей оценки болевого синдрома в ногах использовалась краткая шкала невропатических нарушений TSS (Total Symptoms Scale). Шкала оценивает 4 основных симптома невропатии, таких как онемение, боль, парестезии, жжение от 0 до 3,66. Индекс TSS может варьироваться от 0 до 14,66.

2.3 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.

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:

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

Далее сопоставлялись автономные нарушения по опроснику NSC, невропатические симптомы в ногах по шкале 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 эффективности в диагностике симпатических проявлений;
- сенсо-моторными проявлениями в стопах по шкале NTSS, выявляющей изменения в стопах за последние 24 часа, и TSS, определяющей

невропатический дефицит в ногах за последние месяцы, для оценки их эффективности в диагностике симпатических нарушений;

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

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

3.1 Диагностика поражения парасимпатической нервной системы

3.1.1 Частота встречаемости КАН в исследуемых группах

Пациенты, вошедшие в наше исследование, были отобраны в зависимости от наличия ранее подтвержденного диагноза СД 2 типа, присутствия признаков МетС в соответствии с критериями NCEP АТР III. Группу сравнения составили испытуемые с отсутствием СД 2 типа, признаков МетС в соответствии с критериями NCEP АТР III.

Степень тяжести КАН определялась в зависимости от результатов дыхательных тестов (тест «глубокое дыхание», тест Вальсальвы). Результаты определения частоты КАН у пациентов с СД 2 типа, МетС и в группе сравнения представлены на Рисунках 7, 8, 9.



Рисунок 7 - Частота КАН у пациентов из 1-ой группы

Кардиальная автономная невропатия в группе пациентов с MetC

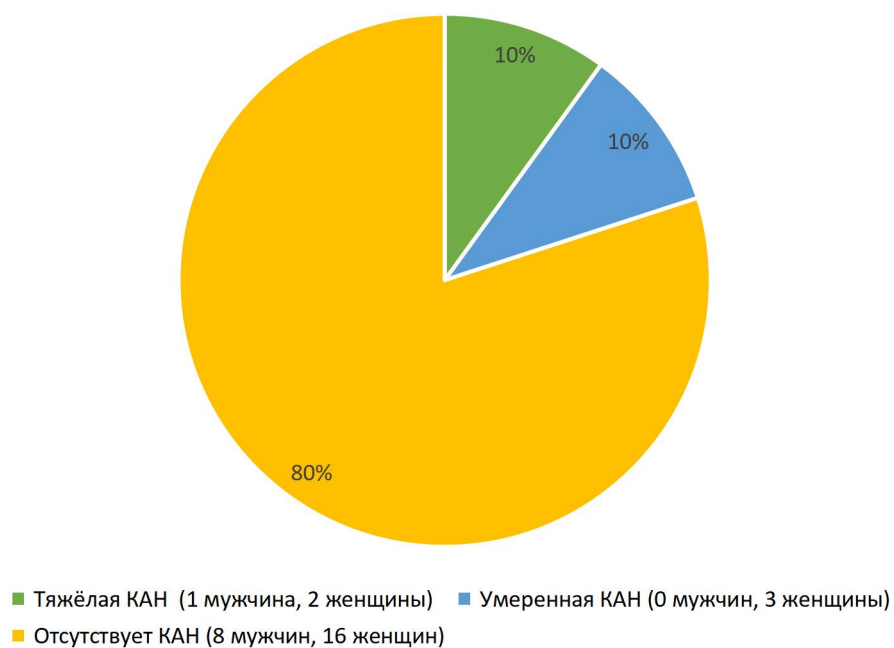


Рисунок 8 - Частота КАН у пациентов из 2-ой группы

Кардиальная автономная невропатия в группе сравнения

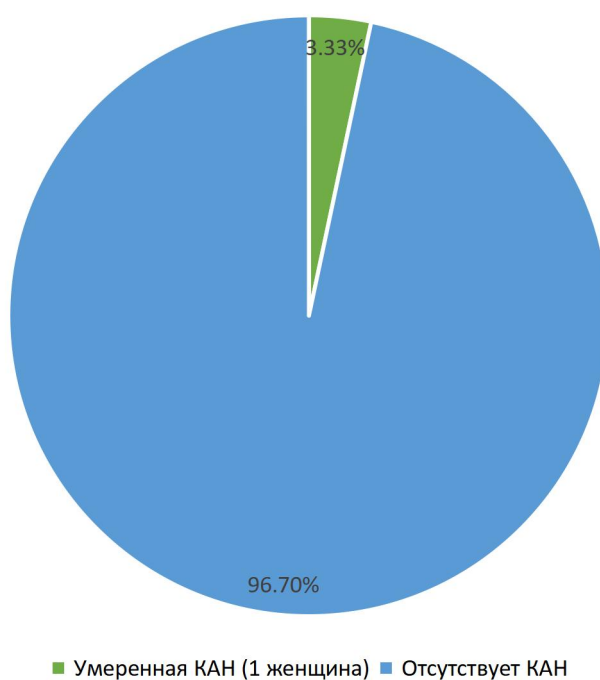


Рисунок 9 - Частота КАН у пациентов из 3-ей группы

У исследуемых из 1-ой группы пациентов КАН выявлялась как умеренной, так тяжёлой степени тяжести, но наиболее часто встречалось снижение вариабельности ЧСС умеренной степени; во 2-ой группе пациентов наблюдалась как умеренная (10 %), так и тяжёлая (10 %) КАН, в группе сравнения отмечалось снижение ВСР умеренной степени только у одного пациента.

Таким образом, наиболее часто КАН встречалась у пациентов с СД 2 типа по сравнению с пациентами с МетС и исследуемыми из группы сравнения.

3.1.2 Сопоставление результатов метода КВТ и пульсоксиметрии

При сопоставлении результатов КВТ аппаратом CASE IV в перцентилях и методики пульсоксиметрической диагностики 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 $p<0,05$.

Сопоставление полученных нами результатов при проведении КВТ на аппарате CASE IV и пульсоксиметрической диагностики представлено на Рисунках 10, 11.

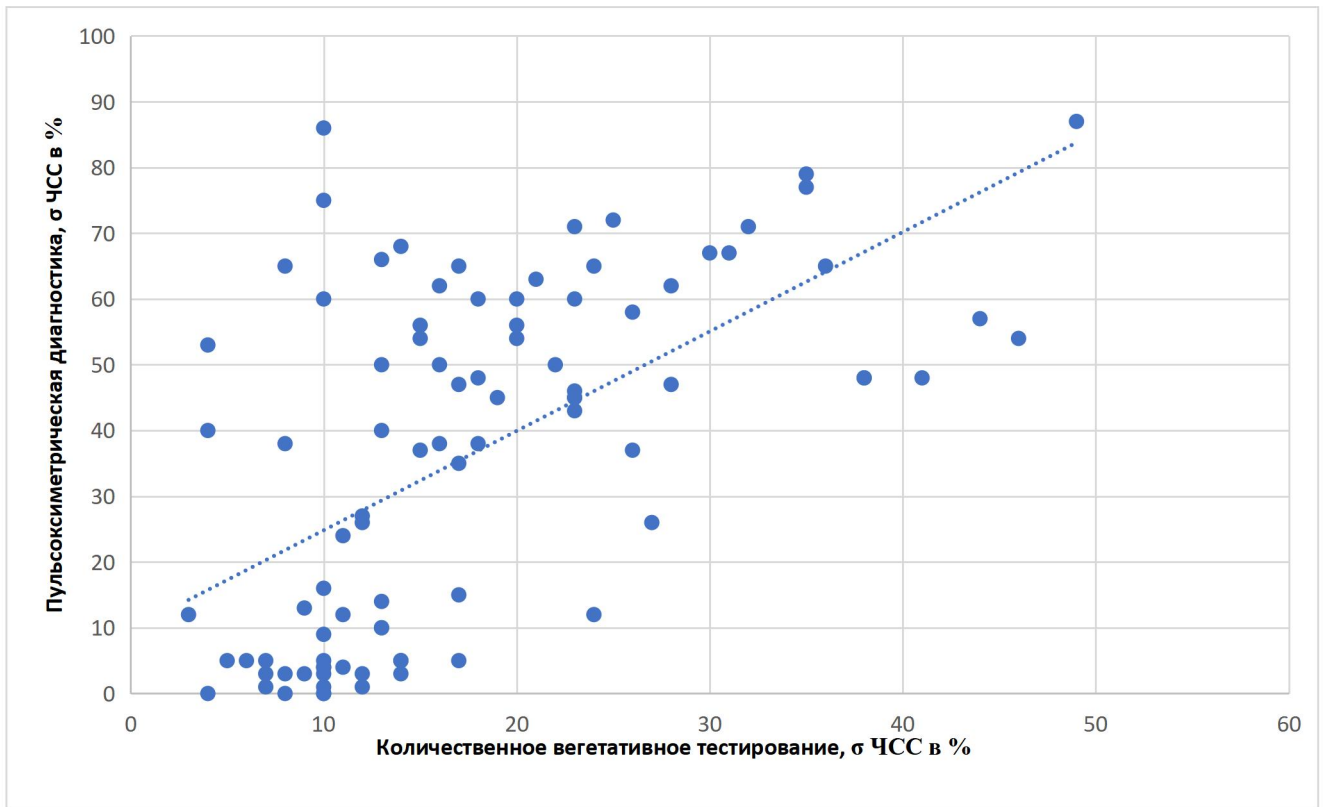


Рисунок 10 - График сопоставления метода КВТ и методики пульсоксиметрической диагностики в тесте «глубокое дыхание»

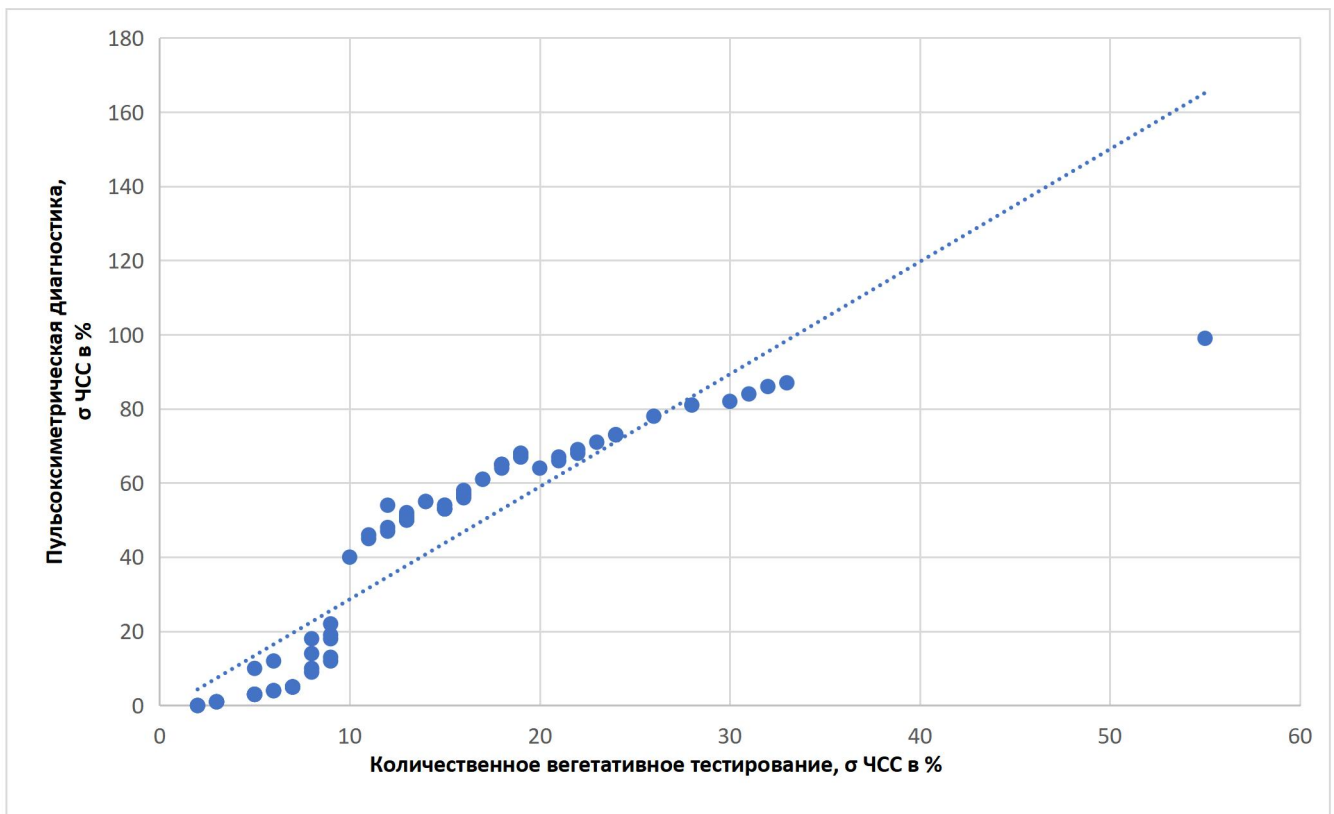


Рисунок 11 - График сопоставления метода КВТ и методики пульсоксиметрической диагностики в тесте Вальсальвы

Тест «глубокое дыхание» считался положительным в пульсоксиметрической диагностике при снижении вариабельности ЧСС на 7 %: при умеренной степени тяжести наблюдалось снижение вариабельности ЧСС от 6 до 4 %, при тяжёлой – от 3 % и меньше. Тест Вальсальвы считался положительным при снижении вариабельности ЧСС до 12 % (пограничные значения при снижении – от 19 до 13 %). При КВТ оценивали результаты следующим образом: от 0 до 1 перцентиль – выраженная КАН, от 2 до 5 – умеренная, от 6 до 95 – нормальные значения, от 96 до 100 – высокая парасимпатическая активность.

При сопоставлении результатов длительности R-R интервалов КВТ и пульсоксиметрической диагностики получили высокую корреляцию ($r=0,999$) при $p<0,001$ в тесте «глубокое дыхание», а менее значима оказалась корреляция ($r=0,846$) при $p<0,05$ в тесте Вальсальвы. Результаты сопоставления представлены на Рисунках 12, 13.

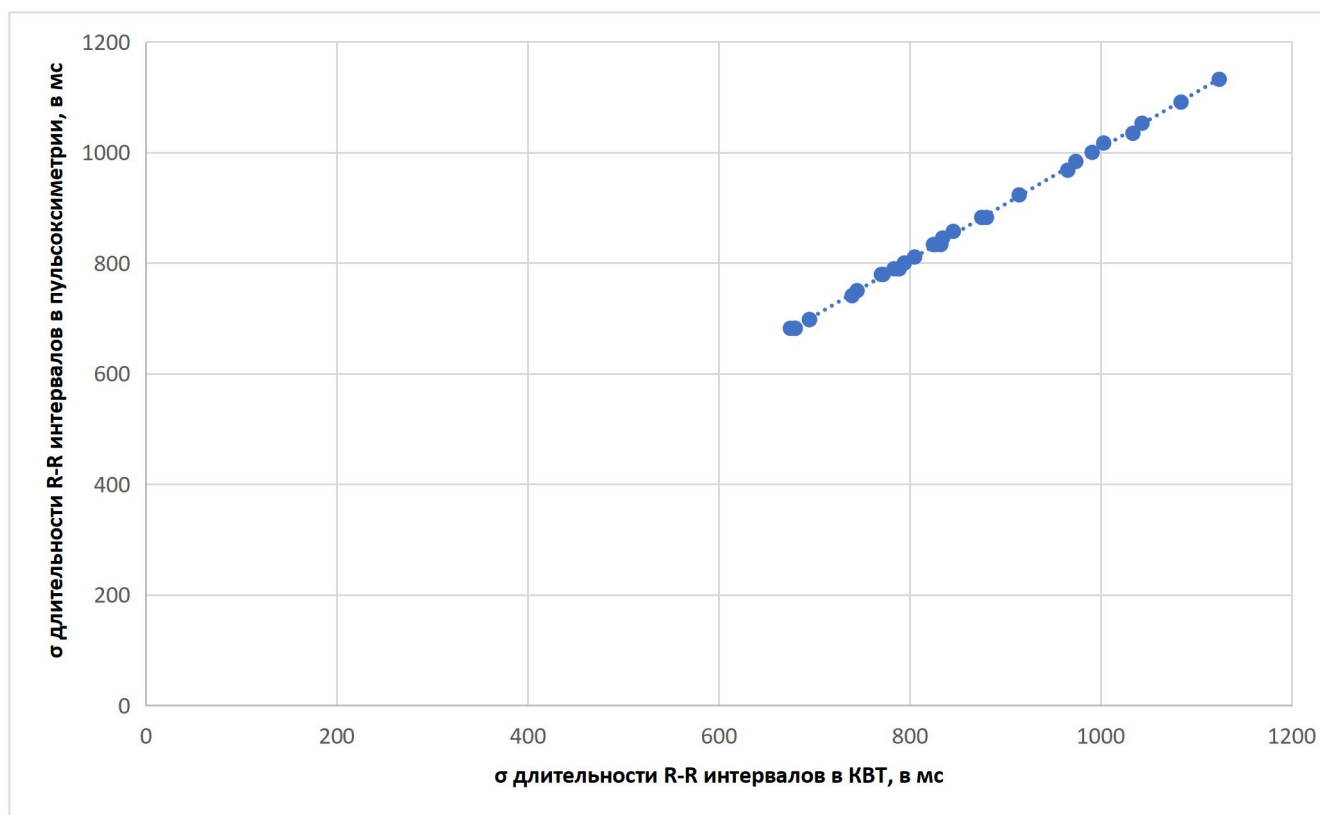


Рисунок 12 - Сопоставление длительности R-R интервалов (в мс) при КВТ и пульсоксиметрии в тесте «глубокое дыхание» у исследуемых

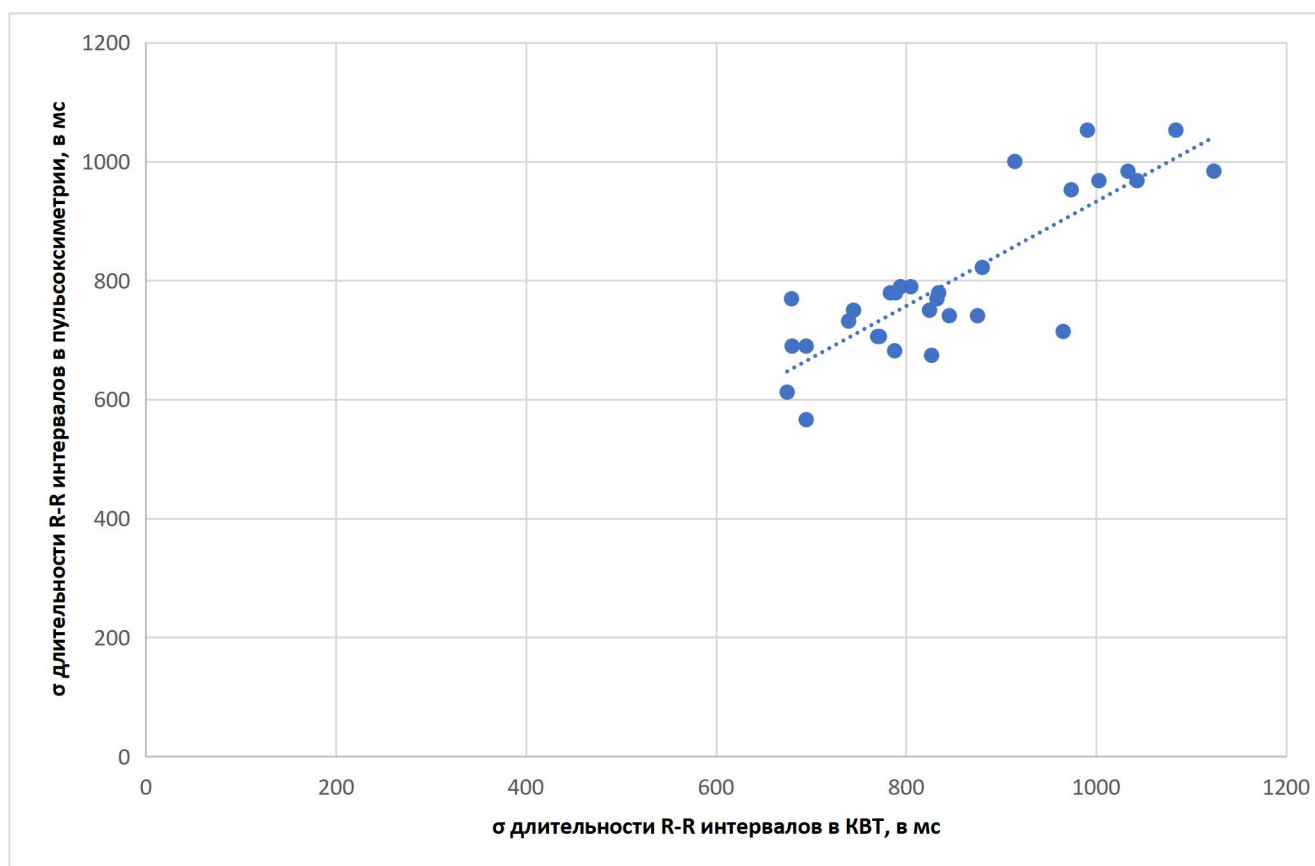


Рисунок 13 - Сопоставление длительности R-R интервалов (в мс) при КВТ и пульсоксиметрии в тесте Вальсальвы у исследуемых

Сопоставление результатов КВТ и пульсоксиметрической диагностики с использованием кардиоваскулярных функциональных тестов при глубоком дыхании показало высокую информативность пульсоксиметрии в диагностике КАН у пациентов с СД 2 типа и MetS. 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.

3.1.3 Использование теста 30/15 в диагностике КАН

В дополнение, для диагностики парасимпатической дисфункции, помимо тестов с глубоким дыханием, по методике Ewing рекомендуется проводить тест 30/15, выполняемый в ортостатической пробе.

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 14.

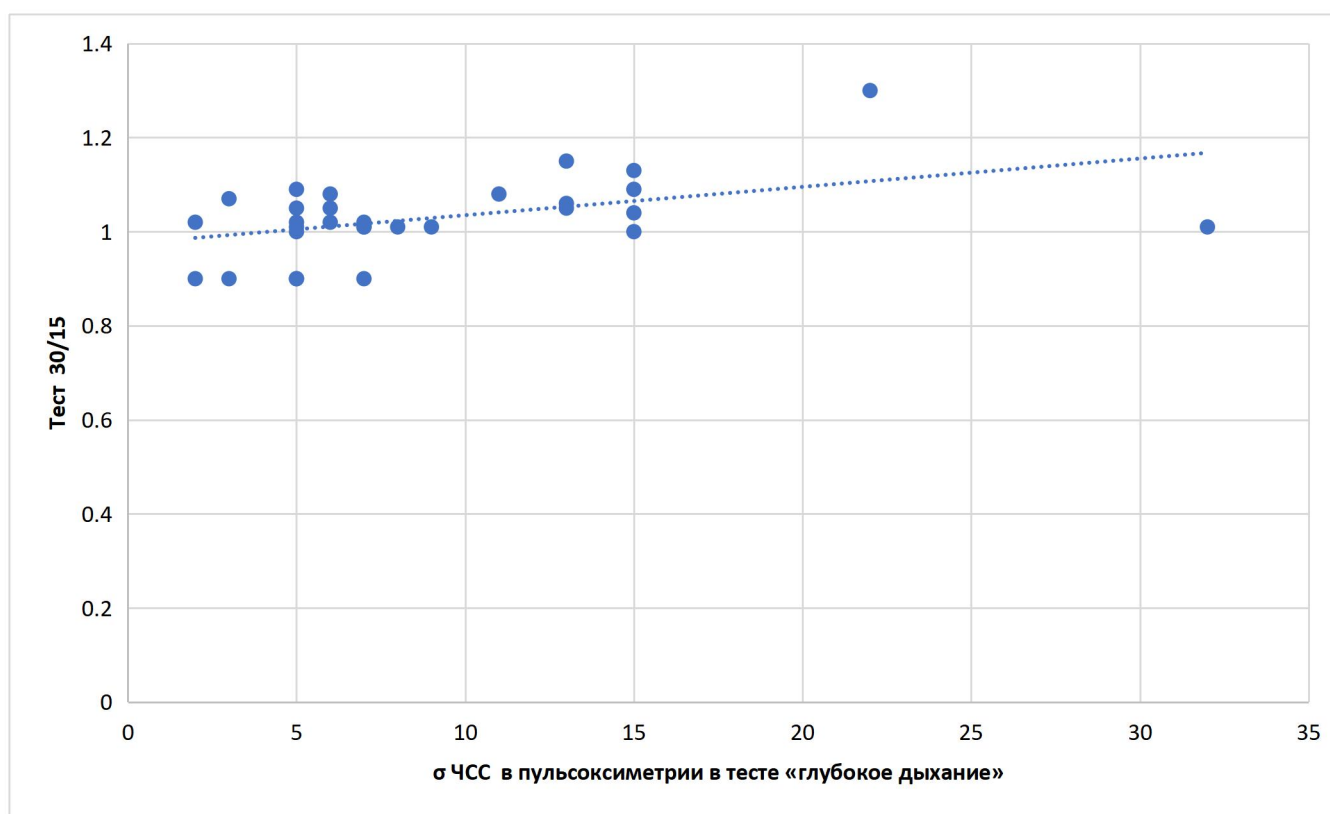


Рисунок 14 - График сопоставления результатов теста 30/15 и результатов дыхательного теста с использованием пульсоксиметрической диагностики

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 мы использовали наиболее эффективный дыхательный 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 в ногах за последние 24 часа – по шкале NTSS-9.

