

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение
«Научный центр неврологии»

На правах рукописи

ЧАЦКАЯ АННА ВИКТОРОВНА

**ВЕГЕТАТИВНЫЕ И КОГНИТИВНЫЕ ФУНКЦИИ
ПРИ ЦЕРЕБРОВАСКУЛЯРНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ
НА ФОНЕ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА
(КЛИНИКО-НЕЙРОФИЗИОЛОГИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ)**

14.01.11 – нервные болезни

Диссертация на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
д.м.н., профессор Танащян М.М.

Научный консультант:
д.б.н., профессор Гнездицкий В.В.

Москва – 2016

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	10
1.1. Современное состояние проблемы цереброваскулярной патологии и метаболического синдрома.....	10
1.2. Неврологические осложнения метаболического синдрома.....	15
1.2.1. Вегетативные нарушения.....	16
1.2.2. Когнитивные расстройства.....	20
1.3. Нейрофизиологические методики: ЭЭГ, вегетативные и когнитивные вызванные потенциалы.....	23
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ, МЕТОДОЛОГИЯ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	32
2.1. Общая характеристика больных.....	32
2.2. Клинические методы исследования.....	35
2.3. Нейрофизиологические методы исследования.....	37
2.3.1. Компьютерная ЭЭГ.....	37
2.3.2. Вегетативные (кожно-симпатические) вызванные потенциалы.....	38
2.3.3. Эндогенные (когнитивные) вызванные потенциалы – P300.....	42
2.4. Лабораторные, параклинические и другие методы исследования.....	44
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	48
3.1. Клиническая характеристика больных.....	48
3.2. Нейрофизиологическое обследование. ЭЭГ.....	56
3.3. Анализ состояния вегетативной нервной системы. Кожно-симпатические вызванные потенциалы.....	62
3.3.1. Оценка вегетативного тонуса.....	62
3.3.2. Оценка вегетативной реактивности и вегетативного обеспечения с помощью нагрузочных проб (гипервентиляция, холодовая проба).....	72
3.3.3. Диагностика вегетативной невропатии по данным кожно-симпатических вызванных потенциалов.....	76

3.4. Анализ когнитивных нарушений. P300.....	85
ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ.....	107
ВЫВОДЫ.....	117
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	118
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	119
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	121

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования и степень ее разработанности

Сосудистая патология головного мозга продолжает занимать лидирующие позиции в рейтинге заболеваний, приводящих к потере трудоспособности, и с высоким процентом летальности. В последние годы большое внимание уделяется метаболическому синдрому как фактору риска развития цереброваскулярных заболеваний – сложному поликомпонентному состоянию. Широкая распространенность метаболического синдрома и частая сопряженность его с сосудистыми заболеваниями делают актуальным изучение особенностей этой коморбидности. Неврологические осложнения метаболического синдрома часто протекают субклинически, особенно на ранних стадиях, что затрудняет диагностику и способствует их прогрессированию.

Метаболический синдром сопровождается вегетативной дисфункцией: ожирение, гиперинсулинемия и инсулинорезистентность, повышение уровня гормона лептина, а также другие составляющие приводят к избыточному повышению тонуса симпатической нервной системы и нарушению регуляции внутренних органов и систем [26, 107, 124]. Развитие сахарного диабета 2 типа в рамках метаболического синдрома сопровождается прогрессирующими дегенеративными изменениями вегетативной нервной системы с развитием тяжелого, прогностически опасного осложнения – автономной невропатии [48; 163]. Несмотря на это, оценка состояния вегетативной нервной системы у больных с метаболическим синдромом чаще всего не проводится.

Известно, что когнитивные нарушения у пациентов с метаболическим синдромом наблюдаются на 20 % чаще, чем в общей популяции и ассоциированы также с различными проявлениями метаболического синдрома, а развитие сосудистых осложнений потенцирует их прогрессирование [37, 59, 147]. При этом когнитивные расстройства при цереброваскулярных заболеваниях чаще носят

характер умеренных или легких и на ранней стадии не всегда верифицируются скрининговыми шкалами [22]. Аффективные нарушения, которые часто ассоциированы с сосудистой патологией, могут агgravировать когнитивный дефицит. В связи с вышесказанным, чрезвычайно важна объективизация вегетативных и когнитивных нарушений и своевременное назначение лечения.

Общеизвестны изменения функциональной активности головного мозга по данным ЭЭГ при цереброваскулярных заболеваниях. По мере прогрессирования сосудистого поражения при спектральном анализе выявляется снижение мощности и уплощение α -ритма, нарастание полиритмии с повышением мощности медленно-волновой активности [27, 30, 138]. Однако изменения электрической активности головного мозга, а также вызванных потенциалов, прежде всего вегетативных (кожно-симпатических) и когнитивных вызванных потенциалов (P300), у больных с цереброваскулярной патологией на фоне метаболического синдрома изучены недостаточно.

Целью исследования явилось определение основных клинико-нейрофизиологических характеристик активности головного мозга, когнитивной и вегетативной сферы у пациентов с цереброваскулярной патологией на фоне метаболического синдрома.

Задачи исследования

1. Оценить клиническую симптоматику у пациентов с цереброваскулярными заболеваниями на фоне метаболического синдрома.
2. Исследовать функциональную активность головного мозга и состояние вегетативной нервной системы по данным анализа компьютерной ЭЭГ и кожно-симпатических вызванных потенциалов у пациентов с цереброваскулярными заболеваниями с метаболическим синдромом.
3. Проанализировать взаимосвязь изменений функциональной активности мозга и кожно-симпатических вызванных потенциалов с клиническими проявлениями у

пациентов с цереброваскулярной патологией в сочетании с метаболическим синдромом.

4. Проанализировать и сопоставить данные нейрофизиологических исследований – когнитивных вызванных потенциалов (P300) с данными нейропсихологического тестирования, нейровизуализации (магнитно-резонансной томографии головного мозга) и биохимическими маркерами метаболизма.

Научная новизна

Впервые проведено комплексное исследование деятельности вегетативной и когнитивной сферы у пациентов с цереброваскулярными заболеваниями на фоне метаболического синдрома (по данным ЭЭГ, вегетативных и когнитивных вызванных потенциалов). Обнаружены особенности вегетативного профиля (вегетативный тонус, реактивность, вегетативное обеспечение) и когнитивных нарушений в зависимости от выраженности заболевания и наличия отдельных составляющих метаболического синдрома: ожирения, инсулинорезистентности, артериальной гипертензии, сахарного диабета 2 типа. Полученные данные предполагают возможность определения рисков поражения нервной системы в результате отдельных компонентов метаболического синдрома. Проведена оценка функциональной активности головного мозга, в том числе в сопоставлении с вегетативными нарушениями у больных с цереброваскулярными заболеваниями в сочетании с метаболическим синдромом.

Впервые проанализирована эффективность метода вегетативных вызванных потенциалов с использованием нагрузочных проб, в том числе гипервентиляции и холодной пробы в оценке качества регулирования деятельности вегетативной нервной системы у больных с метаболическим синдромом.

Разработаны количественные и качественные клиничко-нейрофизиологические критерии оценки тяжести состояния и прогноза заболевания у больных с хронической цереброваскулярной патологией в

сочетании с метаболическим синдромом. С помощью расширения диагностической базы (введение в алгоритм обследования ряда нейрофизиологических методик) уточнены особенности взаимовлияния тех или иных компонентов заболевания у пациентов, страдающих метаболическим синдромом.

Теоретическая и практическая значимость работы

Расширены и усовершенствованы диагностические возможности выявления характера и выраженности нарушений вегетативных и когнитивных нарушений у больных с цереброваскулярной патологией на фоне метаболического синдрома. Показано, что их использование в сопоставлении с клиническими данными позволяет выявить наиболее ранние, иногда асимптомные формы вегетативных и когнитивных расстройств.

Обнаружение и верификация с помощью нейрофизиологических методов дисфункции в когнитивной и вегетативной сфере, в том числе на доклинической стадии, позволит своевременно назначить адекватную терапию, снизив темпы их прогрессирования и улучшив качество жизни пациентов.

Основные положения, выносимые на защиту

1. У пациентов с цереброваскулярными заболеваниями на фоне метаболического синдрома наблюдаются более выраженные изменения вегетативной сферы и когнитивных функций (по результатам нейрофизиологических диагностических методов) по сравнению с лицами, не имеющими этого фактора.
2. Наличие корреляции параметров кожно-симпатических и когнитивных вызванных потенциалов с показателями обмена отражает зависимость поражения вегетативной нервной системы и когнитивных функций от выраженности проявлений отдельных компонентов метаболического синдрома.

3. Нейрофизиологические методики исследований когнитивных и вегетативных функций позволяют более точно и полно оценить их нарушения, в том числе при субклинических проявлениях у пациентов с цереброваскулярными заболеваниями с метаболическим синдромом.

Степень достоверности и апробация результатов

Достоверность полученных результатов определяется количеством наблюдений, постановкой цели и задач, критериями включения пациентов в исследование, использованием в работе современных методов обследования, применением статистического анализа, адекватного задачам исследования.

Работа апробирована и рекомендована к защите на совместном собрании научных сотрудников 1, 2, 3, 5, 6 неврологических отделений, научно-консультативного отделения, отделения лучевой диагностики, научно-координационного и образовательного отдела, отделения нейрореабилитации и физиотерапии, лаборатории клинической нейрофизиологии, лаборатории эпидемиологии и профилактики заболеваний нервной системы, лаборатории патологической анатомии, лаборатории гемореологии и гемостаза (с клинической лабораторной диагностикой), лаборатории клинической фармакокинетики, лаборатории нейрохимии, отделения нейрохирургии с группой сосудистой и эндоваскулярной хирургии ФГБНУ НЦН 2 февраля 2016 г.

Материалы диссертации представлены и обсуждены на конференции памяти профессора Г.А. Щекутьева, ФГБУ НИИ нейрохирургии им. академика Н.Н. Бурденко РАМН «Нейрофизиологические исследования в клинике» (Москва, 2013 г.); V Всероссийской конференции «Функциональная диагностика 2013» (Москва, 2013 г.); 30-м международном конгрессе клинической нейрофизиологии (Берлин, 2014 г.); III Российском международном конгрессе «Цереброваскулярная патология и инсульт» (Казань, 2014 г.); Фундаментальной всероссийской научной конференции с международным участием «Проблемы наук: функциональная асимметрия, нейропластичность, нейродегенерация» (Москва, 2014 г.); XXIII Международной конференции и дискуссионном научном клубе (Ялта, Гурзуф,

2015 г.); Всероссийской научной конференции, посвященной 155-летию кафедры нервных и душевных болезней Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова «Актуальные проблемы современной неврологии и психиатрии» (Санкт-Петербург, 2015 г.).

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 141 страницах машинописного текста, содержит 23 таблицы и иллюстрирована 45 рисунками. Работа состоит из введения, обзора литературы, общей характеристики обследованных лиц и методов исследования, собственных результатов, описания клинических случаев, обсуждения результатов, выводов, практических рекомендаций и указателя литературы. Библиографический указатель содержит 191 источник литературы, из которых 60 отечественных, 115 иностранных и 16 собственных публикаций автора.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Современное состояние проблемы цереброваскулярной патологии и метаболического синдрома

Цереброваскулярные заболевания (ЦВЗ) по-прежнему занимают одно из лидирующих мест среди причин инвалидизации и смертности в развитых странах и в России. Заболеваемость инсультом в Российской Федерации составляет 3,36 случая на 1000 человек в год – ежегодно регистрируются 400 000 – 450 000 случаев инсульта. По данным Росстата в 2013 г. смертность от заболеваний кровообращения составила 55 %, в числе которых смертность от ЦВЗ занимает второе место после инфаркта миокарда [23].

В последние годы в качестве фактора риска развития сосудистой патологии все больше внимание уделяется *метаболическому синдрому (МС)* – комплексу взаимоиндуцирующих патологических состояний, обусловленных ожирением и инсулинорезистентностью [52, 93, 172]. И отчасти из-за растущего числа людей, страдающих ожирением, оказалась неэффективной пропаганда здорового образа жизни в развитых странах в качестве снижения риска сердечно-сосудистой патологии. Проблема МС является медико-социальной, в том числе из-за омоложения страдающего контингента. Более чем у 50 % больных сахарным диабетом (СД) заболевание развивается в трудоспособном возрасте – 40-59 лет [25].

МС не считается самостоятельным заболеванием, однако признан одним из независимых факторов риска развития кардио- и цереброваскулярной патологии [71, 76, 139, 141]. По данным ряда исследований показано, что МС повышает риск цереброваскулярной и кардиоваскулярной патологии примерно в два, а риск смертности – в полтора раза, при этом отсутствие СД 2 типа не исключает риска развития сосудистой патологии [72, 94, 102, 139, 150, 168, 169].

Эпидемиологические данные по МС варьируют из-за использования

различных критериев его определения, и по данным большинства исследований распространенность МС составляет от 25 до 40 %, при этом женщины страдают в 1,5 раза чаще, чем мужчины [57, 97, 139]. В Москве частота МС среди женщин в возрасте старше 55 лет составила от 40 до 44 %, а у лиц старше 80 лет – почти 50 %. Среди мужчин этот процент был ниже и составил от 20 до 30 % в старших возрастных группах [38]. В будущем прогнозируется увеличение численности больных с МС, в первую очередь из-за растущего числа людей с ожирением и СД 2 типа, в том числе среди детей [84, 85].

У женщин риск возникновения ЦВЗ на фоне МС выше, чем у мужчин [100,101]. Имеются данные о более частом развитии ишемического инсульта, наличии сердечной недостаточности и смертности от инфаркта миокарда у женщин с МС по сравнению с мужчинами [49, 81, 98]. Механизмы, объясняющие эту зависимость, окончательно не выяснены. Существует несколько теорий. Одна из них – преобладание у женщин в постменопаузе центрального ожирения и дислипидемии со снижением концентрации липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) и повышением липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) [74, 89]. Гипертриглицеридемия у женщин в большей степени ассоциирована с коронарным атеросклерозом, чем у мужчин и повышает риск сердечно-сосудистых заболеваний на 76 %, тогда как у мужчин на 32 % [111, 139]. Некоторые исследования не исключают роль синдрома поликистоза яичников, использования гормональных контрацептивов, гестационного диабета [63, 80, 125, 131]. Предполагается, что за счет большей распространенности ожирения и МС у женщин и, следовательно, увеличение риска ЦВЗ и снижения продолжительности жизни, в будущем распространенность МС среди мужчин и женщин станет равной.

Одним из наиболее тяжелых осложнений МС является СД 2 типа, риск его развития на фоне МС повышается в пять раз [62]. Всемирной Организацией Здравоохранения и Организацией Объединенных Наций СД был назван опаснейшим вызовом мировому сообществу в 21-м веке, так как по темпам

распространенности он опережает все неинфекционные заболевания [25]. Общее количество больных СД в мире возросло до 366 млн. человек за последние годы, из которых больные с СД 2 типа составляют 80-90 % [25;32 88].

В России по данным Международной Федерации Диабета зарегистрировано 10,9 млн. больных с СД, однако, с учетом недиагностированных больных, эта цифра может быть больше в 3-4 раза [32, 50, 88]. По мнению И.И. Дедова, такая ситуация является драматичной, а несвоевременно диагностированный СД влечет за собой угрозу быстрого развития сосудистых заболеваний и осложнений [32].

Число больных с СД 2 типа ежегодно на 15 % пополняется больными с МС и предиабетом, число которых растет еще быстрее. Термин «предиабет» объединил два понятия: нарушение толерантности к углеводам и нарушенная гликемия натощак. На настоящее время в мире более 300 млн. человек имеют предиабет, и за счет них ожидается увеличение количество больных с СД 2 типа в ближайшее время [32, 58, 59].

Согласно современному представлению, МС является кластером патологических состояний, основными из которых является абдоминальное ожирение, артериальная гипертензия (АГ), дислипидемия и повышение уровня глюкозы крови [151]. Абдоминальное ожирение признано обязательным компонентом МС, является причиной развития гиперинсулинемии, инсулинорезистентности и метаболической дисрегуляции [59, 66, 64, 93]. Гиперинсулинемия и инсулинорезистентность (нарушение инсулиноопосредованной утилизации глюкозы клетками) – ключевые звенья в патогенезе МС, с последующей активацией эндокринных, метаболических, гемореологических нарушений [26]. В результате развиваются такие важные факторы риска кардио- и цереброваскулярной патологии, как эндотелиальная дисфункция, повышение артериального давления (АД), дислипидемия, повышение уровня провоспалительных цитокинов, симпатикотония, гипертрофия сердечной мышцы, нарушение сердечного ритма и др. Таким образом, ожирение ассоциировано с развитием преждевременного атеросклероза, артериальной

гипертонии и сердечно-сосудистой патологии [73, 144, 171].

Поликомпонентность МС обуславливает высокий риск развития цереброваскулярной патологии. Был проведен ряд исследований по изучению превалирующего фактора МС в развитии сосудистых заболеваний. Так предполагалось, что основными факторами риска сосудистых осложнений на фоне МС является постпрандиальная гликемия и АГ [113, 139]. По данным других исследований ведущую роль играла атерогенная дислипидемия [67, 102], и было сделано предположение, что нарушение липидного спектра предшествует остальным компонентам МС [49, 61].

Эндотелиальная дисфункция в настоящее время признана начальным этапом атеросклероза с последующим развитием сердечно-сосудистой патологии. Оценка эндотелиальной дисфункции с использованием неинвазивной артериальной тонометрии показала, что она является предиктором развития сердечно-сосудистых осложнений, опережающими по значимости АГ и дислипидемию [124, 127, 152, 153].

Ряд исследований выдвигают на первое место абдоминальное ожирение как превалирующий, независимый фактор риска в развитии сосудистых заболеваний [66, 170, 174]. При этом, выявлено повышение риска кардиоваскулярных заболеваний у пациентов с СД 2 типа как с наличием ожирения, так и «пограничным» повышением индекса массы тела [94]. Снижение массы тела у лиц, страдающих ожирением и МС, приводит к нормализации цифр АД, уровня гликированного гемоглобина (HbA_{1c}), глюкозы крови и других метаболических показателей [66]. Тем не менее, по данным большинства исследований не было выявлено отдельного компонента МС, который бы был превалирующим в развитии сосудистой патологии [139].

МС и СД повышают риск возникновения острых нарушений мозгового кровообращения (НМК). Доказано, что СД является независимым фактором риска развития атеротромботического инсульта во всех возрастных группах и стоит на втором месте после артериальной гипертензии [4, 48]. Риск развития инсульта у

больных СД с каждым годом повышается на 3 %, а при длительности заболевания 10 лет и более – утраивается [69]. Повышается также риск повторного инсульта и смертности. Примерно у 20% больных с СД причиной смерти является инсульт, преимущественно по ишемическому типу [53].

СД способствует не только возникновению инсульта, но и более тяжелому его течению и худшему восстановлению нарушенных функций в стадии регресса. НМК у больных с СД 2 типа характеризуются более выраженными неврологическими нарушениями и длительным угнетением сознания. При этом стойкая гипергликемия в остром периоде инсульта ассоциирована с неблагоприятным прогнозом, так как повышенная концентрация глюкозы крови сопровождается дополнительным повреждением нервной ткани при ишемии.

Примерно у 10% пациентов без СД в остром периоде НМК, особенно при инсульте области ствола головного мозга, выявляется гипергликемия с нормальным уровнем HbA_{1c} (стрессовая гипергликемия), что также значительно ухудшает прогноз [51, 53, 99]. В ухудшении прогноза исхода НМК у больных СД 2 типа также имеет значение атеросклероз интракраниальных артерий среднего и мелкого калибра, микроангиопатия, так как это сопровождается нарушением ауторегуляции мозгового кровотока [53].

Наряду с острыми НМК МС является независимым фактором риска субклинического поражения головного мозга: развития перивентрикулярного лейкоареоза, образования «немых» и лакунарных инфарктов в глубинных отделах головного мозга и ствола. При этом лакунарные инфаркты чаще встречаются у больных с СД 2 типа и АГ [37, 77, 106].

Развитие сосудистых осложнений на фоне СД 2 типа возможно в случае ургентных состояний, таких как острая диабетическая энцефалопатия, чаще при тяжелом кетоацидозе, при которой могут возникать множественные мелкие геморрагии и геморрагические инфаркты головного мозга [48].

1.2. Неврологические осложнения метаболического синдрома

К основным причинам развития неврологических нарушений на фоне МС чаще всего относят хроническую гипергликемию и нарушением кровообращения в связи с развитием микро- и макроангиопатии [66].

Патогенез повреждения нервной ткани на фоне гипергликемии обусловлен рядом патологических биохимических реакций, направленных на утилизацию глюкозы (увеличенный метаболизм глюкозы через сорбитоловый путь, неферментативное гликирование белков, оксидативный стресс), приводящих к дегенерации и демиелинизации нервных волокон. Второй момент – это снижение продукции оксида азота, нарушение гемореологии и вазодилатации, что сопровождается нарушением метаболизма и кровотока в нервном волокне [48, 163].

СД является фактором риска поражения нервной системы на всех уровнях, при этом, патология центральной нервной системы менее изучена в сравнении с поражением периферической [36]. Доказано, что развитие неврологических нарушений возможно уже на стадии предиабета, и не зависит от тяжести и давности заболевания. Важным фактором признана длительность гипергликемии [35, 162].

Существует концепция, основанная на ряде исследований, о наличии так называемой «гипергликемической» или «метаболической» памяти». Согласно этой теории неврологические осложнения СД могут прогрессировать несмотря на проведение жесткой гипогликемической терапии и достижения целевого уровня HbA_{c1} при наличии в анамнезе высоких цифр глюкозы крови, хотя и с меньшими темпами, чем у больных, не получающих адекватную гипогликемическую терапию [21,114].

Тем не менее, гипергликемия и СД не являются обязательными компонентами МС. Важную роль в развитии неврологических осложнений (в частности вегетативных и когнитивных нарушений), а также психо-

эмоциональных расстройств, играет гиперинсулинемия, инсулинорезистентность с нарушением синтеза инсулина на уровне структур головного мозга и изменением в синтезе гормонов адипокинов (лептин, адипонектин) [59, 105, 124]. Макро- и микроангиопатия, обусловленные артериальной гипертонией, атеросклерозом церебральных артерий, нарушением в системе гемореологии и гемостаза с развитием острых и хронических ЦВЗ потенцируют прогрессирование неврологических осложнений [35, 41, 48].

1.2.1. Вегетативные нарушения

На сегодняшний день известно, что ожирение и МС характеризуются избыточным повышением симпатической активности, что обусловлено рядом причин. Было показано, что гиперсимпатикотония у больных с ожирением предшествует развитию гипертензии и гиперинсулинемии и имеет положительную корреляционную связь с гипертрофией миокарда левого желудочка, нарушением функции почек, сердечной недостаточностью [79, 107, 118, 121, 123, 124, 133].

Висцеральное ожирение в отличие от периферического сопровождается более выраженной симпатической активацией, с повышением концентрации норадреналина и адренергических нейромедиаторов в плазме крови. При этом симпатическая активность тем выше, чем больше масса тела и процент жира в организме [26, 124].

Развивающаяся на фоне ожирения инсулинорезистентность и гиперинсулинемия, повышенный уровень глюкозы крови приводят к растормаживанию симпатических центров гипоталамуса и ствола головного мозга, активации симпатического тонуса на периферическом уровне – почки, скелетная мускулатура, и снижению симпатического тонуса на уровне сердца. Гиперинсулинемия непосредственно повышает тонус гладких мышц сосудов, активирует β -адренорецепторы, что сопровождается повышением артериального

давления. Уменьшение числа рецепторов к инсулину на адипоцитах вследствие инсулинорезистентности сопровождаются повышением активности симпатической системы [26, 40, 124, 160, 196].

Была показана ассоциация повышения общего холестерина плазмы крови и ЛПНП у больных с ожирением с активацией симпатического тонуса и развитием эндотелиальной дисфункции [170]. В свою очередь, дисфункция эндотелия сопровождается повышением симпатической активности за счет нарушения высвобождения нейротрансмиттеров, реабсорбции их в синапсе и изменения чувствительности рецепторов [26, 91, 124].

Повышение уровня гормона лептина также приводит к симпатической активации на уровне центрального звена вегетативной нервной системы (ВНС) [124, 109, 164, 166]. При этом существует двусторонняя связь между образованием гормона лептина и симпатической системой за счет существования симпатической иннервации белой жировой ткани и участия гипоталамуса в регуляции липолиза и энергетическом балансе. Таким образом, повышение симпатической активности может стимулировать синтез лептина и участвовать в патогенезе метаболических нарушений [70, 164].

Повышение уровня лептина, инсулина в крови, гиперсимпатикотония по данным исследований сочетается с дислипидемией и повышением уровня провосполительных цитокинов, развитием эндотелиальной дисфункции и атеросклерозом [107, 124, 128, 164]. Также предполагается участие ВНС в регуляции концентрации С-реактивного белка (СРБ) в плазме крови, повышение которого также ассоциировано с развитием эндотелиальной дисфункции и может быть предиктором АГ, атеросклероза [124, 142, 157, 132].

Дисфункция надсегментарных центров ВНС тесно связана с эмоциональными нарушениями, которые могут сопровождаться различной вегетативной симптоматикой. Важную роль в этом играет гипоталамус посредством своих связей с корой и лимбической системой мозга и участия в регуляции функции гипофиза [15]. Инсулинорезистентность на уровне

рецепторов мозга приводит к когнитивным и психо-эмоциональным нарушениям. Большую роль в этом играют гормоны жировой ткани: снижение концентрации гормона адипонектина, так называемого «гормона радости», и уменьшение его влияния на структуры головного мозга, имеющие к нему рецепторы, в том числе гипоталамус и гиппокамп [9, 140, 173]. С другой стороны тревожно-депрессивные расстройства часто развиваются у больных с артериальной гипертонией и ЦВЗ вследствие поражения лобно-стриарных путей [10, 15, 29, 108, 161].

СД сопровождается дисфункцией ВНС, как на центральном, так и периферическом уровне, при этом в первую очередь страдает симпатическая система [36, 48]. Поражение периферического звена ВНС проявляется вегетативной (автономной) полиневропатией, характеризующаяся ранней и диссеминированной нейрональной дегенерацией вегетативных волокон. В отличие от СД 1 типа эти изменения начинают развиваться рано, в том числе на стадии преддиабета, и выраженность не зависит от тяжести заболевания. Учитывая длительный латентный период СД 2 типа, к моменту постановки диагноза симптомы вегетативной дисфункции обнаруживаются у большинства больных [14, 36, 36]. Было показано, что у 30 % больных с СД 2 типа можно обнаружить асимптомные формы поражения немиелинизированных волокон в сравнении с больными с СД 1 типа сходными по длительности заболевания и контролю глюкозы крови, где такое поражение выявлялось в 10 % случаев [148].

Было показано, что развитие автономной полиневропатии обусловлено недостаточным контролем метаболических нарушений и, как правило, наблюдается в сочетании с другими проявлениями диабетической дистальной полиневропатии. Однако в редких случаях вегетативная полиневропатия дебютирует первой [36, 163].

Развитие моно- и полиневропатии у больных с МС обусловлено также нарушением гемореологии и микроангиопатией на уровне *vasa nervorum* [36, 48, 162].

Проблеме вегетативной полиневропатии у больных с СД и возможностям ее

диагностики уделяется большое внимание со стороны отечественных и зарубежных исследователей, так как ее наличие ухудшает течение заболевания и свидетельствует о неблагоприятном прогнозе. Наиболее опасной является кардиальная невропатия, приводящая к нарушениям сердечного ритма и являющаяся фактором риска инфаркта миокарда и внезапной остановки сердца [32, 36, 39, 92, 163]. Симпатическая деиннервация нижних конечностей проявляется ортостатической гипотензией с возможными падениями и потерей сознания. В результате вегетативной полиневропатии ухудшается переносимость физических нагрузок, больные перестают ощущать гипогликемические состояния. Однако симптомы поражения периферического звена ВНС, особенно на ранних стадиях не всегда очевидны и не выявляются при клиническом осмотре [35, 36, 163].

Доказана коморбидность вегетативных расстройств с цереброваскулярной патологией. Инсульт и структурные поражения головного мозга приводят к разобщению функциональных систем и вегетативной дисрегуляции [11, 41]. Вегетативная дисфункция в остром периоде инсульта, по мнению ряда авторов, является неблагоприятным признаком и свидетельствует о плохом прогнозе, по другим данным – это транзиторный срыв адаптации [3, 41, 46, 60]. Острая ишемия мозга активирует симпато-адреналовую и гипоталамо-гипофизарную системы, в результате чего нарушается баланс симпатических и парасимпатических звеньев ВНС, что может привести к тяжелым нарушениям сердечного ритма, внезапной остановке сердца, повторному инсульту. При этом наиболее выраженные нарушения сердечного ритма наблюдались при правополушарной и стволовой локализации инсульта [7, 41]. Опасным в плане прогноза было отмечено сочетание низкой вариабельности ритма сердца и тяжелого неврологического дефицита [56].

Развитие вегетативных нарушений у больных с хроническими ЦВЗ объясняется нарушением механизмов ауторегуляции в ВНС вследствие АГ и атеросклероза: барорефлекторных (атеросклероз сонных артерий),

рефлексогенных (нарушение кровообращения в вертебрально-базиллярной системе) и центральных механизмов (нарушение кровообращения надсегментарных структур ВНС) [39, 41, 90].

Таким образом, патогенез развития вегетативной дисфункции у больных с МС сложен и проявляется симптомами поражения надсегментарных и периферических структур, при этом в большей степени задействована симпатическая нервная система. Развитие вегетативных нарушений у больных с ЦВЗ и МС сопровождается кардиальными осложнениями, синкопальными состояниями и другими, и имеет неблагоприятный прогноз. В связи с этим крайне важна их своевременная диагностика и проведение терапии.

1.2.2. Когнитивные расстройства

Существуют противоречивые данные о влиянии МС и различных показателей обмена на когнитивные функции. Значительным количеством работ показано превалирующее влияние нарушений эндокринного обмена на развитие когнитивных расстройств.

Инсулин проникает через гематоэнцефалический барьер, и его избыток у больных с МС приводит к когнитивным нарушениям за счет снижения выработки собственного инсулина мозгом, повышения накопления β -амилоида, развития микроваскулярных расстройств [37, 159].

По данным ряда работ было показано участие в когнитивных процессах гормонов белой жировой ткани – адипокинов (лептина, адипонектина и др.) [105, 126, 137]. Так, повышение выработки гормона лептина и резистентность к нему рецепторов мозга, ассоциированы с атрофией мозга у пожилых людей с ожирением и нарушением когнитивных функций [105, 112, 149]. Известно, что адипонектин предотвращает развитие атеросклероза, инсулинорезистентности и обладает противовоспалительным действием. Кроме этого, описано нейропротективное влияние адипонектина на клетки гиппокампа [105, 117].

По результатам исследования Raffaitin С. (2011) наличие когнитивных нарушений у пациентов с МС старше 65 лет было ассоциировано с гипертриглицеридемией и повышением уровня ЛПНП [147].

Взаимосвязь когнитивных расстройств и гипергликемии особенно значима у больных с СД 2 типа. Учитывая длительный латентный период этого заболевания, у больных с впервые выявленным СД 2 типа могут уже наблюдаться когнитивные расстройства, и большое значение в этом имеет уровень постпрандиальной гликемии [59]. Проспективное наблюдение за пациентами среднего возраста, страдающими СД 2 типа, выявило ассоциацию снижения памяти и аналитического мышления с недостаточным контролем глюкозы крови и длительностью течения заболевания [165]. Эти данные согласуются также с результатами исследований, в которых негативное влияние на когнитивные функции у пациентов с нарушением толерантности к глюкозе и СД 2 типа было ассоциировано с недостаточным контролем глюкозы крови, а не наличием самого СД 2 типа [68, 150]. Когнитивные нарушения при этом были представлены в основном нарушением памяти и скоростью мышления. Было сделано предположение, что у больных с СД 2 типа моложе 70 лет когнитивный дефицит связан с недостаточной компенсацией углеводного обмена, ранним дебютом заболевания и развитием макро- и микроангиопатии, тогда как когнитивные нарушения в более старших возрастных группах были скорее обусловлены сосудистой деменцией и болезнью Альцгеймера.

Выраженность когнитивного дефицита по данным ряда исследований коррелировала с уровнем HbA_{1c} . Таким образом, наличие когнитивного снижения у больного с СД 2 типа может свидетельствовать о неэффективной терапии [37, 136, 155].

По мнению ряда авторов, развитие когнитивных расстройств у больных с СД является неизбежным [59, 167]. При этом было выявлено, что когнитивные нарушения у пациентов с СД 2 типа более стойкие к фармакотерапии, чем у пациентов с СД 1 типа. Наиболее часто отмечаются нарушения вербальной

памяти и процессов обработки информации, реже – нарушения праксиса, гнозиса, слухоречевой памяти и межполушарного взаимодействия с дисфункцией правого полушария [37, 59, 158].

Само по себе повышение глюкозы крови вызывает легкий, нейродинамический когнитивный дефицит и нормализация этого показателя может улучшить когнитивный статус, тогда как присоединение сосудистой патологии на фоне МС и СД 2 типа приводит к прогрессированию когнитивных нарушений [37, 119, 130].

Известно, что у больных с МС и СД 2 типа отмечается повышение риска развития атеросклероза. Однако была показана ассоциация когнитивных нарушений с поражением сосудов мелкого калибра (микроангиопатии) и развитием диффузного поражения белого вещества, образованием лакунарных инфарктов и микрокровоизлияний головного мозга [37, 119]. Доказана ассоциация когнитивного снижения со степенью поражения белого вещества головного мозга [34]. Свою роль в когнитивном снижении играет воспалительный процесс на фоне сосудистого поражения головного мозга образованием провоспалительных цитокинов [119].

При цереброваскулярной патологии в сравнении с нейродегенеративными заболеваниями в большей степени нарушается исполнительная функция, тогда как память страдает при поражении в «стратегически важной зоне»: медиальных отделах височной доли, мозжечке [22, 28, 87]. Для когнитивных нарушений сосудистого генеза характерно медленно прогрессирующее течение, и они обычно имеют характер умеренных или легких [6, 22]. При своевременном назначении терапии возможна положительная динамика, что подтверждает необходимость ранней диагностики когнитивных расстройств у больных с ЦВЗ.

Психоэмоциональные нарушения, которые коморбидны с сосудистыми заболеваниями, могут искажать результаты нейропсихологических тестов и создавать ложное впечатление о наличии когнитивного дефицита, в связи с чем важно проведение нейрофизиологических методов диагностики [143].

Фактором риска развития когнитивных нарушений у больных с СД могут быть гипогликемические состояния на фоне неадекватной инсулинотерапии или лечения сахароснижающими препаратами. В понятие «диабетическая энцефалопатия» вкладывается последствие перенесенных тяжелых осложнений – диабетических ком (гипогликемической, кетоацидотической, лактоацидотической) с развитием острой энцефалопатии. Рациональная терапия позволила сократить число таких осложнений. Тем не менее, у большинства больных с СД наблюдаются симптомы астении, когнитивного снижения и изменений в неврологическом статусе [5, 48].