3.1.4 Сопоставление результатов тестов Эвинга и опросника NSC

При сопоставлении показателей variability ЧСС с 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 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 $p>0,05$. Результаты сопоставления показателей представлены на Рисунках 15, 16, 17.

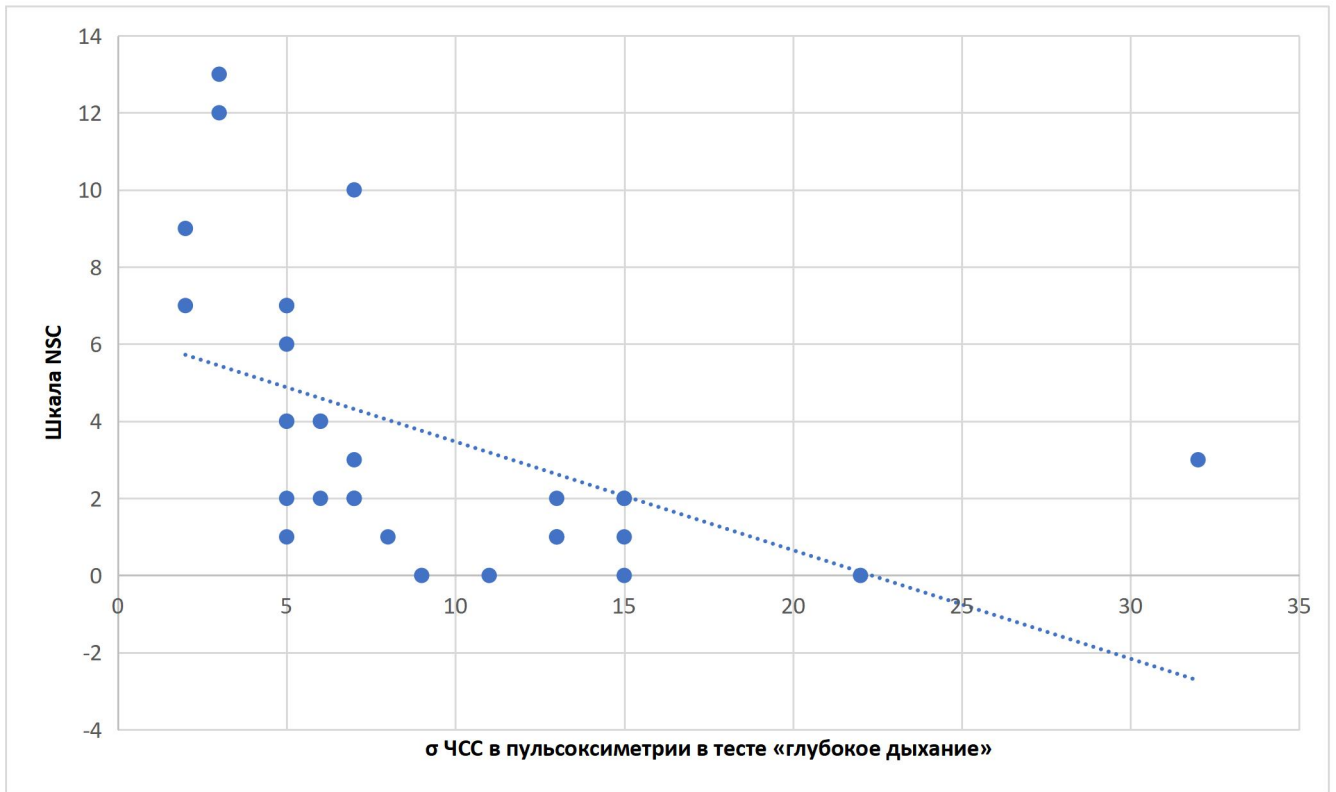


Рисунок 15 - Сопоставление результатов парасимпатических автономных нарушений и субъективных проявлений по опроснику NSC у пациентов из 1-ой группы

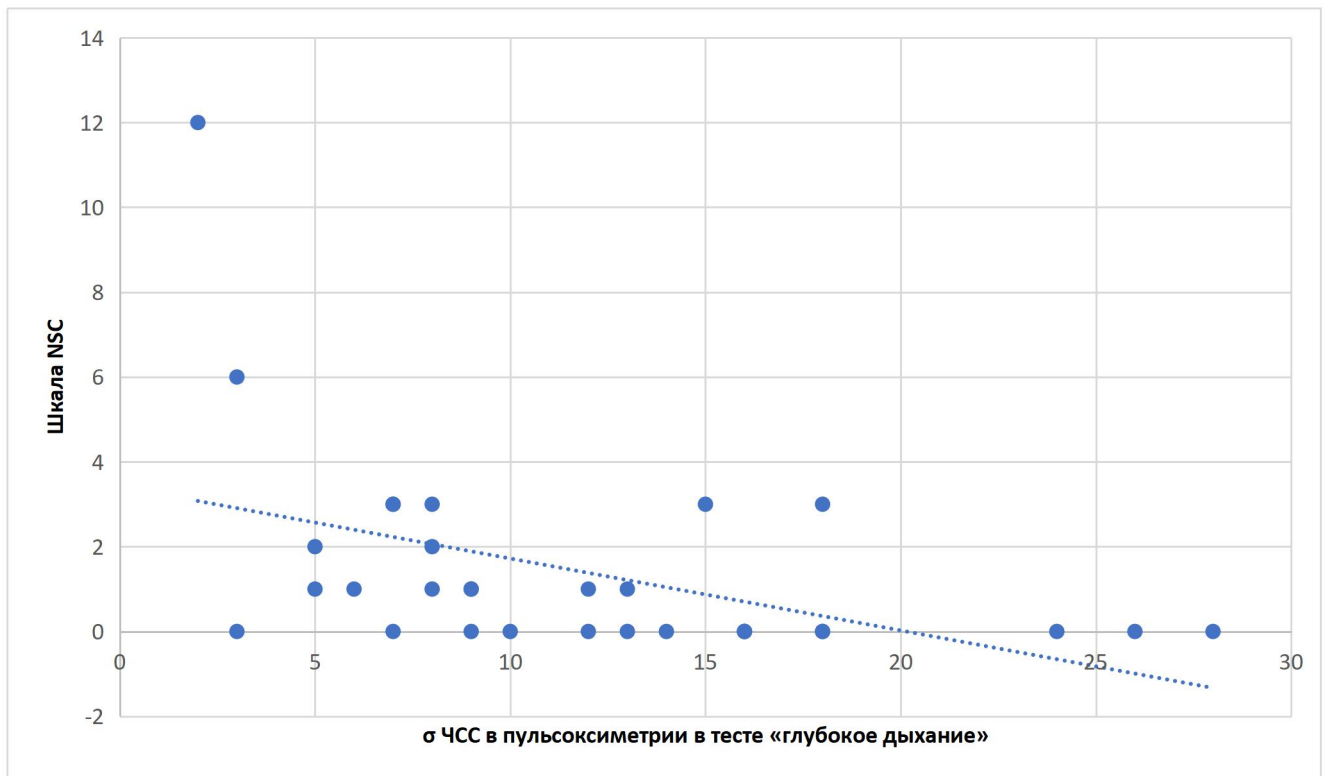


Рисунок 16 - Сопоставление результатов парасимпатических автономных нарушений и субъективных проявлений по опроснику NSC у пациентов из 2-ой группы

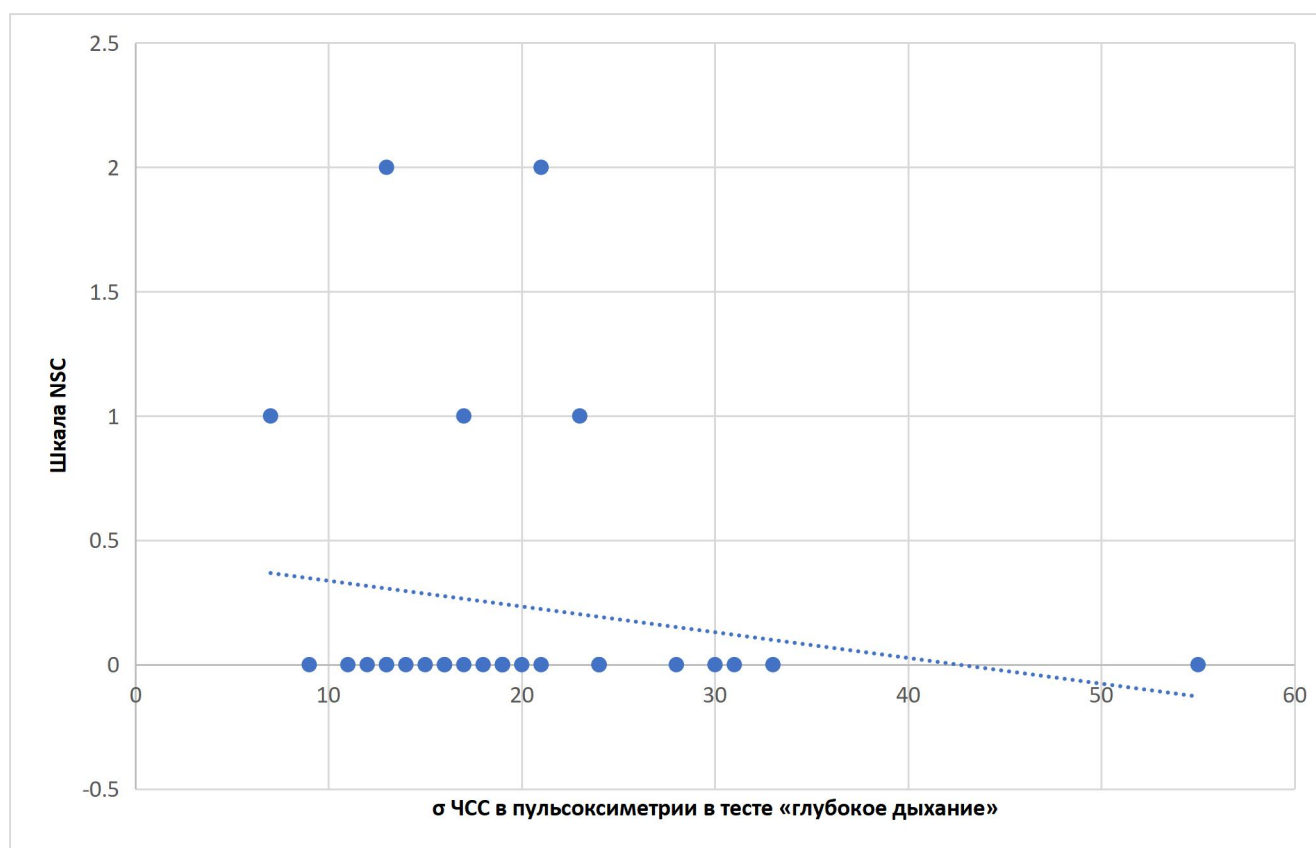


Рисунок 17 - Сопоставление результатов парасимпатических автономных нарушений и субъективных проявлений по опроснику NSC у исследуемых из 3-ей группы

Кроме того, по результатам исследования нами выделен клинический симптом по опроснику NSC, наиболее релевантный для теста «глубокое дыхание» и диагноза КАН. Клиническое проявление по опроснику NSC «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 $p < 0,001$. Результаты сопоставления парасимпатической недостаточности и автономных проявлений по опроснику NSC представлены в Таблице 8.

Таблица 8 - Корреляционная зависимость между степенью автономной невропатии и клиническими проявлениями по опроснику NSC при СД 2 типа и МетС

Группа исследования	Основные симптомы и изменения по опроснику NSC	r	p
СД 2 типа	Сухость во рту	0,712	0,001
	Сухость глаз	0,403	0,0275
	Предобморочное/ обморочное состояние	0,482	0,07
	Повторяющаяся тошнота с рвотой	abs	
	Потеря контроля над прямой кишкой	abs	
	Нарушение контроля над мочевым пузырем	0,380	0,038
	Персистирующая диарея	0,287	0,124
	Нарушения эрекции	0,556	<0,05
	Нарушения эякуляции	0,391	>0,05
МетС	Сухость во рту	0,644	0,001
	Сухость глаз	0,406	0,026
	Предобморочное/обморочное состояние	-0,110	0,56
	Повторяющаяся тошнота с рвотой	abs	
	Потеря контроля над прямой кишкой	abs	
	Нарушение контроля над мочевым пузырем	0,066	0,729
	Персистирующая диарея	-0,144	0,448
	Нарушения эрекции	0,617	>0,05
	Нарушения эякуляции	0,533	>0,05

3.1.5 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. Результаты сопоставления представлены на Рисунках 18, 19, 20.

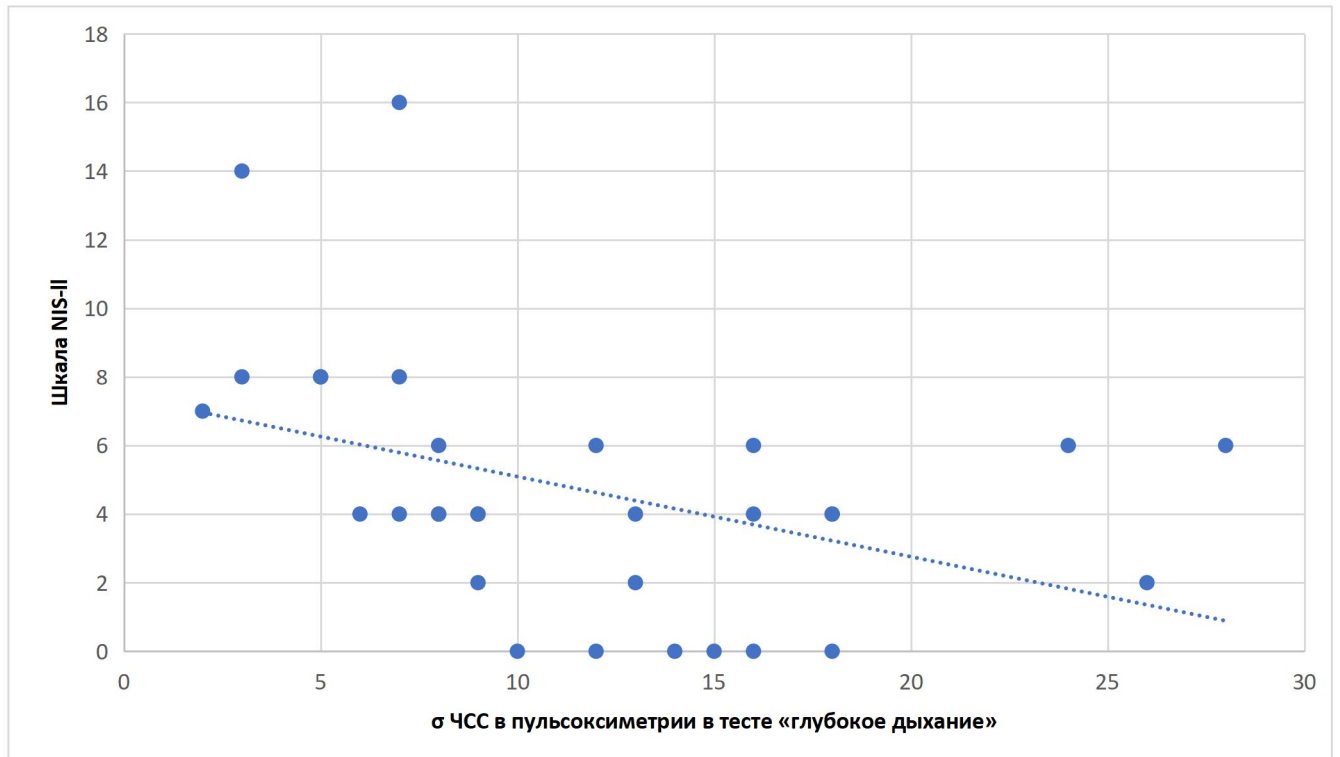


Рисунок 18 - График зависимости автономных и соматических неврологических нарушений по шкале NIS-II в 1-ой группе

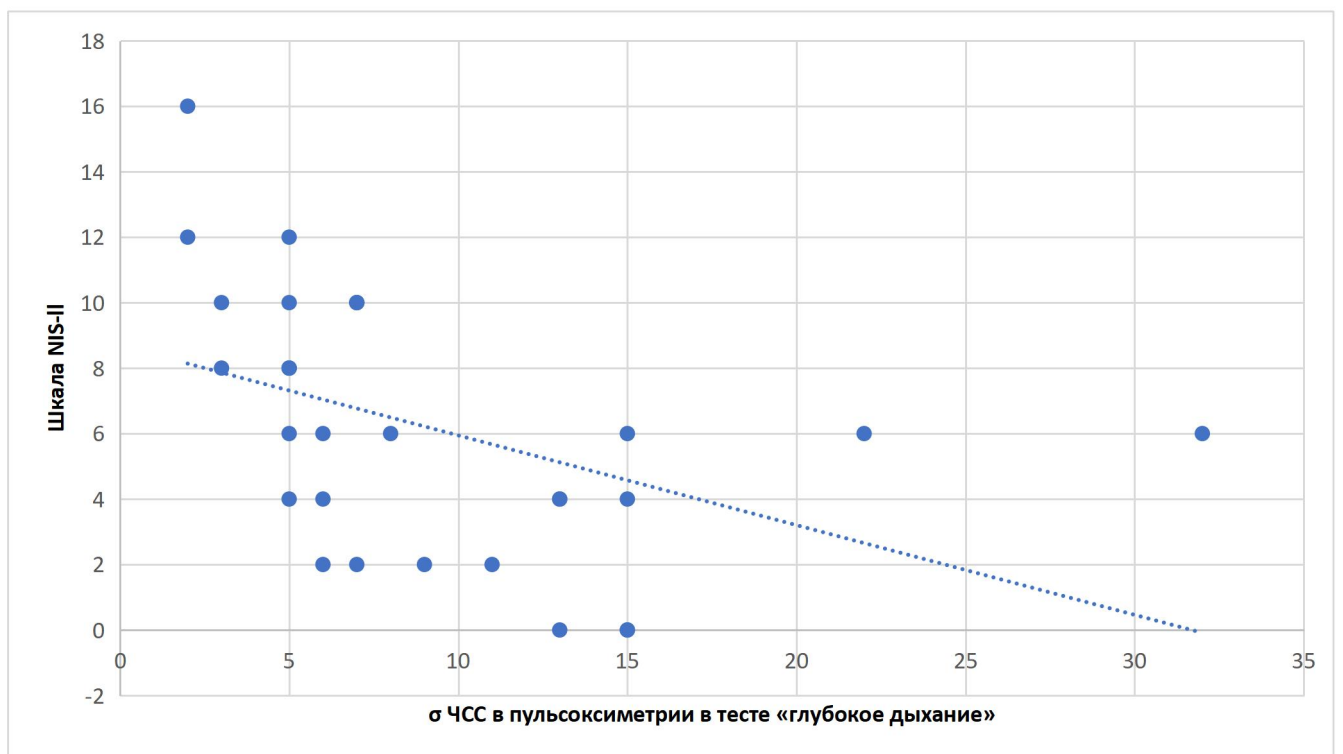


Рисунок 19 - График зависимости автономных и соматических неврологических нарушений по шкале NIS-II во 2-ой группе

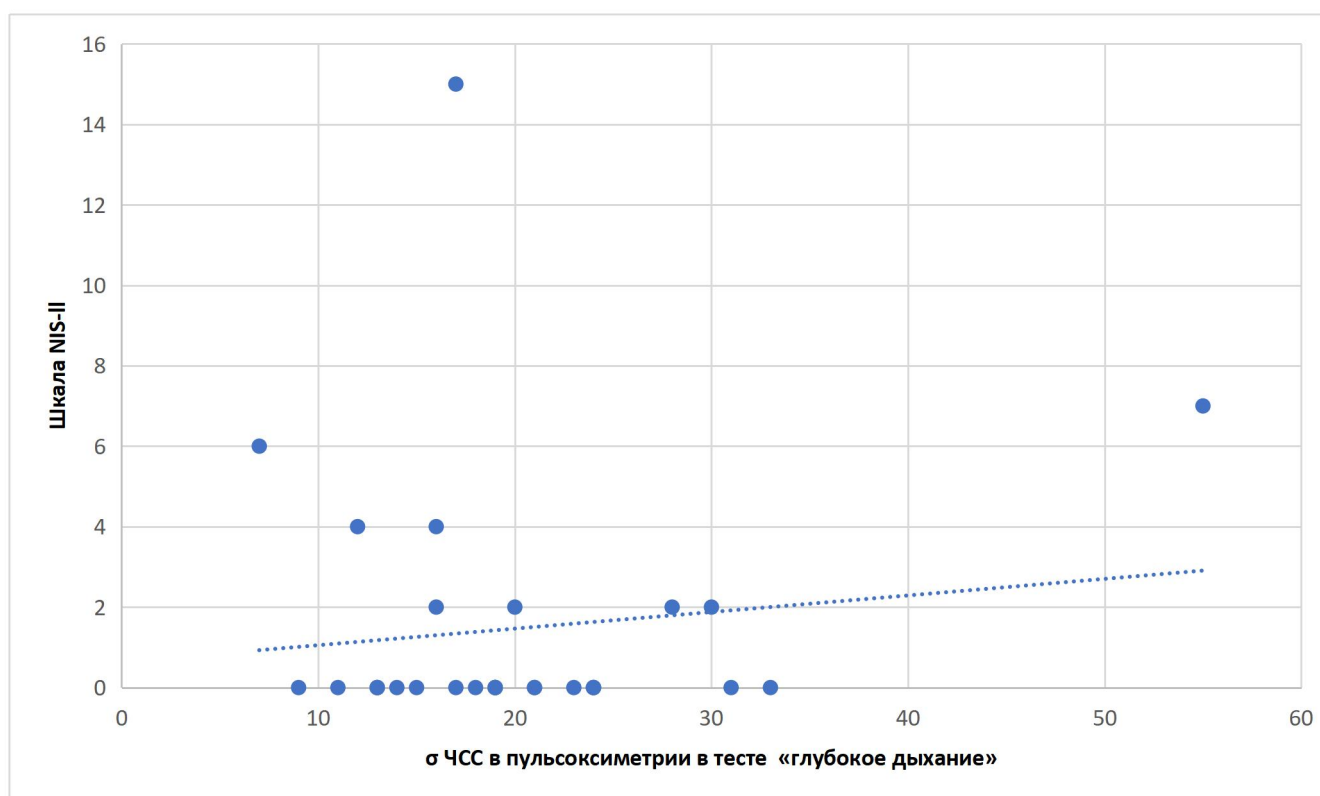


Рисунок 20 - График зависимости автономных и соматических неврологических нарушений по шкале NIS-II в 3-ей группе

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

3.1.6 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 невропатических расстройств по шкале NIS-II, также коррелировала у пациентов с МетС ($r=0,589$) при $p<0,05$. Результаты сопоставления представлены на Рисунках 21, 22.

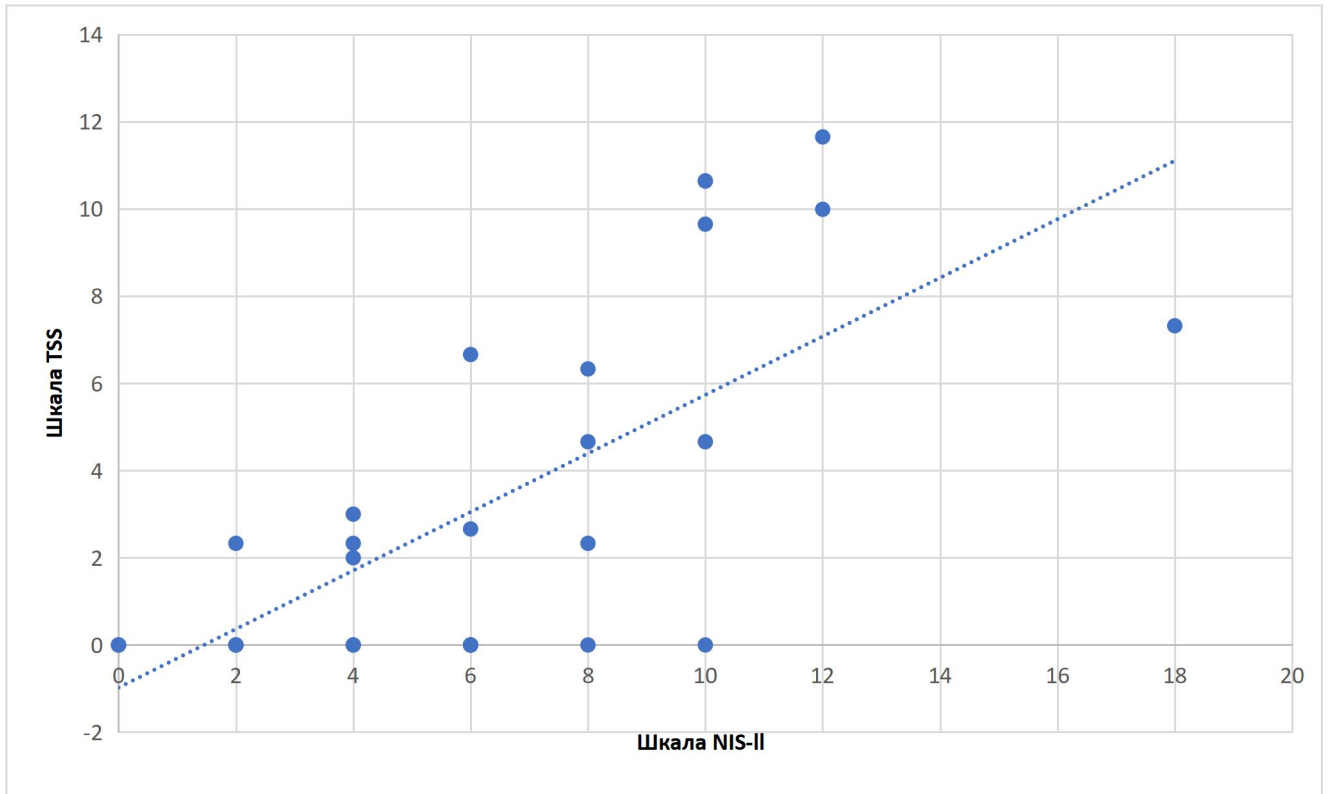


Рисунок 21 - График зависимости неврологического дефицита в ногах по шкале NIS-II и выраженности болевого синдрома по шкале TSS в 1 группе

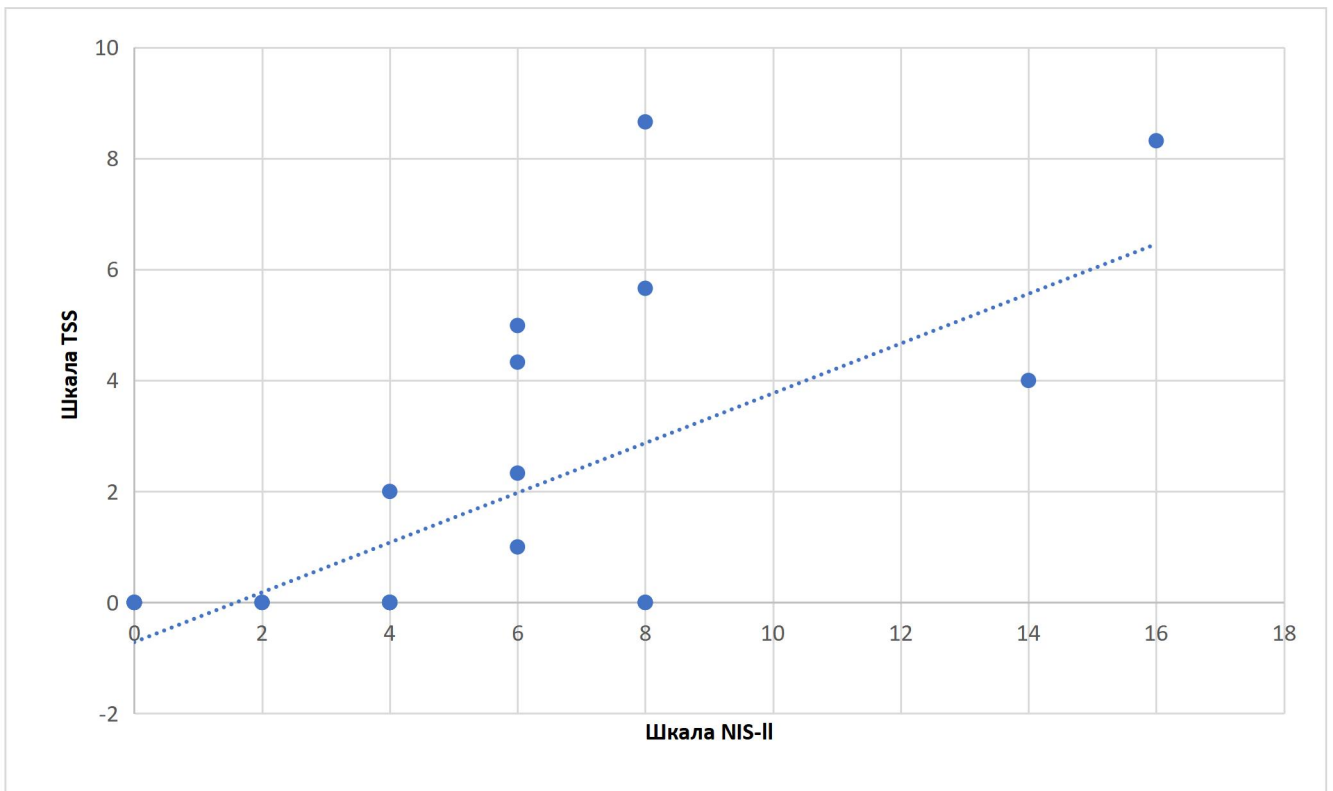


Рисунок 22 - График зависимости неврологического дефицита в ногах по шкале NIS-II и выраженности болевого синдрома по шкале TSS во 2-ой группе

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 МетС ($r=0,471$), $p<0,05$. Результаты сопоставления представлены на Рисунках 23, 24.

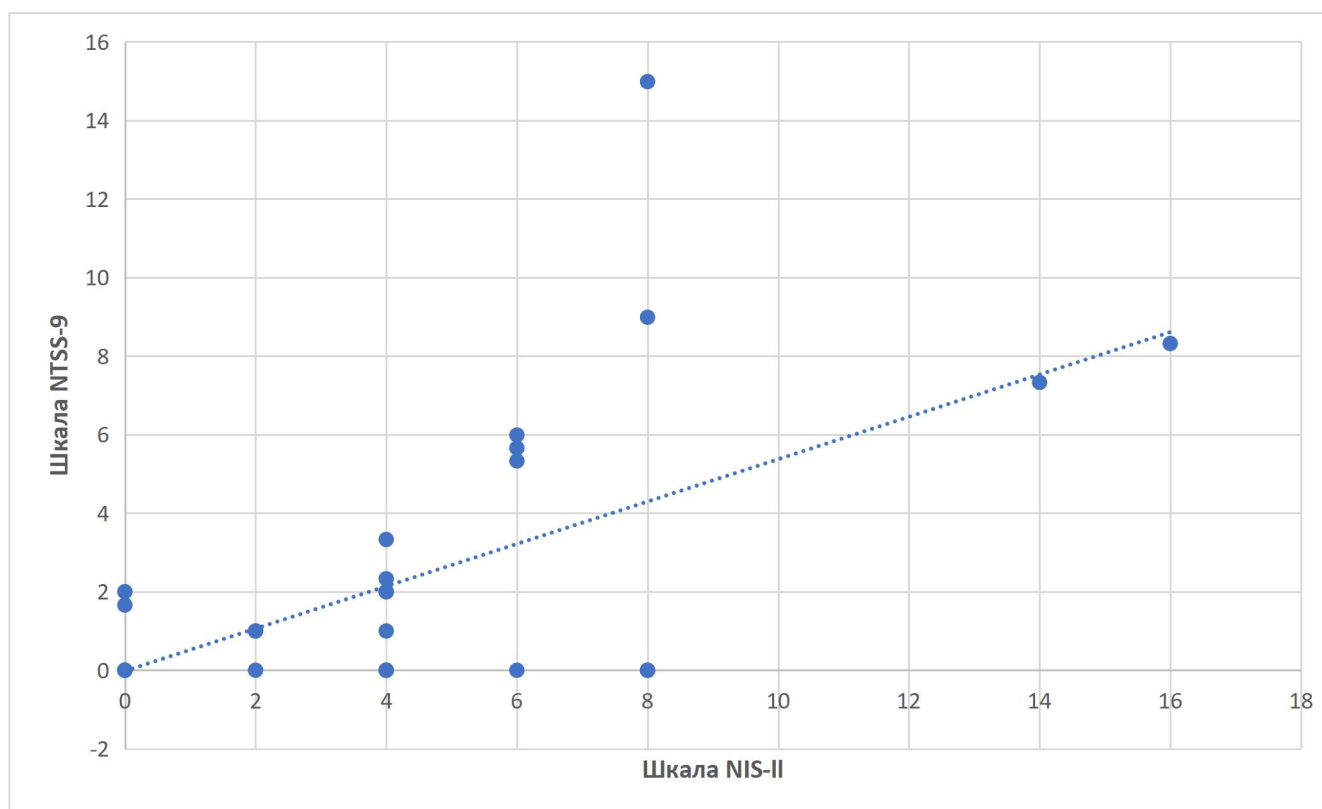


Рисунок 23 - График зависимости невропатического болевого синдрома по шкале NTSS-9 и выраженности дефицитарных невропатических расстройств по шкале NIS-II в 1-ой группе

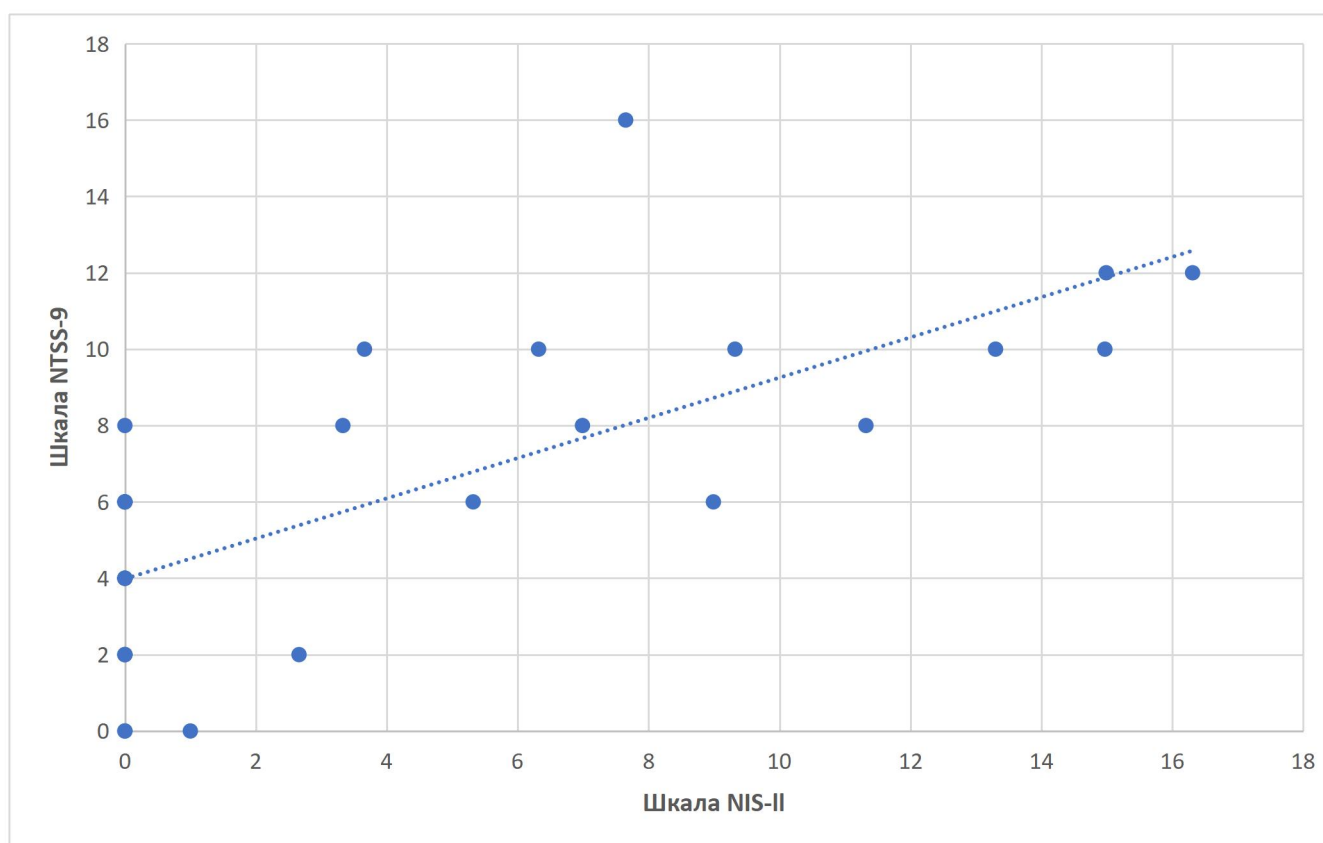


Рисунок 24 - График зависимости невропатического болевого синдрома по шкале NTSS-9 и выраженности дефицитарных невропатических расстройств по шкале NIS-II во 2-ой группе

Кроме того, 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, $p<0,05$. Результаты сопоставления показателей парасимпатической недостаточности и невропатического болевого синдрома в ногах за последние 24 часа по шкале NTSS-9 представлены в Таблице 9.

Таблица 9 - Корреляционная зависимость степени автономной невропатии и выраженности невропатического болевого синдрома в ногах по шкале NTSS-9

Группа исследования	Основные симптомы и изменения по опроснику NTSS-9	r	p
СД 2 типа	Стреляющие боли	0,487	p>0,05
	Жжение	0,735	p<0,05
	Ноющие боли	0,632	p<0,05
	Аллодиния	0,579	p<0,05
	Статическая гипералгезия	0,625	p<0,05
	Покалывание	0,584	p<0,05
	Онемение	0,540	p<0,05
	Зябкость	0,421	p>0,05
	Крампи	0,236	p>0,05
МетС	Стреляющие боли	0,615	p<0,05
	Жжение	0,475	p<0,05
	Ноющие боли	0,613	p<0,05
	Аллодиния	0,615	p<0,05
	Статическая гипералгезия	0,615	p<0,05
	Покалывание	0,444	p<0,05
	Онемение	0,425	p<0,05
	Зябкость	0,306	p>0,05
	Крампи	0,107	p>0,05

Таким образом, по результатам проведенной 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 МетС.

3.2 Диагностика симпатической нервной системы

3.2.1 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 клинических проявлений симпатической и парасимпатической активности в 3-х исследуемых группах представлены на Рисунках 25, 26, 27.

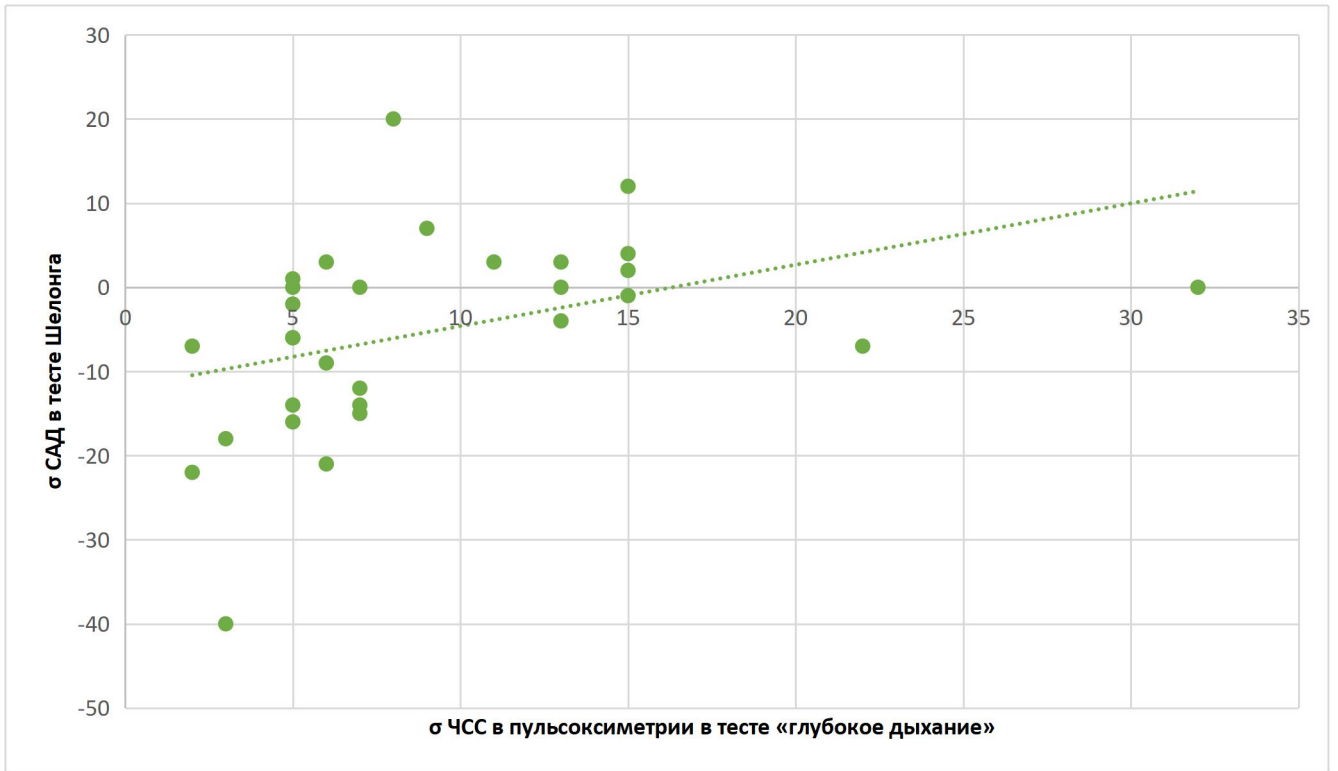


Рисунок 25 - Сопоставление результатов теста Шелонга и теста «глубокое дыхание» у пациентов из 1-ой группы

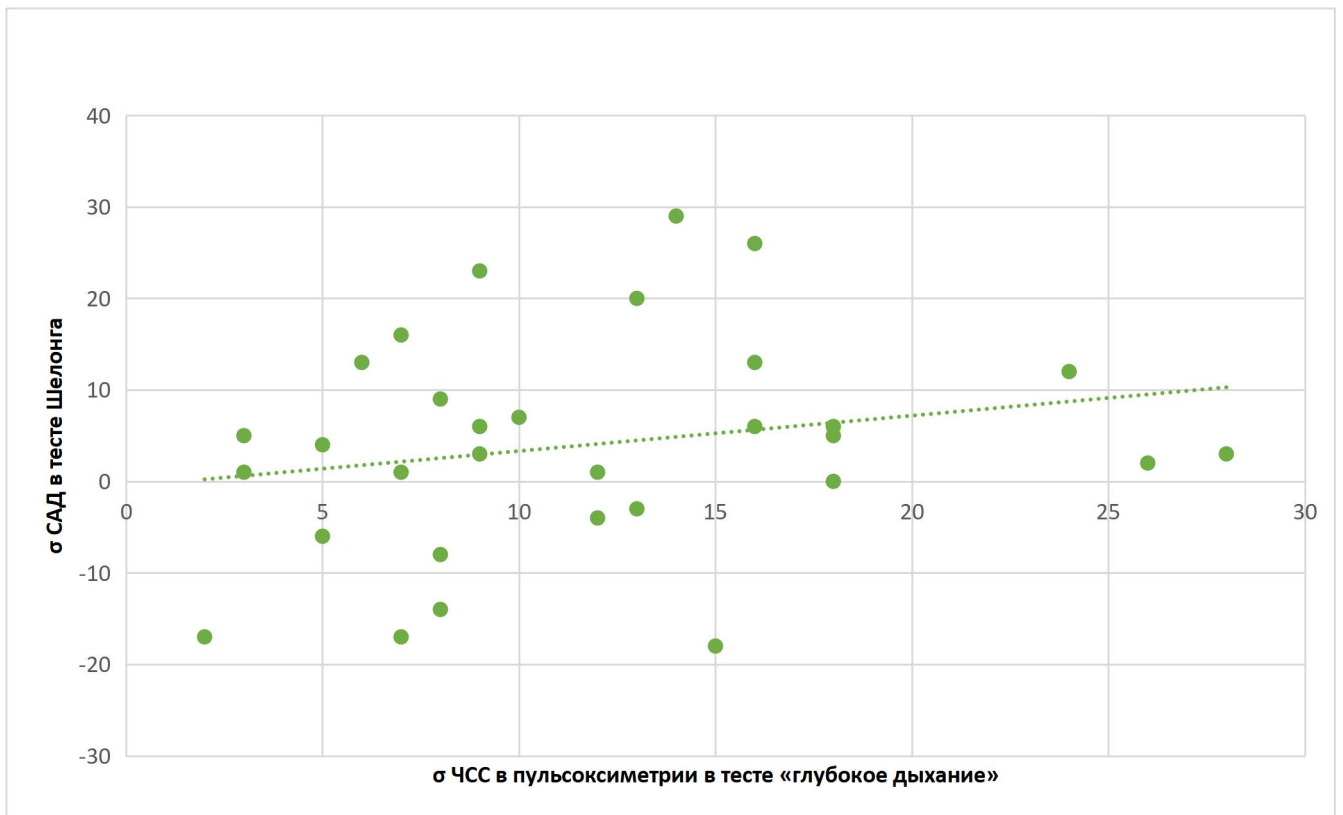


Рисунок 26 - Сопоставление результатов теста Шелонга и теста «глубокое дыхание» у пациентов из 2-ой группы

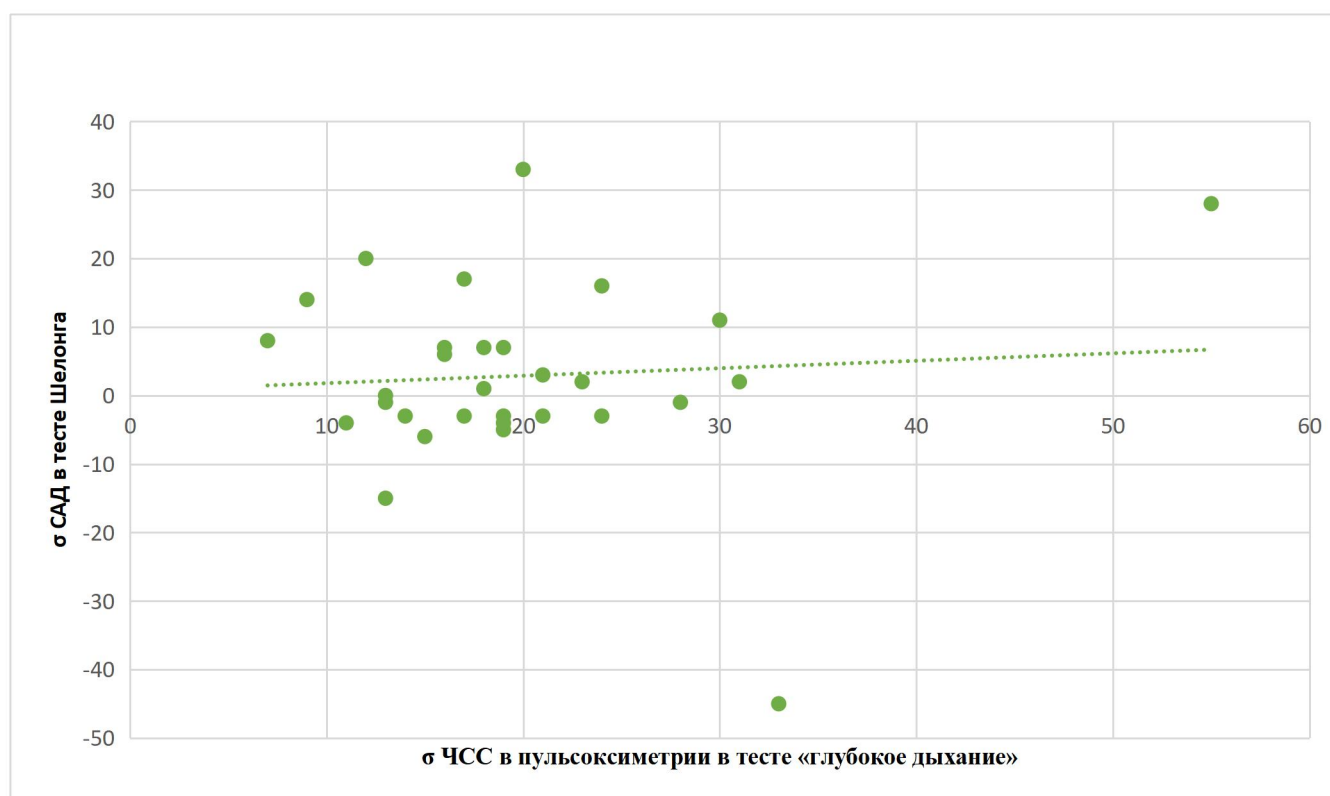


Рисунок 27 - Сопоставление результатов теста Шелонга и теста «глубокое дыхание» у исследуемых из 3-ей группы

Полученные результаты, очевидно, связаны с меньшей частотой проявления симпатических нарушений при МетС и в здоровой популяции. Чаше симпатическая недостаточность наблюдалась у пациентов с выраженной парасимпатической недостаточностью при СД 2 типа. Следовательно, можно сказать заключение, 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 показателей симпатической недостаточности в тесте с использованием изометрической нагрузки и парасимпатической недостаточности в дыхательном тесте представлены на Рисунках 28, 29, 30.