Одной из причин когнитивных расстройств у больных с СД 2 типа может быть болезнь Альцгеймера, риск развития которой повышается в 1,5 раза независимо от возраста дебюта заболевания [37, 116]. Развитие нейродегенеративного заболевания может быть обусловлено нарушением работы инсулинрецепторной системы головного мозга, которая участвует в регуляции энергетического гомеостаза и в когнитивных процессах, а также метаболизме β -амилоида [8, 37, 59, 120, 159].

Когнитивные нарушения у больных с ЦВЗ и МС на ранней стадии могут не выявляться по данным скрининговых шкал, в связи с этим важно использование нейрофизиологических методик (когнитивных ВП), которые чувствительны при субклинических проявлениях и дают объективный результат [48].

1.3. Нейрофизиологические методики: ЭЭГ, вегетативные и когнитивные вызванные потенциалы

Компьютерная ЭЭГ позволяет регистрировать состояние функциональной активности коры головного мозга и является важным диагностическим методом пароксизмальных состояний. ЭЭГ отражает функциональную активность диэнцефальных и стволовых структур (восходящей ретикулярной формации), эти же структуры являются центральными в регуляции вегетативной деятельности.

Изменения биоэлектрической активности по данным ЭЭГ при цереброваскулярной патологии могут носить умеренный или пограничный характер, если отсутствуют грубые деструктивные поражения вещества головного мозга. В этом случае наблюдается дезорганизованный α -ритм, повышение индекса β -активности, наличие заостренных колебаний и острых волн [27]. При хроническом нарушении кровообращения в вертебрально-базилярной системе наблюдается уплощение и десинхронизация корковой активности [30].

По мере прогрессирования цереброваскулярного заболевания по данным спектрального анализа в ЭЭГ было отмечено снижение мощности α -ритма, и нарастание медленно-волновой активности (повышение индекса θ/α -активности, мощности δ -ритма) [27, 138]. По результатам исследования Moretti D.V. (2012) увеличение индекса θ/α -активности было пропорционально тяжести сосудистого поражения головного мозга и коррелировало с наличием умеренных когнитивных нарушений (УКР). В тоже время, не было обнаружено такой ассоциации с частотой и мощностью α -ритма [138]. При этом, ранее было показано, что наличие энцефалопатии наряду с увеличением мощности в θ -диапазоне сопровождается замедлением основного коркового ритма и изменением межрегиональной ковариации [33]. В исследовании пациентов с ИБС и сердечной недостаточностью с наличием УКР на ЭЭГ также отмечались более высокие значения мощности θ_1 и θ_2 ритмов в сравнении с пациентами без когнитивных нарушений [55].

НМК головного мозга с обширным структурным поражением мозгового вещества, гемодинамические стенозы магистральных артерий головы (МАГ) сопровождаются фокальной медленно-волновой активностью соответственно очагу. При НМК в стволе мозга возникают генерализованные медленно-волновые колебания, что обусловлено поражением восходящей ретикулярной формации [30].

Более грубые изменения ЭЭГ наблюдаются при геморрагическом типе инсульта. Субарахноидальное кровоизлияние сопровождается билатерально-

синхронными разрядами и диффузными изменениями корковой активности в результате воздействия излившейся крови на медиобазальные структуры и временного затруднения оттока ликвора. Изменения функциональной активности мозга в остром периоде инсульта при благоприятном исходе могут подвергаться регрессу по мере восстановления [30].

Проведение ЭЭГ является обязательным в дифференциальной диагностике пароксизмальных состояний, что особенно актуально у пожилых пациентов, так как в этой возрастной группе отмечается повышение частоты симптоматической эпилепсии. Было показано, что 30 – 40 % случаев эпилепсии с поздним дебютом составляет постинсультная эпилепсия [129].

В оценке вегетативной дисфункции наряду со шкалами и опросниками, используются различные функциональные методы исследования. Одним из доступных в клинической практике нейрофизиологических методов, позволяющий оценить состояние как центрального, так и периферического звеньев ВНС, являются *кожно-симпатические вызванные потенциалы (КСВП)*, представляющий собой регистрацию вызванной кожно-гальванической реакции (КГР) в ответ на стимул (электрический ток, магнитная стимуляция, глубокое дыхание, звуковой раздражитель и т.д.). Международной ассоциацией клинических нейрофизиологов КСВП был включен в стандарты исследования ВНС [20].

Методика КСВП основана на соматовегетативном рефлексе, секреторным органом которого является потовая железа. Афферентное звено рефлекса чувствительные волокна периферического нерва, центральное – таламус, постцентральная извилина, лимбико-ретикулярный комплекс, эфферентное – симпатические ганглии и постганглионарные волокна (рисунок 1) [16, 43].

С помощью КСВП возможно определить преобладающий вегетативный тонус, оценить интенсивность вегетативного ответа, наличие нарушений проведения по постганглионарным симпатическим волокнам. Наиболее часто ответ регистрируется в виде трехфазной кривой, в которой выделяют первый пик,

отражающий тонус парасимпатической системы и второй – симпатическую активность. У большинства людей на КСВП отмечается смешанный вегетативный тонус с небольшим преобладанием симпатической составляющей, и у 20 % может регистрироваться монофазная кривая [20, 42, 43].

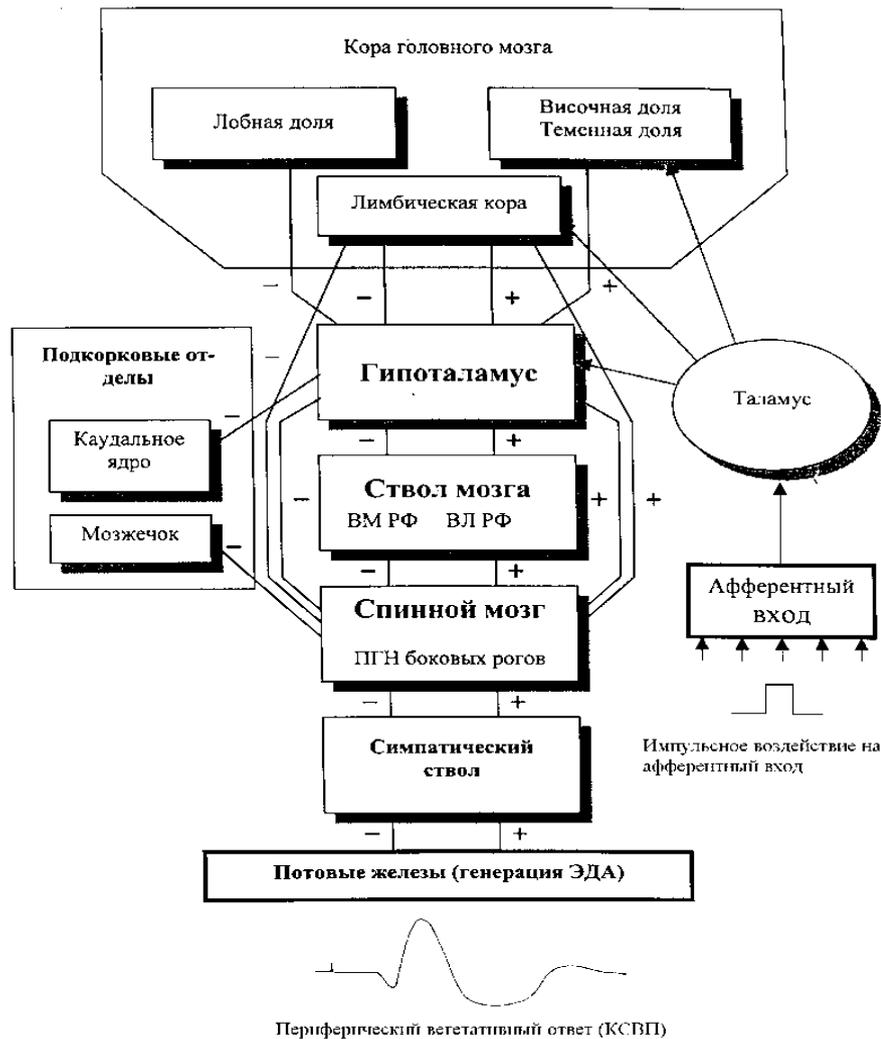


Рисунок 1. Уровни генерации КСВП (Одинак М.М., 1999).

Метод КСВП используется в диагностике дисфункции ВНС при различных неврологических и соматических заболеваниях, психоэмоциональных расстройствах, в том числе при автономных полиневропатиях различного генеза [12, 83].

Чувствительность метода при диабетической полиневропатии составила 66

– 83 %, при этом изменения характеризуется значительным снижением амплитуд или отсутствием ответа. На стопе отсутствие ответа КСВП отмечалось у 66 % больных с диабетической полиневропатией [83]. В исследовании Ince et al. (2014) было получено изменение сигнала КСВП еще до развития СД у детей с наличием ожирения, инсулинорезистентности и нарушением толерантности к углеводам [115].

Метод КСВП также может быть использован в качестве скринингового в диагностике кардиальной невропатии. Это осложнение выявляется у 94 % пациентов с СД с признаками полиневропатии по данным КСВП [83, 157]. Проведение вегетативных потенциалов также показано при наличии ортостатической гипотензии и синкопальных состояний.

Метод КСВП позволяет использовать различные функциональные пробы: физическая нагрузка, гипервентиляция, воздействие физического фактора (холод) и другие, что дает дополнительную информацию о регуляции в ВНС на уровне надсегментарных структур. В исследовании Гнездицкого В.В., Деряги И.Н. (2011), посвященного изучению вегетативного профиля больных с эпилепсией и паническими атаками, было получено, что после проведения гипервентиляции испытуемым без панических атак при КСВП отмечалось значительное снижение амплитуд ответа вплоть до изолинии, повышение порога реакции, быстрое наступление габитуации (привыкание к стимулу). Полученные данные были расценены как снижение вегетативной активности и уменьшение симпатического тонуса в ответ на гипервентиляцию. У больных с паническими атаками эти изменения не наблюдались [19]. Antonov et al. (2014) выявили снижение симпатической активности и повышение устойчивости к стрессу у здоровых испытуемых после курса ежедневного воздействия холодной нагрузкой [65].

Помимо КСВП в кардиологии широко распространен метод анализа variability ритма сердца, который информативен при кардиоваскулярной невропатии и вегетативной дисрегуляции в целом, и его рассматривают как универсальный в диагностике вегетативных и адаптационных расстройств [39,

41]. Проводится поиск новых маркеров полиневропатии у больных с предиабетом и СД 2 типа с исследованием функции тонких волокон методом аксон-рефлекс на тепловое раздражение [163]. Метод компьютерной пальцевой тремографии наряду с проведением дифференциальной диагностики тремора позволяет выявить вегетативные и астенические нарушения [44].

Оценка когнитивной сферы в нейрофизиологии возможна с помощью *эндогенных (когнитивных) ВП* – потенциалов, связанных с событием. В данном случае ответ получается не просто под воздействием стимула, а в процессе восприятия и обработки информации в головном мозге. Существуют различные виды когнитивных ВП: моторные ВП (movement-related potential), условная негативная волна (contingent negative variation – CNV), mismatch negativity (MMN), и другие.

Наибольшее распространение, как в научных исследованиях, так и в клинической практике, получил метод Р300 из-за относительной простоты его выделения и интерпретации [20, 104, 145]. Появления когнитивного ответа при регистрации Р300 связано не только с восприятием и обработкой стимула, но и с принятием решения (счет значимого стимула, нажатие кнопки) (рисунок 2) [20, 143].

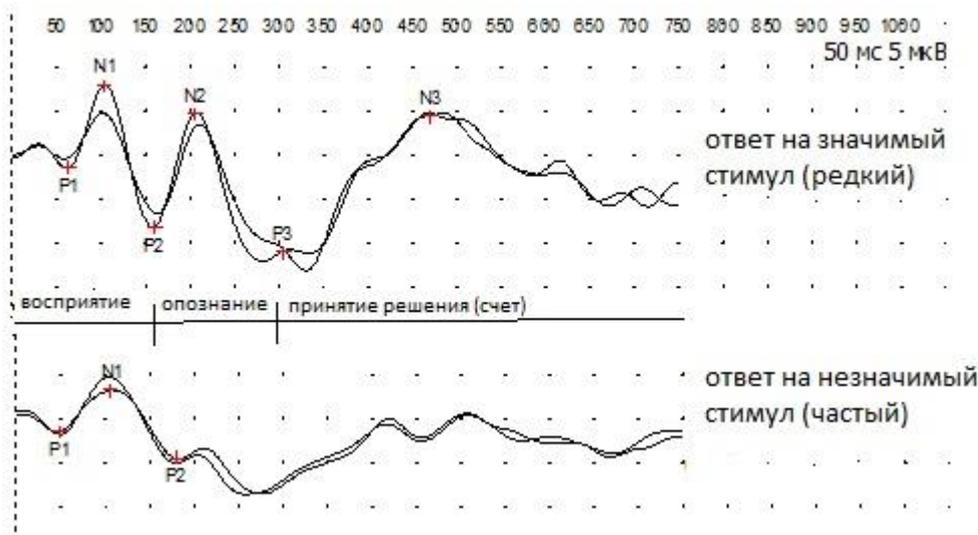


Рисунок 2. Когнитивные ВП – Р300 (схема, по Гнездицкому В.В., 2011). Представлены два ответа на восприятие значимого и незначимого звуковых стимулов во время выполнения испытуемым инструкции выделения (счет) значимого (более редкого) стимула. При счете помимо сенсорного компонента (пик N1) отмечается появление пиков N2 и P3 (P300), что связано с процессами опознания стимула и принятия решения.

В самом пике P3 выделяют два компонента: P3a и P3b. Пик P3a регистрируется изолировано в виде слабо выраженной позитивной волны, если испытуемый игнорировал значимый стимул или прослушивал его пассивно, не зная инструкции, таким образом, ответ ассоциирован с автоматическим восприятием значимого стимула [112, 143]. При повышении уровня внимания регистрируется позитивная волна с более выраженной амплитудой – P3b, либо эти два пика могут регистрироваться одновременно (двойной пик). В генерации пика P3b необходимо волевое участие испытуемого и вовлечение процессов памяти [143, 146]. Были получены данные о наличии связи P300 с оперативной (рабочей) памятью [18, 143].

По записям, производимым интракраниально, были получены данные о мультифокальном происхождении P300, с участием в его генерации гиппокампа и лимбической системы, лобной доли, а также височной и теменной долей головного мозга [135, 145]. Эти данные были подтверждены результатами исследований с проведением совмещения функциональной МРТ и P300. Выявлено участие в генерации пика P3a дорсолатеральных отделов префронтальной коры, инсулы, супрамаргинальной и поясной извилины; в генерации пика P3b – переднелатеральных отделов префронтальной коры, верхней височной и нижней височной извилин, медиальных височных отделов (гиппокамп, околообонятельная борозда), теменной доли и теменно-височного перехода [75, 154]. На биохимическом уровне пик P3a связан с нейротрансмиттером дофамином, P3b – норадреналином [146].

Латентность пика P300 и его амплитуда являются основными показателями, отражающими наличие или отсутствие когнитивных нарушений. Увеличение латентности происходит, когда выполнение инструкции становится сложным для испытуемого, а амплитуда пика P300 на фоне снижения когнитивных функций уменьшается [110]. Среди пациентов с различными неврологическими и психическими заболеваниями, не имеющих стадию когнитивных нарушений, удлинение латентности P300 было обнаружено только у 3,5 % [104]. Goodin et al.

(1978) описал увеличение латентности пика P300 у пациентов с деменцией [103, 143]. В исследовании Mathalon et al. у пациентов старшей возрастной группы с деменцией наряду с уменьшением точности ответов отмечалось снижение амплитуды когнитивного ответа в сравнении со здоровыми взрослыми той же возрастной группы [33, 134].

Однако имеется вариабельность параметров P300 и у здоровых лиц. Было выявлено, что с возрастом отмечается корреляция уменьшения толщины коры в теменной доле, теменно-височной зоне и орбитофронтальной коры с удлинением латентности P300 [45, 96].

Чувствительность P300 доказана также в диагностике легких и умеренных когнитивных расстройств нарушений и составляет 75-80 % при энцефалопатиях различного генеза, в том числе на фоне метаболических нарушений. При этом изменение латентности пика P3 зависит от тяжести когнитивных расстройств, но не от их этиологии [2, 104, 143].

Существуют противоречивые данные о влиянии МС на показатели когнитивных ВП. По данным Lai C.L. et al. (2009) не было получено связи МС с изменением параметров P300 [122]. Chen X. et al. (2003) получили удлинение латентности пика P300 у пациентов с СД 2 типа в сравнении с возрастной нормой и корреляцию этих изменений с повышением HbA_{1c} и липидов крови [82].

Когнитивные ВП информативны при разграничении когнитивных и тревожных нарушений. В большинстве исследований не было показано удлинение латентности пика P300 у пациентов с депрессией, в связи, с чем использование этого может быть рекомендовано при проведении дифференциального диагноза [143].

Таким образом, P300 может быть информативным в диагностике когнитивных нарушений, в том числе на начальных стадиях. Однако существуют противоречивые данные о влиянии МС на когнитивные функции и параметры P300, что свидетельствуют о необходимости дальнейшего изучения.

Исходя из данных литературы, можно заключить, что МС является комплексным состоянием, в основе которого лежат патология эндокринной системы, нарушения гемореологии, липидного обмена, что приводит к повышению риска сосудистой патологии и развитию СД 2 типа. Не смотря на то, что выделение его как отдельного состояния до сих пор оспаривается некоторыми исследователями, создание теории о МС является важным в понимании причин развития его осложнений.

Нервная система является мишенью для МС. При этом вегетативные нарушения являются частыми и серьезными осложнениями, прогностическими неблагоприятными и могут привести к смерти, тогда как когнитивные расстройства вызывают социальную дезадаптацию пациента и снижают качество лечения. Патогенез неврологических нарушений многокомпонентен, что необходимо учитывать. Симптомы поражения нервной системы могут протекать субклинически с постепенным прогрессированием, за исключением тяжелых осложнений (острая диабетическая энцефалопатия, острая полиневропатия и другие). Достаточно часто развиваются асимптомные формы нарушений. Однако именно на ранних стадиях неврологические расстройства у больных с МС и ЦВЗ являются потенциально обратимыми, в связи с этим встает вопрос о своевременной диагностике и лечении. Особую значимость в этой ситуации приобретают нейрофизиологические методики (ЭЭГ, ВП), информативность которых показана, в том числе на ранних стадиях нарушений. Однако, на данный момент, недостаточно изучено изменение параметров электрической активности мозга, когнитивных и вегетативных функций у больных с МС.

В связи с вышесказанным, очевидна актуальность изучения клинических проявлений и возможности диагностики вегетативных и когнитивных нарушений у больных с ЦВЗ на фоне МС, анализа факторов риска развития этих осложнений.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ, МЕТОДОЛОГИЯ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Настоящее исследование является одномоментным, моноцентровым, выполненным на базе Федерального Государственного Бюджетного Научного Учреждения «Научный центр неврологии».

2.1. Общая характеристика больных

В исследование были включены 90 пациентов с цереброваскулярной патологией: подостро нарастающей хронической ишемией мозга – дисциркуляторной энцефалопатией (ДЭ), последствиями перенесенного НМК давностью больше 1 года и 16 практически здоровых лиц. Средний возраст пациентов составил 67 ± 9 лет, из них 23 (25 %) мужчин (средний возраст 67 ± 11 лет) и 67 (74 %) женщин (средний возраст 67 ± 8 лет).

Критериями исключения из исследования были:

1. наличие энцефалопатии и/или полиневропатии иного генеза – алкогольного, эндокринного (не связанного с СД 2 типа), последствие глобальной аноксии, наличие нейродегенеративного заболевания, паранеопластический синдром и др.;
2. наличие НМК давностью менее одного года;
3. наличие афазии;
4. деменция;
5. системные заболевания, соматические заболевания в стадии обострения или в состоянии тяжелой декомпенсации.
6. длительный прием психотропных препаратов – нейролептиков, антидепрессантов, транквилизаторов, противосудорожных препаратов.

Все обследованные пациенты были разделены на две группы:

I группа (основная): лица имеющие МС. Всего в группе было 68 больных, средний возраст 67 ± 9 лет, 18 (26 %) мужчин и 50 (74 %) женщин. Пациенты с ДЭ в этой группе были в количестве 41 (60 %) человек, с последствиями

перенесенного инсульта – 27 (40 %).

II группа (сравнения): пациенты не имеющие МС, 22 человека, индекс массы тела которых не превышал 30 кг/м^2 , средний возраст составил 69 ± 9 лет, 5 (23 %) мужчин и 17 (67 %) женщин. Пациенты с диагнозом ДЭ в этой группе были представлены в количестве 12 (54 %) человек, с остаточными явлениями НМК – 10 (46 %) человек.

Распределение больных в группах в зависимости от типа цереброваскулярной патологии отражено на рисунке 3. Можно видеть, что исследуемые группы были сопоставимы по соотношению больных с ДЭ и последствием инсульта.

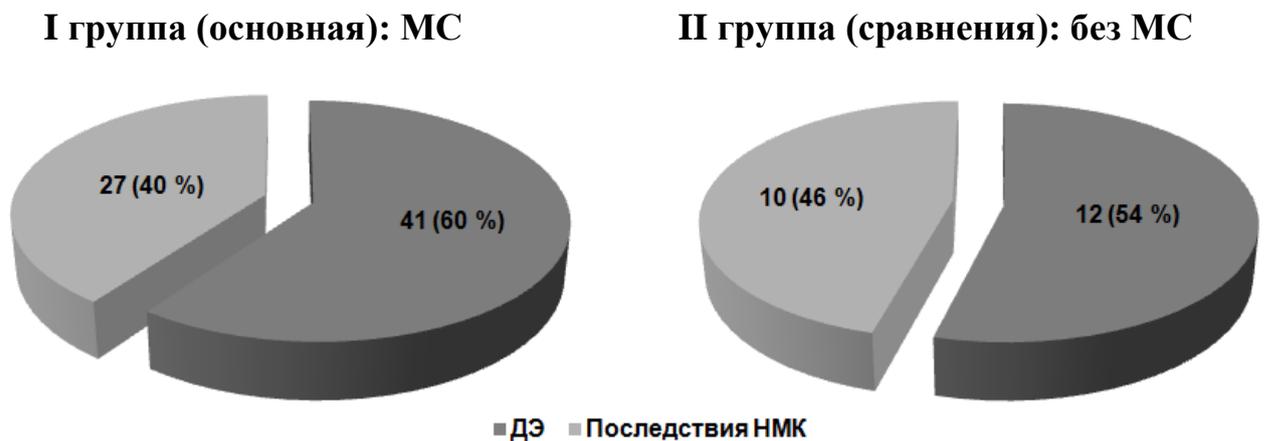


Рисунок 3. Распределение больных в группах по типу ЦВЗ.

Определение МС проводилось согласно критериям экспертов Всероссийского научного общества кардиологов (второй пересмотр, 2009 г.) [47]. МС верифицировался на основании наличия центрального типа ожирения и двух дополнительных критериев в виде артериальной гипертензии, повышения уровня триглицеридов и ЛПНП, снижения ЛПВП, гипергликемия натощак и повышение уровня постпрандиальной глюкозы (таблица 1).

Таблица 1 - Критерии диагностики МС (ВНОК, 2009г)

Критерий	Показатель
Основной критерий	
<i>Центральный (абдоминальный) тип ожирения</i>	Окружность талии более 80 см у женщин и более 94 см у мужчин
Дополнительные критерии	
<i>Артериальная гипертония</i>	АД \geq 130/85 мм.рт.ст.
<i>Повышение уровня триглицеридов</i>	\geq 1,7 ммоль/л
<i>Снижение уровня ЛПВП</i>	< 1,0 ммоль/л у мужчин, и < 1,2 ммоль/л у женщин
<i>Повышение уровня ЛПНП</i>	> 3,0 ммоль/л
<i>Гипергликемия натощак (глюкоза в плазме крови натощак)</i>	\geq 6,1 ммоль/л
<i>Нарушение толерантности к глюкозе</i>	Глюкоза в плазме крови через 2 часа после нагрузки глюкозой \geq 7,8 и < 11,1 ммоль/л

В группе МС были выделены три подгруппы в зависимости от выраженности углеводных нарушений:

1. *Больные с нормогликемией* (содержание глюкозы сыворотки крови \leq 6,1ммоль/л): всего 19 человек, средний возраст больных 66 ± 10 лет, 9 мужчин и 10 женщин.

2. *Больные с предиабетом* (нарушение гликемии натощак, нарушение толерантности к углеводам): 13 человек, средний возраст 65 ± 10 лет, 1 мужчина и 12 женщин.

3. *Больные с СД 2 типа*: 36 человек, средний возраст 68 ± 9 лет, 9 мужчин и 27 женщин. Средняя продолжительность болезни СД 2 типа от момента постановки диагноза составила 9 ± 7 лет. Таким образом, больные с СД 2 типа преобладали в исследуемой группе МС.

Диагноз СД 2 типа устанавливался согласно критериям ВОЗ (1999-2006) и Российским алгоритмам специализированной медицинской помощи больным с СД 2 типа от 2013 г. [1].

Наличие **предиабета (нарушение гликемии натощак, нарушение толерантности к глюкозе)** устанавливалось на основании рекомендаций Всероссийского научного общества кардиологов, 2009 г. [47].

При анализе характера распределения углеводных нарушений с учетом типа ЦВЗ статистически достоверных различий не было выявлено (рисунок 4).

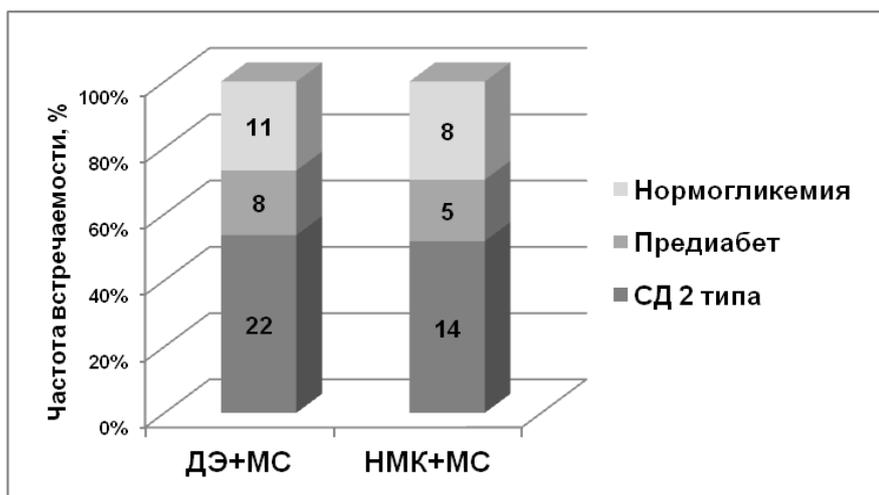


Рисунок 4. Распределение больных в группе МС в зависимости от выраженности углеводных нарушений и типа ЦВЗ.

В **группу нормы** вошли 16 практически здоровых взрослых, средний возраст 47 ± 6 лет, из них 3 (19 %) мужчины (средний возраст 46 ± 6 лет) и 13 (81 %) женщин (средний возраст 47 ± 7 лет).

2.2. Клинические методы исследования

Исходя из задач исследования, всем пациентам проводилось комплексное клиничко-инструментальное исследование с оценкой жалоб, анамнеза, наличия вредных привычек (курение, злоупотребление алкоголем), оценкой соматического и неврологического статуса.

Наличие и степень ожирения определялось с помощью вычисления индекса массы тела (индекса Кетле) по формуле $\text{вес (кг)}/\text{рост (м)}^2$. Проводилось измерение

окружности талии для определения центрального типа ожирения и косвенной оценки инсулинорезистентности, а также риска осложнений (таблица 2).

Таблица 2 - Классификация ожирения по ИМТ (ВОЗ, 1997) [47]

Типы массы тела	ИМТ (кг/м²)	Риск сопутствующих заболеваний
<i>Нормальная масса тела</i>	18,5 – 24,9	Обычный
<i>Избыточная масса тела (предожирение)</i>	25,0 – 29,9	Повышенный
<i>Ожирение I степени</i>	30,0 – 34,9	Высокий
<i>Ожирение II степени</i>	35,0 – 39,9	Очень высокий
<i>Ожирение III степени</i>	≥ 40	Чрезвычайно высокий

Примечание: ИМТ – индекс массы тела.

Оценка состояния ВНС включала определение преобладающего вегетативного тонуса с помощью оценки кожного дермографизма, определения вегетативного индекса – индекс Кердо по формуле $100 \times (1 - \text{диастолическое АД}/\text{пульс})$. Положительное значение индекса Кердо означает преобладание симпатического влияния, отрицательное – парасимпатического, и равное нулю – вегетативное равновесие (эйтония) [11]. С целью выявления признаков вегетативной дисфункции использовался опросник Вейна (опросник признаков вегетативных изменений): суммарный балл более 15 свидетельствует о наличии синдрома вегетативной дисфункции (Вейн А.М., 2003).

Нейропсихологическое обследование проводилось с использованием:

1. Госпитальной шкалы тревоги и депрессии (*Hospital Anxiety and Depression Scale – HADS*, Zigmond A.S, 1983 г.). Балл от 0 – 7 норма, 8 – 10 баллов субклинические проявления, ≥11 баллов признак клинических проявлений тревоги или депрессии;

2. Монреальской шкалы оценки когнитивных функций (*Montreal cognitive assessment – MoCA*, ZiadNasreddine, 1996г.), максимальный балл 30, балл менее 26 является признаком когнитивных нарушений.

2.3. Нейрофизиологические методы исследования

Исследование активности головного мозга, когнитивных и вегетативных функций проводилось с помощью нейрофизиологических методов: компьютерной ЭЭГ, когнитивных (P300) и вегетативных ВП (КСВП) в лаборатории клинической нейрофизиологии ФГБНУ «Научного центра неврологии».

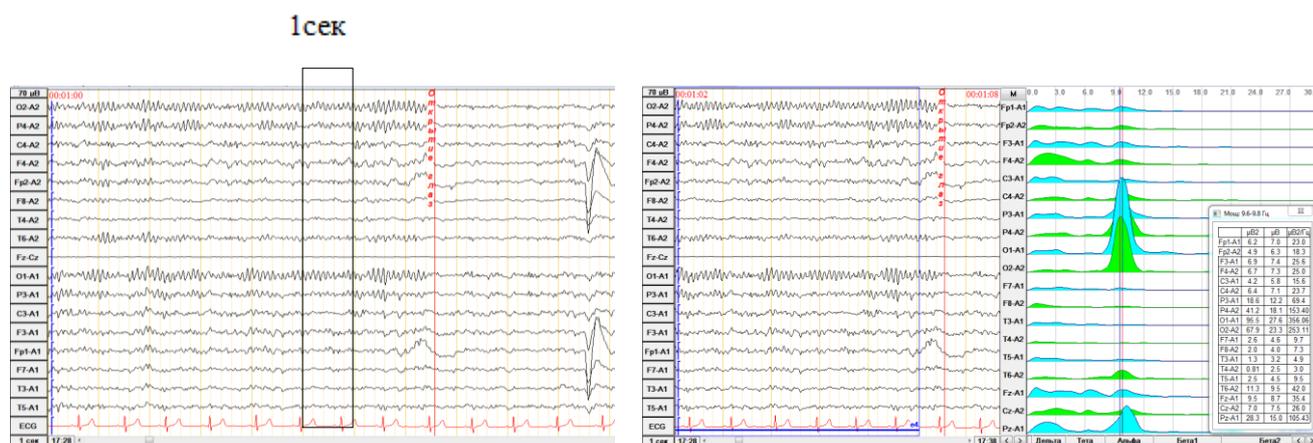
2.3.1. Компьютерная ЭЭГ

Регистрация компьютерной ЭЭГ проводилась на 20-канальном цифровом электроэнцефалографе нейрокартографе, фирма «МБН» (Россия, г. Москва). Electroды располагались по международной схеме «10-20 %», использовались референциальные (монополярные с ипсилатеральными ушными электродами и вертексное отведение) и биполярные отведения. Полоса записываемых частот составляла от 0,5 до 70 Гц. Исследование выполнялось в фоне и при функциональных пробах: проба с открыванием и закрыванием глаз, ритмическая фотостимуляция на основные физиологические частоты (6, 10, 16, 20 и 24 Гц) и гипервентиляция до пяти минут.

Анализ ЭЭГ включал определение наличия и выраженности диффузных и очаговых изменений, межполушарной асимметрии, неспецифической (неэпилептиформной) пароксизмальной активности и эпилептиформных паттернов (острая волна, спайк, комплексы острая-медленная и спайк-медленная волна), с последующим соотнесением полученных данных к предполагаемым их источникам в головном мозге. Использовалась программа спектрального анализа «Нейрокартограф», позволяющая методом быстрого преобразования Фурье проводить количественную оценку спектральных мощностей основных диапазонов частот ЭЭГ: δ (0,5 – 4 Гц), θ (4 – 8 Гц), α (8 – 13 Гц) и β (13 – 30 Гц). Математической обработке подвергались эпохи, содержащие безартефактные отрезки записи ЭЭГ по 5 секунд. Обнаружение и локализация источника

патологической и/или эпилептиформной активности проводилась с помощью программы BrainLoc фирмы «Нейрософт» (Россия, Иваново).

У взрослого человека в состоянии бодрствования в ЭЭГ наблюдается доминирование основного коркового ритма с частотой 8-13 Гц и с амплитудой до 100 мкВ, с преобладанием по амплитуде в затылочных отделах (затылочно-лобный градиент). При открывании глаз возникает депрессия основного ритма (десинхронизация, реакция активации) и его усиление при закрывании (синхронизация). При пробе с гипервентиляцией отмечается небольшое нарастание амплитуды коркового ритма (рисунок 5А, Б).



А. Фон и реакция активации.

Б. Анализ спектральной мощности.

Рисунок 5А, Б. Компьютерная ЭЭГ в норме. Испытуемая, 40 лет (монополярный монтаж с ипсилатеральными ушными электродами).

А. В затылочных отделах (O1 и O2) регистрируется модулированный, симметричный α -ритм, с частотой 9,6-9,8 Гц, амплитудой 70 мкВ. Реакция активации отчетливая.

Б. Представлен спектральный анализ мощностей в разных отделах мозга, эпоха анализа 5 сек. Видно отчетливое преобладание мощности α -ритма.

2.3.2. Вегетативные (кожно-симпатические) вызванные потенциалы

Исследование КСВП проводилось на электрофизиологическом комплексе «Нейро-МВП-Нейрософт» фирмы «Нейрософт». Регистрация осуществлялась с ладони и стопы в ответ на стимуляцию импульсным током длительностью 100 мкс силой от 1 мА, подаваемым на указательный палец левой руки. На кисти

активный электрод (отрицательный) устанавливался на середине ладони, референтный – на средней фаланге безымянного пальца; на стопе референтный электрод – на подушечку 2-го пальца стопы, отрицательный электрод – на 3 см от кожной складки на уровне плюснефаланговых суставов [20, 43].

После определения порогового значения силы тока для вызова вегетативного потенциала использовали стимуляцию силой двойного и тройного тока по отношению к пороговому. Суперпозировались (сопоставлялись) два или три наиболее закономерные ответа.

В норме, как правило, регистрируется трехфазный ответ, с небольшим преобладанием симпатической составляющей (пик A2), с низкой вариабельностью фоновой КГР (отсутствием дополнительных колебаний на кривой). При предъявлении повторных стимулов наблюдается снижение амплитуд ответа вплоть до его исчезновения (привыкание к стимулу, габитуация) (рисунок 6).

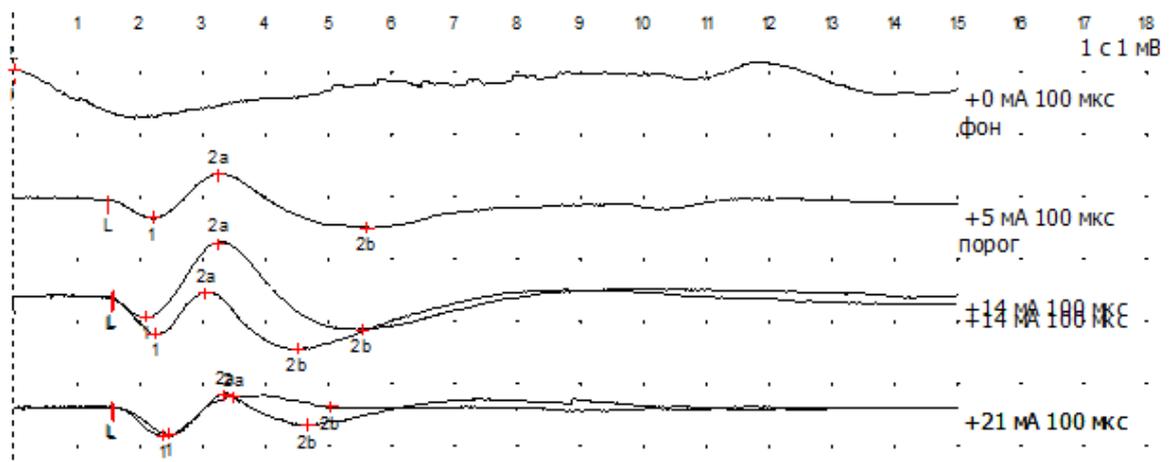


Рисунок 6. КСВП в норме. Испытуемый, 43 лет, регистрация с левой кисти. Трехфазной формы кривая – смешанный вегетативный тонус. Порог ответа 5 мА. Ответы на одинаковую силу тока (14, 21 мА) наложены друг на друга (суперпозированы). Здесь и далее маркер L – латентный период, 1 – пик A1, 2a – пик A2, 2b – окончание A2. При повторной стимуляции видно снижение амплитуды ответа – привыкание к стимулу (габитуация).

Параметры КСВП, которые оценивались нами:

1. порог вегетативной реакции;
2. латентный период;
3. амплитуда парасимпатической составляющей ответа – пик А1, мВ;
4. амплитуда симпатической составляющей – пик А2, мВ;
5. максимальная амплитуда, интенсивность вегетативной реакции – Аmax;
6. время возвращения в исходное состояние (Т, с);
7. лабильность фона – наличие дополнительных колебаний в ответе;
8. уровень габитуации – возвращение в исходное состояние.

На рисунке 7 изображен КСВП в виде схемы с иллюстрацией основных параметров. Подробная интерпретация компонентов КСВП представлена в таблице 3.



Рисунок 7. КСВП с иллюстрацией основных параметров (по Гнездицкому В.В., 2011): ЛП – латентный период; А1 – амплитуда первой фазы ответа, парасимпатический тонус, А2 – амплитуда второй фазы, симпатический ответ, Т – время ответа, Аmax – максимальная амплитуда ответа.

Таблица 3 - Некоторые показатели КСВП и их интерпретация [20]

Показатель	Физиологическая интерпретация	Клиническая интерпретация
<i>Фоновая активность, мВ</i>	Фоновая активность (спонтанная КГР)	Тонус ВНС, психоэмоциональное напряжение
<i>Порог реакции, мА</i>	Интенсивность стимула (сила тока) на которую появляется ответ	Величина «срабатывания» в центральном звене ВНС
<i>Латентный период</i>	Задержка реакции	Скорость проведения по судомоторным волокнам
<i>A1 – амплитуда 1-го компонента ответа, мВ</i>	Уменьшение потоотделения	Тонус парасимпатической системы
<i>A2 – амплитуда 2-го компонента ответа, мВ</i>	Увеличение потоотделения	Тонус симпатической системы
<i>T – длительность, время ответа, сек</i>	Время возвращения в исходное состояние, время регулирования	Качество регулирования, участие центрального звена
<i>Amax - максимальная амплитуда ответа (от пика до пика), мВ</i>	Отклонение от равновесного состояния.	Интенсивность вегетативной реакции
<i>A-/A+ - соотношение амплитуд компонент ответа</i>	Соотношение симпатической и парасимпатической системы	Преобладание тонуса вегетативной регуляции.

С целью оценки вегетативной реактивности на физический раздражитель (холод) и вегетативного обеспечения после физиологической нагрузки проводились **нагрузочные пробы**: холодовая проба и гипервентиляция, что дает дополнительную информацию о качестве регуляции со стороны надсегментарных структур [11]. Пробы выполнялись после регистрации КСВП в покое. Холодовая проба осуществлялась с помещением кисти больного на 1-1,5 мин в холодную воду $t + 4\text{C}^\circ$ с регистрацией ответов во время нахождения кисти в холодной воде и после окончания пробы. Гипервентиляция проводилась в течение двух минут, с последующей регистрацией ответа.

После проведения проб оценивалась вегетативная реакция по количественному значению амплитуд пиков A1 и A2. Также проводилось измерение разности между исходными значениями амплитуд ответа до и после пробы в процентном отношении (рисунок 8). Снижение амплитуды пика A1 или A2 после пробы до нуля принималось равным 100 %, а повышение амплитуд ответа по отношению к исходному принимало отрицательное значение.

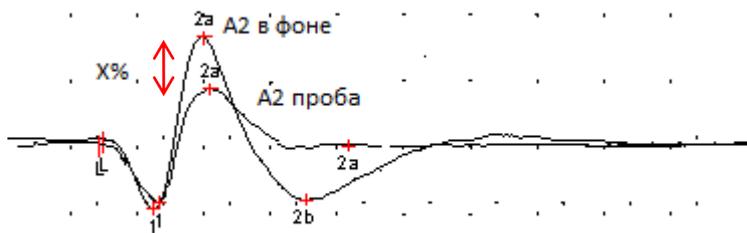


Рисунок 8. Схематичное изображение измерения динамики (x %) амплитуды пика A2 после нагрузочной пробы.

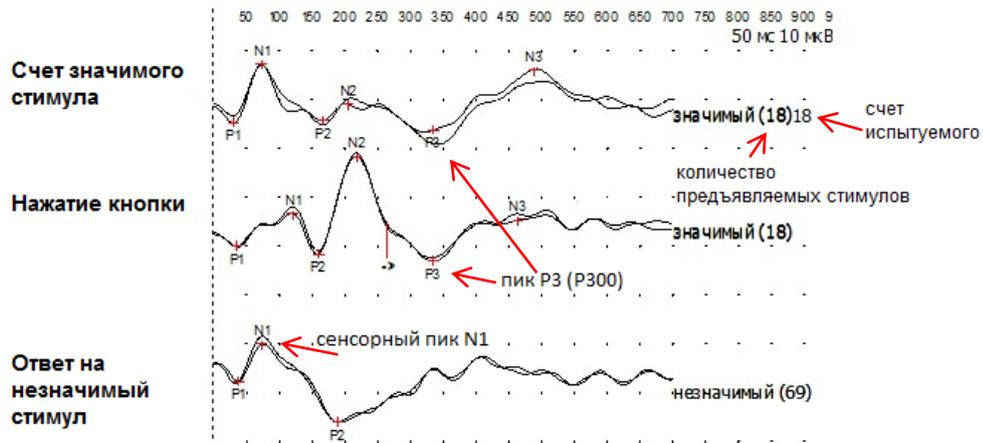
2.3.3. Эндогенные (когнитивные) вызванные потенциалы – P300

Регистрация P300 осуществлялась в условиях опознания значимого (редкого) стимула, который был представлен в виде тонового щелчка с частотой 2000 Гц среди частых незначимых слуховых стимулов частотой 1000 Гц. Запись проводилась по двум каналам в отведениях Cz-M1, Cz-M2. Полоса регистрируемых частот от 0,2 до 100 Гц, усиление 5 или 10 мкВ/деление. Длительность подаваемых стимулов составляла 50 мс, интенсивность – 80 дБ, частота подачи стимула – 1 раз в секунду. Стимулы подавались бинаурально и появлялись в псевдослучайной последовательности в соотношении 8:2. Число усреднений было отдельно для значимых и незначимых стимулов и устанавливалось равным от 15 до 25 для значимых стимулов.

Выделение ответа проводилось в условиях счета и нажатия кнопки на значимый стимул с определением процента правильных нажатий и среднего времени простой двигательной реакции. На каждую пробу проводились две попытки, затем для оценки воспроизводимости ответов проводилась суперпозиция

(наложение кривых) в двух исследованиях. Анализировались параметры сенсорного компонента ответа по латентности пиков N1 и P2 в мс, и амплитуде N1/P2 в мкВ. Когнитивный компонент ответа оценивался с определением латентности пиков N2, P3, N3 в мс, а также амплитуд N2/P3 и P3/N3 в мкВ.

На рисунке 9 показан пример регистрации и интерпретации P300 в норме. Можно видеть, что при распознавании значимого стимула как в пробе со счетом, так и с нажатием кнопки выделяется отчетливый когнитивный комплекс. При прослушивании незначимого стимула регистрируется только сенсорный пик N1. Реакция пациента представлена в виде гистограммы и в таблице и характеризуется небольшим разбросом, со средним значением 266 ± 33 мс в лучшей пробе. Правильность распознавания значимого стимула в виде верного счета (рядом с кривой при счете значимого стимула) и процента правильных нажатий на кнопку (рисунок 9).



Реакция пациента (мс):



N	Среднее время реакции, мс	Среднее квадратичное отклонение, мс	Верные нажатия, %
1	288	51,1	100
2	266	33,4	100

Рисунок 9. Когнитивные ВП в норме. Испытуемая А.Г., 52 лет.

P300 при счете значимого стимула и нажатии кнопки. В пробе со счетом (счет правильный) латентность пика P3=338 мс, амплитуда 9,6 мВ (возрастная норма). При нажатии кнопки увеличение амплитуды P300 до 21,5 мВ в связи с повышением уровня внимания. Среднее время реакции 266 ± 33 мс в лучшей пробе. Число правильных нажатий на кнопку 100 %.

2.4. Лабораторные, параклинические и другие методы исследования

Лабораторные методы исследования проводились в лаборатории гемореологии и нейроиммунологии «Научного центра неврологии» и включали биохимический анализ крови с измерением уровня глюкозы, общего холестерина в сыворотке крови, триглицеридов, ЛПНП, ЛПВП, коэффициента атерогенности по формуле Климова А.Н. (1984): (холестерин-ЛПВП)/ЛПВП, определение уровня мочевой кислоты, высокочувствительного СРБ) Липидный профиль, СРБ и HbA_{1c} измерялись на автоматических биохимических анализаторах Konelab 30 (Финляндия) и Konelab 30i Prime (Финляндия) с использованием реактивов фирмы Randox (Англия). Определение содержания высокочувствительного СРБ в сыворотке крови проводилось иммунотурбодиметрическим методом.

Оценка компенсации углеводного обмена по уровню HbA_{1c} и глюкозы крови проводилась согласно критериям компенсации Национальных алгоритмов по оказанию помощи больным СД (под редакцией Дедова И.И., Шестаковой М.В., 2009) [47] (таблица 4). Также учитывалось значение уровня фруктозамина (гликированный белок сыворотки крови), который распадается в крови в течение 2-3 недель, что позволяет оценить адекватность гипогликемической терапии в более короткий срок. Значение фруктозамина от 280 – 320 мкмоль/л принималось как компенсация углеводного обмена, 320 – 370 мкмоль/л – субкомпенсация, повышение более 370 мкмоль/л – декомпенсация.

*Таблица 4 - Критерии компенсации углеводного обмена
(рекомендации ВНОК, 2009)*

Показатели		Компенсации	Субкомпенсация	Декомпенсация
<i>HbA_{1c}</i>		< 7	7,0-7,5	> 7,5
<i>Глюкоза плазмы, ммоль/л</i>	<i>Натощак/перед едой</i>	< 6,5	6,5-7,5	> 7,5
	<i>Через 2 ч после еды</i>	< 8,0	8,0-10,0	> 10

Диагностика нарушения толерантности к углеводам проводилась с проведением перорального теста толерантности к глюкозе с определением глюкозы венозной крови натощак и через 2 часа после приема 75 мг глюкозы.

Оценка наличия инсулинорезистентности и гиперинсулинемии проводилась с помощью измерения гомеостатического индекса инсулинорезистентности (*Homeostatic Model Assessment of Insulin Resistance – HOMA-IR*) в программе HOMA2 calculator, с использованием показателей С-пептида и глюкозы венозной крови. С-пептид определяли высокочувствительным методом хемилюминесцентного иммуноанализа на автоматическом анализаторе IMMULITE 2000 (Siemens Healthcare Diagnostics Inc., США) с использованием наборов реагентов «IMMULITE® 2000 C-Peptid. Повышение HOMA-IR выше 2,86 баллов считался признаком наличия инсулинорезистентности.

Оценка нарушения метаболизма и выявления инсулинорезистентности на центральном уровне проводилась с определением уровня гормона жировой ткани лептина. Количественное определение лептина в сыворотке крови проводилось методом иммуноферментного анализа с использованием наборов реагентов DBC (Diagnostic Biochem Canada Inc.). Исследование проводилось с использованием микропланшетного ридера Victor, Perkin-Elmer (США). Нормативными значениями считались 2-5 нг/мл. Повышение уровня лептина выше 5 нг/мл определялось как показатель наличия инсулинорезистентности на уровне центральной нервной системы.

Измерение уровня АД проводилась при осмотре пациента и с использованием методики суточного мониторинга АД (СМАД). Учитывались среднесуточные, максимальные и минимальные показатели АД, пульса.

Анализ наличия и степени атеросклероза брахиоцефальных артерий проводился с учетом данных дуплексного сканирования. Учитывались данные трансторакальной ЭХО-кардиографии у больных с кардиальной патологией.

Локализация и размер сосудистого поражения, атрофия белого и серого вещества головного мозга оценивалась по данным **нейровизуализации** –

магниторезонансной томографии (МРТ). МРТ проводилось в стандартных режимах с использованием T2, T1, T2d-f, T2 FLAIR, T1-MPR на МР-томографе с напряженностью магнитного поля 1,5 Тл Magnetom Avanto, Siemens, Erlangen, Германия. Оценивались наличие, степень выраженности и локализация лейкоареоза, лакунарных инфарктов, постинфарктных изменений, наличие и степень расширения ликворных пространств головного мозга. Для анализа (в режиме T2 FLAIR) состояния белого вещества головного мозга была использована модифицированная шкала оценки изменений белого вещества (Fazekas F. et al., 1993): 0 – отсутствие изменений белого вещества, 1 – лейкоареоз легкой степени, 2 – средний лейкоареоз, 3 – выраженный лейкоареоз; при оценке степени расширения ликворных пространств использовалась следующая градация: 0 – не расширены, 1 – слабо расширены, 2 – умеренно расширены, 3 – выраженное расширение ликворных пространств.

Статистическая обработка материала проводилась с использованием программ MS EXCEL 2011 (Microsoft Corp., США) и «STATISTICA 8,0» (StatSoft, США). Проводилась описательная статистика с вычислением абсолютного и относительного количества пациентов. Для сравнения частот качественного признака в двух независимых группах проводился анализ таблиц 2x2 с вычислением критерия χ^2 . Количественные показатели анализировались в зависимости от распределения.

При нормальном распределении количественного признака результаты описаны в виде среднего значения и стандартного отклонения ($M \pm m$). При распределении количественного признака отличном от нормального, данные представлены как медиана, верхний и нижний квартиль – Me [LQ; HQ]. Нормальность распределения количественного признака проверялась методами Шапиро-Уилка.

Сравнение двух независимых групп по количественному признаку проводилось с использованием критерия Стьюдента при нормальном распределении количественного признака и критерия Манна-Уитни, если

распределение отличалось от нормального. При нормальном распределении признака для сравнения трех и более групп применяли однофакторный дисперсионный анализ, с последующим апостериорным анализом с использованием критерия Ньюмена-Келлса. Сравнение трех и более групп независимых данных проводили с помощью критерия Краскела-Уоллеса с последующим апостериорным анализом с использованием критерия Манна-Уитни. Ошибки множественного сравнения избегали, используя поправку Йетса.

Корреляционный анализ двух признаков проводился с использованием метода Спирмена. В работе приведены только статистически значимые корреляционные взаимосвязи. Полученные корреляционные взаимосвязи были проверены на устойчивость результата к наличию выбросов.

Статистически значимыми считались различия при значении $p < 0,05$.

Исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГБНУ НЦН (протокол № 12/13 от 11.12.2013 г.). Все участники перед выполнением исследования прошли процедуру подписания информированного согласия.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

3.1. Клиническая характеристика больных

Пациенты в обеих исследуемых группах были проанализированы на наличие и степень выраженности факторов риска развития ЦВЗ, таких как артериальная гипертензия, кардиальная патология, атеросклероз брахиоцефальных артерий, курение, пол, возраст, ожирение, нарушение углеводного обмена.

Все включенные в исследование пациенты имели цереброваскулярную патологию на фоне артериальной гипертензии и атеросклероза. Средняя длительность артериальной гипертензии в группе МС составила 19 ± 14 лет, в группе без МС – 14 ± 8 лет, что было сопоставимо. Большинство пациентов до начала лечения принимали гипотензивные препараты (97 %). Гемодинамически значимый атеросклероз МАГ был выявлен у 7/68 (10 %) больных с МС и у 5/22 (23 %) больных без МС, что также было статистически сопоставимо.

При дальнейшем анализе анамнеза и соматического статуса были получены данные, что среди пациентов с тяжелыми соматическими заболеваниями и осложнениями, такими как АГ III ст., инфаркт миокарда и сердечная недостаточность преобладали пациенты с МС (рисунок 10).



Рисунок 10. Соматический статус в исследуемых группах.

Обе группы были сопоставимы по полу и возрасту, при этом преобладали лица женского пола (рисунок 11). По количеству пациентов с наличием в анамнезе курения между группами статистически значимых различий не было получено: в группе МС такие пациенты были в количестве 7/68 (10 %) и в группе без МС – 3/22 (14 %).

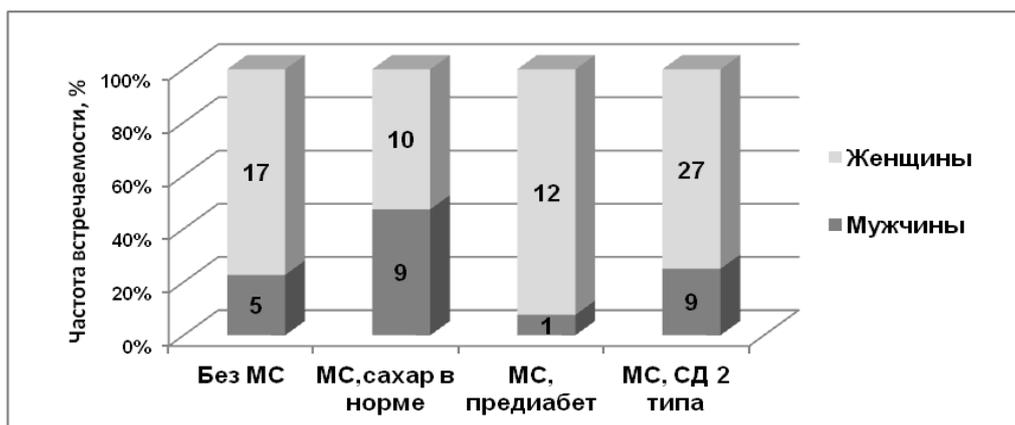


Рисунок 11. Гендерное распределение в группах.

По данным **СМАД** в группе МС в сравнении с пациентами без МС отмечались значимо более высокие показатели среднего АД и частоты пульса (таблица 5).

Таблица 5 - Сводная таблица по результатам СМАД

Параметры	МС, n=68	Без МС, n=22	р
Максимальное САД, мм. рт. ст.	168±25	157±15	нз
Максимальное ДАД, мм. рт. ст.	106±17	101±18	нз
Среднее АД, мм. рт. ст.	93±11	86±8	р=0,02
Частота пульса, уд. в мин.	66±8	60±10	р=0,008

Примечание: САД – систолическое АД; ДАД – диастолическое АД.

При определении степени ожирения у больных с МС с целью оценки риска развития сосудистой патологии как среди пациентов с ДЭ, так и с последствием НМК отмечалось преобладание пациентов с ожирением I ст. (рисунок 12), статистически значимых различий между этими группами больных получено не

было. В обеих этих группах также наблюдались больные с ожирением III ст. (индекс массы тела > 40), что свидетельствует о наличии пациентов с чрезвычайно высоким риском развития сосудистой патологии.

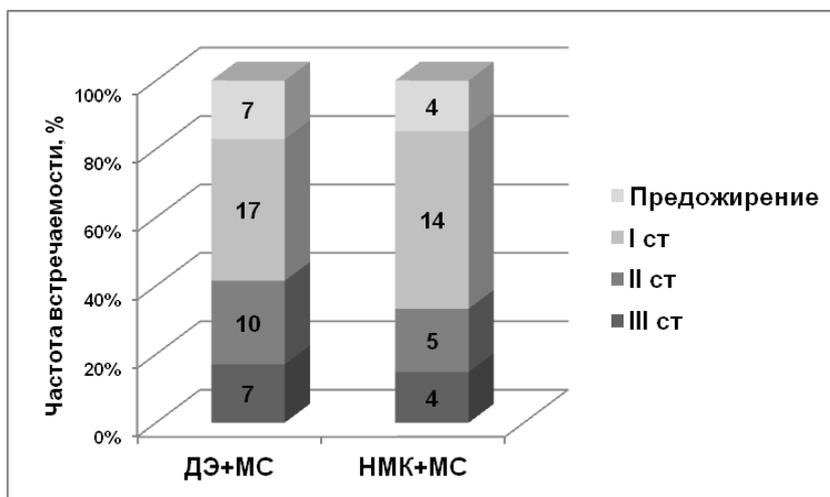


Рисунок 12. Оценка степени ожирения в группе МС.

При анализе лабораторных данных в группе больных с МС отмечались более высокие значения триглицеридов и глюкозы крови (таблица 6).

Таблица 6 - Сводная таблица лабораторных данных

Показатели	МС, n=68	Без МС, n=22	p
Глюкоза, ммоль/л	6,1 [5,4;7,2]	5,0 [4,7;5,3]	p<0,001
Холестерин, ммоль/л	6,0 [4,9;6,7]	5,9 [4,9;6,6]	нз
Триглицериды	1,7 [1,1;2,3]	1,0 [0,8;1,5]	p=0,002
ЛПНП	2,3 [1,7;2,8]	2,5 [1,8;3,2]	нз
ЛПВП	1,7 [1,5;2,1]	1,9 [1,4;2,6]	нз
Коэффициент атерогенности	2,2 [1,4;3,3]	1,9 [1,2;3,0]	нз
Мочевая кислота	362 [271;409]	328 [189;388]	нз
СРБ	0,65 [0,3;7]	1 [0,3;3,0]	нз

При детализации показателей, характеризующих углеводный обмен, показатели глюкозы крови и гликированного гемоглобина были значимо выше в подгруппе СД 2 типа (таблица 7). На момент исследования только у 8/36 (22 %)

пациентов с СД 2 типа отмечались целевые значения HbA_{1c} , фруктозамина и уровня глюкозы крови, и у 5/36 (14 %) пациентов диагноз был выставлен впервые.

Таблица 7 - Сводная таблица показателей эндокринных нарушений в группе с МС

Показатели	МС, нормогликемия, n=19	МС, предиабет, n=13	МС, СД 2 типа, n=36
<i>Глюкоза натощак, венозная кровь, ммоль/л</i>	5,1 [5,0;5,6]*.#	5,2 [5,7;6,2]*.#	7,1 [5,8;9,7]#
<i>Постпрандиальная глюкоза, ммоль/л</i>	6,1 [5,3;6,4]#	6,4 [5,8;8,4]#	9,6 [7,7;14,1]#
<i>С-пептид, нг/мл</i>	1,8 [1,2;2,5]	2,1 [1,9;2,8]	1,9 [1,6;2,5]
<i>НОМА-IR</i>	3,5 [2,6;5,5]	4,9 [4,3;6,4]	4,5 [4,1;5,7]
<i>Лептин, нг/мл</i>	4,5 [5,3;6,4]#	4,7 [4,3;5,4]#	6,9 [6,1;8,2]#

Примечание: * – $p < 0,05$ при сравнении подгрупп МС, нормогликемии и МС, предиабет; # – $p < 0,05$ при сравнении МС, нормогликемия с подгруппой МС, СД 2 типа.

При оценке эндокринного обмена в группе МС отмечалось повышение уровня С-пептида и индекса НОМА-IR с признаками гиперинсулинемии и инсулинорезистентности у большинства пациентов независимо от характера углеводных нарушений. При этом в подгруппе СД 2 типа значимо преобладали средние значения показателя лептина в сравнении с остальными подгруппами МС, что говорит о более выраженных эндокринных нарушениях в этой когорте больных, наличии инсулинорезистентности на уровне рецепторов гипоталамуса (таблица 7).

Была проведена оценка **неврологической симптоматики** у пациентов с ДЭ и последствиями НМК в обеих исследуемых группах (рисунок 13, рисунок 14). При анализе симптомов поражения центральной нервной системы у пациентов с ДЭ наиболее распространенными были цефалгический, астенический синдром, атаксические нарушения. Так, у пациентов с МС цефалгический синдром был выявлен у 25/41 (61 %), астенический синдром – у 17/41 (41 %), и динамическая атаксия – у 20/41 (49 %) больных. В группе без МС цефалгический синдром

наблюдался у 7/12 (58 %) пациентов, астенические проявления – у 2/12 (16 %) и динамическая атаксия – у 3/12 (25 %) человек, что было сопоставимо при статистическом анализе.

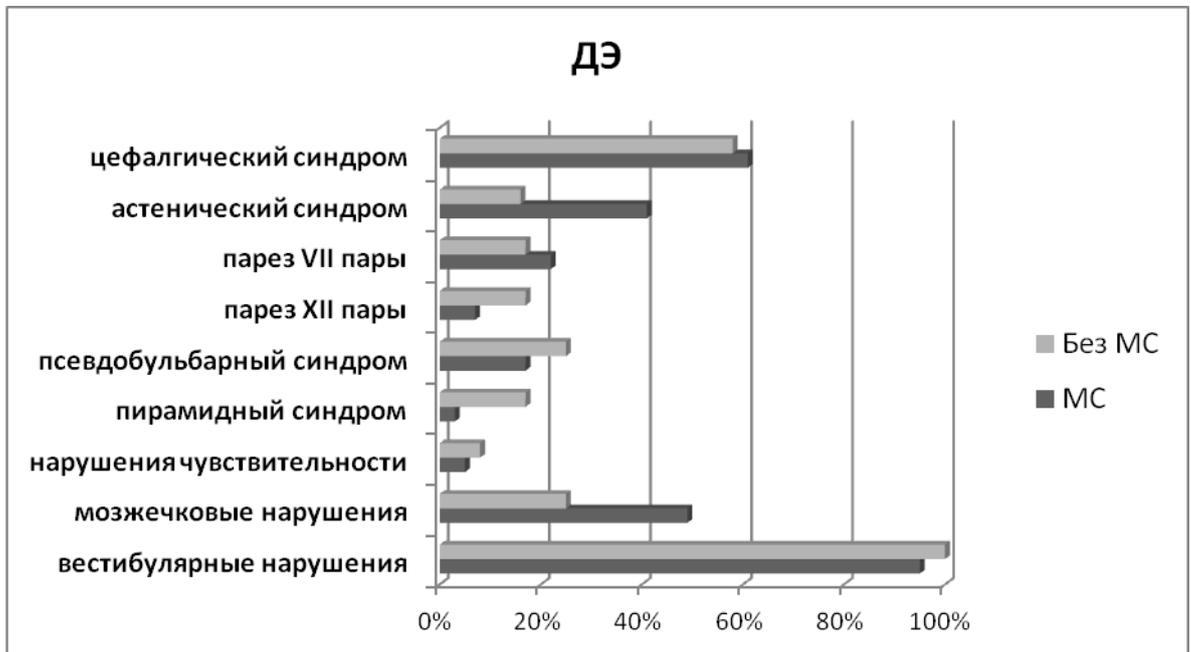


Рисунок 13. Неврологический статус больных с ДЭ в исследуемых группах.

У больных с последствиями НМК в той и другой группе отмечались чувствительные и двигательные нарушения различной степени выраженности. Симптомы нарушений пирамидной системы проявлялись по типу гемипареза, и согласовывалось с данными нейровизуализации. В группе МС постинсультный гемипарез наблюдался у 18/27 (67 %) пациентов, из них у большинства (94 %) наблюдался парез легкой степени, а у 6 % умеренный парез. В группе без МС пирамидный синдром также наблюдался в виде гемипареза, легкой степени – у 6/10 (60 %). Чувствительные нарушения в виде гипостезии у больных с МС были выявлены у 14/27 (52 %), среди пациентов без МС – у 4/10 (20 %). При статистическом анализе значимых различий между группами получено не было.

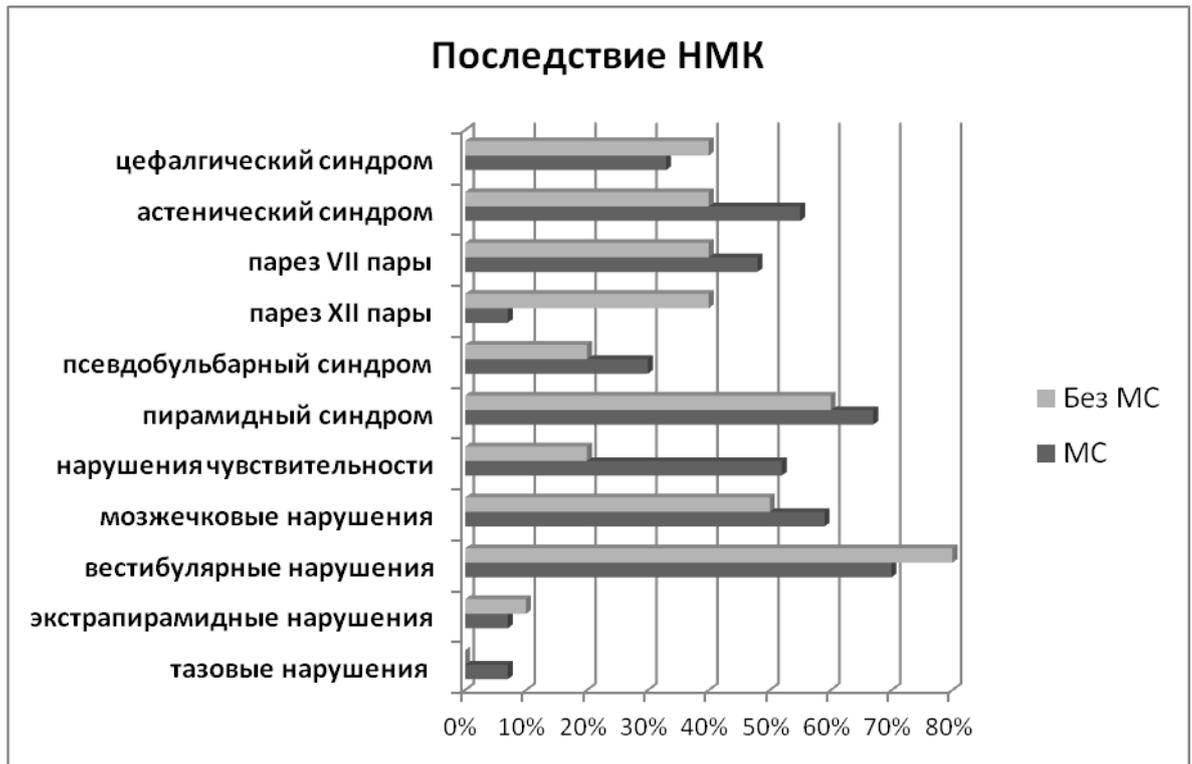


Рисунок 14. Неврологический статус больных с последствиями НМК в исследуемых группах.

При оценке состояния периферической нервной системы по данным осмотра были выявлены признаки дистальной симметричной полиневропатии у 30/36 (83 %) пациентов с СД 2 типа, и у 5/13 (36 %) пациентов с предиабетом. При этом симптомы полиневропатии имели легкий или умеренный характер, без выраженных трофических и двигательных нарушений, отсутствовал болевой синдром. Сочетание симптомов дистальной полиневропатии с наличием ортостатической гипотензии отмечалось у 12/49 (24 %) пациентов с МС с наличием углеводных нарушений.

При анализе состояния вещества головного мозга по данным **нейровизуализации (МРТ)** были получены следующие данные. У всех обследованных пациентов с ДЭ в обеих группах обнаруживались признаки диффузного сосудистого поражения головного мозга в той или иной степени выраженности в виде лейкоареоза, мелкоочагового поражения с образованием лакунарных инфарктов, а также признаки атрофии головного мозга в виде

расширения ликворных пространств (гидроцефалии). У пациентов с ДЭ на фоне МС эти изменения были более отчетливыми: преобладали пациенты с выраженным лейкоареозом и отмечались более выраженные атрофические изменения в сравнении с пациентами с ДЭ без МС ($p < 0,05$) (рис. 15 А, Б, В). У 20 % пациентов с ДЭ без МС по данным МРТ не было выявлено лейкоареоза и патологические изменения белого вещества характеризовались наличием лакунарных инфарктов.