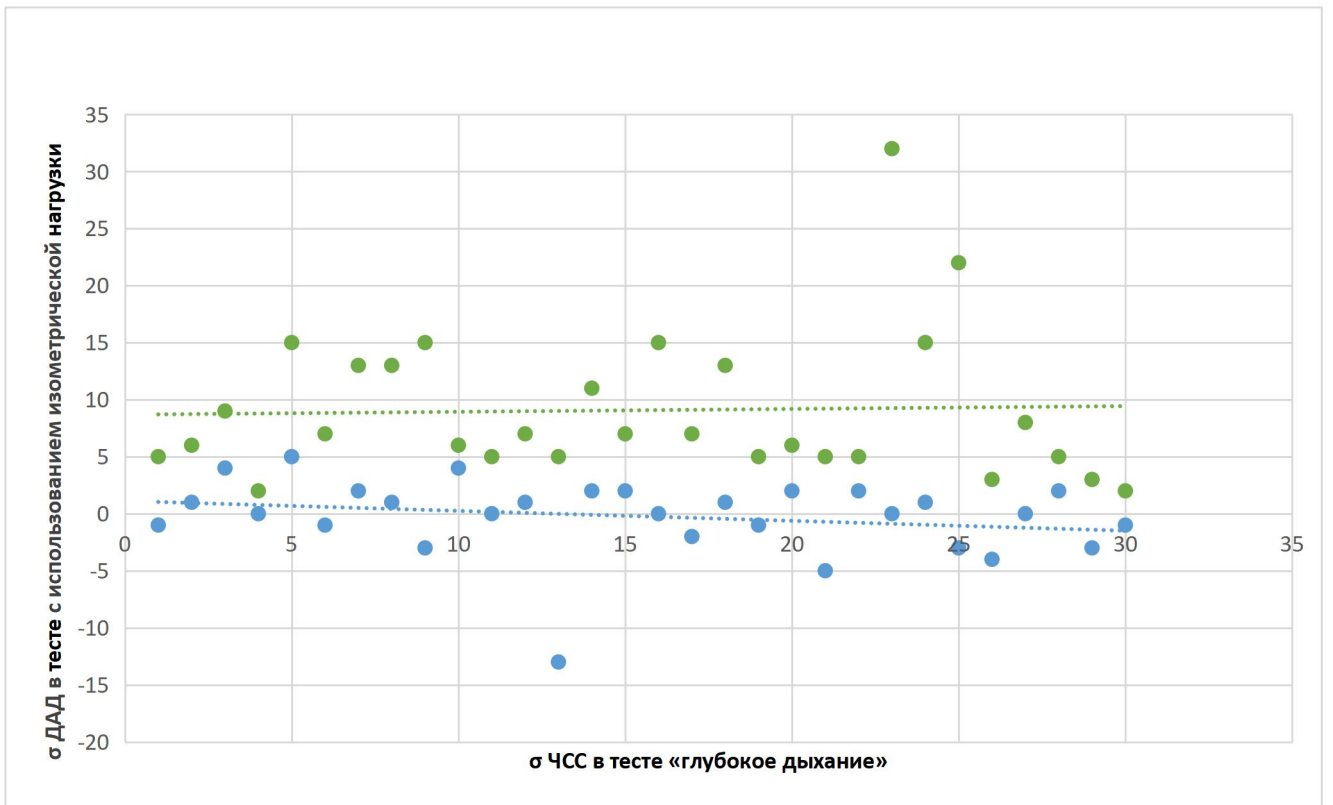


Рисунок 28 - Сопоставление результатов теста с использованием изометрической нагрузки и теста «глубокое дыхание» в 1-ой группе пациентов

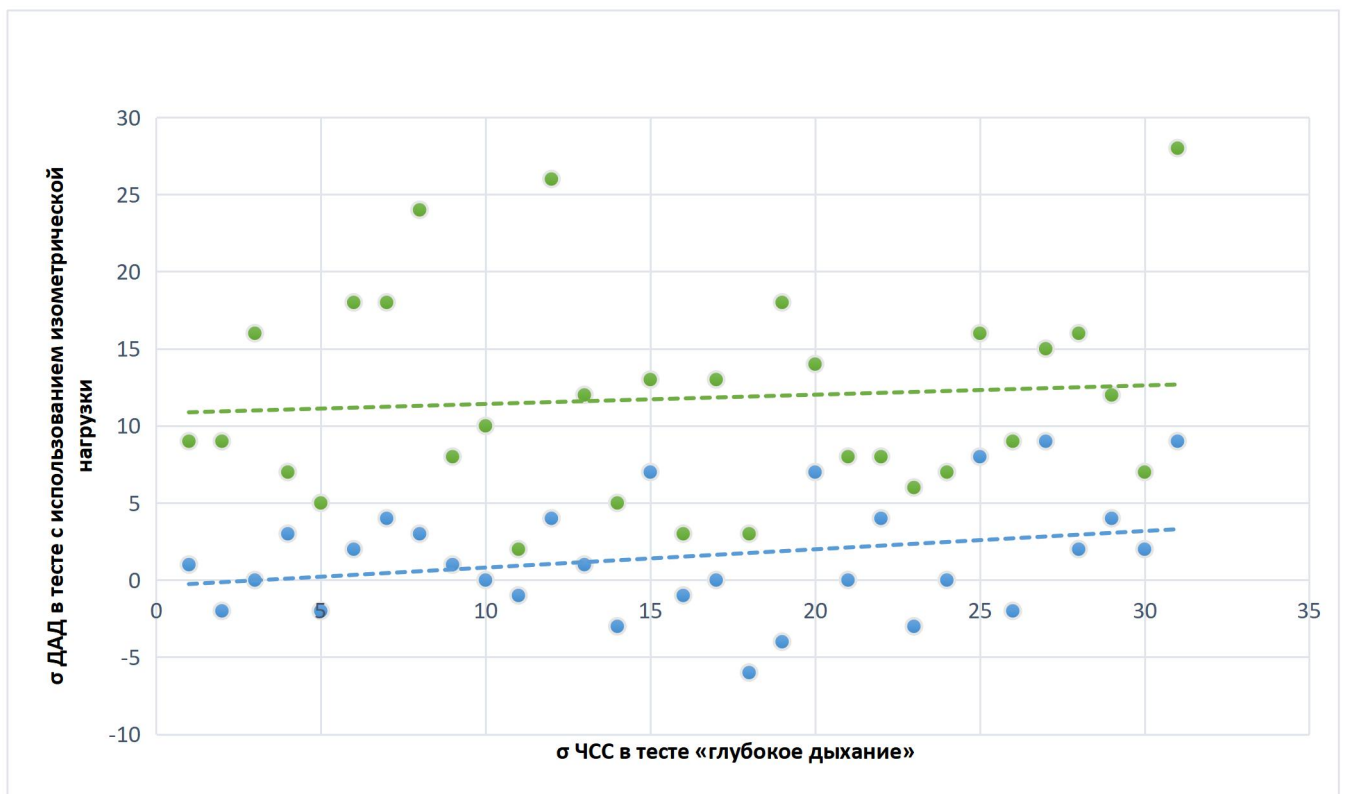


Рисунок 29 - Сопоставление результатов теста с использованием изометрической нагрузки и теста «глубокое дыхание» во 2-ой группе пациентов

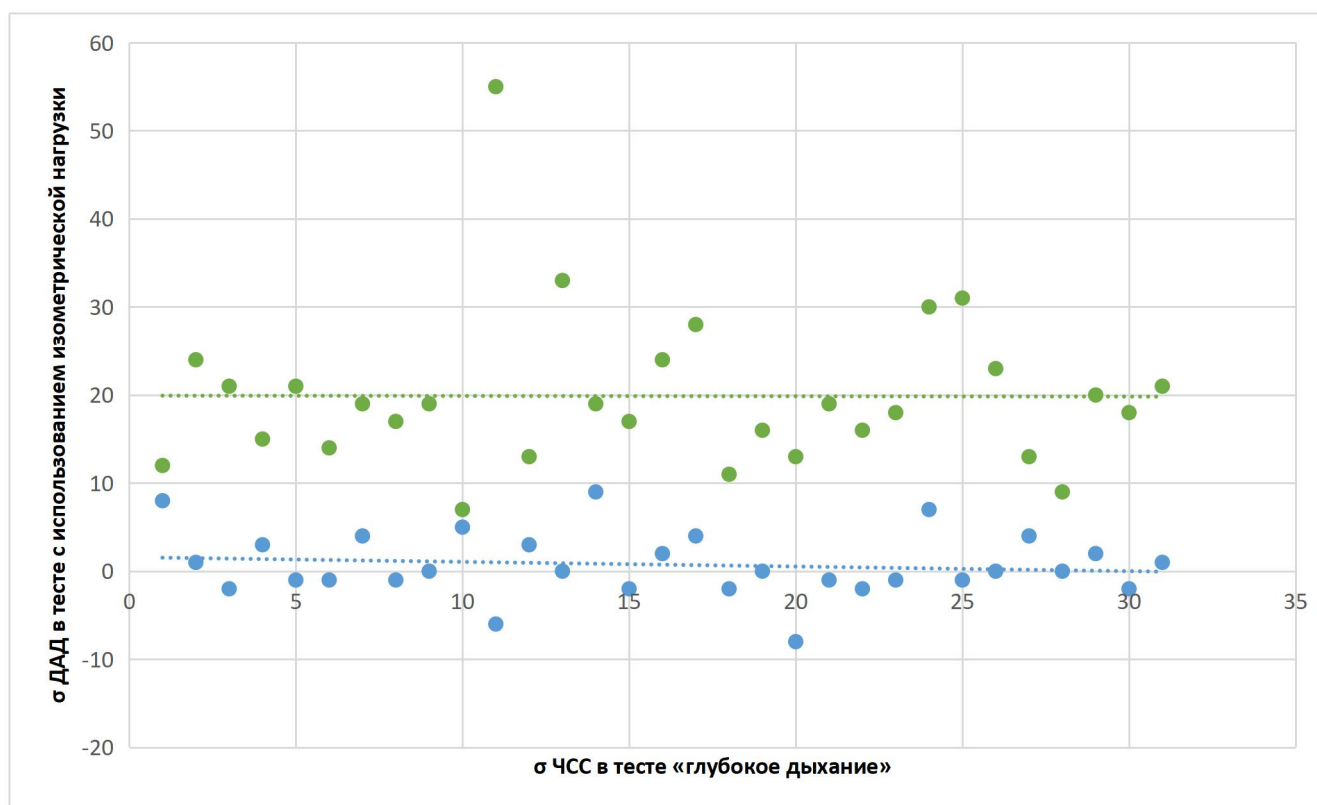


Рисунок 30 - Сопоставление результатов теста с использованием изометрической нагрузки и теста «глубокое дыхание» в 3-ей группе пациентов

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 сравнения.

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 тяжелыми проявлениями ДАН. Результаты сопоставления представлены на Рисунке 31.

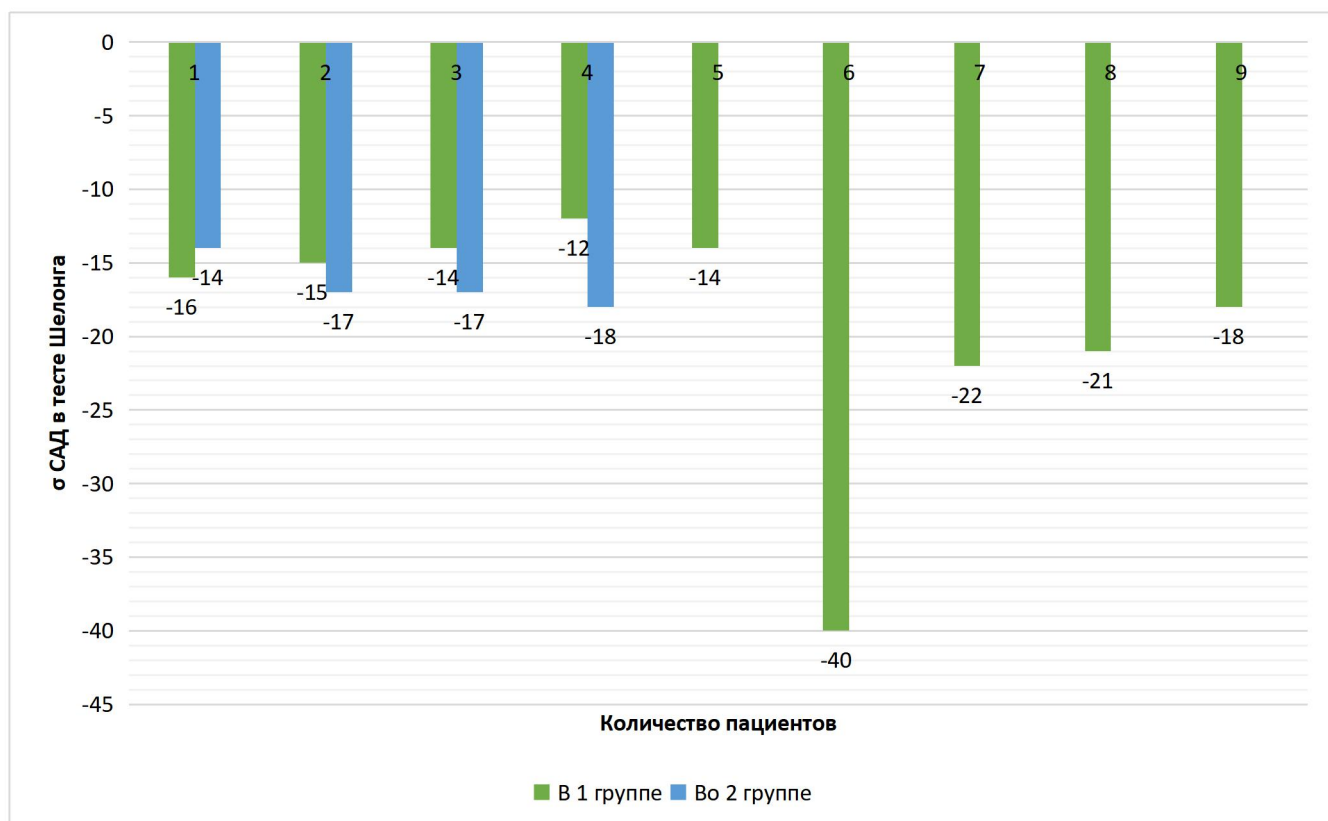


Рисунок 31 - График сопоставления симпатических нарушений в ортопробе в 1-ой и 2-ой группах пациентов на разных уровнях поражения ВНС

Причём у 30 % пациентов из 1 группы снижение уровня САД в ортопробе отмечалось на 0 минуте; у 13,3 % пациентов – на 2 минуте; 3,33 % пациентов – на 4 минуте; 6,67 % пациентов – на 6 минуте; у 3,33 % пациентов – на 8, 10 минутах. Наличие вегетативной симптоматики в виде возникновения предобморочного состояния, кратковременной постуральной неустойчивости, потемнения в глазах, ощущения «мушек» перед глазами наблюдалось у 13,3 % пациентов.

А во 2 группе исследуемых только у 13,3 % пациентов с симпатическими нарушениями отмечалось снижение уровня САД в ортопробе на 0 минуте; у 3,3 %

на 2, 4 минутах. Вегетативное сопровождение в виде возникновения предобморочного состояния, кратковременной постуральной неустойчивости, потемнения в глазах, возникновения «мушек» перед глазами наблюдалось у всех 13,3 % пациентов.

3.2.2 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, $p>0,05$. Результаты сопоставления результатов представлены на Рисунках 32, 33, 34, в Таблице 10.

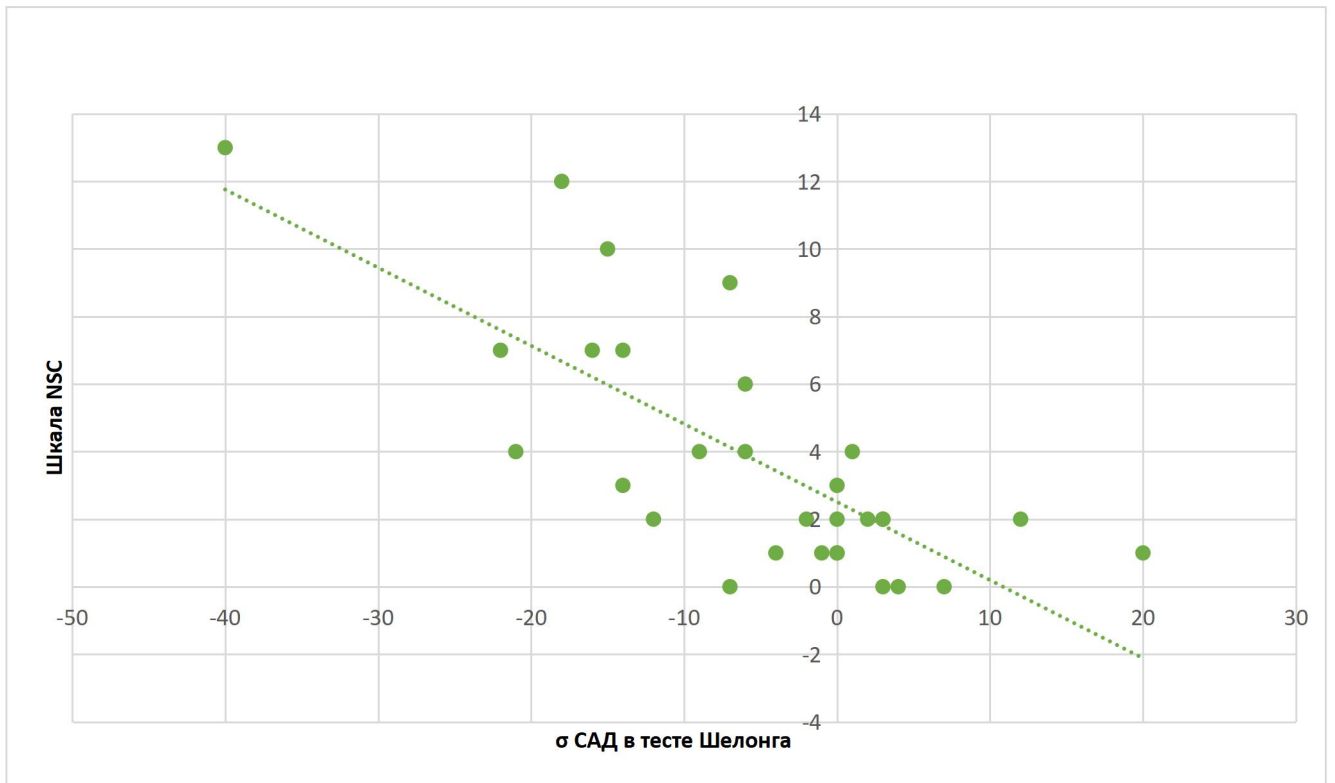


Рисунок 32 - Сопоставление показателей цифр САД и субъективных автономных проявлений по опроснику NSC в 1-ой группе пациентов

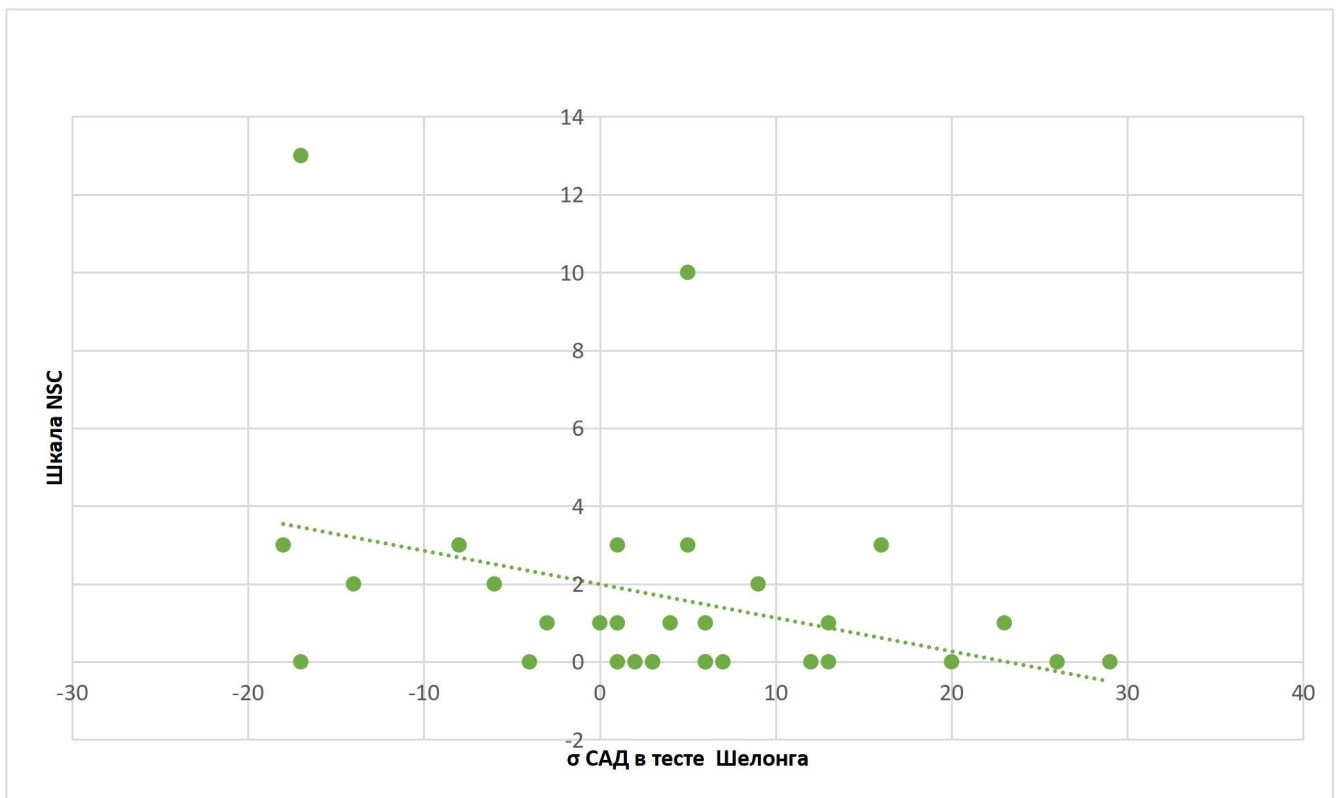


Рисунок 33 - Сопоставление показателей цифр САД и субъективных автономных проявлений по опроснику NSC во 2-ой группе пациентов