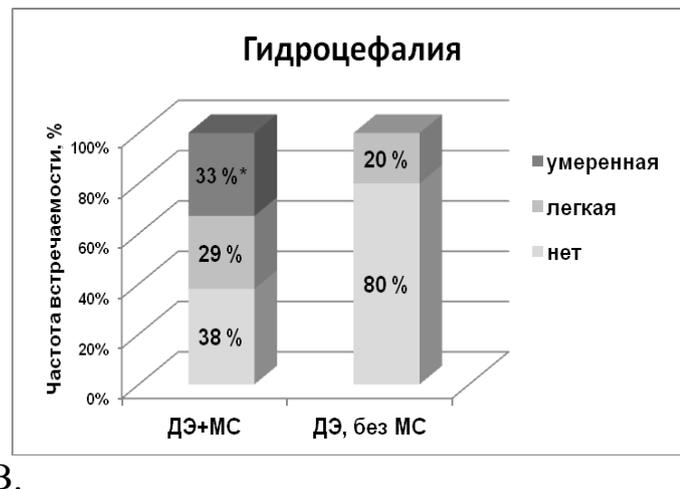
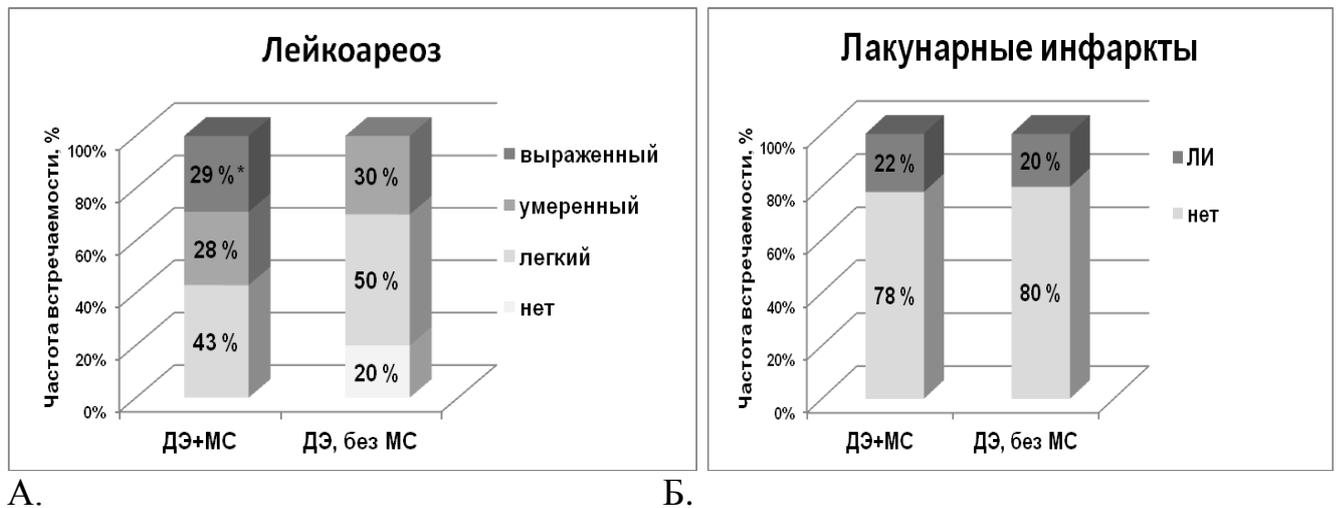


Рисунок 15 А, Б, В. Нейровизуализационные феномены у пациентов с ДЭ: лейкоареоз, лакунарные инфаркты (ЛИ), расширение ликворных пространств (гидроцефалия).

Примечание: * – $p < 0,05$ при сравнении подгрупп ДЭ с МС и ДЭ без МС.

По данным анамнеза по характеру перенесенного инсульта у больных с последствиями НМК преобладал ишемический тип – у 36 из 37 пациентов (97 %); геморрагический тип инсульта отмечался у 1 пациента в группе без МС. Наиболее частой локализацией постинсультных изменений была территория каротидной системы в обеих группах. Локализация постинсультных изменений в ВБС наблюдалась по данным нейровизуализации в затылочной доле (4/37), мозжечке (10/37), в области таламуса (2/37), в продолговатом мозге (1/37). При этом в группе МС наблюдались пациенты с постинсультными изменениями более чем одном бассейне мозгового кровообращения (таблица 8).

Таблица 8 - Локализация постинсультных изменений

Бассейн мозгового кровообращения	МС, n=27 Абс (%)	Без МС, n=10 Абс (%)	Общее количество больных, n=37
<i>Каротидный бассейн</i>	16 (59)	6 (60)	22
<i>Вертебрально-базилярная система</i>	7 (30)	4 (40)	11
<i>>1 бассейна мозгового кровообращения</i>	4 (15)	- (0)	4

Важной нейровизуализационной характеристикой в настоящее время признаются «немые» инфаркты. Подобные изменения были выявлены только в группе МС – у 3/27 (11 %) больных с наличием СД 2 типа.

Резюмируя клинический анализ обследованных больных можно сказать, что в группе МС на фоне абдоминального ожирения, хронической гиперинсулинемии и инсулинорезистентности, метаболических нарушений отмечались более высокие цифры АД и учащение сердечного ритма, нарушение липидного и углеводного обмена. Это обуславливает более выраженные изменения вещества головного мозга, с признаками наличия микроангиопатии. Значимые изменения эндокринных и метаболических показателей наблюдалось у пациентов с СД 2 типа в сравнении с остальными больными с МС.

3.2. Нейрофизиологическое обследование. ЭЭГ

При анализе данных ЭЭГ в группе больных без МС преобладали умеренные диффузные изменения – у 84 % больных. Нормальный по частоте и амплитуде основной корковый ритм регистрировался у 14/22 (74 %). Низкоамплитудный α -ритм («десинхронный» тип ЭЭГ) наблюдался у 3/22 (13 %) пациентов без МС, с признаками преобладания активности неспецифических стволовых структур над таламическими и может являться проявлением начальной стадии гипертонической энцефалопатии.

Выраженные диффузные изменения в группе без МС в виде замедления α -ритма с признаками энцефалопатии, наличия диффузной и/или очаговой медленной активности, наличием высокого индекса пароксизмальной активности, эпилептиформных паттернов наблюдались в 5 % случаев и только среди пациентов с последствиями перенесенного НМК. Также в этой подгруппе значительно преобладала межполушарная асимметрия по амплитуде и/или частоте ($p < 0,05$) сравнении с больными с ДЭ, с признаками локальных изменений, что совпадало с данными нейровизуализации; очаговая медленно-волновая активность в сочетании с эпилептическим фокусом была выявлена у 1/10 пациента. Локальная неэпилептиформная пароксизмальная активность (острые и заостренные волны) отмечалась у 13/22 (58 %) больных, как с ДЭ, так и с последствием НМК. Явные эпилептиформные паттерны были зарегистрированы в одном случае у пациента с последствием НМК, которые соответствовали зоне постинсультных изменений.

У пациентов с МС с последствиями перенесенного НМК также преобладали признаки локальных изменений в ЭЭГ в виде межполушарной асимметрии α -ритма, фокальной медленной и пароксизмальной активности (острые и заостренные волны, эпилептиформные паттерны), что объяснялось наличием постинсультных изменений головного мозга. При этом у пациентов с диагнозом ДЭ в группе МС, несмотря на отсутствие явных очаговых структурных изменений

по данным нейровизуализации, отмечались признаки межполушарной асимметрии α -ритма – у 6/41 (16 %) и в том числе субклинические формы эпилептиформной активности в виде острых волн, спайков и комплексов спайк-медленная волна (таблица 9). Очаговая медленная активность и эпилептиформные знаки в группе МС проявлялись только у больных с СД 2 типа.

Таблица 9 - Сводная таблица изменений параметров ЭЭГ в группах

Признаки ЭЭГ	ДЭ+МС, n=41	ДЭ, без МС, n=12	Последствия НМК+МС, n=27	Последствия НМК, без МС, n=10
	Абс (%)	Абс (%)	Абс (%)	Абс %
<i>Замедленный α-ритм (≤ 8 Гц)</i>	8 (22)	- (0)	3 (11)	1 (10)
<i>Низкоамплитудный α-ритм (≤ 30 мкВ)- «десинхронный» тип ЭЭГ</i>	11 (30)	2 (20)	3 (11)	1 (11)
<i>Межполушарная асимметрия α-ритма</i>	6 (16)*	- (0) [#]	10 (37)*	4 (44)[#]
<i>Очаговая медленная активность</i>	- (0)	- (0)	1 (4)	1 (11)
<i>Локальная эпилептиформная активность</i>	2 (5)	- (0)	1 (4)	1 (11)
<i>Локальная неэпилептиформная активность</i>	10 (24)	4 (33)	14 (52)	6 (60)

Примечание: * – $p < 0,05$ при сравнении подгрупп ДЭ и последствия НМК в группе МС;
– $p < 0,05$ при сравнении подгрупп ДЭ и последствия НМК в группе без МС.

По характеру диффузных изменений в целом также как и в группе без МС преобладали умеренно выраженные изменения – в 73 % в виде дезорганизованного, нерегулярного основного коркового ритма, наличия дизритмии с увеличением мощности θ - и β -ритмов. Выраженные изменения функциональной активности головного мозга в группе МС были отмечены у 11/68 (17 %) пациентов, среди которых преобладали пациенты с ДЭ – 8/11 (74 %). Замедление α -ритма у пациентов с ДЭ отмечалось только в группе МС у 8/41 (20 %) случаев (рисунок 16).

Учитывая высокий риск развития эпилепсии у больных с цереброваскулярной патологией, особенно после перенесенного инсульта, при наличии пароксизмальных состояний важно проведение дифференциального диагноза и исследование ЭЭГ. При этом фокус эпилептической активности не обязательно совпадает с локализацией постинсультных изменений, и может обнаруживаться при диффузном сосудистом поражении вещества головного мозга, особенно, при вовлечении в процесс медиобазальных отделов височной доли.

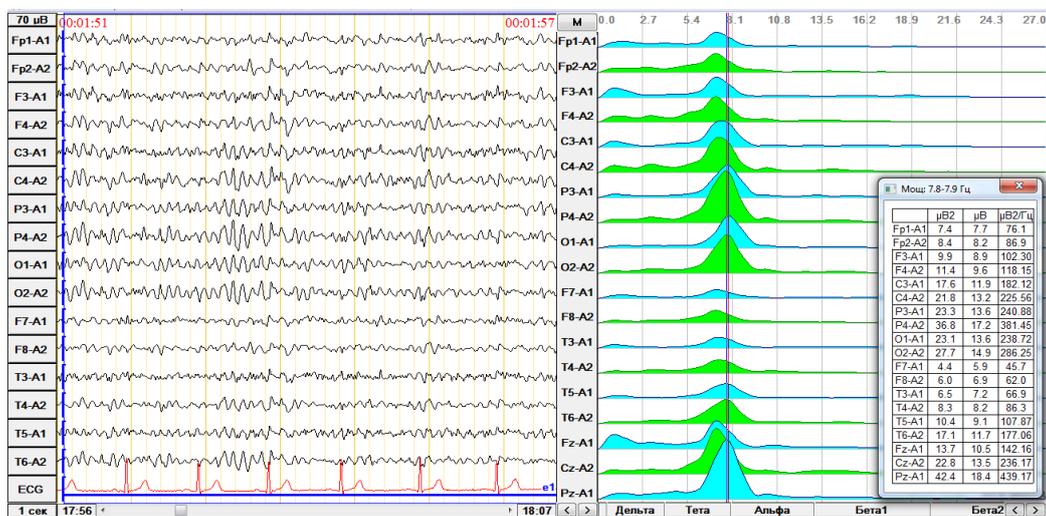


Рисунок 16. ЭЭГ и спектральный анализ, больной К.Б., 62 лет, с диагнозом: ДЭ. ГБ III ст, АГ I ст. Ожирение I ст. (монополярный монтаж с ипсилатеральными ушными электродами). Отмечается замедление коркового ритма до 8 Гц – признаки энцефалопатии. Сглажен зональный градиент.

Далее представлен клинический пример больной с симптоматической эпилепсией, развившейся на фоне сосудистого заболевания головного мозга.

Клинический случай №1

Больная К.В., 61 лет, обратилась в научно-консультативное отделение «Научного центра неврологии» с жалобами на периодические головные боли в теменно-затылочной области, нестабильные цифры АД с периодическими

подъемами максимально до 170/90 мм. рт. ст., головокружение и неустойчивость при ходьбе, общую слабость. Также пациентка отмечала периодические приступы падения. Начало приступа, со слов, ощущалась как «дуновение ветерка», беспокоила выраженная головная боль, с падением, без потери сознания. Из анамнеза стало известно, что в течение длительного времени страдает артериальной гипертонией, принимает регулярно гипотензивную терапию. СД 2 типа был выявлен шесть лет, больная принимала сахароснижающие препараты, однако на фоне терапии сохранялись повышенные цифры глюкозы крови.

При клиническом осмотре больная гиперстенического телосложения, индекс массы тела 35 м/кг^2 , объем талии 102 см. АД 140/90 мм. рт. ст. Ортостатических нарушений выявлено не было. В неврологическом статусе: глазные щели $D < S$, зрачки $D = S$, отмечался парез левого глазодвигательного нерва в виде расходящегося косоглазия слева. Сухожильные рефлексы снижены, без четкой разницы сторон. Мышечная сила сохранена. Гипостезия в области дистальных отделов конечностей. В позе Ромберга неустойчивость, координаторные пробы выполняет удовлетворительно. Легкая атаксия при ходьбе. Ходит без опоры.

С целью уточнения диагноза было проведено комплексное клинико-инструментальное обследование.

По данным лабораторных исследований: глюкоза венозной крови $9,8 \text{ ммоль/л}$, уровень HbA_{1c} $8,7 \%$, что свидетельствовало об отсутствии компенсации углеводного обмена. С-пептид $1,39 \text{ нг/мл}$, НОМА-IR $3,77$ – признаки инсулинорезистентности. При дуплексном сканировании МАГ был выявлен гемодинамически незначимый атеросклероз обеих общих и внутренних сонных артерий. По данным СМАД: суточный профиль АД по нормотензивному типу, среднеинтегральное АД днем $130/70 \text{ мм. рт. ст.}$, ночью $117/63 \text{ мм. рт. ст.}$. Максимальное САД 153 мм. рт. ст. , максимальное ДАД – 84 мм. рт. ст. . Скорость снижения ночного АД недостаточная. Средняя частота пульса 67 ударов в минуту, максимально 80 уд/мин , минимально – 61 уд/мин .

При проведении МРТ головного мозга были выявлены постинфарктные изменения в правой гемисфере: кистозно-глиозные изменения правой затылочной и правой лобной областей (рисунок 17А, 17Б). Также отмечались сосудистые очаги в глубоких отделах белого вещества головного мозга, умеренно выраженная внутренняя гидроцефалия.

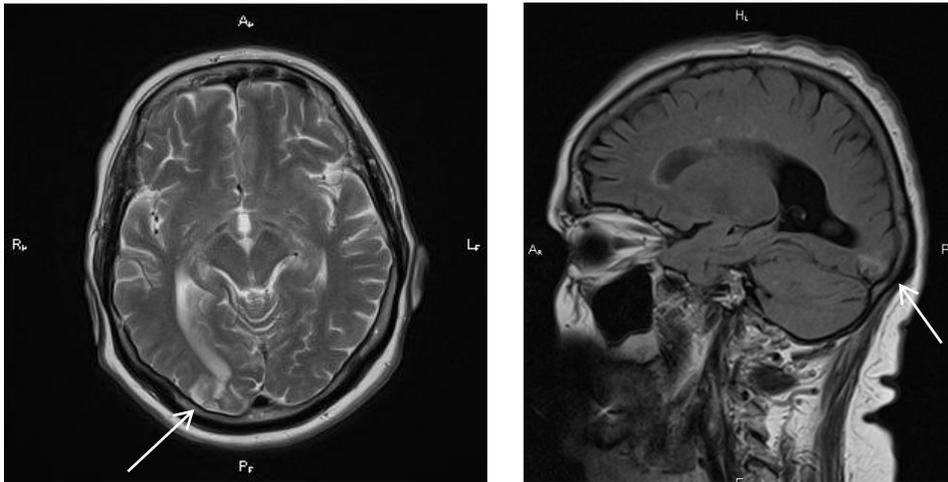


Рисунок 17А. МРТ T2 и FLAIR, больная К.В. Постинфарктный очаг в правой затылочной доле. Лейкоареоз легкой степени в глубоких отделах белого вещества мозга. Внутренняя гидроцефалия.



Рисунок 17Б. МРТ FLAIR. Постинфарктный очаг в правой лобной доле.

С целью уточнения характера приступов было проведено ЭЭГ исследование. В фоновой записи отмечались умеренные диффузные изменения в виде дезорганизованного и несколько замедленного коркового ритма частотой 8 Гц. Наряду с этим в фоне и с усилением при гипервентиляции регистрировалась

фокальная пароксизмальная активность в виде преходящих острых и медленных волн, спайк-волновых комплексов преимущественно в заднелобно-височных областях левого полушария (рисунок 18А), что также было отражено при локализации источника пароксизмальной активности (рисунок 18Б).

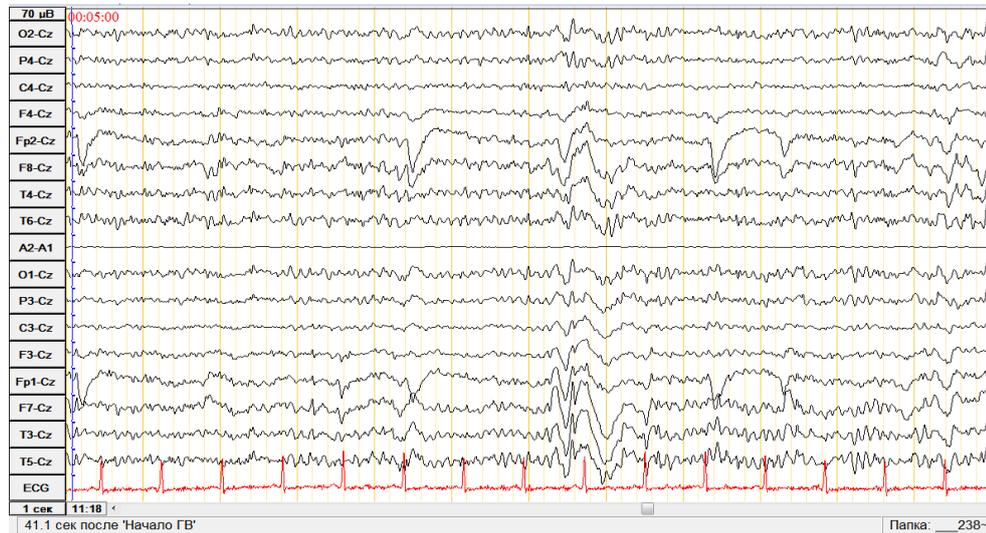


Рисунок 18А. ЭЭГ, больная К.В. (отведение с вертексного электрода Cz, гипервентиляция, 1-ая минута).
Небольшое замедление коркового ритма. Пароксизмальная активность в виде комплекса «спайк-медленная волна» в заднелобно-височной области левого полушария.

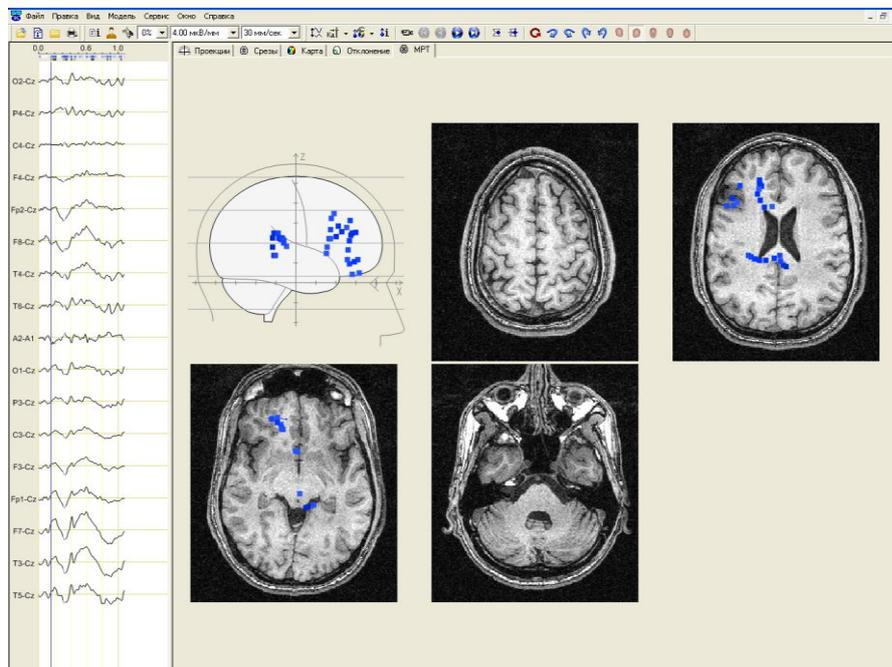


Рисунок 18Б. Многошаговая дипольная локализация источника эпилептиформной активности (программа BrainLoc) – локализация фокуса в левой гемисфере в заднелобной и височной областях.

Таким образом, у больной К.В. при ЭЭГ была выявлена фокальная эпилептиформная активность в левой заднелобно-височной области, не совпадающая с локализацией постинфарктных изменений по данным нейровизуализации. Учитывая характер приступов и данные ЭЭГ, не исключено наличие височной эпилепсии с приступами по типу дроп-атак. Формирование фокуса эпилептиформной активности возможно обусловлено хроническим сосудистым поражением височной доли.

На основании данных осмотра и результатов обследования, больной был выставлен следующий клинический диагноз: ДЭ, декомпенсация. ГБ II ст, АГ I ст, риск 4. Атеросклероз МАГ. СД 2 типа, декомпенсация. Симптоматическая фокальная (височная) эпилепсия. Диабетическая полиневропатия, невропатия левого глазодвигательного нерва.

В анализе характера диффузных изменений ЭЭГ у больных с ДЭ в группе МС низкоамплитудный тип ЭЭГ отмечался у 30 % пациентов. На этом фоне у 4/68 (6 %) больных был выявлен учащенный корковый ритм. Снижение амплитуды коркового ритма, а также его учащение, нарастание мощности бета-активности могут быть признаками повышения активности восходящих стволовых структур головного мозга, а также центральных структур ВНС.

Далее были проанализированы изменения параметров вегетативных ВП (КСВП), что могло бы дать более конкретную информацию о состоянии надсегментарных структур ВНС.

3.3. Анализ состояния вегетативной нервной системы. Кожно-симпатические вызванные потенциалы

3.3.1. Оценка вегетативного тонуса

По данным опросника Вейна в группе МС средний суммарный балл выше нормы у большинства пациентов (в 94 % случаев), и в среднем в группе составил

35±16, что было сопоставимо с группой без МС. Так, у пациентов без МС признаки вегетативной дисфункции наблюдались у 75 % обследованных больных, в среднем балл составил 38±17.

Проявления симпатической активации с повышением цифр САД, среднего АД и учащения пульса по данным СМАД отмечались значимо у больных с СД 2 типа (таблица 10).

Таблица 10 - Уровень АД и частота пульса в группах (СМАД)

Показатели	МС, нормогликемия, n=19	МС, предиабет, n=13	МС, СД 2 типа, n=36	Без МС, n=22
Максимальное САД	161±17	163±28	175±27[#]	157±15 [#]
Максимальное ДАД	104±11	105±17	108±20	101±18
Среднее АД	92±7[*]	90±9	94±13[#]	86±8 ^{*,#}
Частота пульса	64±9	66±9	67±6[#]	60±10 [#]

Примечание: * – $p < 0,05$ при сравнении подгруппы МС, нормогликемия с группой без МС; # – $p < 0,05$ при сравнении подгруппы МС, СД 2 типа с группой без МС.

В группе пациентов с МС часто наблюдались психо-эмоциональные нарушения в виде дисфории, раздражительности, демонстративности поведения, снижения уровня внимания и более быстрого истощения при выполнении задачи. При объективизации психо-эмоциональных нарушений с помощью шкалы HADS в группе МС среди пациентов с СД 2 типа значимо преобладали лица с клинически выраженной депрессией (балл > 11), и в среднем в группе средний балл тестирования уровня депрессии был выше в сравнении с пациентами без СД 2 типа ($p < 0,05$) (таблица 11). Пароксизмальные вегетативные состояния наблюдались в обеих группах. Среди пациентов без МС вегетативные пароксизмы в анамнезе были у 6/22 (27 %) человек, и панические атаки у – 3/22 (14 %). В группе МС наличие вегетативных кризов отмечалось у 8/68 (12 %) пациентов, сочетание с паническими атаками у 10/68 (15 %).

Таблица 11 - Психо-эмоциональные нарушения (по шкале HADS)

HADS	МС, без СД 2 типа, n=32	МС+СД 2 типа, n=36	Без МС, n=22
<i>HADS тревога, балл ≥ 11, количество больных (%)</i>	5 (16 %)	7 (19 %)	2 (9 %)
<i>HADS депрессия балл ≥ 11, количество больных (%)</i>	1 (3 %)*	7 (19 %)*	3 (14 %)
<i>HADS тревога, балл</i>	6,8 \pm 3,7	6,8 \pm 4	6,8 \pm 3,8
<i>HADS депрессия, балл</i>	6,4 \pm 3,6*	7,5\pm3,7*	6,5 \pm 3,8

Примечание: * – $p < 0,05$ при сравнении подгруппы МС, СД 2 типа с больными МС, без СД 2 типа.

Психо-эмоциональные и вегетативные нарушения имели корреляцию с показателями метаболизма. Так наличие депрессии по шкале HADS значимо коррелировало с повышением индекса массы тела ($r = 0,41$, $p < 0,05$), увеличением объема талии ($r = 0,36$), уровнем гликированного гемоглобина ($r = 0,26$) и длительностью артериальной гипертензии ($r = 0,32$), а также общим баллом по вопроснику вегетативных изменений ($r = 0,57$).

Результат тестирования по вопроснику вегетативных изменений имел прямую связь со степенью АГ ($r = 0,54$) и уровнем глюкозы крови ($r = 0,54$) в группе МС. В группе без МС отмечалась положительная корреляция балла вегетативных нарушений с уровнем тревоги по шкале HADS ($r = 0,49$) и степенью АГ ($r = 0,45$) при $p < 0,05$.

Помимо представления клинических данных о состоянии ВНС был использован метод КСВП. Оценка вегетативного профиля включала исследование вегетативного тонуса, вегетативного обеспечения при физиологической нагрузке и реактивности на воздействие физического фактора [12].

Анализ результатов КСВП в группе нормы показал, что у 15 из 16 обследованных отмечались трехфазной формы ответы, что свидетельствует о наличии смешанного вегетативного тонуса и нормальном регулировании на уровне центральных структур в ВНС; параметры ответов находились в пределах нормативных. У большинства испытуемых (70 %) отмечалось быстрое

привыкание к стимулу в виде снижения амплитуд ответов (привыкание к стимулу, габитуация), что свидетельствует о низком уровне тревоги.

При анализе показателей КСВП в группе без МС грубые изменения не были отмечены. У 7/22 (32 %) пациентов амплитудные показатели КСВП находились в норме. Также преобладали трехфазной формы ответы, с признаками смешанного вегетативного тонуса.

Усиление амплитуды парасимпатической составляющей А1 отмечалось у 10/22 (48 %) пациентов с преобладающим парасимпатическим тонусом у 9/22 (41 %) пациентов (рисунок 19).

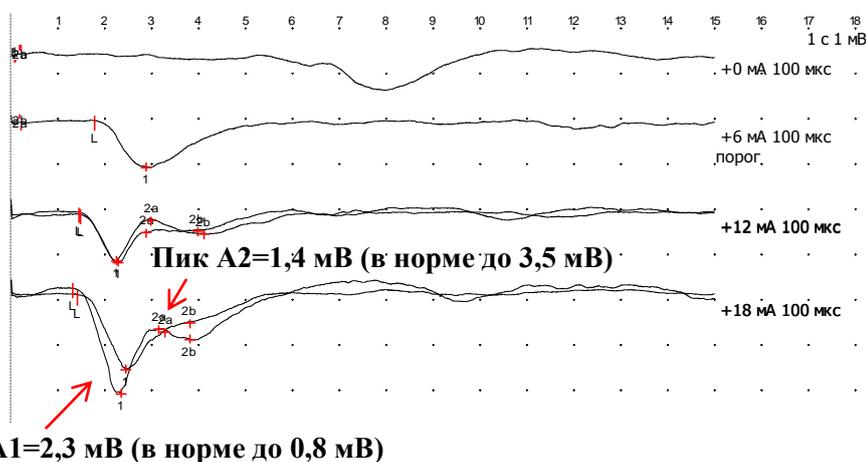


Рисунок 19. КСВП, больная А.Н., 72 лет, диагноз: ДЭ. Последствие НМК в ВБС от 2007 г. ГБ III ст., АГ 2 ст.

Вегетативный ответ с отчетливым преобладанием парасимпатической составляющей – увеличение амплитуды пика А1 до 2,3 мВ (в норме – 0,8 мВ). Симпатическая составляющая (пик А2) менее выражена, амплитудой до 1,4 мВ.

У 4/22 (18 %) пациентов отмечалось увеличение амплитуд обеих фаз – симпатической и парасимпатической. Наличие симпатикотонии отмечалось реже – у 3/22 пациентов (14 %). При наличии вегетативных пароксизмов или преобладания определенного тонуса по данным осмотра возрастали те, или иные составляющие ответа. Признаки усиления симпатической активности сочетались с клинической картиной: повышенный уровень тревожности, эмоциональная лабильность, вегетативные пароксизмы по симпато-адреналовому типу и панические атаки. Сниженное привыкание к стимулу отмечалось у 12 больных

(54 %) и сочеталась с лабильностью фоновой КГР. В группе нормы дефицит габитуации отмечался у 5/16 (30 %) лиц.

При сравнительном анализе параметров КСВП пациентов без МС с группой нормы отмечалось значимое повышение порога ответа и удлинение латентного периода ($p < 0,05$), что, возможно, обусловлено возрастным фактором. Ранее была выявлена прямая корреляция возраста с порогом ответа и обратная – с латентным периодом [20]. Также было выявлено, что с возрастом имеется тенденция к увеличению амплитуды парасимпатической составляющей и снижение симпатической, что возможно объясняет преобладание парасимпатического тонуса в исследуемой группе больных без МС. Значения амплитуд симпатической составляющей ответа А2 и времени ответа значимо не различались (таблица 12).

Таблица 12 - Сводная таблица параметров КСВП в группе без МС

Показатель	Без МС, n=22	Группа нормы, n=16	p
<i>Порог ответа, мА</i>	6,0 [5,0;6,0]*	4,0 [4,0;5,3]*	p=0,01
<i>Латентный период, с</i>	1,7 [1,6;1,8]*	1,5 [1,4;1,7]*	p=0,02
<i>Пик А1, мВ</i>	1,1 [0,6;1,3]	0,7 [0,5;1,0]	нз
<i>Пик А2, мВ</i>	1,1 [0,8;3,5]	1,5 [1,0;1,9]	нз
<i>Время ответа (Т), с</i>	8,5 [8,0;9,0]	8,3 [7,5;9,0]	нз
<i>Дефицит габитуации, количество человек(%)</i>	13 (59)	5 (30)	нз

При исследовании показателей вегетативных ВП в группе МС были отмечены более выраженные изменения. Отмечалась высокая вариабельность формы вегетативных ответов, иногда с грубым усилением амплитуд пиков А1 и А2, повышением длительности ответа (рисунок 20А и 20Б). Такие значительные изменения амплитудных характеристик не были зарегистрированы в группе больных без МС.

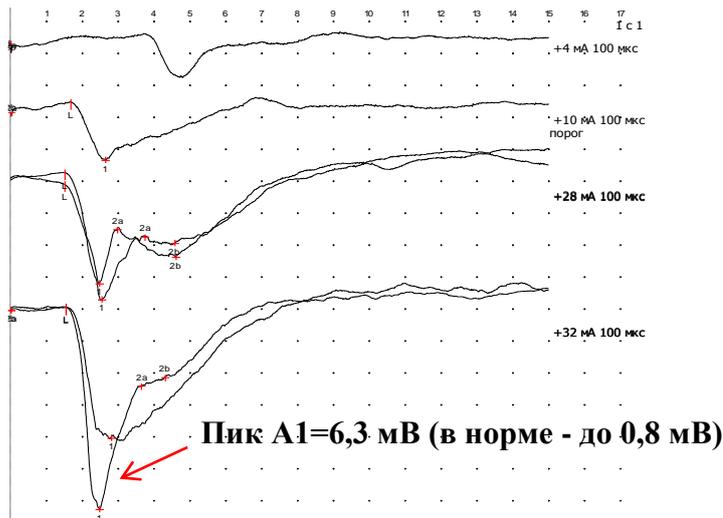


Рисунок 20А. КСВП, больная Л.Н., 76 лет, диагноз: ДЭ. Последствия перенесенного НМК в ВБС. ГБ III ст. СД 2 типа.

Признаки отчетливого усиления парасимпатического тонуса в виде выраженного увеличения амплитуды пика A1 до 6,3 мВ (в норме до 0,8 мВ).

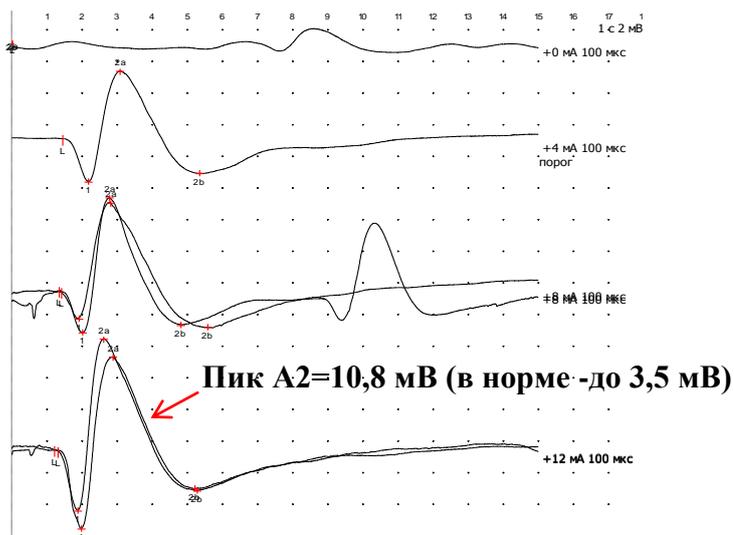


Рисунок 20 Б. КСВП, больная К.В., 61 лет, диагноз: ДЭ. ГБ II ст. СД 2 типа. Признаки гиперсимпатикотонии в виде значительного повышения амплитуды A2 до 10,8 мВ (в норме до 3,5 мВ). Наличие дополнительных колебаний в фоне и снижения габитуация – повышенный уровень тревожности.

Несмотря на то, что в группе больных с МС наблюдались пациенты со значительным увеличением амплитуд ответа, в среднем у пациентов с углеводными нарушениями отмечалась тенденция к уменьшению значения амплитудных характеристик КСВП, а также удлинению латентного периода и повышению порога ответа, что было расценено как следствие вегетативной полиневропатии (таблица 13) [83].

Таблица 13 - Сводная таблица параметров КСВП в группах пациентов с ЦВЗ

Показатель	МС, нормогликемия, n=19	МС, предиабет, n=13	МС, СД 2 типа, n=36	Без МС, n=22
<i>Порог ответа, мА</i>	6,0[4,5;7,5]	6,0[5,0;7,0]	6,0[6,0;8,0][#]	6,0[5,0;6,0][#]
<i>Латентный период, с</i>	1,5[1,5;1,7][*]	1,6[1,5;1,8]	1,7[1,6;2,0][*]	1,7[1,6;1,8]
<i>A1, мВ</i>	1,3[0,9;1,8]	0,9[0,7;1,7]	0,7[0,3;1,7]	1,1[0,6;1,4]
<i>A2, мВ</i>	1,9[1,0;2,5]	2,5[0,6;5,1]	0,8[0;2,9]	1,2[0,9;3,5]

Примечание: * - $p < 0,05$ при сравнении подгрупп нормогликемия и СД 2 типа; # – $p < 0,05$ при сравнении больных без МС с подгруппой СД 2 типа.

Учитывая, что поражения периферического отдела ВНС блокирует проведение импульса от центральных структур и исследование КСВП в этом случае дает необъективную оценку вегетативного профиля, пациенты с МС с наличием вегетативной невропатии были вынесены в отдельную группу и их данные были проанализированы ниже.

Таким образом, оценка вегетативного профиля по данным КСВП была проведена у 47 больных с МС без признаков вегетативной невропатии.

При оценке доминирующего вегетативного тонуса преобладание симпатического тонуса отмечалось у 24 (49 %) пациентов, с отчетливым усилением амплитуды A2 у 5 (10 %) человек. Преобладание парасимпатического тонуса было выявлено у 18 (37 %) пациентов, с усилением амплитуды парасимпатической составляющей у 16 (33 %) пациентов. У 7/51 (14 %) пациентов было отмечено наличие смешанного вегетативного тонуса, с одновременным усилением симпатической и парасимпатической составляющей. Таким образом, около половины пациентов с МС имели преобладающий симпатический вегетативный тонус, что различалось с результатами в группе без МС, где доминировал парасимпатический или смешанный вегетативный тонус (рисунок 21).

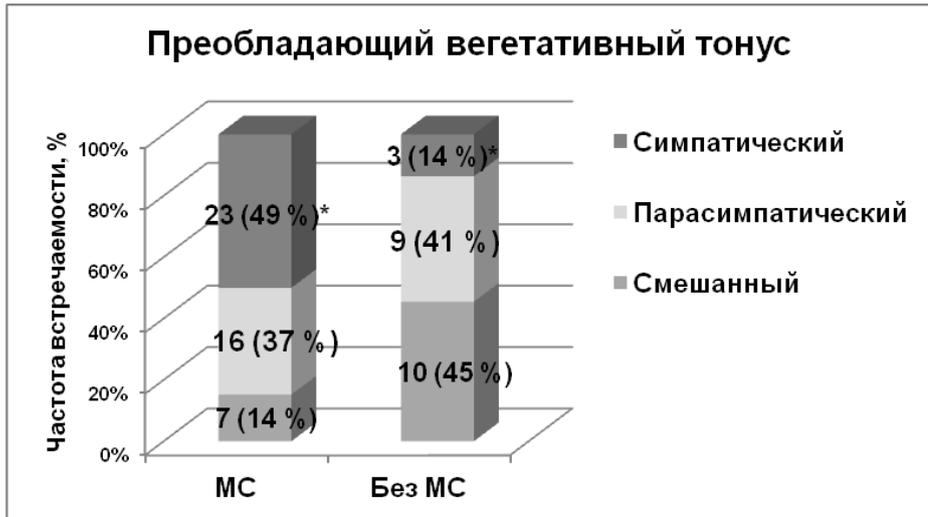


Рисунок 21. Характер вегетативного тонуса в исследуемых группах.
Примечание: * – $p < 0,002$ при сравнении групп МС и без МС.

При статистическом анализе показателей КСВП в группе МС было получено значимое повышение амплитуд как парасимпатической, так и симпатической фазы вегетативного ответа в сравнении с группой нормы и повышение максимальной амплитуды ответа в сравнении с группой без МС ($p < 0,05$). Также отмечалось значимое удлинение времени вегетативного ответа, и замедление габитуации при повторных стимулах (таблица 14).

Таблица 14 - Сводная таблица параметров КСВП в исследуемых группах

Показатель	МС, n=47 ¹	Без МС, n=22	Группа нормы, n=16
Порог ответа, мА	6,0 [5,0;8,0]*	6,0[5,0;6,0]*	4,0 [4,0;5,3]*
Латентный период, с	1,6 [1,5;1,7] [#]	1,7[1,6;1,8]*, #	1,5 [1,4;1,7]*
Пик А1, мВ	1,1 [0,5;1,8]*	1,1 [0,6;1,3]	0,7 [0,5;1,0]*
Пик А2, мВ	2,3 [1,3;3,9]*	1,1[0,8;3,5]	1,5 [1,0;1,9]*
А максимальное, мВ	3,0 [1,4;4,5] [#]	1,5[1;1,3] [#]	1,7 [1,4;3,1]
Время ответа (Т), с	9,2 [8;11]*, #	8,5[8,0;9,0] [#]	8,3 [7,5;9,0]*
Дефицит габитуации, количество человек (%)	40 (87)*, #	12 (57) [#]	5 (30)*

Примечание: ¹ – количество без учета больных с полинейропатией. * – $p < 0,05$ при сравнении с группой нормы; # – $p < 0,05$ при сравнении группы МС с группой без МС.

При детальном анализе вегетативных показателей было получено, что у больных с МС с нарушением углеводного обмена амплитудные показатели

преобладали в сравнении с остальными исследуемыми группами (таблица 15). В группе с СД 2 типа амплитуды симпатической составляющей А2 значимо была выше в сравнении с группой нормы ($p = 0,04$), а группе больных с предиабетом отмечалось более значимое усиление симпатического тонуса как в сравнении с группой нормы ($p = 0,007$), так и с пациентами без МС ($p = 0,03$).

Таблица 15 - Сводная таблица параметров КСВП в группах

Показатель	МС, нормогликемия, n=19	МС, предиабет, n=10 ¹	МС, СД 2 типа, n=18 ¹	Без МС, n=22
Пик А1, мВ	1,2[0,9;1,7] [#]	0,9[0,4;3,5]	0,7[0,4;1,5]	1,1[0,6;1,4]
Пик А2, мВ	2,1[1,1;3,2][*]	3,8[2,3;5,3][*] [#]	2,9[1,3;4,0]	1,2[0,9;3,5] [#]
А максимальное, мВ	2,0[1,1;3,2]	3,3[2,2;5,7][#]	3,2[1,6;4,9][#]	1,5[1,0;3,0] [#]

Примечание: ¹ – количество без учета больных с полинейропатией. * – $p < 0,05$ при сравнении подгруппы нормогликемии с предиабетом; # – $p < 0,05$ при сравнении подгрупп МС с группой без МС.

При проведении корреляционного анализа была получена прямая связь увеличения амплитуд КСВП с удлинением времени вегетативного ответа (Т): с А1 ($r = 0,29$) и с А2 ($r = 0,55$) при $p < 0,05$.

Наряду с повышением амплитуды пика А2 у пациентов с МС наблюдалось удлинение по времени симпатической фазы при нормативном значении латентного периода (рисунок 22). Среднее значение длительности симпатической фазы в группе МС была значимо больше в сравнении с больными без МС и составила 2,4 [1,9;3,0] и 1,9 [1,7;2,7] соответственно ($p = 0,04$). При корреляции длительности пика А2 была получена связь этого показателя с его амплитудой как в группе пациентов без МС ($r = 0,70$), так и в группе пациентов с МС ($r = 0,45$). Таким образом, можно предположить, что увеличение длительности пика А2 как и повышение его амплитуды, удлинение времени ответа являются проявлениями повышенного возбуждения и дисрегуляции на уровне надсегментарных структур ВНС.

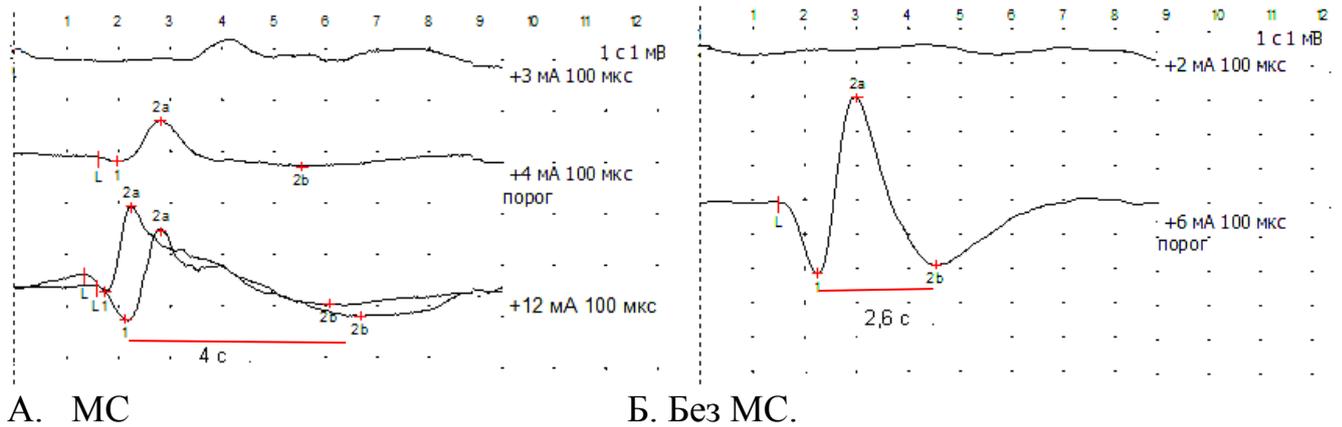
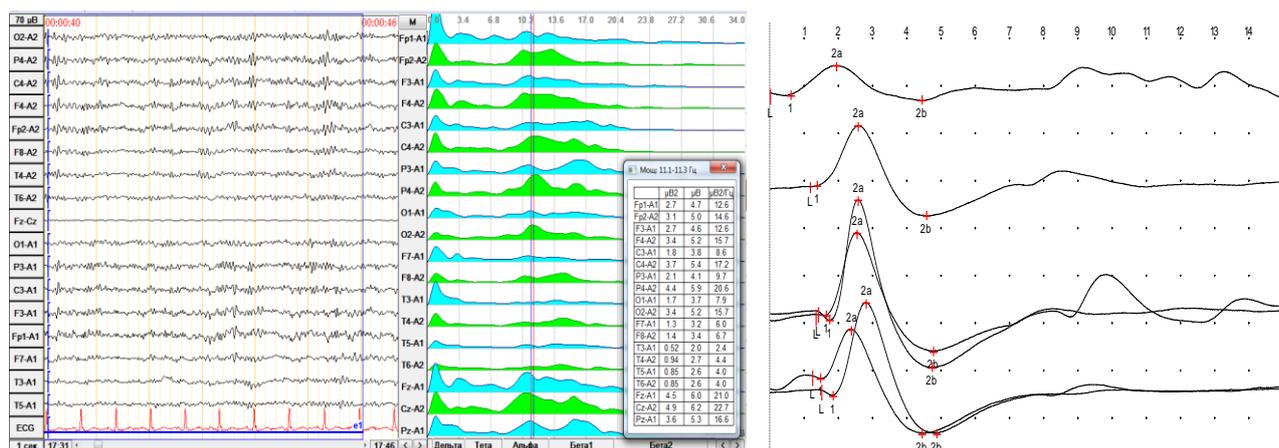


Рисунок 22. А. Пример удлинения длительности пика А2 до 4 с при КСВП, больная К.Т., 63 лет, МС, нормогликемия. Б. Для сравнения КСВП, больная Г.Г., 61 лет, без МС, длительность пика А2=2,6 с.

При корреляции КСВП с результатами нейропсихологического тестирования по шкале HADS была получена зависимость в виде снижения порога вегетативной реакции при повышении уровня тревоги ($r = - 0,30$) и депрессии ($r = - 0,75$).

Полученные данные КСВП были также сопоставлены с результатами ЭЭГ в группах. По имеющимся данным низкоамплитудный фон – «десинхронный» тип ЭЭГ с учащением коркового ритма может наблюдаться наряду с другими функциональными изменениями (повышение активности восходящей ретикулярной формации, активации коры, ослаблении влияния таламуса и др.) также при усилении активности симпатических отделов гипоталамуса, повышении уровня тревожности [13]. Так, в группе МС было получено, что у 61 % пациентов с ДЭ с наличием низкоамплитудного α -ритма отмечались признаки симпатикотонии или преобладания симпатического тонуса по данным КСВП, а также дефицит габитуации (признаки тревожности) – у 76 % (рисунок 23).



А. ЭЭГ с анализом спектра мощностей. Б. КСВП в фоне.

Рисунок 23. Сопоставление результатов исследования ЭЭГ и вегетативных ВП, больная З.Н, 50 лет, с диагнозом: ДЭ. ГБ III ст. АГ 3 ст. Нарушение толерантности к углеводам.

А. Низкоамплитудный фон ЭЭГ, дизритмия. Б. При КСВП – монофазная кривая с отчетливым преобладанием симпатической фазы – признаки симпатикотонии.

3.3.2. Оценка вегетативной реактивности и вегетативного обеспечения с помощью нагрузочных проб (гипервентиляция и холодовая проба)

Использование нагрузочных проб дает дополнительную информацию о вегетативном профиле и качестве регуляции на уровне центрального звена. В проведенном исследовании были использованы проба с гипервентиляцией и холодовая проба, как воздействие физического фактора.

В группе нормы при проведении обеих проб наблюдалось сходное влияние на параметры КСВП и в большинстве случаев характеризовалось отчетливым снижением вегетативной активности, вплоть до полного отсутствия ответа, в большей степени второй фазы – симпатической составляющей А2. При этом могла регистрироваться только парасимпатическая фаза А1 (рисунок 24). Снижение амплитуды А2 могло наблюдаться сразу после пробы, либо несколько позже, через 1 минуту. Так, в группе нормы у большинства испытуемых было получено снижение симпатической фазы после нагрузочных проб на 80 % и более: при пробе с гипервентиляцией – у 10 (62 %) человек, при холодовой пробе – у 15 (94 %) человек.

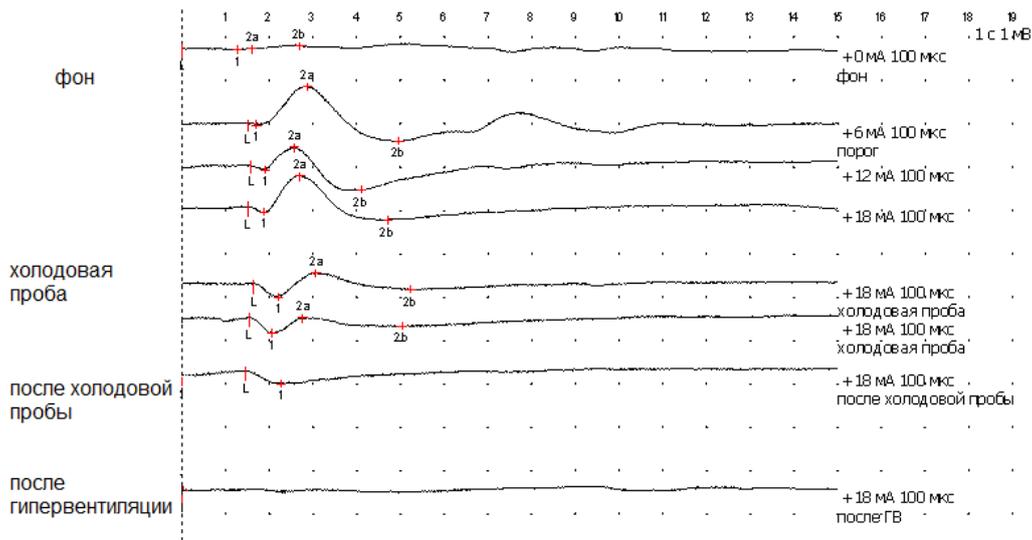


Рисунок 24. КСВП до и после нагрузочных проб, испытуемая Л.О., 40 лет, группа нормы.

После нагрузочных проб отмечается значительное снижение вегетативной активности, в большей степени после гипервентиляции (ответ отсутствует).

Такая реакция наблюдалась и у большинства пациентов без МС – в 74 % случаев. Только у 8/22 (36 %) пациентов после проведения проб отмечалась неполное снижение или усиления амплитуд ответа. Тем не менее, в среднем динамика амплитуды симпатического ответа в этой группе после гипервентиляции составила на 81 %, при холодной пробе – 75 % (таблица 16).

Таблица 16 - Снижение в процентном отношении амплитуд ответа после проб

Проба	МС, n=47 ¹	Без МС, n=22	Группа нормы, n=16
<i>Холодовая проба</i>			
Пик A1, %	51	60	60
Пик A2, %	56^{*,#}	75 [#]	91 [*]
<i>Проба с гипервентиляцией</i>			
Пик A1, %	48[*]	70	80 [*]
Пик A2, %	52^{*,#}	81 [#]	82 [*]

Примечание: ¹ – без пациентов с признаками полиневропатии. * – $p < 0,05$ при сравнении с группой нормы; # – $p < 0,05$ при сравнении с пациентами без МС.

Анализ полученных данных в группе МС показал меньшую реактивность на нагрузочные пробы в виде недостаточного снижения или усиления КГР у большего количества больных в данной когорте (рисунок 25). Ослабление

вегетативной реактивности на гипервентиляцию было отмечено у 57 % и на холодовую пробу – у 67 % больных с МС. При статистическом анализе дефицит вегетативной реактивности на нагрузочные пробы в группе МС отмечался как при сравнении абсолютных значений амплитуд, так и в процентном отношении, больше в отношении пика А2 (таблица 16, таблица 17).

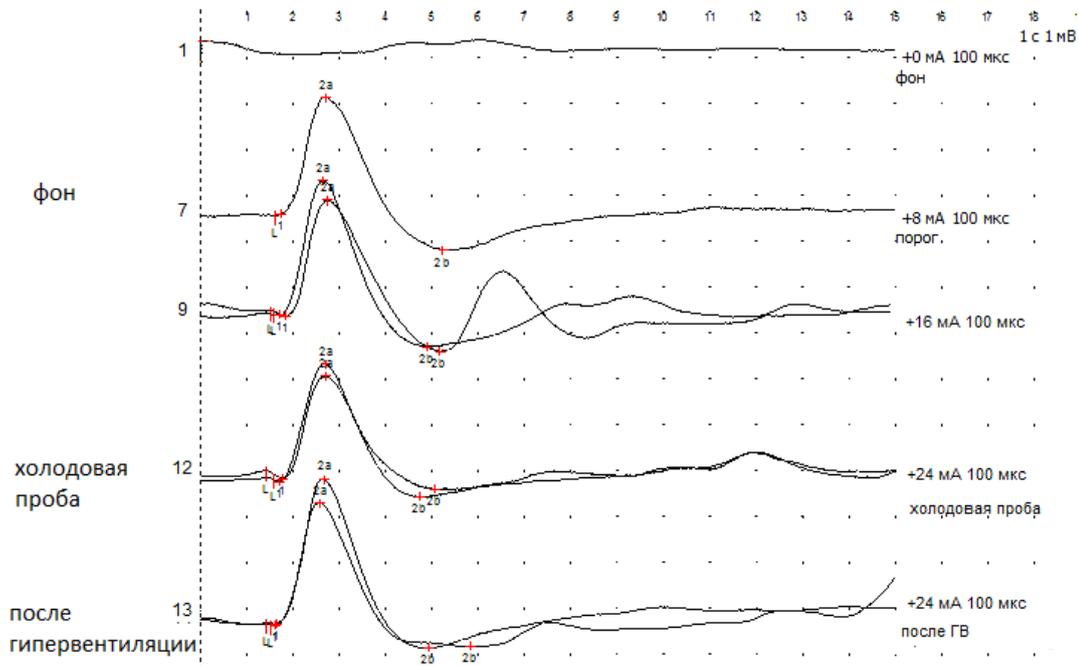


Рисунок 25. КСВП в фоне и после нагрузочных проб, больной К.Б., 62 лет с диагнозом: ДЭ. Ожирение I ст. ГВ III ст. Нормогликемия.

Преобладание симпатического тонуса с повышением амплитуды А2 до 4,83 мВ (в норме до 3,5 мВ). Наличие лабильности фоновой КГР, снижена габитуация (признак тревожности). При нагрузочных пробах отсутствует динамика амплитуд ответа – снижена реактивность.

Таблица 17 - Влияние нагрузочных проб на параметры КСВП в группах

Параметр	МС, n=47 ¹	Без МС, n=22	Группа нормы, n=16
<i>A1 фон, мВ</i>	1,1 [0,5;1,8]*	1,1 [0,6;1,3]	0,7 [0,5;1,0]*
<i>A1 после ГВ, мВ</i>	0,5[0,2;1,3]*	0,3 [0,1;0,6]	0,2 [0,0;0,5]*
<i>A1 после ХП, мВ</i>	0,6 [0,2;1,4]	0,4[0,1;0,8]	0,2 [0,0;0,6]
<i>A2 фон, мВ</i>	2,3 [1,3;3,9]*	1,1 [0,8;3,5]	1,5 [1,0;1,9]*
<i>A2 после ГВ, мВ</i>	0,8 [0;2,2]*, #	0 [0;0,4] [#]	0,2 [0;0,5]*
<i>A2 при ХП, мВ</i>	0,8 [0,2;1,8]*, #	0 [0;0,7] [#]	0 [0,0;0,1]*

¹ – без признаков вегетативной невропатии. ГВ – гипервентиляция, ХП – холодовая проба.

* – $p < 0,05$ при сравнении с группой нормы; # – $p < 0,05$ при сравнении с группой больных без МС.

Таким образом, использование функциональных проб показало, что в группе МС отмечались признаки нарушения вегетативной регуляции как при воздействии физического фактора, так при физиологической нагрузке, что наряду с патологическим изменением вегетативного тонуса свидетельствовало об изменении вегетативного профиля в целом в сравнении с группой без МС и группой нормы (рисунок 26). При этом повышение симпатической активности отмечалось в большей степени у больных с МС с более выраженными эндокринными нарушениями – СД 2 типа и предиабет.

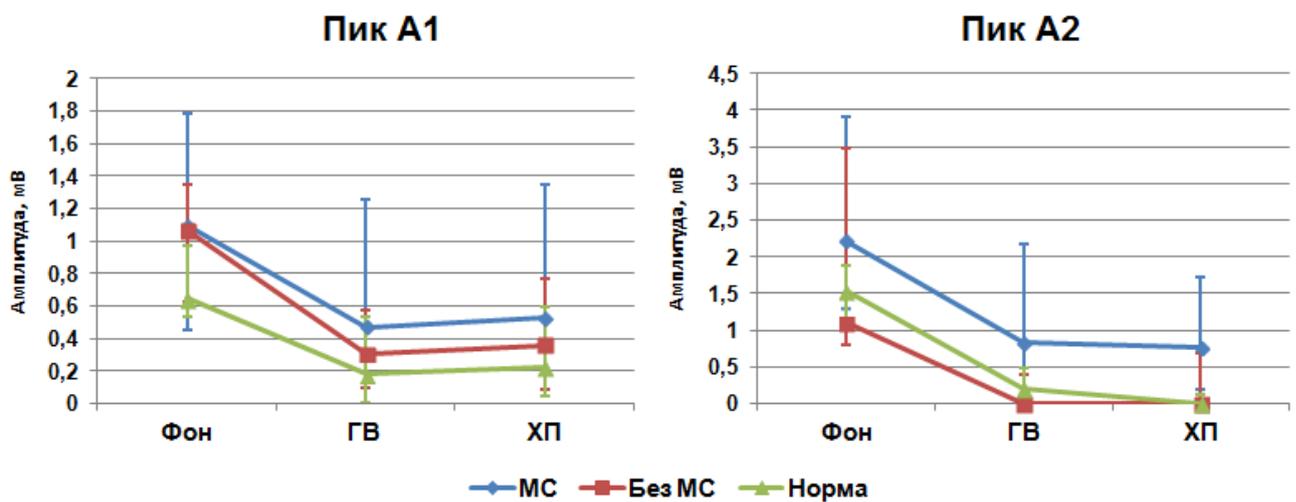


Рисунок 26. Вегетативный профиль в исследуемых группах в фоне и после нагрузочных проб: пик A1 – парасимпатический тонус; пик A2 – симпатический тонус. ГВ – гипервентиляция; ХП – холодная проба.

Учитывая высокий риск поражения периферической нервной системы у больных с углеводными нарушениями, помимо состояния центрального звена вегетативной регуляции, были проанализированы клинические и нейрофизиологические данные больных с предиабетом и СД 2 типа на предмет наличия и возможностей раннего выявления вегетативной полиневропатии по данным КСВП.

3.3.3. Диагностика вегетативной невропатии по данным кожно-симпатических вызванных потенциалов

Клинические проявления дистальной симметричной полиневропатии были отмечены у 35/49 (71 %) пациентов с МС с наличием углеводных нарушений: в группе с СД 2 типа – у 30/36 (83 %) человек; в группе с предиабетом – у 5/13 (38 %).

Явные признаки вегетативной невропатии при КСВП в виде удлинения латентного периода ответа и значительного снижения его амплитуд, иногда с полным отсутствием, в большей степени симпатической составляющей были выявлены чаще в группе СД 2 типа – у 12/36 (33 %) пациентов, в группе с предиабетом – у 1/13 (7 %) (рисунок 27).

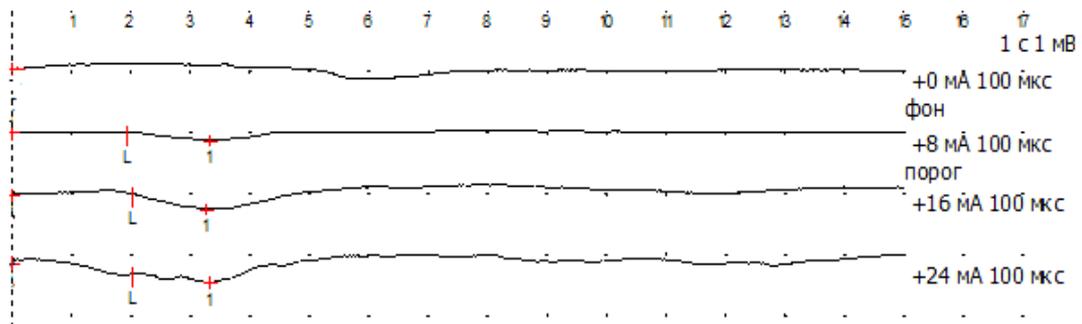


Рисунок 27. КСВП (запись с кисти), больная Я.Г., 51 лет, с диагнозом: СД 2 типа, дистальная симметричная сенсо-моторная полиневропатия. Признаки вегетативной невропатии в виде монофазной уплощенной кривой. Симпатический ответ (пик А2) отсутствует, регистрируется только пик А1. Повышен порог ответа до 8 мА (в норме до 6 мА) и удлинен латентный период до 2 с (в норме – 1,5 с).

У больных отмечалась умеренная сухость кожных покровов без выраженных трофических нарушений и болевого синдрома. Признаки невропатии по результатам КСВП у большинства больных (12/13) сочетались с проявлениями дистальной полиневропатии в виде сенсорных и моторных нарушений по данным клинического анализа (рисунок 28).

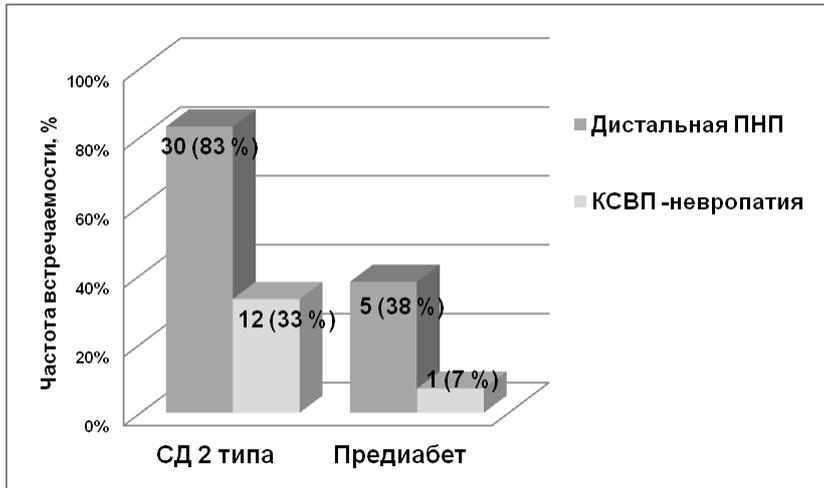


Рисунок 28. Соотношение дистальной сенсо-моторной и вегетативной полиневропатии (при КСВП) в подгруппах: СД 2 типа и преиабет.

Наряду с такими отчетливыми изменениями у 6/49 (12 %) больных с МС с наличием углеводных нарушений отмечалось выраженное снижение амплитуды симпатического ответа без удлинения латентного периода, из них у 4х больных была выявлена ортостатическая гипотензия (рисунок 29).

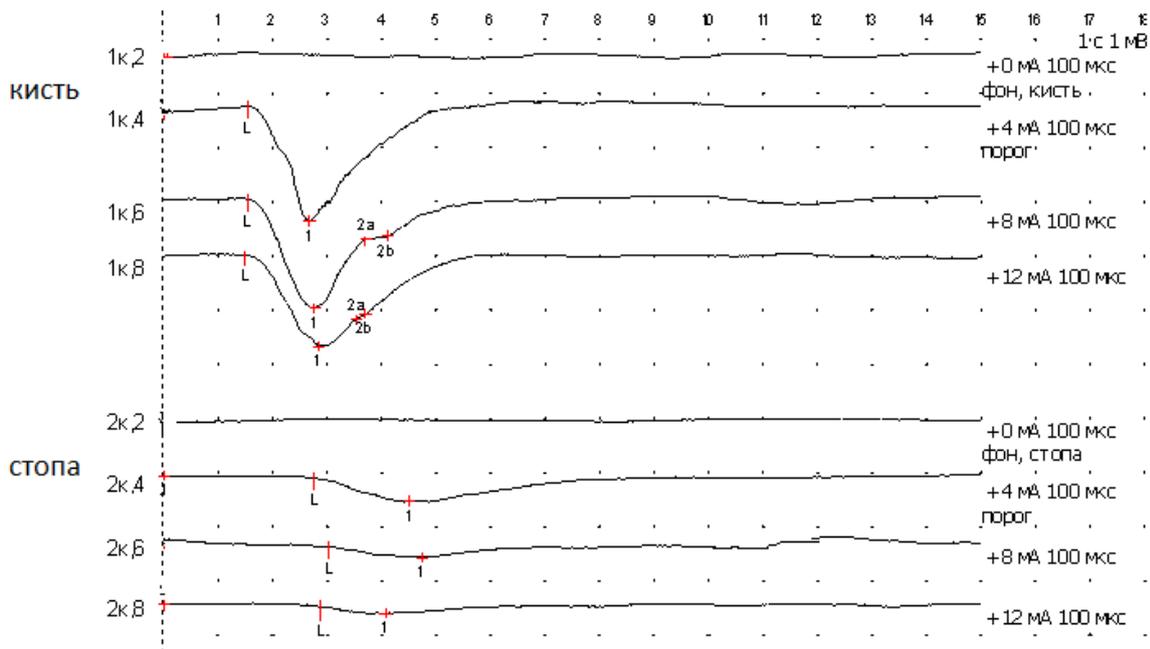


Рисунок 29. КСВП, больной М.К., 61 лет, с диагнозом СД 2 типа, дистальная симметричная сенсо-моторная полиневропатия. Ортостатическая гипотензия. 1 канал – регистрация с кисти, 2 канал – со стопы. При записи с кисти видно отчетливое снижение симпатической составляющей – пика А2. При записи со стопы пик А2 отсутствует, латентный период удлинен – 2,8-3 с (в норме 2,6 с) – признаки невропатии.

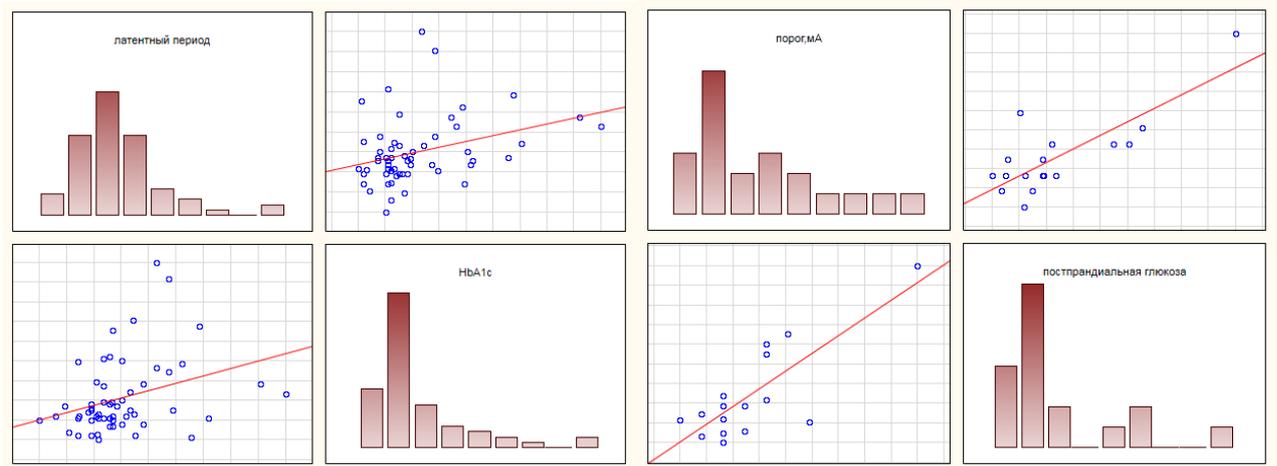
У большинства (у 4х больных) эти изменения сочетались с клиническими проявлениями дистальной полиневропатии. При регистрации с нижних конечностей изменения параметров КСВП могли быть более отчетливыми, с удлинением латентного периода, полным отсутствием симпатического ответа.

При проведении корреляционного анализа была получена зависимость невропатии с показателями метаболизма. Так, удлинение латентного периода ответа коррелировало с повышением гликированного гемоглобина ($r = 0,35$, при $p < 0,05$), фруктозамином ($r = 0,56$), уровнем постпрандиальной глюкозы ($r = 0,55$), показателем среднего АД ($r = 0,54$) и длительностью артериальной гипертензии ($r = 0,30$). Повышение порога возникновения КГР имело прямую корреляцию с объемом талии ($r = 0,46$) и постпрандиальной глюкозой ($r = 0,56$).

При этом, удлинение латентного периода и повышение порога ответа находились в обратной зависимости от значения амплитуд симпатической составляющей A_2 ($r = - 0,26$) и A_{\max} ($r = - 0,30$) и наличия дополнительных колебаний КГР ($r = - 0,31$), что свидетельствует о взаимосвязи этих показателей при развитии невропатии.

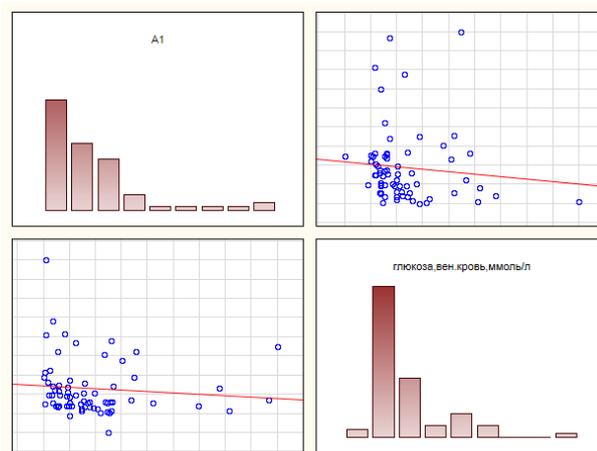
Показатель амплитуды парасимпатического ответа также имел связь с эндокринным обменом: отмечалась обратная корреляция с уровнем лептина ($r = - 0,37$), уровнем глюкозы венозной крови ($r = - 0,24$), уровнем С-пептида ($r = - 0,58$), показателем НОМА-IR ($r = - 0,64$) и уровнем СРБ ($r = - 0,56$). Корреляции показателей КСВП с углеводным обменом отражены на рисунке 30 А, Б, В.