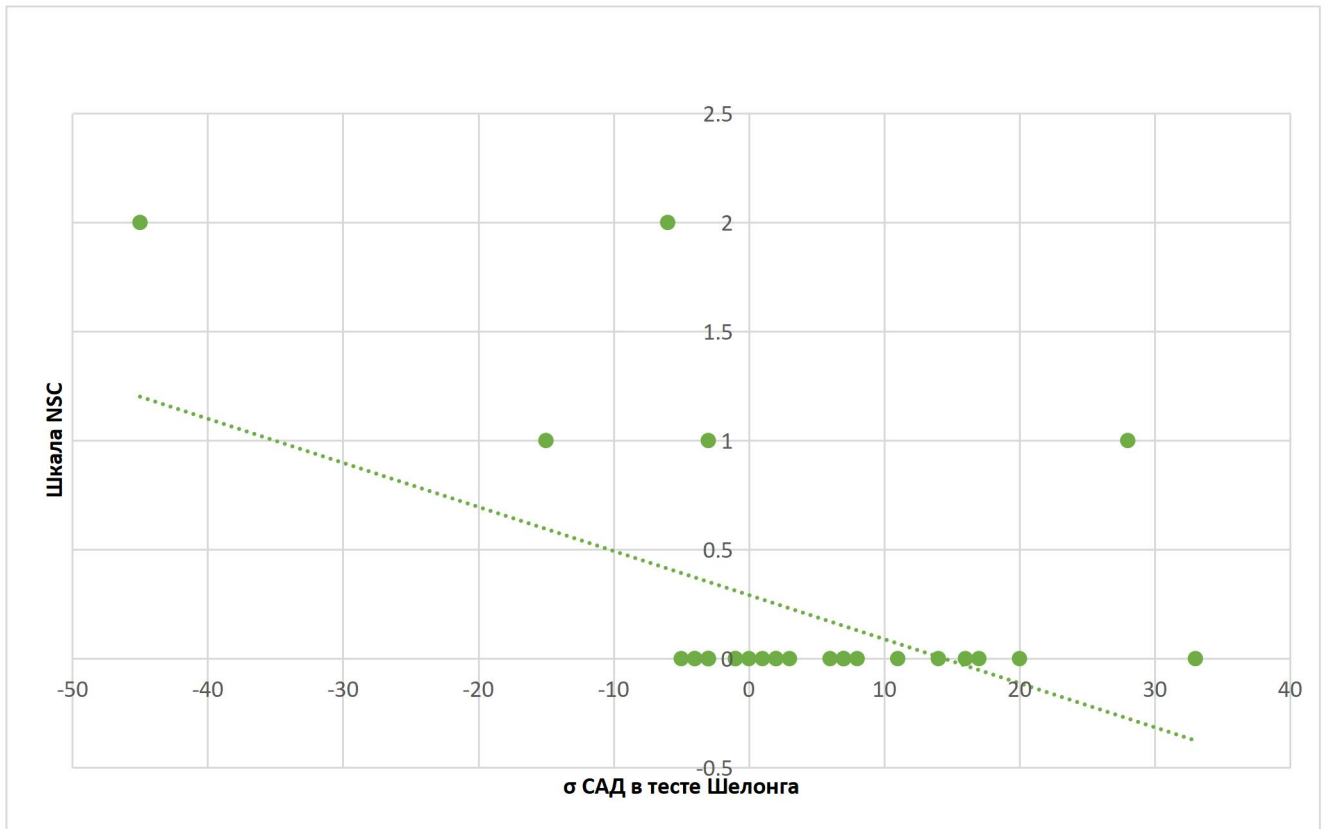


Рисунок 34 - Сопоставление показателей цифр САД и субъективных ощущений по опроснику NSC в 3-ей группе пациентов

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.

Таблица 10 - Корреляционная зависимость между ортостатическим тестом (тест Шелонга) и клиническими автономными проявлениями по опроснику NSC

Группа исследования	Основные симптомы и изменения по опроснику NSC	r	p
СД 2 типа	Сухость во рту	-0,460	>0,05
	Сухость глаз	-0,142	>0,05
	Предобморочное/ обморочное состояние	-0,704	<0,000015
	Повторяющаяся тошнота с рвотой	abs	
	Потеря контроля над прямой кишкой	abs	
	Нарушение контроля над мочевым пузырем	-0,221	>0,05
	Персистирующая диарея	-0,345	>0,05
	Нарушения эрекции	-0,393	>0,05
	Нарушения эякуляции	0,514	>0,05
МетС	Сухость во рту	0,066	>0,05
	Сухость глаз	-0,093	>0,05
	Предобморочное/ обморочное состояние	-0,741	<0,000003
	Повторяющаяся тошнота с рвотой	abs	
	Потеря контроля над прямой кишкой	abs	
	Наруш контроля над мочевым пузырем	0,220	>0,05
	Персистирующая диарея	-0 504	>0,05
	Нарушения эрекции	-0,172	>0,05
	Нарушения эякуляции	-0,471	>0,05
Группа контроля	Сухость во рту	0,128	>0,05
	Сухость глаз	0,128	>0,05
	Предобморочное/ обморочное состояние	0,064	>0,05
	Повторяющаяся тошнота с рвотой	abs	
	Потеря контроля над прямой кишкой	abs	
	Нарушение контроля над мочевым пузырем	abs	
	Персистирующая диарея	abs	
	Нарушения эрекции	abs	
	Нарушения эякуляции	abs	

3.2.3 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 MetS ($r=-0,058$) при $p>0,05$. Результаты сопоставления показателей представлены на Рисунках 35, 36.

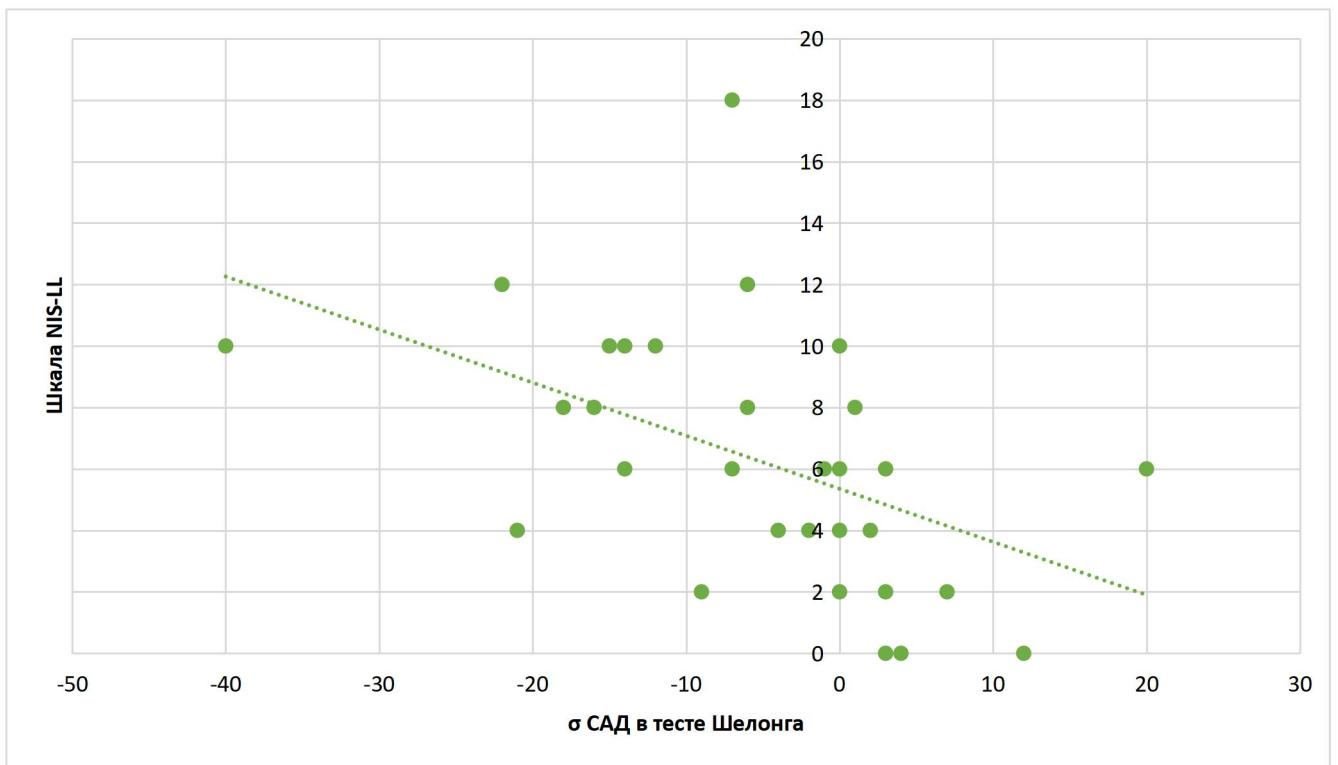


Рисунок 35 - График сопоставления результатов теста Шелонга и неврологического дефицита в ногах по шкале NIS-II у пациентов с СД 2 типа

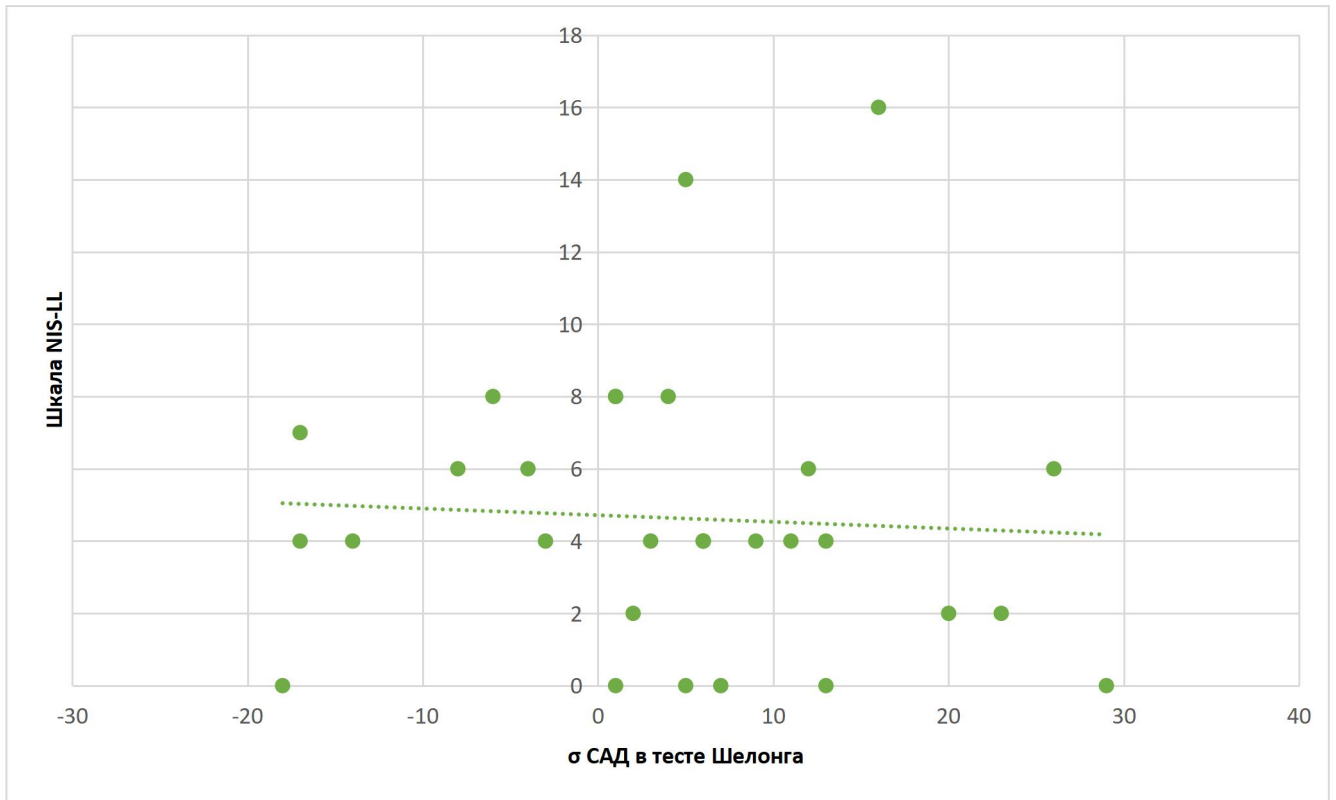


Рисунок 36 - График сопоставления результатов теста Шелонга и неврологического дефицита в ногах по шкале NIS-II у пациентов с MetC

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 ($r=-0,256$), $p>0,05$. Результаты сопоставления данных показателей представлены на Рисунках 37, 38.

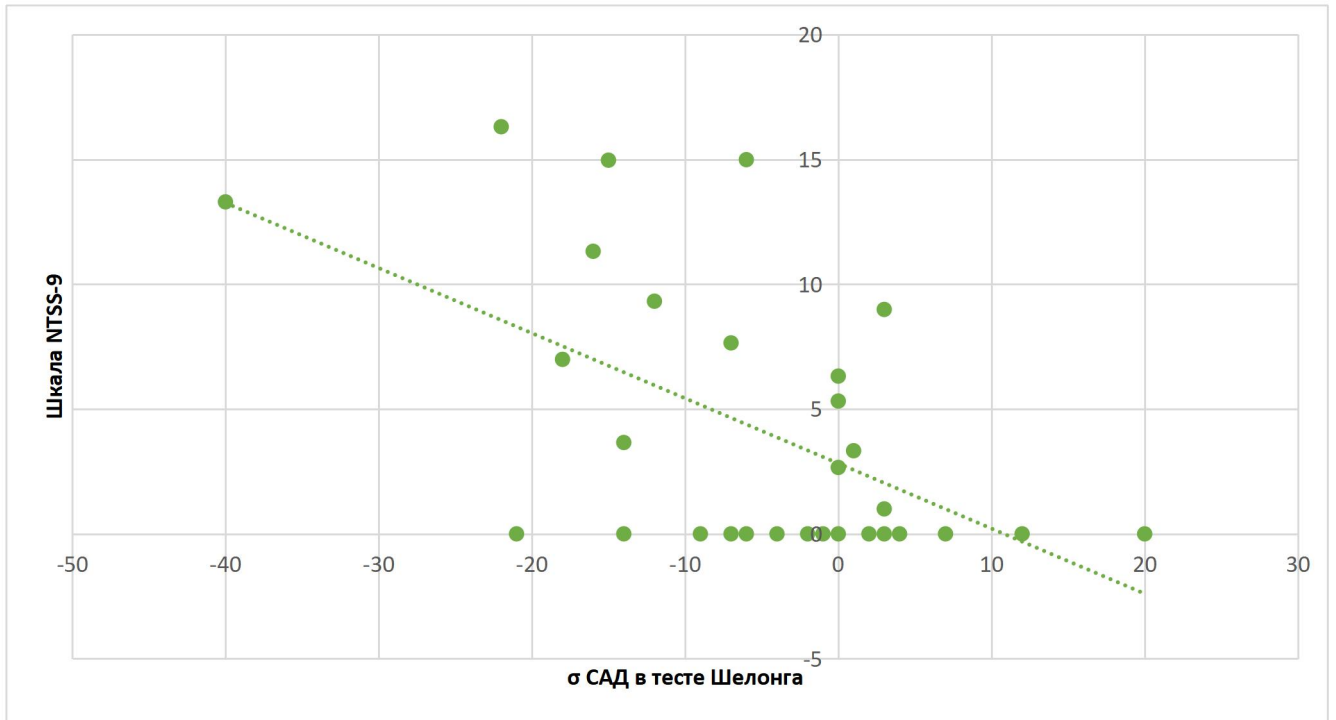


Рисунок 37 - График сопоставления результатов теста Шелонга и невропатического болевого синдрома в ногах за последние 24 часа по шкале NTSS-9 при СД 2 типа

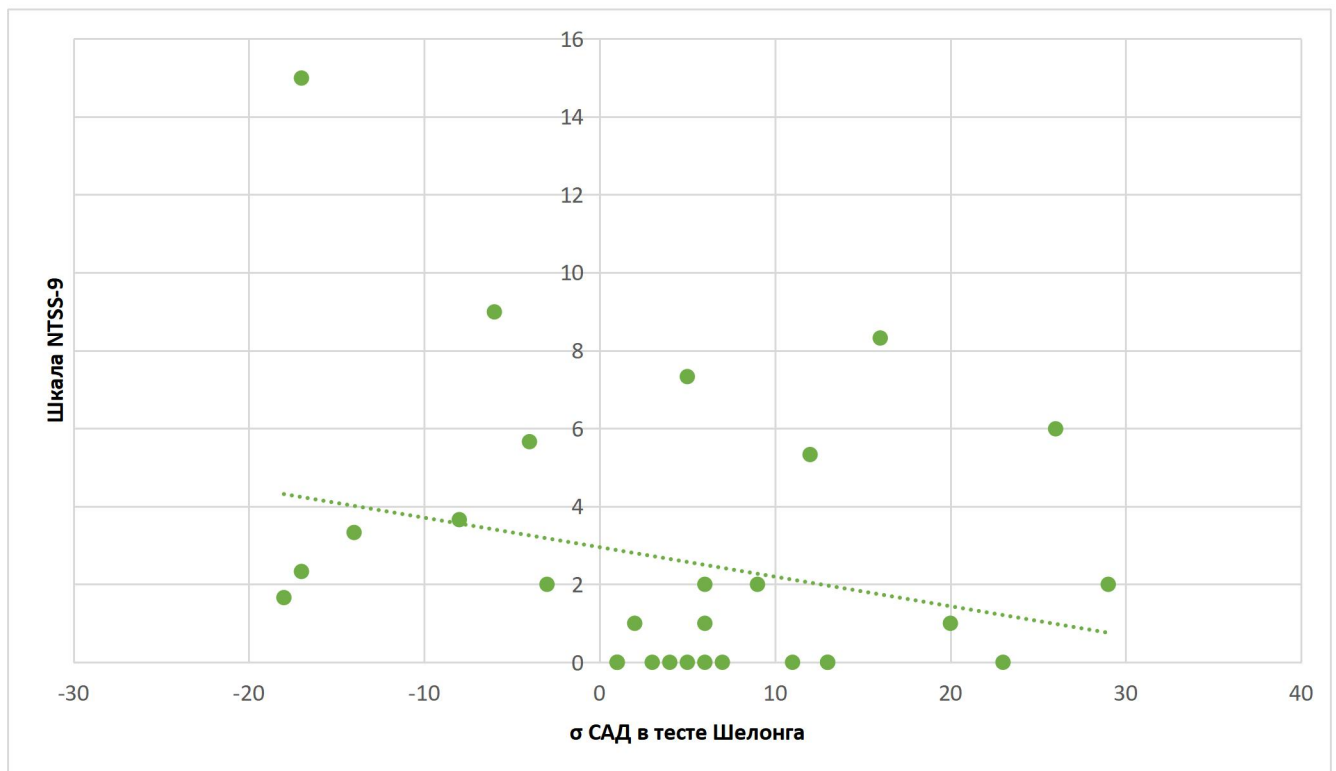


Рисунок 38 - График сопоставления результатов теста Шелонга и невропатического болевого синдрома в ногах за последние 24 часа по шкале NTSS-9 при МетС

А 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 ($r=-0,057$) $p>0,05$. Результаты сопоставления данных показателей представлены на Рисунках 39, 40.

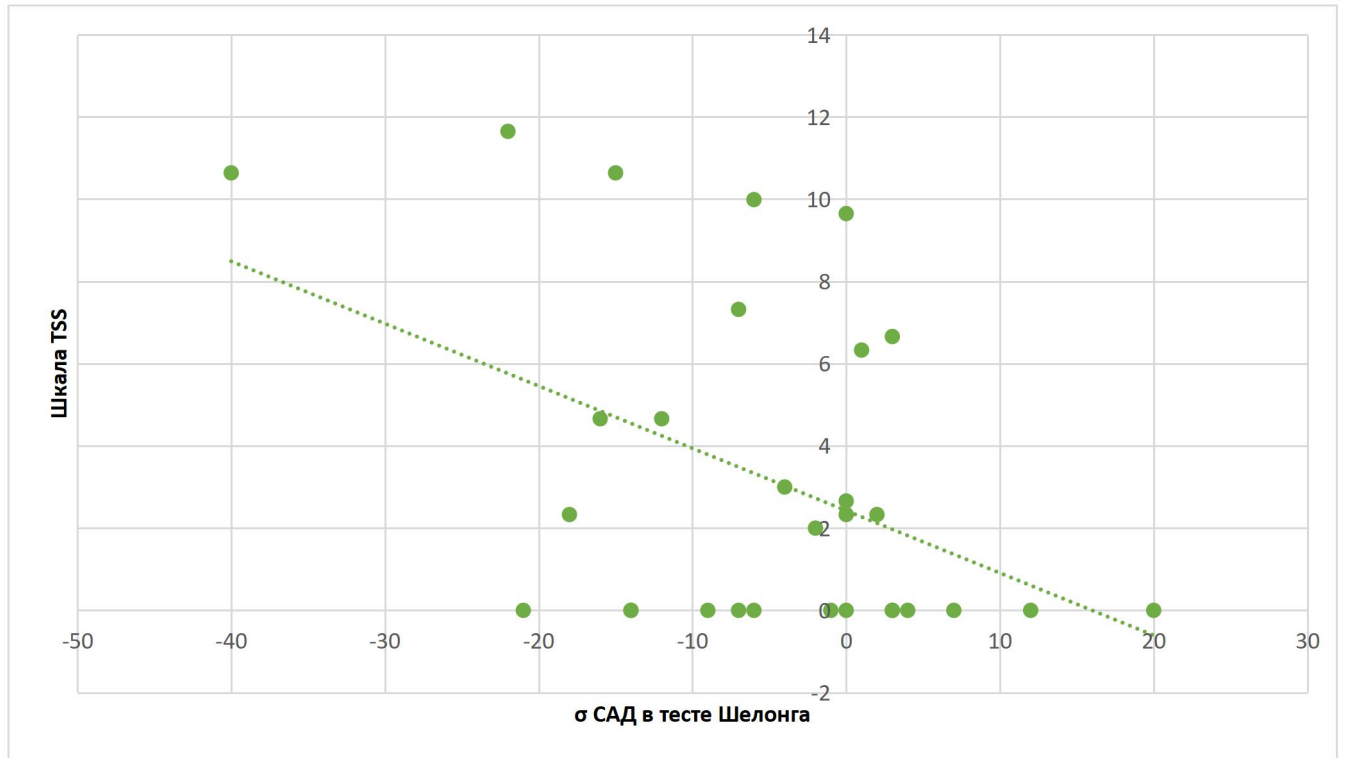


Рисунок 39 - График сопоставления результатов теста Шелонга и невропатического болевого синдрома в ногах по шкале TSS при СД 2 типа

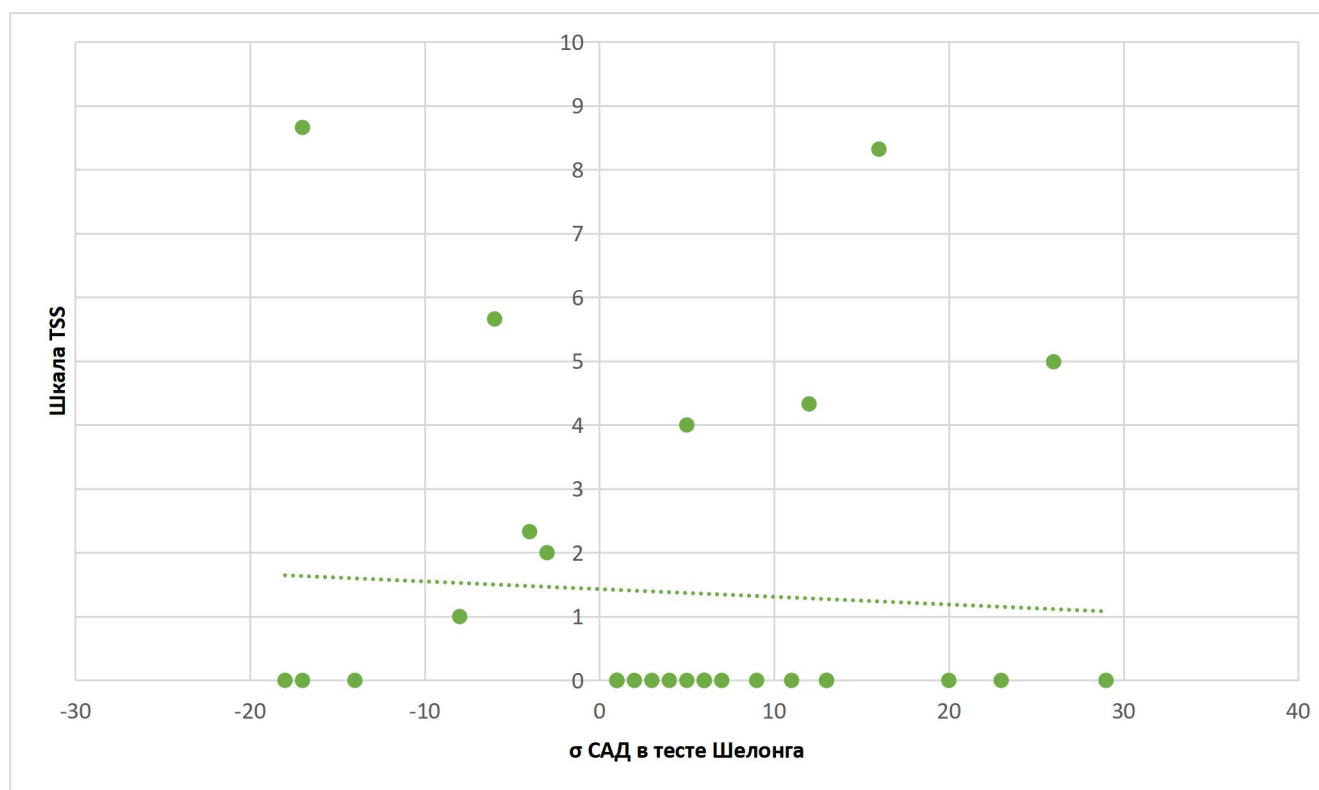


Рисунок 40 - График сопоставления результатов теста Шелонга и невропатического болевого синдрома в ногах по шкале TSS при МетС

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.