Таким образом, отчетливые признаки вегетативной невропатии по данным КСВП были выявлены примерно у трети больных с СД 2 типа, а также у больных в подгруппе преддиабета и у большей части больных были практически асимптомны. Отмечалась корреляция показателей КСВП с параметрами эндокринного обмена, в большей степени для латентного периода, порога ответа и амплитуды парасимпатической составляющей.



А. Латентного периода с HbA_{1c} .

Б. Порога ответа и постпрандиальной глюкозы.



В. Амплитуды пика А1 с глюкозой венозной крови.

Рисунок 30 А, Б, В. Корреляционные связи параметров КСВП с углеводным обменом (при $p < 0,05$).

Далее приведен клинический случай, иллюстрирующий представленные результаты и возможности диагностики вегетативных нарушений у больных с МС с использованием методики КСВП.

Клинический пример №2

Больная Е.Г., 73 лет, поступила в неврологическое отделение «Научного центра неврологии» с жалобами на слабость в ногах, неустойчивость при ходьбе, онемение и наличие парестезий в стопах и кистях, снижение памяти, общую

слабость. Из анамнеза больной стало известно, что около 20 лет беспокоят предобморочные состояния на фоне психоэмоциональных нагрузок. В возрасте 62 лет на фоне стресса возник подъем АД до 215/110 мм. рт. ст., сопровождающийся тахикардией, покраснением лица, дурнотой. После этого стали периодически возникать гипертонические кризы, больной была назначена гипотензивная терапия. Шесть лет назад при обследовании диагностирован СД 2 типа, назначена сахароснижающая терапия с компенсацией гликемии. В течение последних двух лет со слов пациентки отмечалось нарастание онемения в стопах и кистях, слабость в левой стопе.

При осмотре: телосложение гиперстеническое, индекс массы тела составил 30 кг/м^2 (ожирение 1 ст.), объем талии 108 см. Кожные покровы бледно-розовые, нормальной температуры и влажности, без отеков и трофических изменений. АД 140/90 мм.рт.ст. (на фоне приема гипотензивной терапии), пульс ритмичный, 68 ударов в минуту. Отмечалась эмоциональная лабильность, снижение памяти. В неврологическом статусе определялись рефлексы орального автоматизма с двух сторон, снижение коленных и ахилловых рефлексов, гипостезия дистальных отделов нижних конечностей, легкая неустойчивость в позе Ромберга. При исследовании вегетативной нервной системы определялся розовый дермографизм, общий балл при тестировании по вопроснику вегетативной дисфункции составил 27 (в норме до 15). Отсутствовали симптомы нарушения моторики желудочно-кишечного тракта, мочеиспускания.

При тестировании по шкале HADS уровень тревоги 6 баллов, депрессии – 4 баллов (норма 0-7 баллов). Общий балл по вопроснику вегетативной дисфункции составил 27 (в норме до 15).

С целью уточнения диагноза и определения тактики лечения больной было проведено обследование. В биохимическом анализе крови определялось повышение триглицеридов до 2,59 ммоль/л, ЛПНП до 3,15 ммоль/л, уровень мочевой кислоты в норме – 273 ммоль/л. Также было получено повышение уровня С-пептида – 2,55 нг/мл, лептина – 6,3 нг/мл, HOMA-IR – 5,7, что

свидетельствовало о наличии гиперинсулинемии и инсулинорезистентности. При исследовании отмечалась компенсация углеводного обмена: значение HbA_{1c} в пределах нормы – 5,4 %, фруктозамин 185 мкмоль/л, уровень глюкозы крови натощак (венозная кровь) – 5,4 ммоль/л, постпрандиальная глюкоза – 5,8 ммоль/л (нормогликемия).

Больной было проведено дуплексное сканирование брахиоцефальных артерий, при котором выявлен атеросклероз общих и внутренних сонных артерий со стенозом 20-25 %, показатели линейной скорости кровотока находились в пределах нормы. Глазное дно: признаки гипертонической ангиоретинопатии. ЭКГ: ритм синусовый с частотой 73 в минуту. По данным СМАД (на фоне терапии) максимальное САД составило 172 мм. рт. ст., максимальное ДАД – 116 мм. рт. ст., частота пульса – 68 в минуту.

По данным электронейромиографии (ЭНМГ) были выявлены признаки снижения амплитуды моторных потенциалов ног, нарушение проводящей функция сенсорных волокон, нарушение проведения функции левого малоберцового нерва.

При проведении МРТ головного мозга отмечались множественные небольшие сосудистые очаги в глубоких и субкортикальных отделах белого вещества головного мозга (умеренно выраженный лейкоареоз), умеренное расширение боковых и III желудочков, расширенных периваскулярных пространств (рисунок 31).

Учитывая наличие психоэмоциональных нарушения, больная была консультирована психоневрологом: соматоформная дисфункции ВНС.

С целью диагностики нарушений активности головного мозга, функционирования ВНС, учитывая наличие таких факторов риска как ГБ, СД 2 типа, атеросклероз, больной было проведено комплексное нейрофизиологическое исследование.

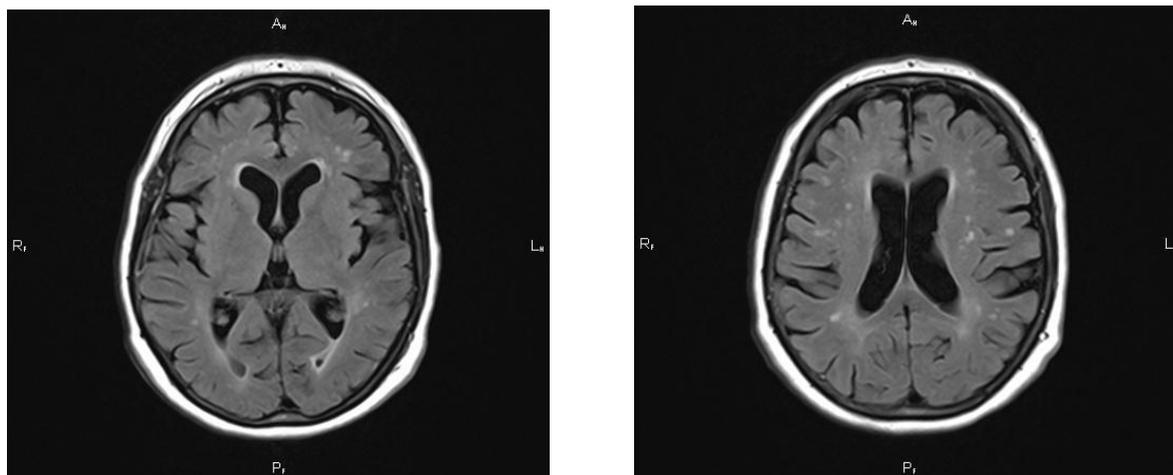


Рисунок 31. МРТ (режим FLAIR), больная Е.Г.

Признаки диффузного сосудистого поражения белого вещества головного мозга в виде умеренно выраженного лейкоареоза; наличие внутренней гидроцефалии.

При проведении ЭЭГ регистрировался немодулированный, недостаточно регулярный низкоамплитудный α -ритм с амплитудой 25 мкВ, частотой 11,5 Гц (рисунок 32). Отмечалось усиление диффузной β -активности. Очаговая патологическая активность и эпилептиформные паттерны не были выявлены.

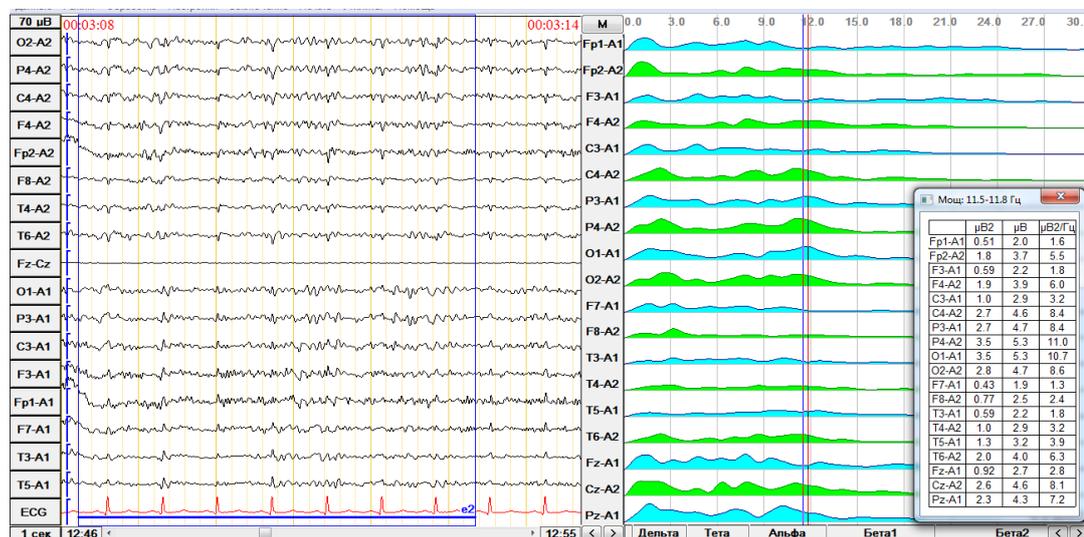


Рисунок 32. ЭЭГ и спектральный анализ, больная Е.Г (монтаж монополярный с ипсилатеральными ушными электродами).

Уплотнение корковой ритмики, сглажен зональный градиент, что можно видеть также при спектральном анализе. Частота α -ритма 11,5-11,8 Гц. Усилена β -активность.

Регистрация КСВП проводилась с левой кисти (1 канал) и левой стопы (2 канал). По данным исследования при записи в покое регистрировались трехфазной формы ответы, порог и латентный период находились в пределах нормы. Отмечалось отчетливое преобладание симпатической составляющей (пик A2), с повышением амплитуды до 4 мВ при регистрации с кисти. На стопе амплитуда A2 1,64 мВ (норма). Также наблюдалось замедление габитуации (рисунок 33А, 33Б).

После проведения холодовой нагрузки отмечалось нарастание амплитуды симпатической составляющей в сравнении с фоном (рисунок 33В). Отсутствовала реакция на гипервентиляцию.

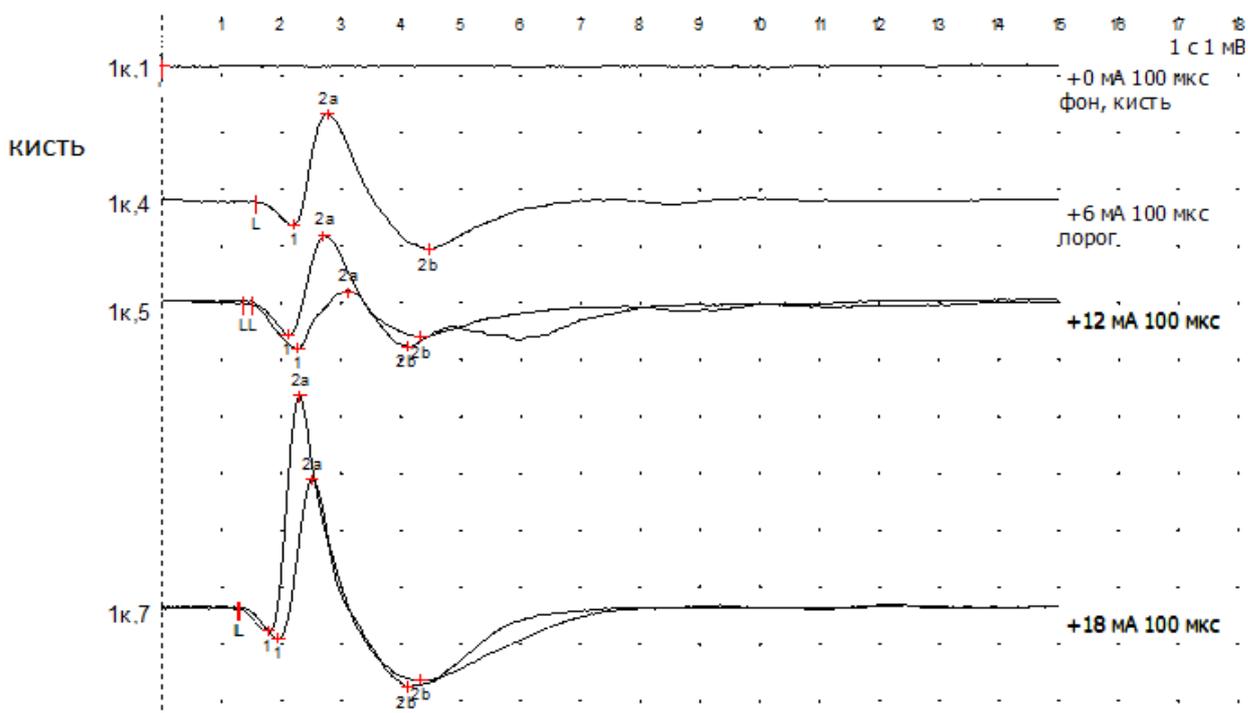


Рисунок 33А. КСВП, регистрация с кисти, больная Е.Г. Преобладание второй фазы A2 – признаки симпатикотонии. Дефицит габитуации. Порог ответа 6 мА, латентный период 1,5 с (в пределах нормы).

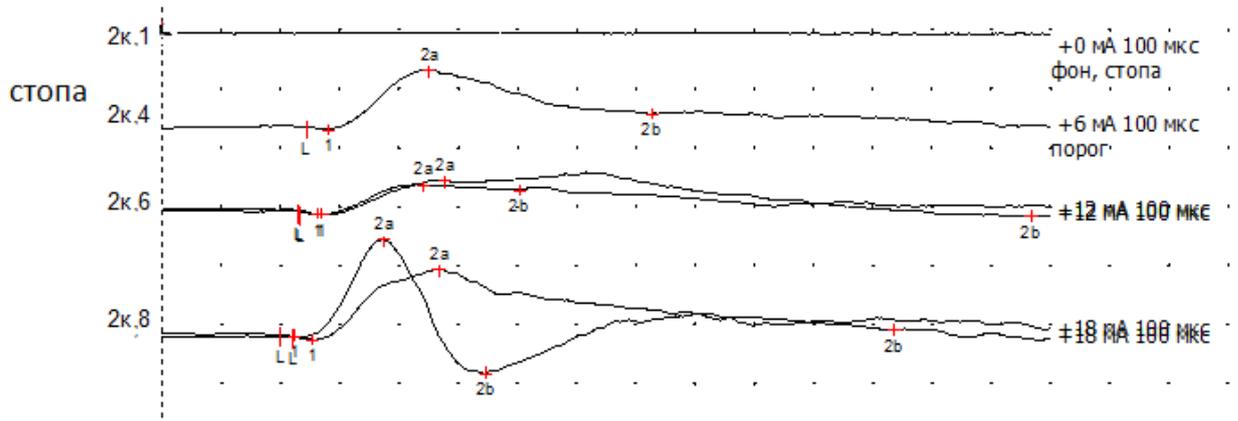
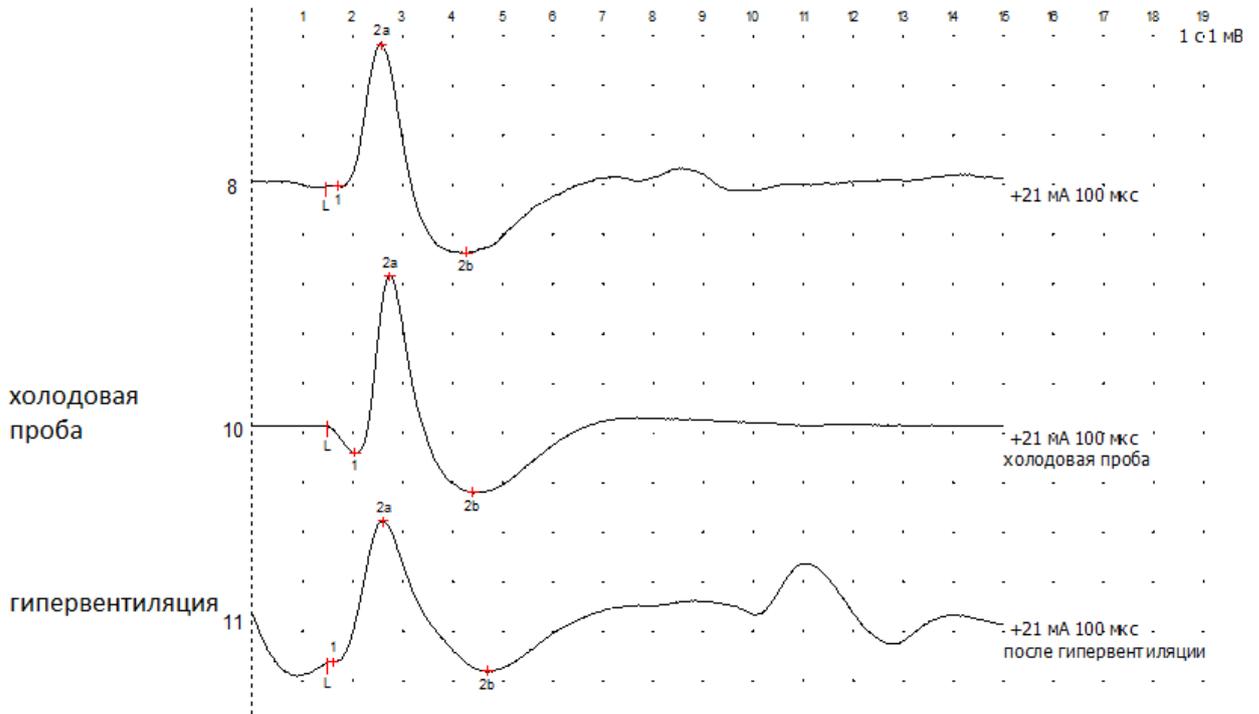


Рисунок 33Б. КСВП, регистрация со стопы.

Вегетативный ответ с отчетливой симпатической составляющей. Латентный период и порог в пределах нормы – нет явных признаков вегетативной невропатии.



Пробы	Отведение	Латентный период, сек	A1, мВ	A2, мВ	Сила тока, мА
До нагрузки	кисть	1,47	0,01	2,87	21
Холодовая проба	кисть	1,5	0,53	3,57	21
Гипервентиляция	кисть	1,5	0,02	2,83	21

Рисунок 33 В. КСВП с нагрузочными пробами.

При предъявлении холодной нагрузки отмечается нарастание амплитуды симпатической составляющей A2 в сравнении с исходной до 3,5 мВ (см. в таблице), после гипервентиляции амплитуда A2 без динамики – признаки снижения вегетативной реактивности.

Таким образом, у больной с МС по данным клинического и нейрофизиологического обследования были выявлены признаки дисфункции

ВНС и диэнцефальных структур с наличием психо-эмоциональных нарушений, предобморочных состояний, повышение АД, признаки повышения симпатической активности и нарушения вегетативной реактивности по данным КСВП. Низкоамплитудный фон ЭЭГ возможно обусловлен наличием симпатикотонии у больной, учитывая данные анамнеза, исследования КСВП.

Не смотря на наличие клинических данных и данных ЭНМГ о наличии у больной Е.Г. диабетической дистальной сенсо-моторной полиневропатии, по данным вегетативных ВП регистрировался отчетливый ответ с нормативными значениями порога и латентного периода, что указывает на отсутствие явных признаков поражения симпатических нервов конечностей. Отсутствие клинических признаков висцеральной невропатии, сохранность проведения по вегетативным волокнам по данным КСВП говорит о благоприятном прогнозе заболевания.

Исходя их клинических данных и результатов обследования, был выставлен диагноз: ДЭ II ст, декомпенсация. ГБ III ст, АГ 2 ст. Атеросклероз МАГ. Ожирение 1 ст. СД 2 типа, компенсация. Диабетическая дистальная сенсо-моторная полиневропатия. Соматоформная дисфункция ВНС.

3.4. Анализ когнитивных нарушений. P300

При оценке когнитивного статуса в группе МС жалобы на снижение памяти преобладали среди пациентов с СД 2 типа (у 96 % лиц) в сравнении с подгруппой с нормогликемией (78 %) и группой без МС (68 %).

Нейропсихологическое тестирование показало, что в группе МС у пациентов с СД 2 типа средний балл по шкале МоСА был значимо ниже в сравнении с пациентами без СД 2 типа ($p = 0,04$), отмечалось преобладание больных с признаками умеренных когнитивных нарушений (общий балл по шкале МоСА 23 – 19) ($p = 0,02$) (таблица 18).

Таблица 18 - Тестирование по шкале МоСА (общий балл)

Балл	МС, без СД 2 типа, n=32	МС, СД 2 типа, n=36	Без МС, n=22
	Абс (%)	Абс (%)	Абс (%)
<i>26 и более (норма)</i>	12 (38)	7 (20)	7 (32)
<i>24-25</i>	11 (34)	9 (25)	6 (27)
23-19	7(22)*	18 (50)*	9 (41)
<i>18 и менее</i>	2 (6)	2 (5)	- (0)
Общий балл	24,2±2,9*	22,7±2,9*	23,9±2,9

Примечание: * – $p < 0,05$ при сравнении подгруппы МС, СД 2 типа с больными с МС без СД 2 типа.

При детализации результатов тестирования по шкале МоСА в целом у обследованных пациентов чаще отмечались нарушения исполнительной функции (черчение ломаной линии), оптико-пространственные нарушения и ухудшение отсроченного воспроизведения слов (слухоречевая память). При этом нарушения слухоречевой памяти преобладали в подгруппе с СД 2 типа в сравнении с остальными группами ($p < 0,05$) (таблица 19).

Таблица 19 - Результаты тестирования по шкале МоСА в группах

Шкала МоСА	МС, нормо- гликемия, n=19	МС, предиабет, n=13	МС, СД 2 типа, n=36	Без МС, n=22
	Абс (%)	Абс (%)	Абс (%)	Абс (%)
<i>Слухоречевая память</i>	14 (78)*	11 (84)*	36 (100)*	16 (80)*
<i>Исполнительная функция</i>	4 (22)*, #	7 (50)	19 (54)*	13 (60)#
<i>Оптико-пространственные нарушения</i>	10 (55)	10 (69)	27 (76)	13 (55)
<i>Ошибки в назывании предметов</i>	2 (12)	- (0)	8 (21)	1 (5)
<i>Нарушение внимания</i>	5 (28)	4 (28)	14 (39)	7 (30)
<i>Нарушение беглости речи</i>	6 (35)	6 (42)	18 (50)	9 (40)
<i>Абстрактное мышление</i>	19 (50)	8 (58)	17 (48)	10 (45)
<i>Нарушение ориентировки</i>	4 (23)	1 (7)	7 (19)	5 (20)

Примечание: * – $p < 0,05$ при сравнении с группой СД 2 типа; # – $p < 0,05$ при сравнении с группой без МС.

С целью верификации когнитивных нарушений и выявления субклинического когнитивного снижения в данной работе была использована методика эндогенных ВП (P300), что дает объективный, числовой результат, и может быть информативным при начальных расстройствах.

При исследовании P300 у пациентов без МС в большинстве случаев наблюдалось правильное распознавание значимых стимулов: ошибки при счете отмечались у 2/22 (9 %) пациентов, процент правильных нажатий в среднем составил 100 [93;100]. Среднее время реакции было значимо удлинено в сравнении с группой нормы и повышена его вариабельность при выполнении задания ($p < 0,05$) (таблица 20).

Таблица 20 - Сводная таблица параметров P300 в группах без МС и нормы

Параметры P300	Без МС, n=22	Группа нормы, n=16	p
<i>Ошибались в счете, количество человек (%)</i>	2 (9)	- (0)	нз
<i>Процент правильных нажатий</i>	100 [92;100]	100 [94;100]	нз
<i>Латентность P3 (счет), мс</i>	392 [352;440]	334 [329;365]	p<0,005
<i>Латентность P3 (кнопка), мс</i>	379 [357;442]	334 [324;345]	p<0,005
<i>Амплитуда P3 (счет), мкВ</i>	8,9 [4,9;10]	10,3 [6,2;16,7]	нз
<i>Амплитуда P3 (кнопка), мкВ</i>	10,6 [7,3;13,2]	10,3 [6,2;16,7]	
<i>Среднее время реакции, мс</i>	332 [291;387]	300 [290;340]	p=0,03

Основной показатель P300 – латентность пика P3 была удлинена в пробе со счетом и с нажатием кнопки в сравнении с группой нормы ($p < 0,005$), что обусловлено как наличием когнитивного дефицита в группе пациентов, так и возрастным аспектом. Параметры P300 являются возраст зависимыми: по мере инволютивных изменений головного мозга отмечено удлинение латентности пика P3 и снижение его амплитуды. В таблице 21 представлена динамика параметров P300 в связи с возрастом.

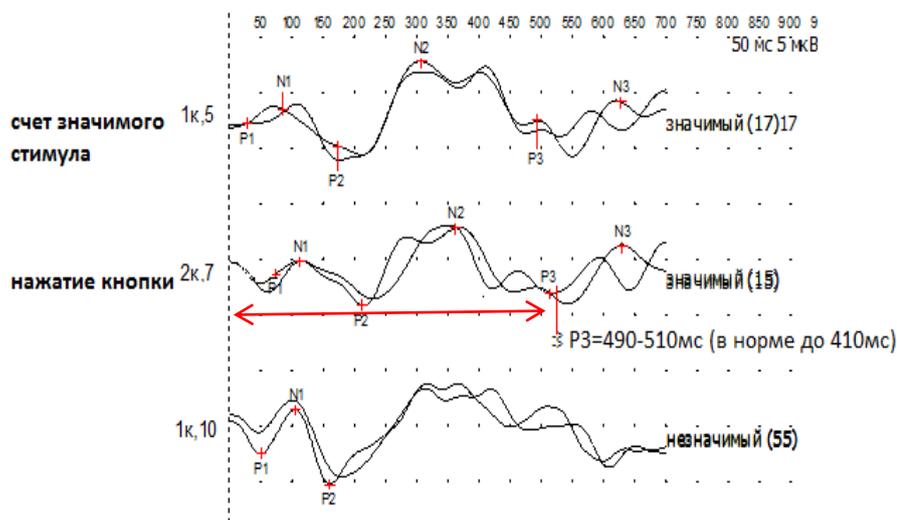
Показатель амплитуды пика P3 (N2/N3) в группе без МС был вариабелен и повышался при концентрации внимания испытуемого на выполнении задания.

Часто амплитуда пика P3 возрастала в пробе с нажатием кнопки на значимый стимул, в сравнении со счетом. В среднем этот показатель составил 11,2 [7,3;15,5], что было сопоставимо с группой нормы.

Таблица 21 - Изменение параметров P300 в зависимости от возраста [20, 103]

Параметр	Значение	Изменение с возрастом
Латентность пика P3	310 (± 21) мс	+1,64 мс/год
Амплитуда пика P3	14,9 ($\pm 5,84$) мкВ	-0,18 мкВ/год

При анализе параметров когнитивных ВП в группе МС, более выраженные изменения отмечались у пациентов с СД 2 типа. Так, в этой когорте в сравнении с пациентами без МС отмечалось затруднение при распознавании значимого стимула, что проявлялось ошибками в счете и при нажатии кнопки. Ответы были часто сглажены, с более отчетливым удлинением латентности пика P3 и снижением его амплитуды ($p < 0,05$) (рисунок 34).



N	Среднее время реакции, мс	Среднее квадратичное отклонение, мс	Верных нажатий, %
1	525	157	93,3
2	494	144	93,3

Рисунок 34. P300, больная P.C., 61 лет, с диагнозом: ДЭ. Последствие перенесенного НМК в ВБС. УКР. ГБ III ст, АГ 2ст. Атеросклероз МАГ. СД 2 типа, впервые выявленный. Снижена амплитуды и удлинена латентность пика P3 в сравнении с возрастной нормой 490-510 мс. Время реакции увеличено, в лучшей пробе 494 \pm 144 мс.

Наименее выраженные когнитивные нарушения в группе МС отмечались у пациентов с нормальным уровнем сахара крови: отчетливые статистические различия были получены при сравнении латентности пика РЗ в этой подгруппе с пациентами с СД 2 типа ($p < 0,005$) (таблица 22).

Таблица 22 - Сводная таблица параметров Р300 в группах

Параметры Р300	МС, нормогликемия n=19	МС, предиабет n=13	МС, СД 2 типа n=36	Без МС, n=22
<i>Ошибались в счете, количество человек(%)</i>	4 (22%)	1 (8%)	12 (33%)[#]	2 (9%) [*]
<i>Процент правильных нажатий на кнопку</i>	100[97;100] [*]	93[75;100]	91[70;100]^{*,#}	100[92;100] [#]
<i>Латентность РЗ(счет), мс</i>	380[358;421] [*]	400[377;450]	426[400;451]^{*,#}	392[352;440] [#]
<i>Латентность РЗ (кнопка), мс</i>	375[366;400] [*]	421[383;450]	422[400;450]^{*,#}	379[357;442] [#]
<i>Амплитуда РЗ (счет), мкВ</i>	7,9[5,2;10,7]	7,4[6,4;10,8]	6,9[4,7;9,7]	8,9[4,9;10]
<i>Амплитуда РЗ (кнопка), мкВ</i>	8,3[7;10,5]	9,3[5;11]	7,8[5,9;9,5][#]	10,6[7,3;13,2] [#]
<i>Среднее время реакции, мс</i>	323[287;355]	344[336;361]	354[308;401]	332[291;387]

Примечание: * – $p < 0,05$ при сравнении подгруппы МС, СД 2 типа с подгруппой МС, нормогликемия ; # – $p < 0,05$ при сравнении подгруппы МС, СД 2 типа с группой без МС.

Было проведено сравнение результатов Р300 в зависимости от типа ЦВЗ в обеих исследуемых группах.

В группе без МС у больных с последствиями НМК отмечалось меньшее количество правильных нажатий на кнопку и составило в среднем 90 [82;100], что возможно объясняется снижением уровня внимания, тогда как в группе пациентов с ДЭ этот показатель был в среднем равен 100 [99;100] ($p = 0,03$). Остальные показатели Р300 в этих подгруппах значимо не различались.

В группе МС у пациентов без СД 2 типа более выраженное удлинение латентности пика Р300 отмечалось у пациентов с ДЭ ($p < 0,05$), тогда как в

подгруппе СД 2 типа сам факт наличия диабета был более значим, и показатели P300 значимо не различались (таблица 23).

**Таблица 23 - Сравнительный анализ P300 в группе МС
в зависимости от типа ЦВЗ**

Латентность P300	Без СД 2 типа		СД 2 типа	
	ДЭ, n=19	Последствия НМК, n=13	ДЭ, n=22	Последствия НМК, n=14
<i>P300, счет, мс</i>	400[380;445]*	370[335;400]*	427[400;449]	433 [401;459]
<i>P300, кнопка, мс</i>	400[380;445]*	370[355;400]*	423[403;450]	423[403;448]

Примечание: * – $p < 0,05$ при сравнении подгрупп ДЭ и последствия НМК больных без СД 2 типа.

При проведении анализа корреляций результатов нейропсихологического тестирования и клинических данных были получены следующие результаты. В группе МС отмечалась связь суммарного балла МоСА с уровнем лептина ($r = -0,36$ при $p < 0,05$); балл при тестировании исполнительной деятельности имел обратную зависимость с длительностью артериальной гипертензии ($r = -0,34$) и уровнем глюкозы натощак ($r = -0,44$), функция памяти имела связь со степенью АГ ($r = -0,29$) ($p < 0,05$). В группе больных без МС была выявлена обратная корреляция балла по шкале МоСА с уровнем максимального САД и ДАД ($r = -0,38$).

Результаты нейропсихологического тестирования в группе МС были проанализированы в зависимости от степени диффузного поражения белого вещества (лейкоареоза) по данным МРТ. Так у больных с признаками выраженного лейкоареоза в сравнении с больными, у которых отмечался лейкоареоз легкой степени, значимо преобладали нарушения исполнительной функции ($p = 0,03$), нарушение в распознавании предметов ($p = 0,01$) и наличие депрессии ($p = 0,01$).

Также был проведен анализ корреляций основных показателей P300 с клиническими параметрами в группах.

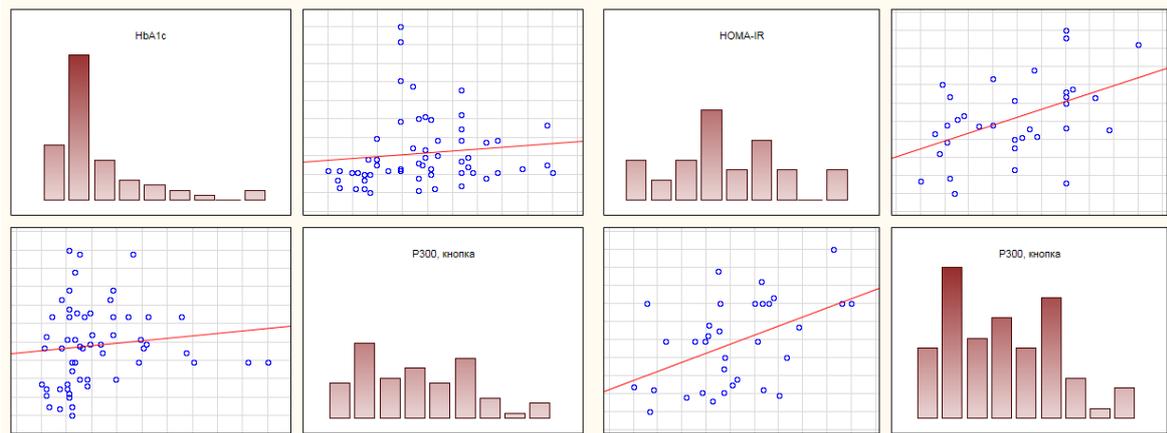
В группе пациентов без МС все исследуемые основные параметры P300 имели связь со степенью и длительностью артериальной гипертензии. Удлинение

латентности пика P3 и снижение его амплитуда коррелировали со степенью АГ ($r = 0,40$ при $p < 0,05$) и ($r = - 0,40$) соответственно и повышением САД ($r = 0,53$), ($r = - 0,50$). Снижение процента правильных нажатий на значимый стимул и увеличение среднего времени реакции в этой пробе имели корреляцию с длительностью артериальной гипертонии: ($r = - 0,41$) и ($r = 0,56$ при $p < 0,05$). Повышение ошибок при нажатии кнопки на значимый стимул также коррелировали с уровнем мочевой кислоты ($r = - 0,89$).

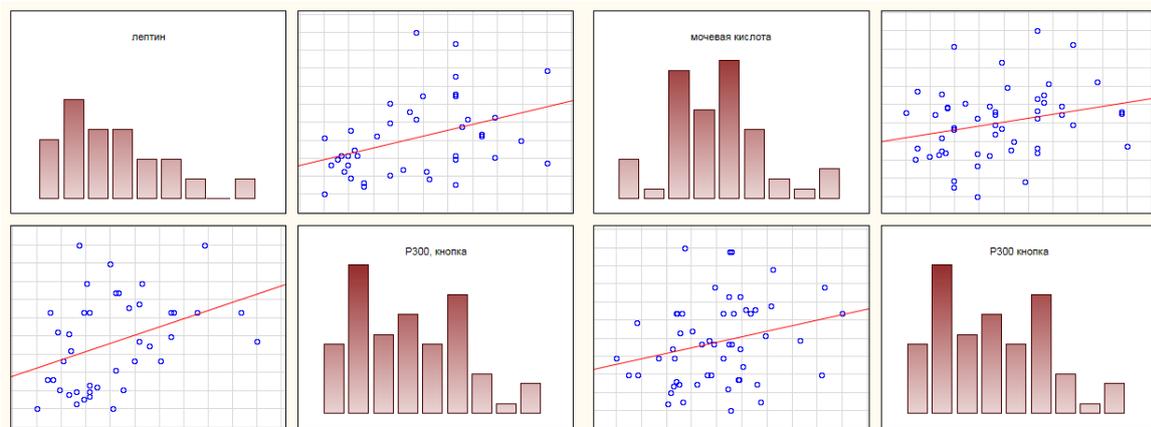
При этом в группе больных с МС параметры P300 коррелировали с большей степени с показателями углеводного обмена и метаболизма (рис. 35). Так была получена связь латентности пика P3 с НОМА-IR ($r = 0,40$), с фруктозаминем ($r = 0,61$), HbA_{1c} ($r = 0,28$), постпрандиальной глюкозой ($r = 0,31$). Снижение амплитуды P3 имело зависимость с повышением фруктозамина ($r = - 0,50$), HbA_{1c} ($r = - 0,30$), поспрандиальной глюкозы ($r = - 0,31$). Среднее время реакции коррелировало с повышением HbA_{1c} ($r = 0,34$) и глюкозой венозной крови ($r = 0,28$); снижение числа правильных нажатий на кнопку было связано с повышением глюкозы крови ($r = - 0,28$).

Были получены данные связи основных параметров P300 с повышением уровня лептина: удлинение латентности пика P300 ($r = 0,40$), снижение его амплитуды ($r = - 0,40$) и снижение числа правильных нажатий кнопки ($r = - 0,34$).

Отмечалась зависимость эндогенных ВП с пуриновым обменом: латентность пика P3 коррелировала с повышением уровня мочевой кислотой ($r = 0,31$).

А. С HbA_{1c}.

Б. С индексом HOMA-IR.



В. С лептином.

Г. С мочевой кислотой.

Рисунок 35. Корреляции латентности P300 с показателями метаболизма.

Кроме этого, был проведен сравнительный анализ показателей P300 у больных с клинически выраженной тревогой и депрессии по шкале HADS (балл ≥ 11). Было получено значимое увеличение времени реакции в этой когорте больных ($p = 0,04$) и составило 389 [357;440], тогда как у больных с нормативным балом (0 – 7 баллов), среднее время реакции было меньше и составило 339 [316;388].

Таким образом, наличие MC и выраженность метаболических нарушений значимо влияло на показатели когнитивных функций. Далее представлены клинические примеры, иллюстрирующие полученные результаты и демонстрирующие возможности нейрофизиологических методов в дополнении клинической картины у больных с ЦВЗ и MC.

Клинический пример №3

Больная А.Т., 61 лет, была госпитализирована в неврологическое отделение «Научного центра неврологии» с жалобами на снижение памяти, затруднение при проговаривании слов, периодическое головокружение, неустойчивость при ходьбе и появление слабости в ногах при длительной ходьбе, повышение АД.

Из анамнеза стало известно, что около 8 лет назад диагностированы ГБ, СД 2 типа, наблюдалась у терапевта, эндокринолога по месту жительства. На фоне нарушения диеты, повышения сахара до 29 ммоль/л, АД 220/110 у больной развилась общая слабость, рвота, нарушение сознания. Была госпитализирована в реанимационное отделение больницы по месту жительства с диагнозом: СД 2 типа, декомпенсация, прекома. Диабетическая нефропатия. Диабетическая полиневропатия. На фоне терапии состояние больной улучшилось, была выписана в удовлетворительном состоянии. После чего сохранялись жалобы на головокружение, шаткость при ходьбе. Пациентка обратилась в научно-консультативное отделение с вышеописанными жалобами. При проведении дуплексного сканирования был выявлен гемодинамически незначимый атеросклероз обеих внутренних сонных артерий. Консультация отоневролога: данные за вестибулярный синдром стволового уровня.

В соматическом статусе: больная гиперстенического телосложения, ИМТ 28 кг/м². Отмечаются умеренные трофические изменения кожи голеней, без отеков. АД 180/100 мм. рт. ст. Ортостатическая гипотензия. ЧП 70 в минуту. При неврологическом осмотре: контактна, эмоциональный фон ровный, ориентирована. Несколько скандированная речь. Установочный мелкокоразмашистый нистагм при отведении глаз вправо. Дисфония, дизартрия, рефлексы орального автоматизма. Сухожильные рефлексы оживлены справа. Мышечная сила достаточная. В позе Ромберга шаткость, координаторные пробы выполняет с дисметрией с двух сторон.

По данным тестирования по шкале МоСА общий балл составил 19 (норма

30 – 26). При этом были выявлены нарушения памяти, исполнительной функции, оптико-пространственные нарушения, нарушения абстрактного мышления и беглости речи, снижение уровня внимания.

При биохимическом исследовании крови отмечалось повышение общего холестерина – 6,7 ммоль/л (в норме до 6,0 ммоль/л), триглицеридов – 2,26 ммоль/л (в норме до 1,7 ммоль/л), гиперурикемия – мочевая кислота 639 мкмоль/л (в норме 380 мкмоль/л), С-реактивного белка – 3 мг/л. Уровень глюкозы венозной крови составил 7,5 ммоль/л и гликированного гемоглобина 8,1 %, что свидетельствует о неудовлетворительной компенсации углеводного обмена. При проведении ЭКГ ритм синусовый, ЧСС 62 в минуту, признаки гипертрофии левого желудочка.

По данным МРТ в глубоких и субкортикальных отделах белого вещества обоих полушарий головного мозга, в таламусах, в полушариях мозжечка, мосту определяются многочисленные сосудистые очаги, сливающиеся между собой (рисунок 36А). В таламусе и глубоком белом веществе очаги с признаками кистозной трансформации – признаки геморрагий (рисунок 36Б). Также определялся лакунарный инфаркт в области продолговатого мозга (рисунок 36В). Признаки микроангиопатии. Расширение наружных и внутренних ликворных пространств.

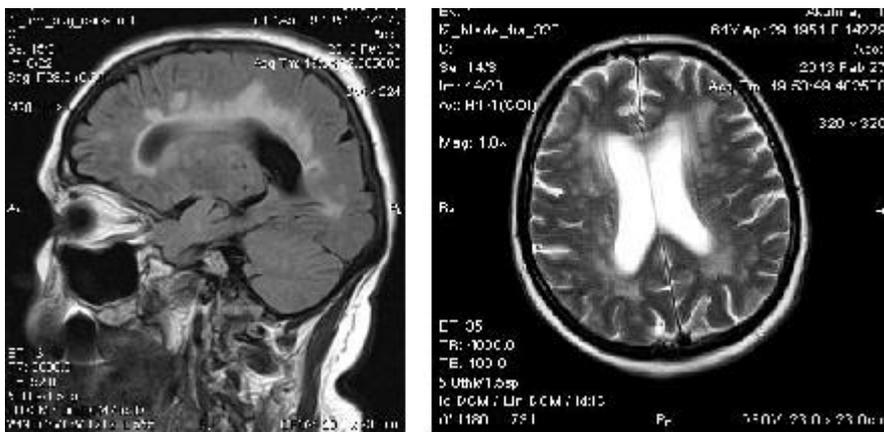


Рисунок 36А. МРТ, больная А.Т. (режимы FLAIR, T2).

Множественные сосудистые очаги в глубоких и перивентрикулярных отделах белого вещества головного мозга (выраженный лейкоареоз). Гидроцефалия.

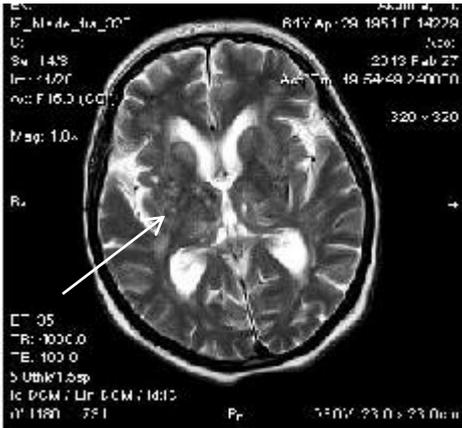


Рисунок 36Б. МРТ (T2 режим).

Признаки сосудистого поражения подкорковых ядер – признаки микроангиопатии (показаны стрелкой).



Рисунок 36 В. МРТ, FLAIR

Инфаркт в области продолговатого мозга (показан стрелкой). Небольшие сосудистые очаги в мозолистом теле.

Больной было проведено расширенное нейрофизиологическое исследование, направленное на уточнении наличия и степени выраженности неврологических осложнений, учитывая имеющиеся факторы риска. По данным ЭЭГ отмечалось замедление α -ритма до 8 Гц и нарушение зональных различий с признаками наличия энцефалопатии, дисфункции срединных структур (рисунок 37).

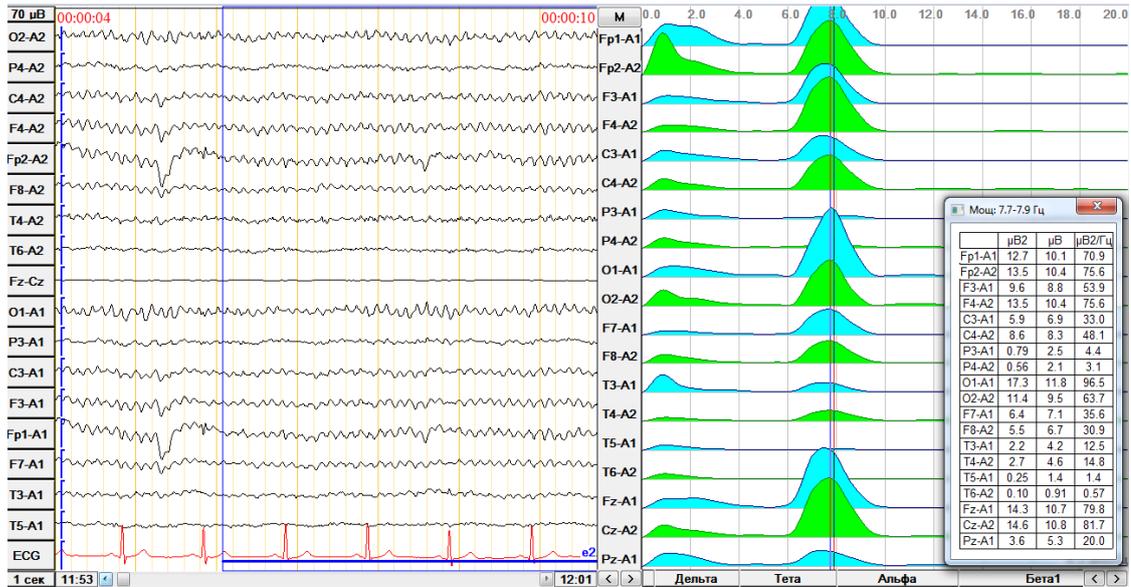
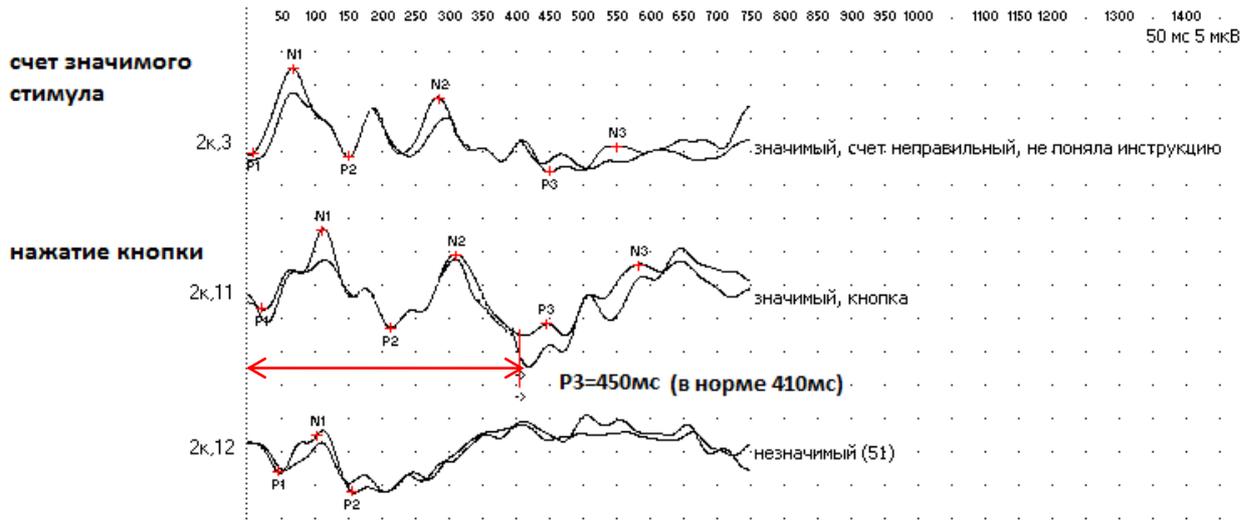


Рисунок 37. ЭЭГ и анализ спектра мощностей, больная А.Т. (монополярный монтаж с ипсилатеральными ушными электродами).

Замедление α -ритма 8 Гц (признак энцефалопатии), сглаженность зональных различий.

При регистрации когнитивных ВП отмечались затруднения при распознавании значимого стимула: счет был неправильный, количество правильных нажатий на кнопку до 33 % .

На рисунке 38 представлен Р300 больной А.Т. , где можно видеть, что в первой попытке больная затруднялась со счетом, в связи с этим когнитивный ответ сглажен, в нем сложно выделить пик Р3. В пробе с нажатием кнопки возможно в связи с повышением уровня внимания выделился более отчетливый и устойчивый когнитивный ответ. Латентность пика Р300 удлинена в сравнении с возрастной нормой – 450 мс (норма до 410 мс). Амплитуда пика Р3 достаточная и составила 10,5 мкВ. Время реакции в пробе с нажатием на кнопку было непостоянным, с большим разбросом, и в среднем составило до 405 ± 38 мс в лучшей пробе (получен отчетливый когнитивный ответ).



N	Среднее время реакции, мс	Среднее квадратичное отклонение, мс	Верных нажатий, %
1	261	120	25
2	405	38,2	33,3

Рисунок 38. P300, больная А.Т.

Затруднено распознавание значимого стимула. В пробе со счетом когнитивный ответ низкой амплитуды (не поняла инструкцию). При нажатии кнопки выделяется отчетливый когнитивный ответ с нормальной амплитудой. Отмечается удлинение латентности пика P3 в сравнении с возрастной нормой до 450 мс. Время реакции удлинено в среднем до 405±38 мс.

Пациентке также были проведены вегетативные ВП. По данным исследования отмечалось удлинение латентного периода и повышение порога ответа, отсутствие симпатической фазы ответа (рисунок 39), с признаками вегетативной невропатии.

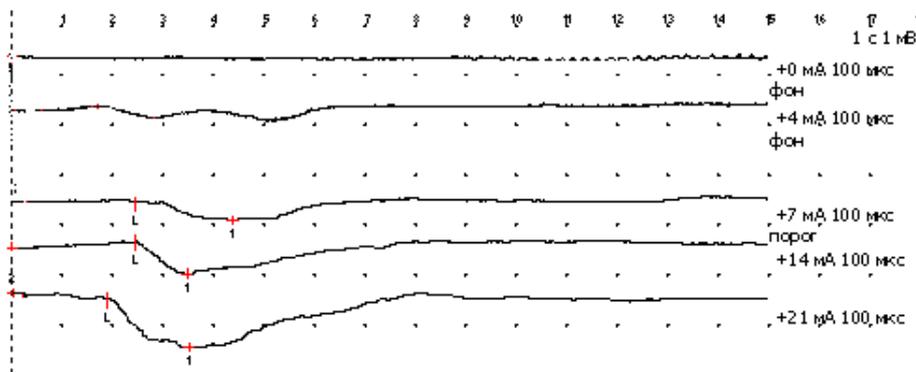


Рисунок 39. КСВП (регистрация с кисти), больная А.Т. Отмечаются признаки вегетативной невропатии: удлинение латентного периода до 3-2,5 сек, повышение порога ответа до 7 мА, отсутствие симпатического ответа (нет пика A2).

Можно заключить, что у больной А.Т. на фоне МС, артериальной гипертензии, СД 2 типа, нарушения липидного и пуринового обмена, были выявлены отчетливые симптомы поражения как периферической, так и центральной нервной системы, что подтвердилось по данным инструментальных методов исследования. Длительное течение ГБ и СД 2 типа некомпенсированная гипергликемии, развитие микро- и макроангиопатии способствовали выраженному диффузному сосудистому поражению вещества головного мозга, развитию лакунарного инфаркта. Наличие на МРТ сосудистых очагов с признаками кистозных трансформаций, вероятно, свидетельствует о перенесенных мелких гемorragиях на фоне кетоацидотического состояния. Все это послужило фактором риска прогрессирования когнитивных нарушений, поражения периферической нервной системы. Наличие данных за вегетативную невропатию по КСВП говорит о наличии неблагоприятного прогноза заболевания, учитывая возможность развития кардиальной невропатии.

Больной был выставлен диагноз: ДЭ, декомпенсация. УКР. ГБ III ст, АГ 3 ст. Атеросклероз МАГ. СД 2 типа, декомпенсация. Диабетическая полиневропатия. Гиперурикемия.

Учитывая наличие артериальной гипертензии, СД 2 типа и неадекватную компенсацию углеводного обмена, имеющееся выраженное диффузное поражение белого вещества головного мозга сосудистого генеза можно говорить о наличии высокого фактора риска прогрессирование когнитивного дефицита, что опасно в плане развития деменции.

В данном случае, учитывая анамнез заболевания и клинические данные, патологические изменения когнитивных ВП будут ожидаемы врачом. Однако иногда клинические проявления могут не совпадать с нейрофизиологическими параметрами, демонстрирующие отсутствие патологических изменений. Такой вариант возможен при наличии тревожных и депрессивных расстройств, которые аггравируют когнитивное снижение, что продемонстрировано в следующем примере [143].

Клинический пример №4

Больная К.Т., 63 лет, обратилась в научно-консультативное отделение НЦН с жалобами на умеренное снижение памяти на текущие события, неустойчивость при ходьбе. В анамнезе: около четырех лет назад выявлена артериальная гипертония, с максимальным подъемом АД до 230/120 мм. рт. ст., постоянно принимает гипотензивную терапию. Снижение памяти стала отмечать примерно около полугода. Со слов больной также иногда возникали кризы по типу панических состояний.

При осмотре отмечалась тревожность, пониженный эмоциональный фон, негативность, быстрая утомляемость.

В соматическом статусе: телосложение гиперстеническое, ИМТ 30 кг/м² объем талии 88 см. АД 140/90 мм. рт. ст. Ортостатическая гипотензия. ЧП 68 в минуту. В неврологическом статусе со стороны черепных нервов патологии не выявлено. Сухожильные рефлексы оживлены с расширенной рефлексогенной зоной, без четкой разницы сторон. В пробе Ромберга пошатывается, координаторные пробы выполняет удовлетворительно. Чувствительных расстройств не выявлено.

В биохимическом анализе была выявлена дислипидемия с повышением уровня триглицеридов 2,49 ммоль/л, ЛПНП 3,6 ммоль/л, повышение уровня СРБ 1,4 мг/л. Данных за нарушение углеводного обмена получено не было. Отмечалось повышение С-пептида до 2,05 нг/мл, НОМА-IR 4,6 – признаки инсулинорезистентности, хронической гиперинсулинемии.

По данным дуплексного сканирования выявлен атеросклероз МАГ со стенозами в области общих и внутренних сонных артерий 25-30 % с обеих сторон. При МРТ головного мозга: сосудистые очаги в обоих полушариях головного мозга, расположенные субкортикально, в глубоких отделах белого вещества и в области задних рогов боковых желудочков – признаки умеренно выраженного лейкоареоза (рисунок 40).

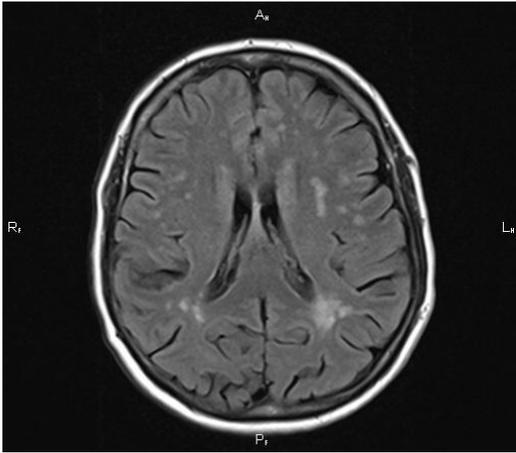
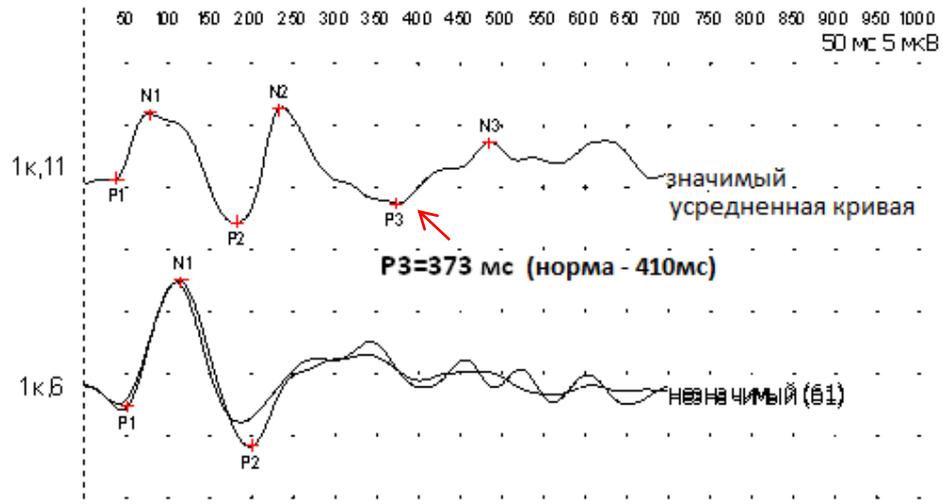


Рисунок 40. МРТ (режим FLAIR), больная К.Т.

Наличие умеренно выраженного лейкоареоза в субкортикальных, перивентрикулярных и глубоких отделах белого вещества головного мозга.

Больной было проведено комплексное нейропсихологическое обследование, которое выявило значительное снижение уровня внимания, снижение памяти по модально-неспецифическому типу, оптико-пространственные трудности, нарушения кинестетического праксиса. Суммарный балл по шкале МоСА составил 24 балла (признаки легких когнитивных нарушений). Тестирование по шкале HADS –уровень тревоги 11 баллов – признак клинически выраженной тревоги.

При исследовании когнитивных ВП счет и нажатие на кнопку без ошибок, регистрируется отчетливый когнитивный ответ, параметры которого в пределах нормы: латентность пика P3 373 мс (возрастная норма до 410 мс), амплитуда достаточная, 7,7 мкВ. Время реакции нестабильное, имеет большой разброс, что возможно обусловлено снижением уровня внимания. В среднем время реакции составило 351 ± 145 мс (рисунок 41).



Время реакции (мс).



N	Среднее время реакции, мс	Среднее квадратичное отклонение, мс	Верных нажатий, %
1	438	170	100
2	351	145	100

Рисунок 41. P300, больная К.Т. УКР.

Параметры пика P3 (латентность и амплитуда) – в пределах возрастной нормы. Время реакции непостоянное (имеет большой разброс) в среднем 351 ± 145 мс в лучшей пробе – признаки неустойчивого внимания.

При анализе данных ЭЭГ отмечались умеренные диффузные изменения в виде низкоамплитудной активности, наличие полиритмии, α -ритм нормальный по частоте, сглажен зональный градиент, с признаками повышения активирующих влияний стволовых структур (рисунок 42).

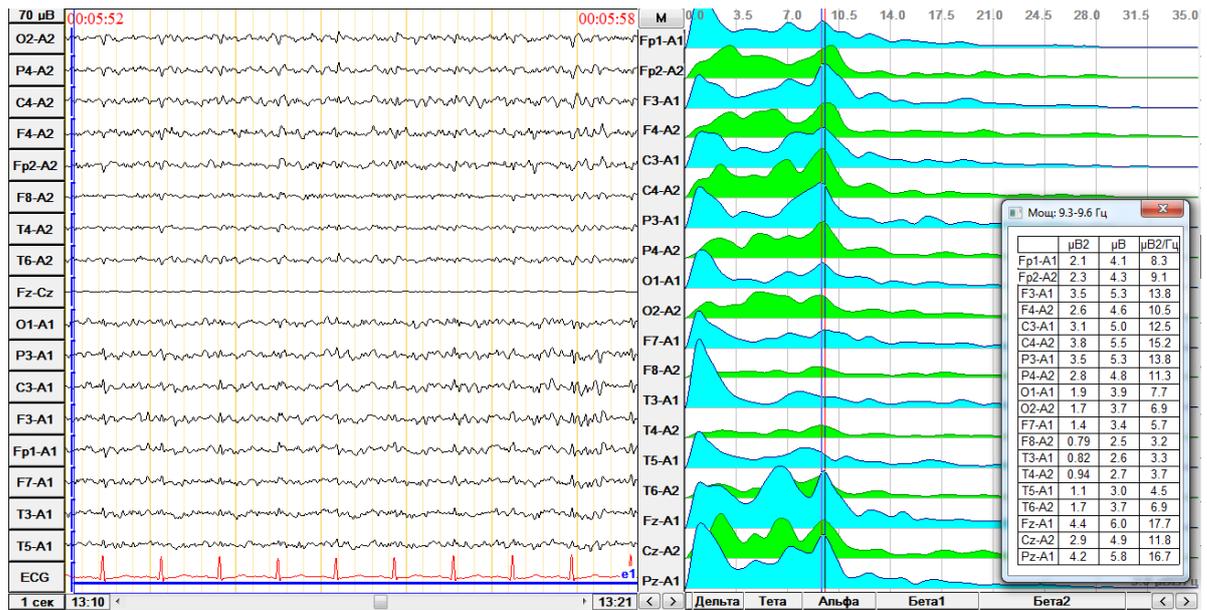


Рисунок 42. ЭЭГ и спектральный анализ, больная К.Т. (монополярный монтаж с ипсилатеральными ушными электродами). Отмечается низкоамплитудный α -ритм до 25 мкВ, полиритмия. Частота α -ритма 9,5 Гц – норма. Сглажен зональный градиент.

Таким образом, у данной больной на фоне АГ, атеросклероза брахиоцефальных артерий, развившихся в рамках МС, наблюдается декомпенсация подостро нарастающей цереброваскулярной патологии, с наличием рассеянной мелкоочаговой неврологической симптоматики, также отмечаются психо-эмоциональные нарушения. Остается спорным наличие когнитивных нарушений в связи полученными нормативными данными Р300.

Не исключено, что на фоне повышенного уровня тревожности, снижения уровня внимания и скорости реакции у больной получены худшие результаты при нейропсихологическом тестировании, тогда как при исследовании Р300 параметры когнитивного ответа остаются в норме. Тем не менее, такая больная нуждается в динамическом наблюдении, так как находится в группе риска прогрессирования цереброваскулярной патологии и когнитивных расстройств.

Учитывая данные клинического и нейрофизиологического осмотра, пациентке был выставлен диагноз: ДЭ, декомпенсация. ГБ Шст, АГ 2ст. Атеросклероз МАГ. Тревожный синдром.

Клинический пример №5

R300 обладает чувствительностью при наличии легких когнитивных нарушений, которые напротив, могут не регистрироваться по данным скрининговых шкал.

Больной К.В., 61 лет, поступил в неврологическое отделение НЦН с жалобами на периодическое головокружение. Снижение памяти больной отрицал. В анамнезе НМК по ишемическому типу в 2013 г. с формированием инфаркта в правой затылочной области. В остром периоде беспокоили головокружение, рвота. При МР ангиографии была выявлена окклюзия правой позвоночной артерии. На фоне лечения симптоматика практически полностью регрессировала. В отделение поступил в связи с нарастанием в течение месяца головокружения несистемного типа.

При осмотре: больной астенического телосложения, ИМТ 20 м/кг^2 , ОТ 87 см. АД 120/80 мм. рт. ст. Ортостатическая гипотензия. ЧП 70 в минуту. В неврологическом статусе патологии со стороны черепных нервов не выявлено. Парезов нет. Гипостезия по гемитипу слева. Легкая шаткость в позе Ромберга. Координаторные пробы с негрубой интенцией с двух сторон.

Общий балл при тестировании по шкале MoCA составил 27 баллов (норма). При этом, отмечались нарушения исполнительной функции, ошибки в тесте «рисования часов», что может быть следствием дисфункции передних отделов мозга и признаком начальных когнитивных нарушений [28].

При проведении общеклинических анализов патологии выявлено не было. В биохимическом анализе крови отмечалась гипертриглицеридемия – 1,81 ммоль/л. Данных за нарушения углеводного обмена в анамнезе и при обследовании получено не было.

ЭКГ: ритм синусовый, горизонтальное положение оси сердца, ЧСС 72 в минуту. По данным ЭХО-КГ данных зон гипокинезии и нарушение сократительной способности миокарда не выявлено. При исследовании

дуплексного сканирования выявлено гемодинамическое преобладание левой позвоночной артерии, обусловленное разностью диаметров позвоночных артерий, при этом линейные скорости кровотока были в пределах возрастной нормы. По данным МРТ головного мозга выявлены постинфарктные изменения в продолговатом мозге, признаки окклюзии правой позвоночной артерии (рис. 43), а также единичные сосудистые очаги в глубоких отделах белого вещества головного мозга (лейкоареоз легкой степени).



Рисунок 43. МРТ (режим T2), больной К.В.
Постинфарктные изменения в продолговатом мозге и признаки окклюзии правой позвоночной артерии.

С целью исследования наличия возможных изменений активности головного мозга, когнитивных нарушений больному было проведено нейрофизиологическое обследование. При анализе ЭЭГ отмечался нормальный по частоте α -ритм 9 Гц. Было отмечено преобладание по амплитуде α -ритма в задних отделах левого полушария – наличие межполушарной асимметрии, что возможно, являлось следствием перенесенного НМК в бассейне правой позвоночной артерии. Патологические знаки и эпилептиформная активность не были выявлены (рисунок 44).

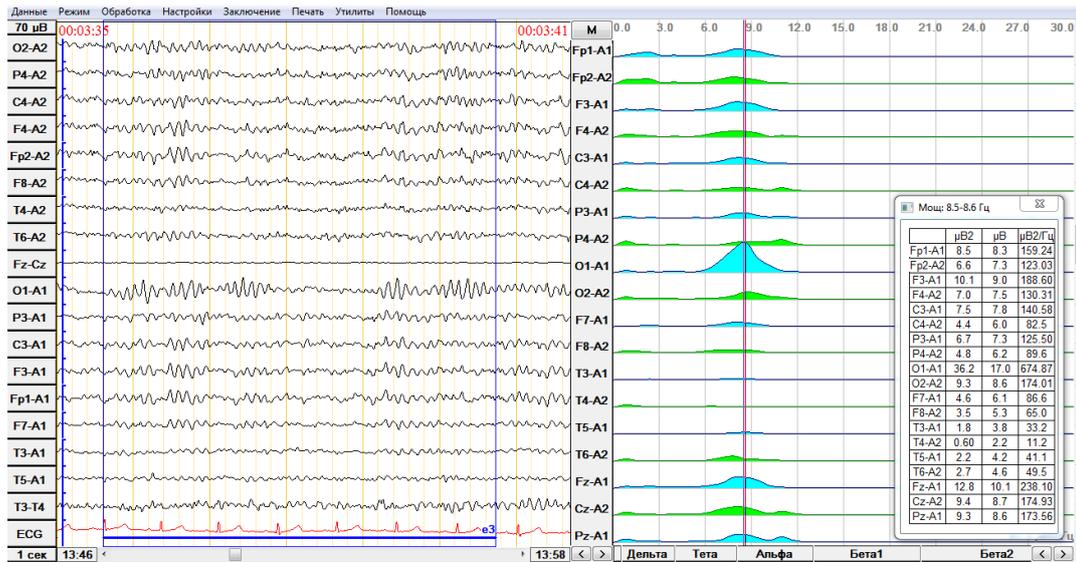
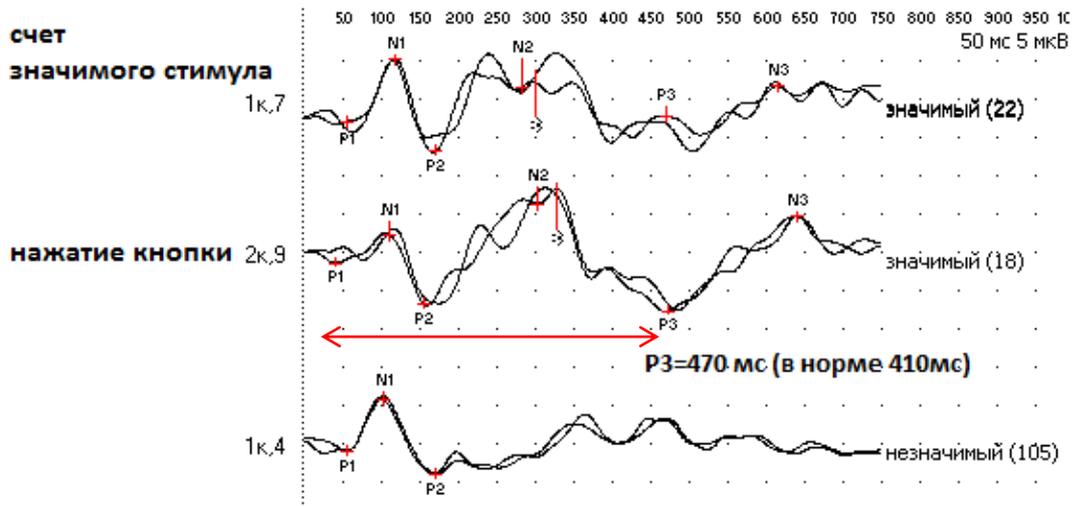


Рисунок 44. ЭЭГ и спектральный анализ, больной К.В. (монополярный монтаж с ипсилатеральными ушными электродами). Негрубая межполушарная асимметрия с преобладание коркового ритма по амплитуде в левых задних отделах, частота α -ритма 8,5 Гц (норма). Сглажен зональный градиент.

При исследовании Р300 были зарегистрированы отчетливые когнитивные ответы, с достаточной амплитудой до 14 мкВ. Отмечалось удлинение латентности пика Р3 в сравнении с возрастной нормой, как при счете, так и при нажатии кнопки и составила 470 мс (в норме не более 410 мс) (рисунок 45). Оpozнание значимого стимула, как при счете, так и нажатии на кнопку было без ошибок, при этом средняя скорость реакции была сопоставима с нормой и составила в лучшей пробе 299 ± 51 мс.