3.3 Клинические наблюдения

Клиническое наблюдение 1

Пациент, 69 лет, обратился с жалобами на постоянное ощущение жжения в стопах с 2-х сторон, усиливающееся по ночам до 6-7 баллов по шкале ВАШ, сопровождающееся постоянным ощущением онемения, периодически возникающими покалываниями, зябкостью, преимущественно, в вечернее время. Из анамнеза известно, что ощущение жжения в стопах беспокоит около 7 лет, позже присоединились периодически возникающие болезненные ощущения покалывания и зябкости, нарастающие в ночное время. С течением времени выраженность болевого синдрома приобрела постоянный характер, а последние 2 года присоединилось ощущение онемения в стопах, которое также приобрело постоянный характер. Приём комбинированных анальгетиков, массаж стоп облегчения не приносили. В связи с сохраняющимся болевым синдромом и неэффективностью амбулаторной терапии поступил в КНБ.

Из соматического статуса известно, что пациент повышенного питания, ИМТ=31 кг/м², АГ 3 степени, 2 стадия, риск ССО 4, антигипертензивную терапию получает. Кроме того, у пациента инсулиннезависимый СД 2 типа на протяжении 30 лет, уровень гликемии натощак которого поддерживает от 8 до 12 ммоль/л, сахароснижающую терапию получает ежедневно. Метформин 1850 мг в сутки, Манинил 1,75 мг в сутки длительно.

При поступлении в клинику пациенту были предложены для заполнения следующие опросники и шкалы, в результате которых он в сумме набрал: оценка клинических симптомов по опроснику NSC – 9 баллов, невропатического болевого синдрома по шкале NTSS-9 – 12,31 баллов, неврологического дефицита в ногах по шкале NIS-II – 18 баллов.

В неврологическом статусе выявлены гипералгезия, снижение температурной чувствительности, снижение вибрационной чувствительности в лодыжках и в больших пальцах стоп.

По данным биохимического анализа крови уровень гликированного гемоглобина составляет 9,1 %, а липидный профиль в пределах референтных значений (пациент получает на протяжении 2-х месяцев Аторвастатин 20 мг в сутки).

Пациенту проводились кардиоваскулярные функциональные тесты с использованием пульсоксиметрической диагностики для выявления парасимпатического и симпатического автономного дефицита. В результате проведённого скрининга для выявления КАН получены следующие результаты: в дыхательном тесте – 2,6 %; в тесте Вальсальвы – 10 %; в ортостатическом тесте – на 0; 6 минутах снижение САД на 7 мм рт.ст.

Следовательно, учитывая жалобы у пациента, анамнез заболевания, отягощённость по СД 2 типа можно поставить диагноз дистальной симметричной сенсо-моторной диабетической полиневропатии. По полученным результатам при проведении кардиоваскулярных функциональных тестов можно поставить диагноз тяжёлой КАН с преимущественным вовлечением парасимпатической нервной системы при относительно сохранной симпатической.

Клиническое наблюдение 2

Пациент, 65 лет, с жалобами на частые боли в пояснице с иррадиацией в правую ногу до икры, усиливающиеся в положении сидя, головокружение и потемнение в глазах при резком вставании и ходьбе на дальние расстояния, частые неприятные ощущения умеренной интенсивности в пальцах обеих стоп в виде покалываний, чаще в вечернее время без эффекта от приёма препаратов НПВС.

Из анамнеза известно, что пациентка болями в пояснице страдает длительное время. Настоящее несистемное головокружение с кратковременным нарушением равновесия беспокоит пациентку последние 7-8 месяцев, дезадаптируя при резком вставании и длительной ходьбе. Неприятные ощущения в стопах, возникающие в любое время дня, беспокоят пациентку последние 2 года,

при этом их интенсивность и частота постепенно нарастали, в последнее время стали усиливаться в вечернее время, нарушать ночной сон.

Известно, что пациентка имеет ожирение 1 степени, ИМТ=30.10 кг/м², страдает АГ 2 степени, 2 стадия, риск ССО 3, антигипертензивную терапию получает Лозартан 25 мг утром регулярно, кроме того, получает Аторвастатин 20 мг вечер ежедневно.

При поступлении в КНБ пациентке были предложены для заполнения следующие опросники и шкалы, в результате которых в сумме набрано: оценка клинических симптомов по опроснику NSC – 2 балла, невропатический болевой синдром по шкале TSS – 2.33 баллов, неврологический дефицит в ногах по шкале NIS-II – 6 баллов.

В неврологическом статусе: мышечная сила в нижних конечностях достаточная – 5 баллов, коленные рефлексы снижены, ахилловы отсутствуют, гипералгезия больших пальцев и тыльных поверхностей обеих стоп, глубокая чувствительность сохранна.

По данным биохимического анализа крови уровень глюкозы натощак составляет 5.26 ммоль/л, уровень триглицеридов крови – 2.03 ммоль/л, холестерина – ЛПВП 1.0 ммоль/л.

Пациентке проводились функциональные тесты Эвинга с использованием пульсоксиметрической диагностики для выявления парасимпатического и симпатического автономного дефицита. В результате проведённого скрининга для выявления КАН получены следующие результаты: в дыхательном тесте – 7 %; в тесте Вальсальвы – 5 %; в ортостатическом тесте снизилось САД на 0 минуте на 17 мм рт. ст.

Таким образом, учитывая жалобы пациентки, анамнез заболевания, отягощённость по MetS можно предположить диагноз дистальной симметричной сенсо-моторной полиневропатии дисметаболического генеза. По полученным результатам при проведении кардиоваскулярных функциональных тестов можно поставить диагноз умеренной КАН с поражением парасимпатического отдела ВНС и пограничными значениями нарушения симпатической нервной системы.

ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Известно, что ДАН является одним из главных осложнений СД 2 типа и МетС на стадии пре-СД [49], при котором наблюдается широкий спектр клинических проявлений, однако самыми неблагоприятными принято считать кардиоваскулярные, приводящие к частым госпитализациям и преждевременной смерти [53; 7]. КАН – серьезное осложнение, требующее своевременной диагностики и имеющее высокую медико-социальную значимость, влекущее неблагоприятный прогноз со снижением продолжительности жизни у этой категории пациентов [117].

Во всем мире количество больных СД 2 типа и МетС неуклонно нарастает [125], в том числе и в нашей стране [11; 12], соответственно, число пациентов с ДАН пропорционально увеличивается. По результатам нашего исследования частота КАН довольно высока: у больных СД 2 типа тяжелая КАН наблюдалась у 13,3 % пациентов (3 мужчин и 1 женщина), умеренная – у 40 % пациентов (5 мужчин и 7 женщин); в группе пациентов с МетС отмечалась тяжелая КАН у 10 % пациентов (1 мужчина, 2 женщины), умеренная – у 10 % пациентов (мужчин – 0, женщин – 3); а в контрольной группе умеренные нарушения ВНС выявлены только у 3,33 % пациентов (атипичная КАН). Нарушения углеводного обмена в равной степени ($r=0,024$) оказывали влияние на развитие вегетативной недостаточности, так, при нарушенной толерантности к глюкозе – 50 %, гипергликемии натощак – 55 %, $p>0,05$, что может быть связано с ограниченной выборкой.

При разделении наших исследуемых СД 2 типа на 2 группы, где у пациентов из 1-ой группы продолжительность заболевания была от 0 до 10 лет, из 2-ой группы – от 11 до 30 лет, частота ДАН составила в 1-ой группе – 56 %, во 2-ой группе – 85 %. Соответственно, распространенность автономных нарушений в нашем исследовании была выше в группе пациентов СД с более продолжительным течением заболевания.

Клинические автономные проявления у исследуемых количественно оценивали с помощью опросника NSC для выявления субъективных автономных нарушений и дальнейшего сопоставления с результатами тестов Эвинга. Так, при сопоставлении показателей парасимпатической активности (результатов кардиоваскулярных тестов Эвинга на вариабельность ЧСС) с кардиоваскулярными, желудочно-кишечными, урогенитальными и секреторными проявлениями ВН по опроснику NSC выявлена высокая корреляция симптомов у больных СД 2 типа ($r=0,809$) и MetC ($r=0,724$), а максимальная корреляция парасимпатической недостаточности отмечена для клинического проявления «сухость во рту, не связанная с приемом лекарственных препаратов или заболеваниями полости рта» ($r=0,712$), $p<0,001$.

Соответственно, опросник NSC информативен для верификации субъективных проявлений парасимпатической дисфункции у пациентов с СД 2 типа и MetC. При этом важно отметить, что при сопоставлении результатов пульсоксиметрической диагностики в тесте «глубокое дыхание» и опросника NSC у пациентов из 1 группы выявлена только клинически очевидная КАН (в 100 % случаях); а у пациентов из 2 группы субклиническая КАН выявлена у 22,2 % пациентов, клинически очевидная – у 77,7 % пациентов.

В дальнейшем неврологический соматический дефицит в ногах оценивали методом сопоставления субъективных автономных нарушений по опроснику NSC, степени ВН со следующими шкалами: степень неврологических соматических проявлений в ногах оценивали по шкале NIS-II, эффективной для количественной оценки поражения периферических волокон нервов ног, счёт невропатического болевого синдрома в ногах оценивали по шкале TSS, выявляющей общие невропатические симптомы в ногах, и по шкале NTSS-9, показывающей выраженность проявлений за последние 24 часа.

Для выявления дефицитарных нарушений в ногах при КАН мы сопоставили степень КАН с выраженностью неврологических соматических проявлений по шкале NIS-II (наличие неврологических нарушений в ногах фиксировали при значении по шкале NIS-II > 6 баллов) и выявили наличие неврологического

дефицита в ногах при КАН у 40 % пациентов из 1 группы и у 16,6 % пациентов из 2 группы.

Сопоставление степени автономного нарушения (по результатам оценки вариабельности ЧСС) при СД 2 типа, невропатических симптомов по шкале NIS-II с клиническими проявлениями периферическом соматической полиневропатии в ногах в общем (по шкале TSS) показало наличие клинической симптоматики у 33,3 % пациентов, за последние 24 часа (по шкале NTSS-9) – у 36,6 % пациентов, в то время как у пациентов с MetC клинические проявления в ногах выявлены у 10 % пациентов по шкале TSS и шкале NTSS-9. В результате обе шкалы показали одинаковую эффективность в диагностике сенсо-моторной невропатии у пациентов с КАН. А сопоставление показателей субъективных автономных проявлений по опроснику NSC и невропатического болевого синдрома в ногах по шкалам TSS и NTSS-9 у исследуемых установило, что при СД 2 типа симптомы КАН выявляются чаще, чем невропатический болевой синдром на 27,8 % по шкалам TSS и NTSS-9, а при MetC симптомы КАН выявлялись чаще, чем болевой синдром в ногах на 55,5 % по шкале TSS и 44,4 % по шкале NTSS-9.

Результаты сопоставления показателей парасимпатической недостаточности, субъективных проявлений КАН по опроснику NSC и невропатического болевого синдрома в ногах у пациентов из 2 группы с наличием субклинической КАН признаки периферического невропатического болевого синдрома в ногах отмечались только по шкале NTSS-9 у 50 % пациентов, при клинически очевидной КАН – у 57 % пациентов по шкалам TSS и NTSS-9. Таким образом, при субклинической КАН в диагностике невропатического болевого синдрома в ногах наиболее информативно использование только шкалы NTSS-9, а при клинически очевидной КАН соматическую периферическую ПНП выявляли как шкала TSS, так шкала NTSS-9.

При КАН, ассоциированной как с СД 2 типа, так и MetC, наблюдается значительное повреждение автономных и периферических соматических волокон,

соответственно, у пациентов с автономными проявлениями целесообразно также выявлять и автономную, и соматическую ПНП при проведении скрининговой диагностики автономных нарушений.

Показатели симпатической активности в ортостатическом тесте на изменение САД коррелировали с кардиоваскулярными, желудочно-кишечными, урогенитальными и секреторными проявлениями ВН по опроснику NSC при СД 2 типа ($r=0,629$) и MetC ($r=0,535$) при $p<0,05$, а максимальная корреляция симпатической недостаточности отмечена для клинического проявления «предобморочное или обморочное состояние при вставании или долгом стоянии, не связанное с приемом сосудорасширяющих препаратов или психологическим стрессом» ($r=0,704$) при $p<0,001$. Следовательно, опросник NSC информативен для верификации субъективных симпатических проявлений у пациентов с СД 2 типа и MetC, а тест Шелонга не эффективен для диагностики других автономных нарушений, кроме ортостатической гипотензии.

При сопоставлении показателей симпатической недостаточности со степенью неврологических проявлений в ногах по шкале NIS-II и выраженностью невропатического болевого синдрома в ногах по шкалам TSS и NTSS-9 статистически значимой корреляции симптомов при СД 2 типа и MetC не выявлено ($p>0,05$). Таким образом, с неврологическим дефицитом в ногах и наличием невропатической боли коррелировали только показатели парасимпатической недостаточности, соответственно, использование шкал и опросников для выявления периферической сенсорно-моторной невропатии в ногах при СД 2 типа и MetC информативно только при парасимпатической недостаточности.

Прогрессирование КАН частично обратимо и корректируется, поэтому требуется ранняя диагностика и своевременная болезнь-модифицирующая терапия. Основной причиной несвоевременного выявления вегетативных расстройств и позднего начала лечения является отсутствие оптимального метода диагностики КАН [46] и чётких критериев его применения [128; 28], что и стало причиной выполнения настоящего исследования, целью которого являлось

упрощение диагностики КАН на амбулаторном этапе методом адаптации портативного пульсоксиметра и разработки алгоритма пульсоксиметрического скрининга с использованием кардиоваскулярных рефлекторных тестов (тестов Эвинга), способных не только выявить нарушение функции ВНС на ранней стадии заболевания, но и установить степень повреждения вегетативных волокон у пациентов СД 2 типа и MetC.

Нами сопоставлялись результаты исследования КВТ и пульсоксиметрической скрининговой диагностики в тестах с глубоким дыханием (тест «глубокое дыхание», тест Вальсальвы) с помощью математического вычисления R-R интервалов и в процентах (без преобразования R-R интервалов), которые показали, что методика пульсоксиметрического скрининга информативна в диагностике автономных нарушений ($p < 0,05$) в наиболее чувствительном тесте «глубокое дыхание» ($p < 0,001$) и позволяют рассчитывать вариабельность ЧСС в процентах без сложного математического вычисления R-R интервалов. Оценка механизмов образования дыхательной регуляции ритма сердца, таких, как механизм аксон-рефлекс, центральный механизм, барорецепторный механизм оказалась эффективной в пульсоксиметрической диагностике парасимпатических нарушений, но наиболее приоритетным признаётся центральный механизм, регулируемый дыхательным центром и объясняющий несовпадение пика ЧСС и частоты дыхания, или механизм урежения ЧСС во время вдоха вместо ожидаемого ее ускорения.

При использовании нами аппарата CASE IV требовались компьютер с программным обеспечением и принтером, карточка с инструкцией, расходный материал, а для пульсоксиметрической диагностики – наличие портативного пульсоксиметра, карточки с инструкцией. Таким образом, можно утверждать, что использование пульсоксиметрического скрининга для ранней диагностики автономных расстройств и количественной оценки степени повреждения ВНС у пациентов, страдающих СД 2 типа и MetC, рационально по времени и затратным материалам.

При сопоставлении результатов теста 30/15 и пульсоксиметрического теста «глубокое дыхание» значимая корреляция ($p > 0,05$) результатов не получена, что объясняется возможной ранней активацией патогенетических механизмов симпатического отдела ВНС вместо парасимпатического. В норме при вертикализации в течение первых 60-ти секунд вследствие падения вагуса повышается ЧСС и компенсаторно снижается АД. Применение данного теста в диагностике парасимпатических расстройств имеет меньшую эффективность по сравнению с тестом «глубокое дыхание».

Учитывая высокую информативность теста «глубокое дыхание», теста Вальсальвы по сравнению с тестом 30/15 в использованных нами методах исследования, в диагностике КАН достаточно применения этих тестов.

В нашей работе сопоставление результатов теста с использованием изометрической нагрузки и дыхательных тестов исследуемый тест не показало значимую информативность в диагностике симпатических нарушений, ($p > 0,05$) в то время, как тест Шелонга оказался информативным в диагностике КАН как при СД 2 типа, так при MetC, ($p < 0,05$). Подкомитет по оценке терапии и технологий Американской академии неврологии [39] рассматривает тест с использованием изометрической нагрузки не как установленный клинический, а как исследовательский, поскольку он требует дальнейшего изучения. Также в исследовании Miclos Kempler et al. [82] не выявлена связь показателей теста с использованием изометрической нагрузки ни с признаками КАН, ни с остальными кардиоваскулярными функциональными тестами, в связи с чем авторы не рекомендуют использовать данный тест в клинической диагностике симпатических нарушений у пациентов с СД 2 типа и MetC. Полученные нами результаты подтвердили, что оценка механизмов норадренергической вазоконстрикции, регулирующих систолическое давление в тесте Шелонга, определяемое объемом сердечного выброса, имеет преимущество над оценкой тонуса резистивных сосудов, обуславливающего величину диастолического давления в тесте с использованием изометрической нагрузки.

Считается, что положительный тест Шелонга выявляется только на поздних стадиях ДАН и является основанием для постановки тяжёлой степени нарушения функции ВНС. Анализ полученных нами результатов теста Шелонга показал, что у пациентов из 1 группы снижение уровня САД: на 21 мм рт.ст. и менее встречалось в 6,67 % и только в случаях тяжёлой КАН, от 11 до 20 мм рт.ст. – в 19,9 % случаях как тяжёлой, так умеренной КАН; у пациентов из 2 группы снижение уровня САД от 11 до 20 мм рт.ст. наблюдалось в 10 % случаях как тяжёлой, так умеренной КАН. Следовательно, в постановке тяжёлой степени КАН не является рациональным основываться на тесте Шелонга, поскольку тяжёлые парасимпатические нарушения не всегда сочетаются с проявлениями дисфункции симпатической нервной системы. Установлено, что при КАН, ассоциированной с СД 2 типа и MetC, поражение парасимпатического отдела ВНС встречается на ранних стадиях заболевания и проявляется в виде снижения вариабельности ЧСС, а нарушение функции симпатической нервной системы выявляется на более поздних стадиях заболевания, поскольку функция может быть сохранна за счёт анатомического строения постганглионарных симпатических волокон, мощной регуляции системной вазоконстрикции благодаря компенсаторной активации барорецепторов и ренин-ангиотензин-альдостероновой системы.

Важно отметить, что в нашей работе значимое снижение САД в тесте Шелонга при СД 2 типа отмечалось на 0; 2; 6 минутах у 30 % пациентов, а наличие вегетативной симптоматики в виде возникновения предобморочного состояния, кратковременной постуральной неустойчивости, потемнения в глазах, ощущения «мушек» перед глазами наблюдалось только у 13,3 % из этих пациентов, а при MetC – значимое снижение САД в тесте Шелонга на 0 минуте у 13,3 % пациентов с наличием вегетативной симптоматики в виде возникновения предобморочного состояния, кратковременной постуральной неустойчивости, потемнения в глазах, ощущения «мушек» перед глазами.

При критическом осмыслении результатов теста Шелонга, по данным ряда отечественных и зарубежных авторов, имеющих диагностическое значение только при снижении уровня САД на 30 мм рт. ст. на 0 минуте, по нашим данным

оказалось существенно снижение показателей САД на 21 мм рт.ст. и более на 0; 2; 6 минутах при СД 2 типа. В нашей работе распространённость симпатических проявлений при тяжёлой и умеренной КАН была выше у пациентов СД 2 типа по сравнению с MetC на 16,7 % пациентов, кроме того, у 16,7 % пациентов вегетативной симптоматики не наблюдалось, т.е. имелись симпатические нарушения скрытого течения, постепенно прогрессирующие и приводящие к социальной дезадаптации и неэффективности консервативной терапии.

Таким образом, для выявления нарушения функции парасимпатической нервной системы и диагностики степени тяжести КАН максимально информативны только тесты с оценкой вариабельности ЧСС в глубоком дыхании, так называемые тест «глубокое дыхание» и тест Вальсальвы, а для выявления симпатической дисфункции – тест Шелонга. Сопоставление показателей парасимпатической и симпатической активности у пациентов с КАН показало преобладание парасимпатической денервации над симпатической, что объясняется отсутствием на ранних стадиях КАН значительного симпатического повреждения или наличием симпатовагального дисбаланса.

Кроме СД 2 типа и MetC, причинами КАН могут быть атипичные состояния, в частности, другие эндокринные заболевания (гипотиреоз, тиреотоксикоз), воздействие токсических веществ (прием алкоголя, лекарственные препараты, отравление тяжёлыми металлами), наличие паранеопластических синдромов, инфекционных заболеваний (ВИЧ, лепра, дифтерия и др.), амилоидоз и др., с чем связаны автономные нарушения в группе контроля.

В настоящее время диагноз КАН принято ставить по методике, предложенной Ewing в 1985 г. [60], где автор для диагностики КАН рекомендует выполнять все 5 неинвазивных тестов, основанных на изменениях ВСР и колебаниях цифр АД. Достоверным Ewing считает диагноз КАН при наличии положительных результатов в двух и более тестах на изменение ЧСС одновременно с пограничными результатами двух тестов или положительного результата в одном или двух тестах на изменение уровня АД [75]. В соответствии с данными критериями выполнены практически все последующие работы,

включающие диагностику КАН, среди которых исследования зарубежных Agashe Sh. et al. [31], Ukrabi O.J. et al. [115], Spallone V. [108] и наших отечественных авторов [20] и др.

По результатам проведённой нами работы можно утверждать, что степень тяжести автономных нарушений можно количественно оценить по результатам анализа вариабельности ЧСС независимо от присутствия положительного теста на изменение уровня АД. Поскольку тест 30/15 показал меньшую эффективность в диагностике парасимпатических нарушений, он не считается основным для уточнения степени тяжести нарушения функции ВНС. По нашим данным тесты Эвинга несомненно информативны в диагностике КАН, а по предложенной нами методике диагноз КАН можно предположить при снижении вариабельности ЧСС в тестах с глубоким дыханием, причем наиболее важным является тест «глубокое дыхание», наличие положительного результата у которого считается основанием для постановки диагноза ВН.

Эффективным и наиболее специфичным для диагностики КАН считается метод КВТ, который проводится на специально разработанных аппаратах (в нашей работе использовался аппарат CASE IV, разработанный в американской Mayo Clinic) [48], для работы с которыми требуются стимуляторы, расходный материал, компьютер с программным обеспечением и принтером. Данные аппараты хоть и эффективны в диагностике КАН, но имеют ряд недостатков, таких как малодоступность, громоздкость, большие затраты по времени работы [101] и расходному материалу, поэтому они не рациональны для амбулаторного применения.

Ряд авторов в своих работах, включая зарубежные Ukrabi O.J. et al. [115], Agashe Sh. et al. [31], Ziegler D. et al. [131], и отечественные Валеева Ф.В. с соав. [8], Лунина Е.Ю. с соав. [20] и др. для диагностики кардиального автономного дефицита рекомендуют проводить анализ интервала QT с помощью аппарата ЭКГ. Безусловно, использование аппарата ЭКГ информативно в диагностике КАН, но по доступности и времени проведения диагностики непрактично для специалистов первичного звена.

Методика пульсоксиметрии, использованная в нашей работе для диагностики КАН, проста в использовании – для выполнения тестов с глубоким дыханием необходимо наличие только портативного пульсоксиметра. Пульсоксиметрическая диагностика – доступный, малогабаритный, незатратный по времени и расходному материалу метод диагностики КАН. Наиболее чувствительным к методике пульсоксиметрического скрининга является тест «глубокое дыхание», способный выявить парасимпатическую недостаточность на ранних стадиях заболевания, что может послужить для специалистов амбулаторного профиля основой для раннего своевременного назначения патогенетической терапии.

Установленное нами снижение вариабельности ЧСС у пациентов с MetC, указывающее на наличие у пациентов проявлений КАН ещё до установления диагноза СД 2 типа, даёт возможность проводить своевременную диагностику ВН для наиболее эффективного лечения.

На основании результатов проведенного нами исследования, мы предполагаем возможность использования методики пульсоксиметрического скрининга с использованием кардиоваскулярных рефлекторных тестов (тесты с глубоким дыханием) как информативного и практичного метода в ранней скрининговой диагностике КАН и для определения степени тяжести заболевания в широкой клинической практике.

К сожалению, в нашей стране наблюдается очень существенная гиподиагностика КАН: в проведённом нами исследовании выявлялось поражение ВНС при СД 2 типа у 53,3 % пациентов, а при MetC у 20 % пациентов скрытого или клинически явного течения, при этом у 86 % пациентов с СД 2 типа и у 100 % пациентов с MetC диагноз КАН был нами установлен впервые. Учитывая, что прогрессирование КАН и ПНП при СД 2 типа и MetC обратимо или приостанавливается на начальных стадиях заболевания при модификации образа жизни и своевременном начале патогенетического лечения, данная категория больных требует проведения скрининговой диагностики для выявления автономной и периферической ПНП. Ранняя диагностика КАН и

своевременно назначенная врачами первичного звена болезнь-модифицирующая терапия на амбулаторном этапе повысит качество жизни пациентов с СД 2 типа и МетС и позволит снизить количество смертей от сердечно-сосудистых осложнений.

Диагностический скрининг при СД 2 типа и МетС должен включать инструментальную диагностику с обязательным использованием пульсоксиметрических дыхательных тестов (тест «глубокое дыхание», тест Вальсальвы), количественно выявляемых парасимпатических нарушений, теста Шелонга, способного оценить степень симпатических нарушений, а также опросника NSC для раннего выявления клинических субъективных проявлений КАН, шкалы NIS-II для выявления поражения периферических соматических волокон, шкалы NTSS-9 для выявления невропатического болевого синдрома в ногах. Скрининговую диагностику для выявления КАН и сенсорно-моторной невропатии пациентам с СД 2 типа и МетС необходимо проводить 1 раз в год, крайне важно его проведение при постановке диагноза СД 2 типа.

При расчёте чувствительности тестов при СД 2 типа в группе вероятных больных получены следующие результаты: тест «глубокое дыхание» – 100 %, тест Вальсальвы – 73 %, тест 30/15 – 43 %, а в группе несомненных больных тест «глубокое дыхание» – 100 %, тест Вальсальвы – 93 %, тест 30/15 – 66 %. При расчёте чувствительности тестов при МетС в группе вероятных больных получены следующие результаты: тест «глубокое дыхание» – 70 %, тест Вальсальвы – 60 %, тест 30/15 – 40 %, а в группе несомненных больных тест «глубокое дыхание» – 75%, тест Вальсальвы – 91 %, тест 30/15 – 50 %.

При расчёте специфичности тестов при СД 2 типа в группе вероятных больных получены следующие результаты: тест «глубокое дыхание» – 70 %, тест Вальсальвы – 53 %, тест 30/15 – 38 %, а в группе несомненных больных: тест «глубокое дыхание» – 53 %, тест Вальсальвы – 80 %, тест 30/15 – 80 %. При расчёте специфичности тестов при МетС в группе вероятных больных получены следующие результаты: тест «глубокое дыхание» 71 %, тест Вальсальвы – 66 %,

тест 30/15 – 58 %, а в группе несомненных больных: тест «глубокое дыхание» - 94 %, тест Вальсальвы – 72 %, тест 30/15 – 94 %.

ВЫВОДЫ

1. Частота КАН 53,3 % СД 2 типа и 20 % МетС, при этом у 13,64 % пациентов диагноз КАН был нами установлен впервые. При МетС 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 МетС ($p < 0,05$). 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 болезнь-модифицирующей терапии.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

СД – сахарный диабет

МетС – метаболический синдром

Пре-СД – предиабет

АД – артериальное давление

КВТ – количественное вегетативное тестирование

Ингибиторы АПФ – ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента

АН/ВН – автономная невропатия/вегетативная невропатия

ФПГ – фотоплетизмограмма

ЧСС – частота сердечных сокращений

ДАН – диабетическая автономная невропатия

КАН – кардиальная автономная невропатия

ВНС/АНС – вегетативная нервная система/автономная нервная система

ПДП – периферическая диабетическая полиневропатия

ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания

ССО – сердечно-сосудистые осложнения

САД – систолическое артериальное давление

ДАД – диастолическое артериальное давление

ВСР – вариабельность сердечного ритма

соавт. – соавторы

ИСАГ - изолированная систолическая АГ

ИБС – ишемическая болезнь сердца

ИМТ – индекс массы тела

ЛПВП – липопротеиды высокой плотности

РФ – Российская Федерация

АГ – артериальная гипертензия

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Аметов А.С., Косян А.А. Роль и место нарушенного окислительно-восстановительного баланса в развитии диабетической невропатии и антиоксидантные эффекты альфа-липоевой кислоты. // Эндокринология: новости, мнение, обучение. - 2020. - №2(9). - С. 70-79.
2. Аметов А.С., Черникова Н.А. Современные аспекты лечения диабетической полинейропатии у больных сахарным диабетом. // Медицинский Совет. – 2016. - №8. - С. 54-57.
3. Ахмеджанова Л.Т., Баринов А.Н., Строков И.А. Диабетические и недиабетические полинейропатии у пациентов с сахарным диабетом. // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. - 2018. - №118(4). - С. 113-120.
4. Ахмеджанова Л.Т., Баринов А.Н., Строков И.А. Типичные и атипичные формы диабетических полиневропатий. // «Эффективная фармакология». Неврология. – 2018. - №2 (11).
5. Ахмеджанова Л.Т., Ермилова Е.В., Янакаева Т.А. Ведение пациентов с диабетической полиневропатией в период пандемии COVID-19. // Эффективная фармакотерапия. - 2021. - №38(17). - С. 40–45.
6. Баринов А.Н. Вегетативная невропатия при сахарном диабете и метаболическом синдроме: клинические проявления, диагностика и лечение. // Эффективная фармакотерапия. Эндокринология. – 2017. - №2 (29).
7. Баринов А.Н., Новосадова М.В. Вегетативная невропатия при сахарном диабете: клинические проявления, диагностика и лечение. // «Фарматека». - 2010. - №12. – С. 55-61.
8. Валеева Ф.В., Шайдуллина М.Р. Диагностика диабетической автономной кардиальной нейропатии у больных сахарным диабетом 1 типа. // Сахарный диабет. – 2009. - №12(4). – С. 55-60.
9. Головачева В.А., Зиновьева О.Е. Диабетическая полинейропатия: от науки к практике. // Медицинский Совет. – 2015. - №7. – С. 18-22.

10. Головачева В.А., Парфенов В.А. Ведение пациентов с диабетической полиневропатией: современные рекомендации по диагностике и лечению, возможности фармакотерапии. // Медицинский Совет. – 2015. - №18. – С. 24-29.
11. Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К., Исаков М.А., Железнякова А.В. Атлас регистра сахарного диабета Российской Федерации. Статус 2018 г. // Сахарный диабет. – 2019. - №22(2S). – С. 4-61.
12. Дедов И.И., Шестакова М.В., Галстян Г.Р. Распространенность сахарного диабета 2 типа у взрослого населения России (исследование NATION). // Сахарный диабет. – 2016. - №19(2). - С. 104-112.
13. Зиновьева О.Е., Егоров П.Д., Новиков В.Н., Ловчев И.М. Диабетическая невропатия в сочетании с дефицитарным состоянием. // Медицинский Совет. – 2022. - №2. – С. 95-99.
14. Зиновьева О.Е., Егоров П.Д., Пенкина А.И., Гусейнов С.С. Эффективность ипидакрина в комплексной терапии диабетической полиневропатии. // Consilium Medicum. – 2022. - №24(2). – С. 123–127.
15. Камчатнов П.Р., Евзельман М.А. Комплексное лечение больного с диабетической полинейропатией. // Consilium Medicum. – 2016. - №18 (2). – С. 81–84.
16. Камчатнов П.Р., Кабанов А.А., Ханмурзаева С.Б. и др. Применение ацетилкарнитина у пациентов с диабетической полиневропатией. // Русский медицинский журнал. – 2017. - №21. – С. 1591-1594.
17. Камчатнов П.Р., Чугунов А.В., Евзельман М.А. Поражение периферической нервной системы при сахарном диабете. // Медицинский алфавит. – 2018. - №4(33). – С. 29-33.
18. Колоколов О.В. Поражение нервной системы при сахарном диабете: точка зрения невролога. // Научно-практически журнал «Лечащий Врач». - 2017. - №07.
19. Кривонос О.В., Бойцов С.А., Погосова Н.В. и др. Оказание медицинской помощи взрослому населению по снижению избыточной массы тела.

- Методические рекомендации. // Ассоциация международных фармацевтических производителей. – 2012. – С. 12.
- 20.Лунина Е.Ю., Петрухин И.С. Диагностическая ценность спектрального анализа variability сердечного ритма сердца для выявления кардиальной автономной невропатии при сахарном диабете II типа. // Российский кардиологический журнал. – 2012. - №3. – С. 42-46.
- 21.Мошхоева Л.С., Баринов А.Н. Клинические проявления и диагностика кардиальной автономной невропатии при сахарном диабете и метаболическом синдроме. // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2022. - №14(2). – С.71–77.
- 22.Мошхоева Л.С., Баринов А.Н. Оптимизация диагностики кардиоваскулярной автономной невропатии при диабете и метаболическом синдроме. // Саратовский научно-медицинский журнал. - 2021. - №1(17). – С. 127-131.
- 23.Мошхоева Л.С., Баринов А.Н. Оптимизация метода диагностики кардиальной автономной невропатии при сахарном диабете 2-го типа. // Медицинский Совет. – 2021. - №10. – С. 178-183.
- 24.Ноздрачев А. Д. Аксон-рефлекс. Новые взгляды в старой области. // Физиологический журнал. - 1995. - №11(81). - С. 136-144.
- 25.Парфёнов. А. С. Основной принцип работы. Неинвазивное ангиосканирование: физические основы метода, ссылка: <https://angiocode.ru/operation>.
- 26.Прихожан В.М. Нарушения иннервации внутренних органов при сахарном диабете. // Сов. Медицина. – 1978. - №6. – С. 99-104.
- 27.Рогаткин Д.А. Физические основы оптической оксиметрии. // Медицинская физика. – 2012. - №2.
- 28.Ситкали И. В., Колоколов О. В., Фисун А. В. Болевые синдромы при полиневропатии: дифференцированный подход к диагностике и лечению. // Научно-практически журнал «Лечащий Врач». – 2016. - №11. – С. 82–87.
- 29.Строков И.А., Баринов А.Н., Новосадова М.В., Яхно Н.Н. Клинические методы оценки тяжести диабетической полиневропатии. // Неврологический журнал. - 2000. - №5(5). – С. 14-19.

30. Хаютин В.М., Лукошкова Е.В. Спектральный анализ колебаний частоты сердцебиений: физиологические основы и осложняющие его явления // Рос. физиол. журн. - 1999. - №7(85). - С. 893-908.
31. Agashe S., Petak S. Cardiac Autonomic Neuropathy in Diabetes Mellitus. // Methodist Debaquey Cardiovasc J. – 2018. - №14. – P. 251–256.
32. Akselrod S.D., Gordon D., Ubel F.A., et al. Power spectrum analysis of heart rate fluctuation: A quantitative probe of beat-to-beat cardiovascular control. // Science. – 1981. – №4503(213). – P. 220-222.
33. Ametov A.S., Barinov A.N. Dyck P.J., et al. The sensory symptoms of diabetic polyneuropathy are improved with alpha-lipoic acid: the SYDNEY trial. // Diabetes Care. 2003. - №26(3).- P. 770-776.
34. Am V.D., Siddiqui M.S., Khandelwal E. Cardiac Autonomic Neuropathy (Can) in Newly Diagnosed Type 2 Diabetes Mellitus Patients. // J Assoc Physicians India. – 2022. - №70(4). - P. 11-12.
35. Anandhanarayanan A., Teh K., Goonoo M., Tesfaye S., Selvarajah D. Diabetic Neuropathies. // Free books&Documents. – 2022.
36. Anan F. Diabetic retinopathy is associated with insulin resistance and cardiovascular autonomic dysfunction in type 2 diabetic patients. // Hypertens Res. – 2009. - №32(4).- P. 299-305.
37. Andersen S.T., Witte D.R., Fleischer J., Andersen H., et al. Risk Factors for the Presence and Progression of Cardiovascular Autonomic Neuropathy in Type 2 Diabetes: ADDITION-Denmark. // Diabetes Care. – 2018. - №41(12). – P. 2586-94.
38. Asghar O., Petropoulos I.N., Alam U., et al. Corneal confocal microscopy detects neuropathy in subjects with impaired glucose tolerance. // Diabetes Care. – 2014. - №37. - P. 2643–2646.
39. Assessment: Clinical autonomic testing report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. // Neurology. - 1996. - №46(3). – P. 873–880.
40. Balcioglu A.S., Akinci S., Cicek D., et al. Which is responsible for cardiac autonomic dysfunction in non-diabetic patients with metabolic syndrome:

- prediabetes or the syndrome itself? // *Diabetes Metab Syndr.* – 2016. - №10. – P. 13–20.
41. Balcioglu A.S., Müderrisoglu H. Diabetes and cardiac autonomic neuropathy: clinical manifestations, cardiovascular consequences, diagnosis and treatment. // *World J Diabetes.* - 2015. - №6(1). – P. 80-91.
42. Barinov A.N., Novosadova M.V. Autonomic neuropathy in diabetes mellitus: Clinical manifestations, diagnosis and treatment. // *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* – 2011. - №3(2). – P. 25-33.
43. Basra R., Papanas N., Farrow F., Karalliedde J., Vas P. Diabetic Foot Ulcers and Cardiac Autonomic Neuropathy. // *Clin Ther.* – 2022. - №44(2). – P. 323-330.
44. Bellavere F., Bosello G., Cardone C., Girardello L., Ferri M., Fedele D. Evidence of early impairment of parasympathetic reflexes in insulin dependent diabetics without autonomic symptoms. // *Diabetes Metab.* – 1985. - №11. - P. 152-6.
45. Bernardi L., Spallone V., Stevens M., Hilsted J., et al. Toronto Consensus Panel on Diabetic Neuropathy. Methods of investigation for cardiac autonomic dysfunction in human research studies. // *Diabetes Metab Res Rev.* – 2011. - №27. – P.654–64.
46. Bönhof G.J., Herder C., Ziegler D. Diagnostic Tools, Biomarkers, and Treatments in Diabetic polyneuropathy and Cardiovascular Autonomic Neuropathy. // *Curr Diabetes Rev.* – 2022. - №18(5). – P. e120421192781.
47. Boulton J.M., Vinic A.I., Arezzo J.C., Bril V., et al. Diabetic Neuropathies, a statement by the American Diabetes Association // *Diabetes Care.* – 2005. – 28. – P. 956–62.
48. Brain Support representations for South America. QUANTITATIVE SENSORY TESTING CASE IV. - <https://www.brainlatam.com/manufacturers/wr-electronics/quantitative-sensory-testing-case-iv--270>.
49. Chen X., Graham J., Dabbah M.A., et al. Small nerve fiber quantification in the diagnosis of diabetic sensorimotor polyneuropathy: comparing corneal confocal microscopy with intraepidermal nerve fiber density. // *Diabetes Care.* – 2015. - №38. - P. 1138–44.

50. Conroy R.M., Pyörälä K., Fitzgerald A.P., Sans S., et al. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. // *Eur Heart J.* – 2003. - №24(11). – P. 987-1003.
51. Cornier M.A, Dabelea D., Hernandez T.L., et al. The metabolic syndrome. // *Endocrine Reviews.* – 2008. – №7(29). – P. 777-822.
52. DeBenedictis G., Cigada M., Bianchi A. et al. Autonomic changes during hypnosis: a heart rate variability power spectrum analysis as a marker of sympatho-vagal balance. // *Int J Clin Exp Hypn.* – 1994. - № 42(2). – P. 140-52.
53. Dhumad M.M., Hamdan F.B., Khudhair M.S. et al. Correlation of staging and risk factors with cardiovascular autonomic neuropathy in patients with type II diabetes mellitus. // *Sci Rep.* 2021. - №11. - P. 3576.
54. Dimitropoulos G., Tahrani A.A., Stevens M.J. Cardiac autonomic neuropathy in patients with diabetes mellitus. // *World J Diabetes.* – 2014. - №5(1). – P. 17–39.
55. Dimova R., Tankova T., Guerguelcheva V., Tournev I., Chakarova N., Grozeva G., Dakovska L. Risk factors for autonomic and somatic nerve dysfunction in different stages of glucose tolerance. // *J Diabetes Complications.* – 2017. - №31. - P. 537–543.
56. Duque A., Mediano M.F.F., De Lorenzo A., Rodrigues L.F. Jr. Cardiovascular autonomic neuropathy in diabetes: Pathophysiology, clinical assessment and implications. // *World J Diabetes.* – 2021. - №15;12(6). – P. 855-867.
57. Eleftheriadou A., Williams S., Nevitt S., Brown E., et al. The prevalence of cardiac autonomic neuropathy in prediabetes: a systematic review. // *Diabetologia.* – 2021. - №64(2). – P. 288-303.
58. Elliott J. Large-fiber dysfunction in diabetic peripheral neuropathy is predicted by cardiovascular risk factors. // *Diabetes Care.* - 2009. - №32(10). – P. 1896-1900.
59. Elliott J., Tesfaye S., Chaturvedi N., Gandhi R.A., Stevens L.K., Emery C., Fuller J.H., EURODIAB. Prospective Complications Study Group. Large-fiber dysfunction in diabetic peripheral neuropathy is predicted by cardiovascular risk factors. // *Diabetes Care.* – 2009. - №32(10). – P. 1896-900.

60. Ewing D.J., Martin C.N., Young R.J., Clarke B.F. The value of cardiovascular autonomic function tests: 10 years experience in diabetes. // *Diabetes Care*. – 1985. - №8. – P. 491-8.
61. Executive summary of the Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III). // *JAMA*. - 2001. – Vol. 285. - P. 2486–97.
62. Factors in development of diabetic neuropathy. Baseline analysis of neuropathy in feasibility phase of Diabetic Control and Complications Trial (DCCT). // *Diabetes*. – 1988. – Vol. 37. - P. 476-481.
63. Fisher V.L., Tahrani A.A. Cardiac autonomic neuropathy in patients with diabetes mellitus: current perspectives. // *Diabetes Metab Syndr Obes*. – 2017. - №10. – P.419–34.
64. Fleischer J., Yderstraede K., Gulichsen E., Jakobsen P.E., Lervang H.H, et al. Cardiovascular autonomic neuropathy is associated with macrovascular risk factors in type 2 diabetes: new technology used for routine large-scale screening adds new insight. // *J Diabetes Sci Technol*. – 2014. - №8. - P. 874–880.
65. Franceschi R., Mozzillo E., Di Candia F., Rosanio F.M. et al. A systematic review of the prevalence, risk factors and screening tools for autonomic and diabetic peripheral neuropathy in children, adolescents and young adults with type 1 diabetes. // *Acta Diabetol*. - 2022. - №59(3). - P. 293-308.
66. Freeman R. Autonomic peripheral neuropathy. // *Neurol Clin*. – 2007. - №25(1). - P. 277-301.
67. Freeman R., Saul J.P., Roberts M.S. et al. Spectral analysis of heart rate in diabetic neuropathy. // *Arch Neurol*. – 1991. - №48. – P. 185-90.
68. Fuller B.F. The effects of stress-anxiety and coping styles on heart rate variability. // *Int J Psychophysiol*. – 1992. - №12(1). – P. 81-6.
69. Gerstein H.C., Miller M.E., Byington R.P., Goff D.C., et al. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. // *N Engl J Med*. – 2008. - № 358. P. 2545-59.

70. Ge X., Pan S.M., Zeng F., Tang Z.H., Wang Y.W. A simple Chinese risk score model for screening cardiovascular autonomic neuropathy. // *PLoS One*. - 2014. - №9. – P. e89623.
71. Grant. J.A., O'Brien P., Dyck P.J. Neuropathy test and normative results. // *Diabetic Neuropathy*. Philadelphia. - 1999. - P. 123-134.
72. Greco C., Spallone V. Obstructive sleep apnoea syndrome and diabetes. Fortuitous association or interaction? // *Curr Diabetes Rev*. - 2015. - №12. – P. 145-155.
73. Haller A. *Elementa physiologiae corporis humani*: In 8 t. // Lausanne: S. d' Arnay. - 1760. - T. 2, lib.6 - P. 330-332.
74. Haq T., Ahmed T., Latif Z.A., Sayeed M.A., Ashrafuzzaman S.M. Cardiac autonomic neuropathy in patients with type 2 diabetes mellitus having peripheral neuropathy: A cross-sectional study. // *Diabetes Metab Syndr*. - 2019. - №13(2). – P. 1523-28.
75. Hayano J., Mukai S., Sakakibara M. Effects of respiratory interval on vagal modulation of heart rate. // *Am J Physiol*. – 1994. - №267(1 Pt 2). – P. 33-40.
76. Hirsch J., Mackintosh R., Leibel R.L. Nutritionally-induced changes in parasympathetic function. // *Brain Res Bull*. – 1991. - №27(3-4). – P. 541-2.
77. Imam M.H., Karmakar C.K., Khandoker A.H., Jelinek H.F., Palaniswami M. Heart rate independent QT variability component can detect subclinical cardiac autonomic neuropathy in diabetes. // *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc*. - 2016. – P. 928-931.
78. Islam S.M.S., Ahmed S., Uddin R., Siddiqui M.U., et al. Cardiovascular diseases risk prediction in patients with diabetes: Posthoc analysis from a matched case-control study in Bangladesh. // *J Diabetes Metab Disord*. – 2021. - №15;20(1). - P. 417-425.
79. Javorka M. Recurrences in heart rate dynamics are changed in patients with diabetes mellitus. // *Clin Physiol Funct Imaging*. – 2008. - №28(5). – P. 326-31.
80. John A.P.P., Udupa K., Avangapur S., Sujana M.U., et al. Cardiac autonomic dysfunctions in type 2 diabetes mellitus: an investigative study with heart rate variability measures. // *Am J Cardiovasc Dis*. – 2022. - №15;12(4). – P. 224-32.

81. Kaze A.D., Yuyun M.F., Erqou S., Fonarow G.C., Echouffo-Tcheugui J.B. Cardiac autonomic neuropathy and risk of incident heart failure among adults with type 2 diabetes. // *Eur J Heart Fail.* – 2022. - №24(4). – P. 634-41.
82. Kempler M., Hajdú N., Putz Z., Istenes I., et al. Diabetic Cardiovascular Autonomic Neuropathy, the Handgrip Test and Ambulatory Blood Pressure Monitoring Parameters: Are There Any Diagnostic Implications? // *Journal of clinical medicine.* - 2020. - №9(10). – P. 3322.
83. Kim M.Y., Kim G., Park J.Y., Choi M.S., et al. The Association Between Continuous Glucose Monitoring-Derived Metrics and Cardiovascular Autonomic Neuropathy in Outpatients with Type 2 Diabetes. // *Diabetes Technol Ther.* – 2021. - №23(6). - P. 434-42.
84. Kuehl M., Stevens M.J. Cardiovascular autonomic neuropathies as complications of diabetes mellitus. // *Nat Rev Endocrinol.* – 2012. - №8(7). – P. 405-16.
85. Low P.A., Walsh J.C., Huang C.Y., et al: The sympathetic nervous system in diabetic neuropathy: a clinical and pathological study. // *Brain.* – 1975. - №98. - P. 341-56.
86. Lucy S.D., Hughson R.L., Kowalchuk J.M., et al. Body position and cardiac dynamic and chronotropic responses to steady-state isocapnic hypoxaemia in humans // *Exp. Physiol.* - 2000. - №2(85). - P. 227-37.
87. Maffi P., Secchi A. The Burden of Diabetes: Emerging Data. // *Dev Ophthalmol.* - 2017. - №60. - P. 1-5.
88. Mancia G., Farad R., Narkiewicz K., et al. 2013 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. // *Blood Press.* - 2014. - №23(1). – P. 3-16.
89. Maser R.E., Mitchell B.D., Vinik A.I., et al. The association between cardiovascular autonomic neuropathy and mortality in individuals with diabetes: a meta-analysis. // *Diabetes Care.* - 2003. - №26(6). – P. 1895-901.
90. Montano N., Gneccchi Ruscone T., Porta A., et al. Presence of vasomotor and respiratory rhythms in the discharge of single medullary neurons involved in the regulation of cardiovascular system. // *J. Auton Nerv Syst.* – 1996. – №1/2(57). – P. 116-22.

91. Murata K., Araki S., Yokoyama K. et al. Autonomic neurotoxicity of alcohol assessed by heart rate variability. // *J Auton Nerv Syst.* - 1994. - №48(2). - P. 105-11.
92. Negoescu R.M., Csiki I.E., Pafnote M. et al. Cortical control of sinus arrhythmia in man studied by spectral analysis. // *Integr Physiol Behav Sci.* – 1993. - №28(3). – P. 226-38.
93. Ninkovic V. Cardiovascular autonomous dysfunction in diabetics: the influence of disease duration, glycoregulation degree and diabetes type. // *Srp Arh Celok Lek.* - 2008. - №136 (9-10). – P. 488-93.
94. O'Brien I.A., McFadden J.P., Corral R.J. The influence of autonomic neuropathy on mortality in insulin-dependent diabetes. // *Q J Med.* – 1991. - №79. – P. 495-502.
95. Osailan A. Cardiovascular autonomic neuropathy in people with type 2 diabetes mellitus; investigation of its association with classical cardiovascular risk factors using cardiovascular autonomic reflex tests: a cross-sectional study. // *Egypt Heart J.* – 2021. - №13;73(1). – P. 44.
96. Patel K., Horak H., Tiryaki E. Diabetic neuropathies. // *Muscle Nerve.* – 2021. - №63(1). – P. 22-30.
97. Pfeifer M.A., Cook D., Brodsky J., Tice D., Reenan A., Swedine S., et al. Quantitative evaluation of cardiac parasympathetic activity in normal and diabetic man. // *Diabetes.* – 1982. - №31. – P. 339-45.
98. Phurpa M., Ferdousi S. Short-term Heart Rate Variability: A Technique to Detect Subclinical Cardiac Autonomic Neuropathy in Type 2 Diabetes Mellitus. // *Mymensingh Med J.* – 2021. - №30(2). – P. 447-52.
99. Pop-Busui R., Ang L., Boulton A.J.M., Feldman E.L., et al. Diagnosis and Treatment of Painful Diabetic Peripheral Neuropathy. Arlington (VA). // *American Diabetes Association.* – 2022.10.14.
100. Pop-Busui R. What do we know and we do not know about cardiovascular autonomic neuropathy in diabetes. // *J Cardiovasc Transl Res.* – 2012. - №5. – P. 463–78.

101. Potockova V., Mala S., Hoskovcova L., Capek V., et al. Thermal quantitative sensory testing as a screening tool for cardiac autonomic neuropathy in patients with diabetes mellitus. // *Brain Behav.* – 2022. - №12(3). - P. e2506.
102. Rathmann W., Ziegler D., Jahnke M., Haastert B., Gries F.A. Mortality in diabetic patients with cardiovascular autonomic neuropathy. // *Diabet Med.* – 1993. - №10(9). – P. 820-4.
103. Ribeiro M.J., Sacramento J.F., Gonzalez C., Guarino M.P., Monteiro E.C., Conde S.V. Carotid body denervation prevents the development of insulin resistance and hypertension induced by hypercaloric diets. // *Diabetes.* – 2013. - №62. - 2905–16.
104. Saeedi P., Petersohn I., Salpea P., Malanda B., Karuranga S., et al. IDF Diabetes Atlas Committee. Global and regional diabetes prevalence estimates for 2019 and projections for 2030 and 2045: Results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 9th edition. // *Diabetes Res Clin Pract.* – 2019. - №157(107843).
105. Sagesaka H, Sato Y, Someya Y, Tamura Y, et al. Type 2 Diabetes: When Does It Start? // *J Endocr Soc.* – 2018. - №2. – P. 476–484.
106. Segal S., Jager F., Kiauta T. A comparison of cardiovascular reflex tests and spectral analysis of heart rate variability in healthy subjects. // *Clin Auton Res.* – 1993. - №3(3). – P. 175-82.
107. Sharma J.K., Rohatgi A., Sharma D. Diabetic autonomic neuropathy: a clinical update. // *J R Coll Physicians Edinb.* – 2020. - №50(3). – P. 269-73.
108. Spallone V. Update on the impact, diagnosis and management of cardiovascular autonomic neuropathy in diabetes: what is defined, what is new, and what is unmet. // *Diabetes Metab J.* – 2019. - №43. – P. 3–30.
109. Spallone V., Ziegler D., Freeman R., Bernardi L., et al. Toronto Consensus Panel on Diabetic Neuropathy. Cardiovascular autonomic neuropathy in diabetes: clinical impact, assessment, diagnosis, and management. // *Diabetes Metab Res Rev.* – 2011. - №27. – P. 639–53.
110. Steger A., Dommasch M., Müller A., Barthel P., et al. The Polyscore of autonomic parameters predicts mortality and identifies low-risk individuals among

- diabetic survivors of acute myocardial infarction. // *Sci Rep.* – 2022. - 12;12(1). - P. 6069.
111. Sun H., Saeedi P., Karuranga S., Pinkepank M., et al. IDF Diabetes Atlas: Global, regional and country-level diabetes prevalence estimates for 2021 and projections for 2045. // *Diabetes Res Clin Pract.* – 2022. - №183(109119).
112. Sztanek F., Sharma J.K., Rohatgi A., Sharma D. Diabetic autonomic neuropathy: a clinical update. // *J R Coll Physicians Edinb.* – 2020. - №50(3). – P. 269-73.
113. Tang Y., Shah H., Bueno Junior C.R., et al. Intensive Risk Factor Management and Cardiovascular Autonomic Neuropathy in Type 2 Diabetes: The ACCORD Trial. // *Diabetes Care.* – 2021. - №44. – P. 164–73.
114. Tiftikcioglu B.I., Bilgin S., Duksal T., Kose S., Zorlu Y. Autonomic Neuropathy and Endothelial Dysfunction in Patients with Impaired Glucose Tolerance or Type 2 Diabetes Mellitus. // *Medicine (United States).* – 2016. - №95(14).
115. Ukpabi O.J., Onwubere B.J. QTc prolongation in Black diabetic subjects with cardiac autonomic neuropathy. // *Afr Health Sci.* – 2017. - №17(4). – P. 1092-100.
116. Vinik A.I., Erbas T. Diabetic autonomic neuropathy. // *Handb Clin Neurol.* – 2013. - №117. – P. 279-94.
117. Vinik A.I., Maser R.E., Mitchell B.D., Freeman R. Diabetic autonomic neuropathy. // *Diabetes Care.* – 2003. - №26(5). – P. 1553-79.
118. Vinik A.I., Ziegler D. Diabetic cardiovascular autonomic neuropathy. // *Circulation.* – 2007. - №115. - P. 387–397.
119. Wadhera 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). – P. 362-71.
120. Wheeler T., Watkins P.J. Cardiac denervation in diabetes. // *Br Med J.* – 1973. - №4. – P. 584-6.
121. Williams B., Mancia G. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. // *Eur Heart J.* – 2018. - №39(33). – P. 3021-104.

122. Williams S.M., Eleftheriadou A., Alam U., Cuthbertson D.J., Wilding J.P.H. Cardiac autonomic neuropathy in obesity, the metabolic syndrome and prediabetes: a narrative review. // *Diabetes Ther.* – 2019. - №10. – P. 1995–2021.
123. World Health Organisation. Global Report on Diabetes. Diabetes Fact sheets. // *Open Journal of Clinical Diagnostics.* – 2020. - №1(10).
124. Yeh S.J., Lung C.W., Jan Y.K., Liao B.Y. Advanced Cross-Correlation Function Application to Identify Arterial Baroreflex Sensitivity Variations From Healthy to Diabetes Mellitus. // *Front Neurosci.* – 2022. - №10;16(812302).
125. Yuen L., Saeedi P., Riaz M., Karuranga S., Divakar H., Levitt N., Yang X., Simmons D. Projections of the prevalence of hyperglycaemia in pregnancy in 2019 and beyond: Results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 9th edition. // *Diabetes Res Clin Pract.* – 2019. - №157(107841).
126. Yun J.S., Kim J.H., Song K.H., Ahn Y.B., et al. Cardiovascular autonomic dysfunction predicts severe hypoglycemia in patients with type 2 diabetes: a 10-year follow-up study. // *Diabetes Care.* – 2014. - №37. – P. 235–41.
127. Yu T.Y., Lee M.K. Autonomic dysfunction, diabetes, and metabolic syndrome. // *J Diabetes Investig.* – 2021. - №12(12). – P. 2108-111.
128. Ziegler D., Gries F.A., Spüler M., Lessmann F. The epidemiology of diabetic neuropathy. Diabetic Cardiovascular Autonomic Neuropathy Multicenter Study Group. // *J Diabetes Complications.* – 1992 - №6(1). – P. 49–57.
129. Ziegler D., Porta M., Papanas N., Mota M., et al. The Role of Biofactors in Diabetic Microvascular Complications. // *Curr Diabetes Rev.* – 2022. - №18(4). – P. e250821195830.
130. Ziegler D., Voss A., Rathmann W., Strom A., et al. KORA Study Group Increased prevalence of cardiac autonomic dysfunction at different degrees of glucose intolerance in the general population: the KORA S4 survey. // *Diabetologia.* – 2015. - №58(5). - P. 1118-28.
131. Ziegler D., Weise F., Langen K.J., Piolot R., et al. Effect of glycaemic control on myocardial sympathetic innervation assessed by [123I] metaiodobenzylguanidine

scintigraphy: a 4-year prospective study in IDDM patients. // Diabetologia. – 1998. - №41(4). – P. 443-51.

132. Zinovyeva O.E., Ostroumova T.M., Koniashova M.V., Gorbachev N.A. Evaluation and treatment of peripheral nervous system dysfunction in patients with prediabetes. // Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. – 2021. - №13(5). – P. 116-22.

Приложение А.

Neuropathy symptoms and changes (NSC) – Опросник автономных проявлений и изменений

<u>Вегетативные(автономные) симптомы</u>	<u>Да/Нет</u>	<u>Степень тяжести (+,++,+++)</u>	<u>Изменения симптома (без изменений, лучше, хуже, +,++,+++,--,--, ---)</u>
1. Предобморочное или обморочное состояние при вставании или долгом стоянии, не связанное с приемом сосудорасширяющих препаратов или психологическим стрессом 2. Повторяющаяся тошнота с рвотой непереваренной пищей, особенно по утрам, не связанная с желудочно-кишечными заболеваниями 3. Персистирующая диарея, особенно ночью, не связанная с заболеваниями кишечника 4. Потеря контроля над мочевым пузырем, не связанная с гинекологическими проблемами у женщин или заболеваниями предстательной железы у мужчин 5. Потеря контроля над прямой кишкой, не связанная с ее заболеваниями 6. Отсутствие эрекции, не связанное с приемом лекарств или операцией на предстательной железе 7. Отсутствие эякуляции, не связанное с приемом лекарств или операцией на предстательной железе 8. Сухость глаз, не связанная с лекарственными препаратами или глазными болезнями 9. Сухость во рту, не связанная с приемом лекарств или заболеваниями полости рта			

Примечание. Опросник заполняется врачом. Каждый из перечисленных симптомов оценивают по ряду особенностей. При наличии определенного клинического проявления в анкете нужно дать конкретный ответ «да» или «нет». При оценке степени интенсивности проявления используют: + (слабо выраженный симптом); ++ (умеренно выраженный симптом); +++ (значительно выраженный симптом). При оценке выраженности изменения симптома для указания улучшения используют знак «+»: + (невыраженное); ++ (умеренное); +++ (выраженное); для указания ухудшения ставят – (невыраженное); – – (умеренное); – – – (выраженное) или без изменений.

Приложение Б.

Neuropathy impairment score lower limbs (NIS-II) –

Шкала неврологического дефицита в ногах

Показатель	Описание	Правая сторона	Левая сторона	Общий счёт
Мышечная сила	1. Сгибание бедра 2. Разгибание бедра 3. Сгибание колена 4. Разгибание колена 5. Сгибание голеностопного сустава 6. Разгибание голеностопного сустава 7. Разгибание пальцев стопы 8. Сгибание пальцев стопы			
Рефлексы	9. Коленный 10. Ахиллов			
Чувствительность (большой палец: терминальная фаланга)	11. Тактильная 12. Болевая 13. Вибрационная 14. Мышечно-суставное чувство			

Примечание: Оценка мышечной силы: 0 баллов – в пределах нормы, 1 балл - сниженная мышечной силы на 25%, 2 – сниженная мышечной силы на 50%, 3 – сниженная мышечной силы не более, чем на 75%, 4 – парез.

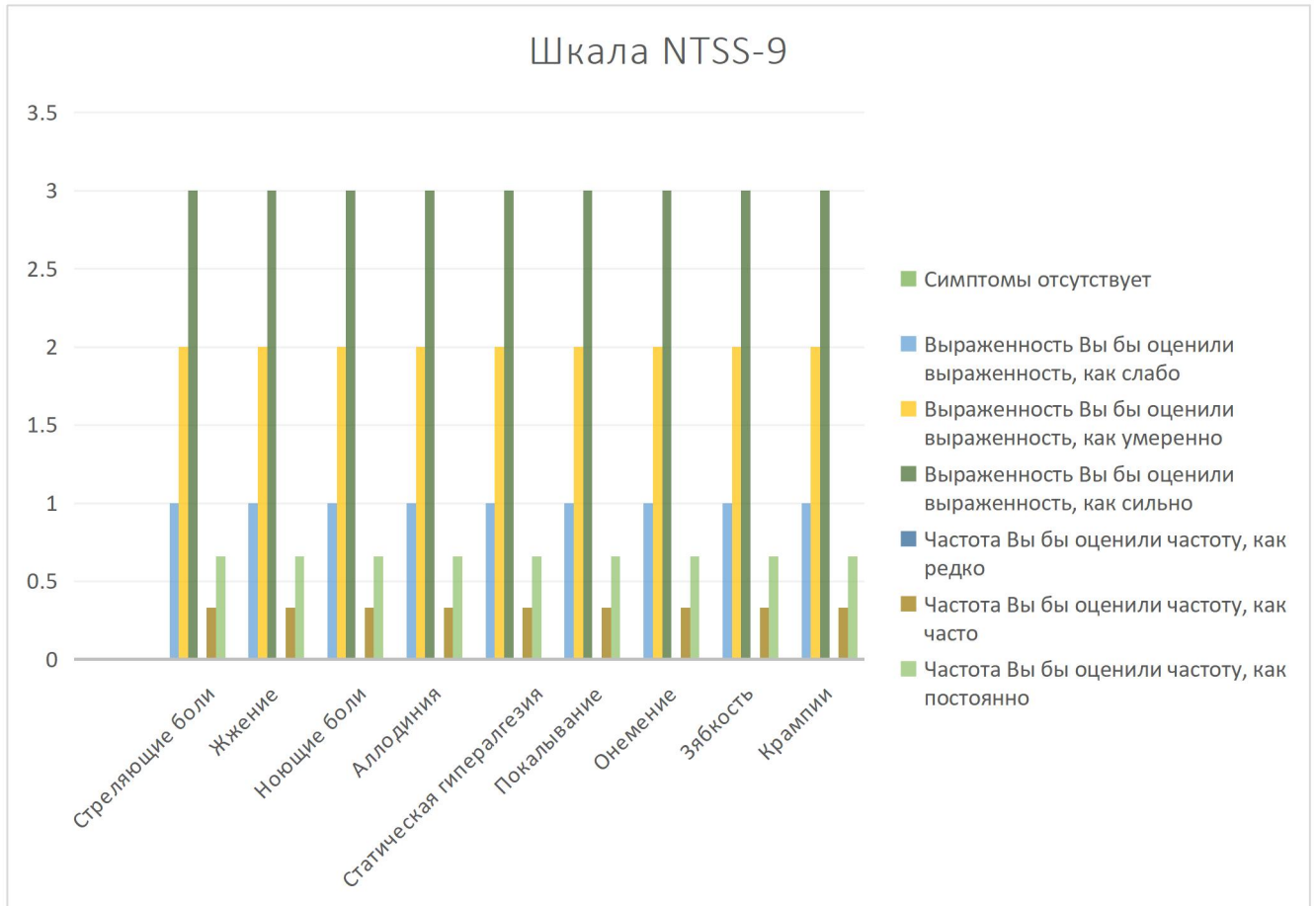
Рефлексы: 0 – в пределах нормы, 1 – сниженный, 2 – отсутствие.

Чувствительность: 0 – в пределах нормы, 1 – сниженная, 2 – отсутствие.

Приложение В.

Neuropathy total symptom score-9 (NTSS-9) -

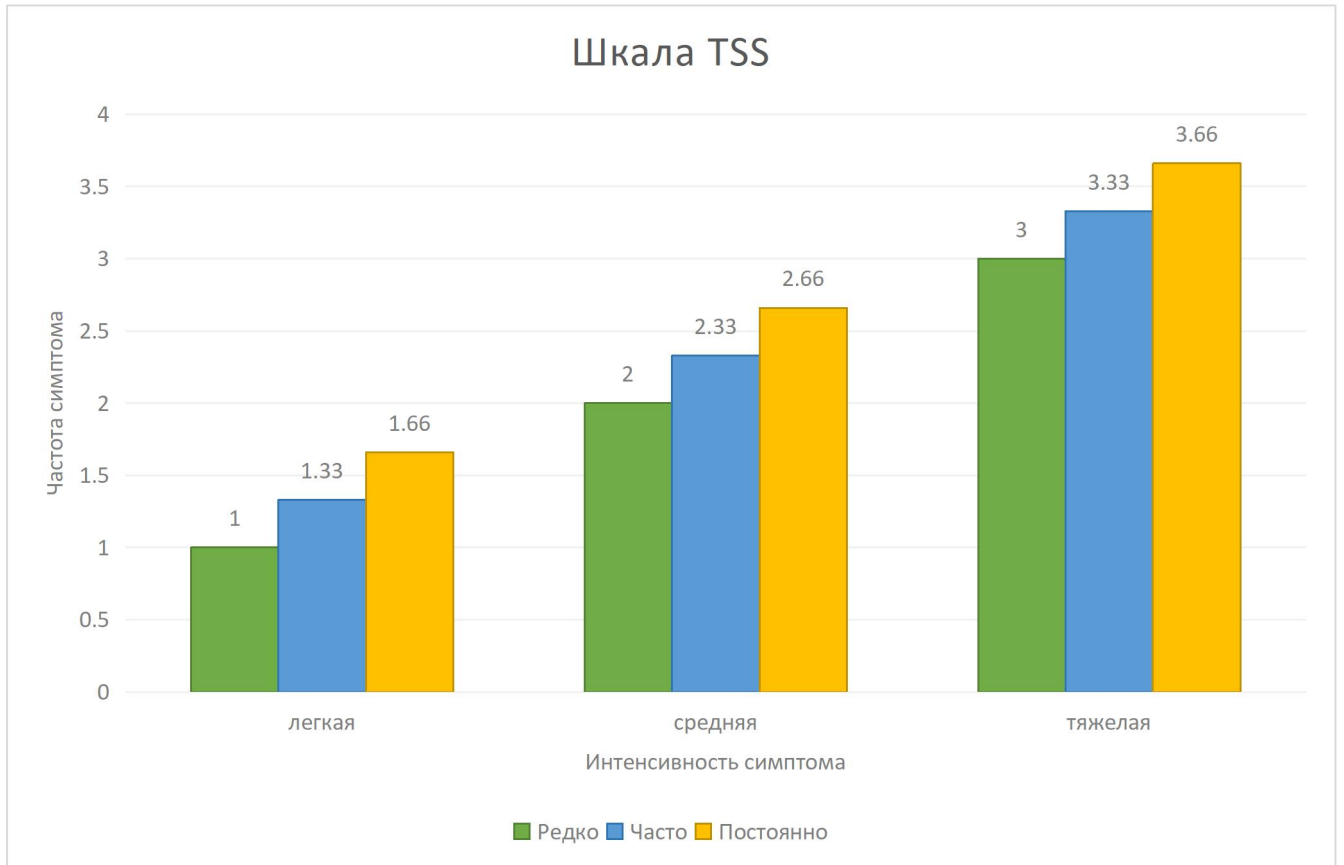
Общая шкала клинических проявлений невропатии за прошедшие 24 часа



Итого: _____

Приложение Г.

Total symptom score (TSS) –
Шкала общих клинических проявлений невропатии



Примечание: оцениваемые субъективные проявления: болевые ощущения, ощущение жжения, наличие парестезий, ощущение онемения.