Не исключается, что у данного пациента не смотря на отсутствие субъективной симптоматики и наличие нормативного балла при проведении экспресс-диагностики когнитивных нарушений по шкале MoCA, имеются признаки начальных когнитивных нарушений. Удлинение времени пика Р300 – основного параметра когнитивных ВП предполагает снижение когнитивных функций и требует дальнейшего обследования и коррекции лечения. Таким образом, проведение нейрофизиологических методов исследования позволяет выявить когнитивные нарушения на ранних стадиях и избежать ошибок в постановке диагноза.



Время реакции, мс



N	Среднее время реакции, мс	Среднее квадратичное отклонение, мс	Верные нажатия, %
1	299	51,4	100
2	328	40,4	100

Рисунок 45. Когнитивные ВП, больной К.В.

Удлинение латентности пика P300 в сравнении с возрастной нормой до 470 мс. Счет и нажатие на кнопку без ошибок. Среднее время реакции в лучшей пробе составило 299±51 мс.

На основании проведенного комплексного клинико-инструментального обследования, можно предположить следующий диагноз у больного К.В.: ДЭ, декомпенсация. Последствие перенесенного НМК в вертебрально-базиллярной системе. Оклюзия правой позвоночной артерии. ГБ III ст, АГ 2 ст. Начальные когнитивные нарушения.

ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Метаболический синдром – это комплексное состояние, в основе которого лежат эндокринные, гемореологические, сосудистые и другие нарушения, приводящие к развитию сосудистой патологии и сахарного диабета 2 типа. Многокомпонентность метаболического синдрома обуславливает неоднозначность генеза и характера неврологических осложнений. Функциональные изменения могут быть не выражены, особенно на ранних стадиях и не выявляться при клиническом осмотре, а латентное течение сахарного диабета 2 типа способствует прогрессированию патологии центральной и периферической нервной системы и развитию тяжелых, необратимых последствий. Психо-эмоциональные расстройства и соматические заболевания создают дополнительные трудности дифференциальной диагностики. При этом известно, что своевременно начатое лечение неврологических заболеваний имеет лучший прогноз. Все это обуславливает необходимость своевременной верификации патологии нервной системы у больных с метаболическим синдромом.

Исследование было посвящено изучению вегетативных и когнитивных нарушений при цереброваскулярной патологии на фоне метаболических нарушений, с анализом факторов риска. В связи с этим были проанализированы клинические и нейрофизиологические данные, сопоставлены с показателями обмена с целью определения маркеров и предикторов развития неврологических осложнений. Вегетативная и когнитивная сферы были выбраны в связи с их уязвимостью на фоне инсулинорезистентности и гипергликемии. Вегетативные нарушения играют большую роль в патогенезе метаболического синдрома и его осложнений, являются прогностически неблагоприятными. Когнитивные расстройства представляют социальную значимость.

По результатам исследования было получено, что пациенты с цереброваскулярными заболеваниями в сочетании с метаболическим синдромом в

целом наряду с изменением антропометрических данных (повышением индекса массы тела и увеличением объема талии), имели более выраженное нарушение липидного профиля и изменение показателей гемодинамики с повышением цифр АД и учащением пульса. При наличии сахарного диабета 2 типа эти изменения преобладали в сочетании с изменением показателей эндокринного обмена: гипергликемия, гиперлептинемия. Гормон лептин играет большую роль в патогенезе СД 2 типа. Он участвует в энергетическом обмене, регуляции аппетита и его повышение в крови при МС означает более выраженное нарушение эндокринного обмена, с признаками инсулинорезистентности на уровне рецепторов гипоталамуса [105].

По данным нейровизуализации у больных с метаболическим синдромом значимо чаще отмечалось поражение белого вещества головного мозга по типу лейкоареоза с признаками наличия микроангиопатии. Также в этой когорте больных при анализе МРТ отмечались асимптомные инфаркты и постинсультные очаги более чем в одной системе мозгового кровообращения. Эти результаты соотносятся с данными предыдущих исследований, доказывающих ассоциацию метаболического синдрома с повторными и асимптомными нарушениями мозгового кровообращения, субклиническим поражением белого вещества головного мозга [48, 25, 54, 69, 77; 106].

Клинические изменения имели отражения в нейрофизиологических параметрах. Так, у пациентов с метаболическим синдромом отмечались изменения биоэлектрической активности головного мозга характерные для гипертонической энцефалопатии в виде дезорганизации и нерегулярности α -ритма, увеличения медленных колебаний [27, 30, 138]. При этом у больных с дисциркуляторной энцефалопатией в группе метаболического синдрома отмечались признаки более выраженного поражения головного мозга в виде усиления межполушарной асимметрии α -ритма, появления локальной пароксизмальной активности, в том числе эпилептиформной (больше у пациентов с сахарным диабетом 2 типа) [27]. В группе пациентов без метаболического

синдрома межполушарная асимметрия и локальные знаки были в основном представлены у больных с последствием перенесенного нарушения мозгового кровообращения.

Выраженные изменения ЭЭГ в виде замедлении α -ритма с признаками энцефалопатии, наличия диффузной и/или очаговой медленной активности, высокого индекса пароксизмальной активности, эпилептиформных паттернов в исследуемых группах отмечались не часто. Так, среди пациентов без метаболического синдрома выраженные изменения функциональной активности были выявлены только у 5 % пациентов, перенесших нарушение мозгового кровообращения. В группе метаболического синдрома такие изменения были отмечены у 11/68 (17 %) лиц, среди которых преобладали пациенты с дисциркуляторной энцефалопатией – 8/11 (74 %), что можно объяснить более выраженным поражением белого вещества в данной когорте в результате микроангиопатии на фоне метаболических нарушений [178].

При анализе состояния вегетативной нервной системы у больных с метаболическим синдромом наряду с более высокими цифрами АД и частоты пульса по данным кожно-симпатических вызванных потенциалов чаще отмечалось преобладание симпатического тонуса (у 49 %) в сравнении с пациентами без метаболического синдрома. Признаки симпатикотонии были более выражены у больных с нарушением углеводного обмена: сахарный диабет 2 типа и предиабет [177, 178, 182]. Это согласуется с данными литературы о повышении симпатической активности на фоне компонентов метаболического синдрома (абдоминального ожирения, гиперинсулинемии, гиперлептинемии, эндотелиальной дисфункции, дислипидемии) [9, 26, 105, 124]. Также у больных с метаболическим синдромом отмечалось удлинение времени симпатической фазы, коррелирующее с амплитудой этого пика A2, что было расценено также как признак дисрегуляции с наличием повышенного возбуждения на уровне центральных структур вегетативной нервной системы. У больных без метаболического синдрома признаки симпатикотонии наблюдались реже – в 14 %

случаев, чаще отмечался смешанный тонус (45 %), что является признаком нормального регулирования на уровне надсегментарных структур, и у 41 % преобладал парасимпатический компонент на фоне сниженной симпатической активности, что возможно обусловлено возрастным фактором [20].

Симпатическая нервная система участвует в регуляции работы сердца, сосудов, почек, головного мозга и нарушение нормального функционирования приводит к развитию сердечно-сосудистой патологии: артериальной гипертензии, нарушению ритма, сердечной недостаточности, эндотелиальной дисфункции [26, 124]. Она вовлечена в метаболический обмен за счет двухсторонней связи с гормоном жировой ткани лептином и участвует в энергетическом балансе [164]. Таким образом, повышение симпатической активности по данным кожно-симпатических вызванных потенциалов у больного с метаболическим синдромом можно считать прогностически неблагоприятным фактором в развитии сосудистых заболеваний.

У больных с метаболическим синдромом изменение таких параметров кожно-симпатических вызванных потенциалов как дефицит габитуации вегетативного ответа, повышение лабильности фоновой кривой и амплитуды симпатической фазы коррелировало с психо-эмоциональным состоянием [184]. В монографии Вербицкого Е.В. была показана связь процессов габитуации с ориентировочной реакцией с участием в этом неспецифических ядер таламуса, ассоциативных отделов мозга, активирующей ретикулярной формации, а также зависимость от уровня внимания и психо-эмоционального напряжения. Приведены данные участия кортикофугальных связей в торможении активирующей ретикулярной формации и опосредованного влияния на структуры лимбической системы, гиппокампа. Взаимосвязь неспецифических отделов таламуса и ретикулярной формации, таламо-кортикальных связей приводит к «вытормаживанию» излишнего возбуждения. Быстрая реакция на стимул при этом обусловлена в большей степени активацией ретикулярной формации, отстроченная – таламуса. Снижение процессов габитуации наблюдалось у людей

с повышенным уровнем тревожности [13]. Наличие вегетативных и психо-эмоциональных нарушений связано и обладает взаимным индуцирующим эффектом.

Полученные данные кожно-симпатических вызванных потенциалов были сопоставлены с результатами ЭЭГ в группах. По имеющимся данным низкоамплитудный фон – «десинхронный» тип ЭЭГ с учащением коркового ритма может наблюдаться наряду с другими функциональными изменениями (повышение активности восходящей ретикулярной формации, активация коры, ослабление влияния таламуса и др.) также при повышении активности симпатических отделов гипоталамуса [13]. В работе было получено, что в группе метаболического синдрома у 61 % пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией с наличием низкоамплитудного α -ритма отмечались признаки симпатикотонии по данным кожно-симпатических вызванных потенциалов, а также признаки замедления габитуации (признаки тревожности) – у 76 %. Таким образом, проявления вегетативной дисрегуляции у больных с метаболическим синдромом находят свое отражение в нейрофизиологических методиках: ЭЭГ, кожно-симпатические вызванные потенциалы [181, 183, 190].

По результатам исследования выявлена закономерность вегетативной реактивности на нагрузочные пробы (гипервентиляцию, холодовую пробу). Несмотря на различное влияние холода и гипервентиляции на сердечно-сосудистую систему, у здоровых испытуемых и в группе без метаболического синдрома после пробы чаще отмечалась сходная реакция в виде депрессии вегетативного ответа, тогда как в группе метаболического синдрома эта реакция была менее выражена, а иногда отмечалось усиление вегетативной активности [176, 184]. Опираясь на вышеизложенные данные можно предположить, что снижение кожно-гальванической реакции при предъявлении холодной нагрузки также является процессом габитуации – ориентировочной реакцией с активацией ретикулярной формации при воздействии более актуального стимула, тогда как электрический стимул после этого на некоторое время не воспринимается как

доминантный и не вызывает эмоциональную окраску. Габитуация после гипервентиляции, возможно, обусловлена влиянием таламуса и лимбической системы при воздействии гипокапнии. Таким образом, недостаточное снижение амплитуд вегетативного потенциала при холодной нагрузке и гипервентиляции может быть также проявлением нарушения процессов габитуации в результате дизрегуляции на уровне надсегментарных структур вегетативной нервной системы.

Не смотря на тенденцию к усилению симпатического вегетативного тонуса в группе метаболического синдрома, у части больных отмечалась разнонаправленность изменений параметров кожно-симпатических вызванных потенциалов в виде удлинения латентного периода и повышения порога ответа, снижения амплитуд, в первую очередь симпатической составляющей, или полного отсутствия ответа, с признаками наличия полиневропатии. При этом не у всех больных наблюдались клинические проявления симпатической деиннервации конечностей в виде сухости кожи, ортостатической гипотензии, синкопов. Нейродегенеративные изменения в аксонах вегетативных нейронов сопровождаются замедлением проведения импульса от центральных структур, что нивелируют реальный ответ от центральных структур, не позволяя достоверно оценить вегетативный профиль больного. Тем не менее, кожно-симпатические вызванные потенциалы дают возможность вычлнить вегетативную составляющую диабетической полиневропатии, что особенно важно, когда клинические проявления еще не явные [177, 189].

Было сделано предположение, что значительное снижение амплитуды симпатической фазы (пика A2) кожно-симпатических вызванных потенциалов, в том числе при нормальном значении латентного периода, может быть ранним проявлением (маркером) поражения постганглионарных аксонов вегетативных нейронов при диабетической полиневропатии, тогда как удлинение латентного периода появится позже. Такие выводы были сделаны на основании регистрации ответов с кисти и стопы, когда на стопе отмечались более выраженные изменения

с одновременным удлинением латентного периода и отсутствием пика A2, а при записи с кисти – только значительное снижение амплитуды пика A2 при сохранном латентном периоде. Наличие признаков вегетативной невропатии по данным кожно-симпатических вызванных потенциалов требует динамического контроля и корректировки лечения, а также является косвенным признаком наличия кардиальной невропатии, прогностически неблагоприятного осложнения [83, 189].

Были выявлены корреляции показателей вегетативной полиневропатии с углеводным обменом: снижение амплитуды парасимпатической составляющей (пика A1), удлинение латентного периода и повышение порога ответа. С параметром амплитуды симпатического пика A2 такой связи не было получено, что возможно обусловлено его вариабельностью во время обследования. Не исключается тот факт, что при неадекватном лечении сахарного диабета 2 типа могут развиваться стойкие повреждения нервов в результате выраженной гипергликемии, и показатели исследования уже не меняются при компенсации углеводного обмена. Существует понятие «гликемической памяти», согласно которому наличие неадекватного контроля сахара крови с повышением HbA_{1c} на начальных стадиях сахарного диабета не замедляет прогрессирование невропатии даже при последующем контроле гликемии, что особенно актуально для сахарного диабета 2 типа, учитывая длительный период латентного течения данного заболевания [21]. По данным литературы развитие и степень поражения периферической нервной системы связаны не только с давностью сахарного диабета 2 типа, но с выраженностью гипергликемии [163]. При клиническом осмотре примерно у 1/3 больных с предиабетом имелись признаки дистальной полиневропатии, что свидетельствует о влиянии хронической гипергликемии. Это также говорит и о необходимости обследования больных на стадии предиабета с целью выявления полиневропатии [21].

Оценка когнитивных функций показала, что в целом метаболический синдром сопровождается когнитивными нарушениями, и в большей степени у

больных с сахарным диабетом 2 типа. По данным нейропсихологического тестирования в этой когорте больных чаще наблюдались умеренные когнитивные расстройства с нарушением слухоречевой памяти и исполнительной деятельности. При нейрофизиологическом обследовании у больных с сахарным диабетом 2 типа отмечалось ухудшение основных параметров P300: удлинение времени пика P3 и снижение его амплитуды, повышение количества ошибок при выполнении инструкции, что свидетельствует о более выраженных нарушениях процессов оперативной памяти, восприятия и запоминания информации, снижении уровня внимания [185].

При сравнении параметров P300 в зависимости от типа цереброваскулярной патологии было выявлено значимое удлинение латентности пика P3 у пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией без сахарного диабета 2 типа (нормогликемия и предиабет), что объясняется диффузным поражением белого вещества головного мозга. У пациентов с сахарным диабетом 2 типа эти различия не были получены. Не исключено, что сам факт наличия диабета влияет на эти показатели, и более значим вследствие нарастания микроангиопатии [186, 187, 188].

При корреляционном анализе была получена связь показателей P300 и шкалы MoCA с повышением уровнем гормона лептина. В литературе существуют противоречивые данные о связи гормона лептина с когнитивными нарушениями. Так по данным Holden K.F. et al (2009) отмечалась корреляции повышенного уровня лептина с низким риском когнитивного снижения [112]. Тем не менее, большим количеством работ была показана ассоциация когнитивных расстройств у пациентов с сахарным диабетом 2 типа с повышением уровня лептина и снижением адипонектина, что связывалось с нейропротективной ролью адипонектина на уровне клеток гипоталамуса и гиппокампа и непосредственным влиянием на процессы апоптоза [117, 105, 175]. Таким образом, инсулинорезистентность и дизрегуляция на уровне гипоталамуса имеют значение как в развитии вегетативных, так и когнитивных нарушений.

Патологические изменения параметров P300 коррелировали с нарушением углеводного обмена и показателями инсулинорезистентности. Корреляция параметров P300 с уровнем глюкозы и гликированного гемоглобина показывает влияние декомпенсации сахарного диабета и хронической гипергликемии на прогрессирование когнитивного дефицита, что согласуется с данными литературы. Не только сахарный диабет, но и неадекватное его лечение являются факторами риска развития когнитивных нарушений [37, 59, 136, 155].

Таким образом, по результатам исследования диффузное поражение белого вещества головного мозга, сахарный диабет 2 типа, неадекватная компенсация углеводного обмена, гиперинсулинемия, инсулинорезистентность, гиперлептинемия, гиперурикемия у пациентов с метаболическим синдромом были ассоциированы с более выраженным когнитивным снижением [191].

Нарушение эндокринного обмена и сосудистое поражение передних отделов мозга и подкорковых образований с разобщением корково-подкорковых путей у больных с МС являются факторами риска не только когнитивных, вегетативных, но и психо-эмоциональных расстройств [29]. Наличие тревожно-депрессивного синдрома может агgravировать когнитивные расстройства (что было продемонстрировано в клиническом примере), в том числе по результатам нейропсихологического тестирования за счет сниженной мотивации, рассеянного внимания. Это делает важным проведение нейропсихологического исследования с целью объективизации когнитивного дефицита.

Больные с метаболическим синдромом были разделены по степени выраженности нарушений углеводного обмена, что позволило выделить больных с предиабетом как «пограничную» группу не только в плане углеводных нарушений, но и неврологических расстройств. Полученные данные позволяют предположить, что наличие предиабета уже является фактором риска поражения нервной системы и такие пациенты должны быть более подробно обследованы, в том числе на предмет выявления начальных когнитивных и вегетативных нарушений.

Проведенное исследование показало возможности нейрофизиологических методов в дополнении клинической картины у больных с цереброваскулярными заболеваниями на фоне метаболического синдрома, которые являются более информативными в сравнении с неврологическим осмотром, и могут выступать в качестве скрининга, помогая выявить начальные проявления неврологических нарушений.

Использование в практической работе полученных результатов и включение в протокол обследования больных с метаболическим синдромом комплекса нейрофизиологических методов (ЭЭГ, кожно-симпатических вызванных потенциалов и P300) позволит избежать ошибок при постановке диагноза, провести необходимое лечение и снизить темпы прогрессирования вегетативных и когнитивных нарушений. На основании полученных результатов были сделаны следующие выводы и практические рекомендации.

ВЫВОДЫ

1. Клинически наиболее выраженные вегетативные и когнитивные расстройства выявляются у больных с цереброваскулярной патологией на фоне метаболического синдрома при сочетании с сахарным диабетом 2 типа.
2. У больных с метаболическим синдромом по данным кожно-симпатических вызванных потенциалов отмечается изменение вегетативного профиля в виде преобладания симпатикотонии, удлинения времени симпатического ответа, нарушения габитуации как при базовом исследовании, так и при функциональных пробах (холодовой нагрузке, гипервентиляции), что отражает дизрегуляцию на уровне надсегментарных структур с формированием избыточного возбуждения и нарушением тормозных механизмов.
3. Патологическое повышение вегетативной активности сочетается с наличием психо-эмоциональных нарушений, снижением амплитуды корковой активности («десинхронный» тип ЭЭГ).
4. У больных с цереброваскулярными заболеваниями на фоне метаболического синдрома с нарушением углеводного обмена, в том числе на стадии предиабета, обнаруживается вегетативная невропатия, предиктором развития которой может быть снижение амплитуды симпатического ответа по данным кожно-симпатических вызванных потенциалов как следствие аксонопатии постганглионарных симпатических нервов.
5. Более выраженные когнитивные нарушения у пациентов с сосудистой патологией головного мозга на фоне метаболического синдрома, в том числе при наличии сахарного диабета 2 типа, подтверждаются изменением когнитивных вызванных потенциалов (P300): удлинением латентности и снижением амплитуды пика P300, нарушением распознавания стимула. Эти нейрофизиологические данные ассоциируются с гипергликемией, неадекватным контролем сахарного диабета, инсулинорезистентностью, повышением уровня лептина, мочевой кислоты, диффузным поражением белого вещества головного мозга.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Исследование кожно-симпатических вызванных потенциалов является информативным методом в диагностике вегетативной дисфункции. Использование нагрузочных проб дает дополнительную информацию о состоянии центрального звена вегетативной регуляции: реактивности и вегетативного обеспечения.
2. Больным с метаболическим синдромом с наличием углеводных нарушений (предиабет и сахарный диабет 2 типа) показано исследование кожно-симпатических вызванных потенциалов с регистрацией ответа с рук и ног. При наличии признаков начального поражения симпатических волокон в виде снижения амплитуд ответа рекомендуется динамическое обследование больного и прием вегетотропной терапии.
3. Когнитивная дисфункция у больных с цереброваскулярными заболеваниями должна быть объективизирована (наряду с нейропсихологическим, нейровизуализационными и лабораторными данными) и исследованием когнитивных вызванных потенциалов Р300.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И ОБОЗНАЧЕНИЙ

- АГ** - артериальная гипертензия
- АД** – артериальное давление
- ВНС** – вегетативная нервная система
- ВП** – вызванные потенциалы
- ГБ** – гипертоническая болезнь
- ГВ** – гипервентиляция
- ДАД** – диастолическое артериальное давление
- ДЭ** – дисциркуляторная энцефалопатия
- ИМТ** – индекс массы тела
- КГР** – кожно-гальваническая реакция
- КСВП** – кожно-симпатические вызванные потенциалы
- ЛИ** – лакунарные инфаркты
- ЛП** – латентный период
- ЛПВП** – липопротеиды высокой плотности
- ЛПНП** – липопротеиды низкой плотности
- МАГ** – магистральные артерии головы
- МРТ** – магнитно-резонансная томография
- МС** – метаболический синдром
- НМК** – нарушение мозгового кровообращения
- Р300** – когнитивные вызванные потенциалы Р300
- САД** – систолическое артериальное давление
- СД** – сахарный диабет
- СМАД** – суточный мониторинг артериального давления
- СРБ** – С-реактивный белок
- УКР** – умеренные когнитивные нарушения
- ЦВЗ** – цереброваскулярные заболевания
- ЭЭГ** – электроэнцефалограмма

HADS – Госпитальная шкала тревоги и депрессии

HbA_{1c} – гликированный гемоглобин

НОМА-IR – гомеостатический индекс инсулинорезистентности, определяемый в программе НОМА2 calculator

MoCA – Монреальская шкала когнитивной оценки

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом, под ред. Дедова И.И., М.В. Шестаковой. – 6-й вып. – М. : ООО «Информполиграф», 2013.
2. Алёшина Е.Д., Коберская Н.Н., Дамулин И.В. Когнитивный вызванный потенциал Р300: методика, опыт применения, клиническое значение // Ж. неврологии и психиатрии. – 2009. – № 109(8). – С. 77–84.
3. Антонен Е.Г., Буркин М.М., Хяникяйнен И.В., Кручек М.М. Психопатологические расстройства у лиц с доклинической стадией недостаточности мозгового кровообращения // Consilium Medicum. – 2009. – № 2. – С. 10–13.
4. Ануфриев П.Л., Танашян М.М., Гулевская Т.С., Аблякимов Р.Э., Гнедовская Е.В. Особенности атеросклероза церебральных артерий и патоморфологии инфарктов головного мозга при сахарном диабете 2 типа // Анналы клинической и экспериментальной неврологии. – 2015. – № 9(3). – С. 4–9.
5. Богданова А.Р., Богданов Р.Р., Мазо В.К., Феофанова Т.Б. Когнитивные нарушения при дисциркуляторной энцефалопатии и ожирении // Consilium medicum. – 2013. – № 15(2). – С. 46–51.
6. Боголепова А.Н. Когнитивные нарушения у больных с цереброваскулярной патологией // Лечение нервных болезней. – 2011 – № 3(8). – С. 16–21.
7. Болдина Н.В., Михин В.П., Чернятина М.А., Водяник О.В. Влияние мексикора на вариабельность сердечного ритма и суточный профиль артериального давления у больных ишемическим инсультом на фоне артериальной гипертонии // Курский научно-практический вестник «Человек и здоровье». – 2008. – № 2. – С. 39–47.
8. Бондарева В.М., Чистякова О.Б. Инсулин и инсулинрецепторная сигнальная система мозга // Нейрохимия. – Академиздатцентр «Наука» РАН. – 2007. – № 24. – С. 8–20.

9. Бутрова С.А., Ершова Е.В., Ильин А.В., Мельниченко Г.А. Адипонектин у мужчин с абдоминальным ожирением // Ожирение и метаболизм. – 2006. – № 2. – С. 32–36.
10. Вегетативные расстройства: клиника, диагностика, лечение. Под ред. Голубева В.Л. – М. : МИА, 2010.
11. Вейн А.М., Соловьева А.Д., Колосова О.А. Вегето-сосудистая дистония. – М. : Медицина, 1981.
12. Вейн А.М., Данилов А.Б. Диагностическое значение вызванных кожных симпатических потенциалов // Журн. Невропатологии и психиатрии. – 1992. – № 92(5). – С. 3–6.
13. Вербицкий Е.В. Психофизиология тревожности. – Ростов н/Д. : Изд. Рост. университета, 2003.
14. Воробьев С.В., Кириченко Д.А., Паленый А.И., Караханян К.С. Диагностика и лечение вегетативной дисфункции у больных с метаболическим синдромом и нарушениями углеводного обмена // Лечащий врач. Кардиология. – 2009. – № 1. – С. 64–66.
15. Гельгорн Э., Луфборроу Д. Эмоции и эмоциональные расстройства // Нейрофизиологические исследования. – М. : Мир, 1966.
16. Гехт А.Б. и др. Методы оценки функции ЦНС. Метод вызванного кожного потенциала (КСВП) в кн. Методы исследования в неврологии и нейрохирургии. – М. : Нолидж, 2000. – С. 119–127.
17. Гнездицкий В.В., Ревенок Е.В., Корепина О.С., Калашникова Л.А., Брутян А.Г. Анализ Р300 при когнитивных нарушениях у больных с сосудистыми заболеваниями головного мозга // В трудах конференции «Ишемия мозга». – Спб., 1997. – С. 41–45.
18. Гнездицкий В.В., Ревенок Е.В., Корепина О.С., Калашникова Л.А. Р300 и нейропсихологический профиль при когнитивных нарушениях и деменции сосудистого генеза // Физиология человека. – 2001. – № 27(3). – С. 42–53.

19. Гнездицкий В.В., Куликова С.Н., Деряга И.Н. Особенности влияния гипервентиляции на ЭЭГ и вегетативные вызванные потенциалы в норме и при патологии центральной и вегетативной нервной системы // Практическая неврология и нейрореабилитация. – 2008. – № 1. – С. 2–26.
20. Гнездицкий В.В., Корепина О.С. Атлас по вызванным потенциалам мозга (практическое руководство, основанное на анализе конкретных клинических наблюдений). – Иваново : ПресСто, 2011.
21. Гурьева И.В., Светлова О.В., Хлопина Х.М. Болевая диабетическая нейропатия: влияние «гипергликемической памяти» на патогенетические подходы к лечению // РМЖ. – Специальный выпуск. Болевой синдром. – 2013. С. 27–30.
22. Гусев Е.И., Боголепова А.Н. Когнитивные нарушения при цереброваскулярных заболеваниях. – М. : МЕДпресс-инфом, 2013.
23. Гусев Е.И., Мартынов М.Ю., Камчатнов П.Р. Ишемический инсульт. Современное состояние проблемы // Неврология. – 2013. – № 83. – С. 2–7.
24. Данилов А.Б.. Методы исследования механизмов боли // В кн.: Болевые синдромы в неврологической практике под ред. проф. В.Л. Голубева. – М. : МЕДпресс-информ, 2010.
25. Дедов И.И. Сахарный диабет опаснейший вызов мировому сообществу // Вестник РАМН. – 2012. – № 1. – С. 7–13.
26. Демидова Т.Ю. Метаболический синдром. Основы диагностики патогенеза, клинические проявления и пути коррекции // В кн. Аметов А.С. (ред.) Избранные лекции по эндокринологии. – М. : МИА, 2009. – С. 129–155.
27. Жирмунская Е.А. Электрическая активность мозга при гипертонической энцефалопатии и мозговом инсульте: автореф. дис. ...докт. биол. наук. – М., 1960.
28. Захаров В.В., Локшина А.Б. Когнитивные нарушения при дисциркуляторной энцефалопатии // РМЖ. – 2009. – № 20. – С. 1325-1329.
29. Захаров В.В. Депрессия при сосудистых заболеваниях головного мозга. Эффективная фармакотерапия // Неврология и психиатрия. – 2014. – № 31(3). – С. 4–11.

30. Зенков Л.Р., Ронкин М.А. Функциональная диагностика нервных болезней (руководство для врачей). – М. : МЕДпресс-информ, 2004.
31. Иванов Л.Б. Неэпилептическая электроэнцефалография. – М. : ООО «Медика», 2013.
32. Калинин А.П., Котов С.В., Рудакова И.Г. Неврологические расстройства при эндокринных заболеваниях. – М. : МИА, 2009.
33. Кропотов Ю.Д. Количественная ЭЭГ, когнитивные потенциалы мозга человека и нейротерапия. Перевод с англ. «Quantitative EEG, event-related potentials and neurotherapy» под редакцией В.А. Пономарева. – Донецк : Заславский А.Ю., 2010.
34. Левин О.С., Дамулин И.В. Диффузные изменения белого вещества (лейкоареоз) и проблема сосудистой деменции // В кн.: Яхно Н.Н., Дамулин И.В. (ред.) Достижения в нейрогериатрии. – М. : ММА, 1995. – С. 189–231.
35. Левин О.С. Диагностика и лечение диабетической полиневропатии // *Consilium medicum*. – 2009. – № 11(9). – С. 75–81.
36. Левин О.С. Полиневропатии: Клиническое руководство. – М. : МИА, 2011.
37. Левин О.С., Ильясова Ф.Н. Когнитивные нарушения при сахарном диабете 2 типа // *Consilium medicum*. – 2012. – № 14(9). – С. 92–97.
38. Метельская В.А. Синдром инсулинорезистентности: почему его называют метаболическим? // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. – 2003. – № 2(4). – С. 16–19.
39. Михайлов В.М. Вариабельность ритма сердца. Опыт практического применения. – Иваново : Иван. гос. мед. академия, 2000.
40. Мычка В.Б. Избыточная масса тела и гипертония // *Consilium Medicum*. – 2005. – № 3(5). – С. 25–26.
41. Налбат А.В., Якупов Э.З., Хузяшева Э.И. Синдром вегетативной дисфункции при различных формах сосудистой патологии головного мозга // *Неврологический вестник*. – 2012. – № 44(3). – С. 100–108.

42. Одинак М.М., Михайленко А.А., Шустов Е.Б. Вегетативные пароксизмы: патогенез, диагностика, лечение // Военно-медицинский журнал. – 1996. – № 317(11). – С. 37–45.
43. Одинак М.М., Котельников С.А., Шустов Е.Б.. Вызванные кожные вегетативные потенциалы (временные методические указания). – Санкт-Петербург, Иваново, 1999.
44. Прокопенко С.В., Шанина Е.Г. Диагностика состояний вегетативной дисфункции с использованием метода компьютерной пальцевой треморографии // Анналы клинической и экспериментальной неврологии. – 2011. – № 5(2). – С. 14–17.
45. Ревенок Е.В., Гнездицкий В.В., Корепина О.С. Вызванные потенциалы в оценке старения и деменции // В кн. Гнездицкий В.В., Шампинова А.М. (ред.) Опыт применения вызванных потенциалов в клинической практике. – М. : АОЗТ «Антидор», 2001. – С. 160–182.
46. Резков Г.И. Хронические сосудистые заболевания головного мозга: методические рекомендации. – М., 2008.
47. Рекомендации экспертов всероссийского научного общества кардиологов по диагностике и лечению метаболического синдрома, второй пересмотр. – М. : ВНОК, 2009.
48. Скоромец А.А. Соматоневрология: руководство для врачей. – СПб: СпецЛит, 2009.
49. Соловьева А.В., Дубинина И.И. Особенности развития метаболического синдрома у женщин // Сахарный диабет. – 2012. № 1. – С. 57–62.
50. Сунцов Ю.И., Болотская Л.Л., Маслова О.В., Казаков И.В. Эпидемиология сахарного диабета и прогноз распространенности в Российской Федерации // Сахарный диабет. – 2011. – № 1. – С. 15–18.
51. Танащян М.М., С.В. Орлов, Р.Б. Медведев, О.В. Лагода, Н.Г. Омельченко, Н.А. Глотова. Метаболический синдром и нарушения мозгового кровообращения // Анналы неврологии. – 2009. – № 3(3). – С. 41–45.

52. Танащян М.М., Лагода О.В., Антонова К.В., Сосудистые заболевания головного мозга и метаболический синдром. Методические рекомендации. – М., 2011.
53. Танащян М.М., Антонова К.В., Лагода О.В., Максимова М.Ю., Глебов М.В., Шабалина А.А. Острые нарушения мозгового кровообращения и сахарный диабет 2 типа // *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. – 2014. – № 8(3). – С. 4–8.
54. Танащян М.М., Щепанкевич Л.А., Орлов С.В., Теленкова Н.Г., и др. Гемореология и гемостаз у больных с ишемическим инсультом на фоне сахарного диабета и метаболического синдрома // *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. – 2014. – № 8(3). – С. 14–18.
55. Тарасова И.В., Сырова И.Д., Барбараш О.Л. Особенности ЭЭГ-активности пациентов с ишемической болезнью сердца и умеренными когнитивным расстройством // *Неврологический журнал*. – 2013. – № 18(3). С. 28–31.
56. Фонякин А.В., Самохвалова Е.В., Гераскина Л.А. Вегетативная регуляция сердца и риск кардиальных осложнений при ишемическом инсульте // *Практична ангиологія*. – 2008. – № 5(16). – С. 26–30.
57. Чазова И.Е., Мычка В.Б. Новые возможности в лечении больных с метаболическим синдромом (результаты исследования ALMAZ) // *Consilium medicum*. – 2006. – № 8(2). – С. 456–465.
58. Шестакова М.В., Шахманова М.Ш., Ярек-Мартынова М.Ш., и др. Сахарный диабет и хроническая болезнь почек: достижения, нерешенные проблемы и перспективы лечения // *Сахарный диабет*. – 2011. – № 1. С. 81–88.
59. Шишкова В.Н. Взаимосвязь развития метаболических и когнитивных нарушений у пациентов с сахарным диабетом, предиабетом и метаболическим синдромом // *Consilium Medicum. Приложение неврология/ревматология*. – 2010. – № 1. – С. 36–42.

60. Шутов А.А., Пустоханова Л.В. Вегетативные нарушения в формировании клинических проявления начальных форм сосудистых поражений головного мозга // Журнал неврологии и психиатрии. – 1992. – № 5. – С. 59–61.
61. Abbasi F., Chu J., Lamendola C. et al. Discrimination between obesity and insulin resistance in the relationship with adiponectin // Diabetes. – 2004. – 53. – P. 585–590.
62. Alberti K.G.M.M., Zimmet P.Z., Shaw J.E. The metabolic syndrome – a new world-wide definition from the International Diabetes Federation Consensus // Lancet. – 2005. – № 366. – P. 1059-1062.
63. Anderson G.L., Limacher M, Assaf AR, et al. Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy: the Women’s Health Initiative randomized controlled trial // Journal of the American Medical Association. – 2004. – № 291. – P. 1701-1712.
64. Anderson P.J., Critchley J.A., Chan J.C. et al. Factor analysis of the metabolic syndrome: obesity vs insulin resistance as the central abnormality // International Journal of Obesity and Related Metabolic Disorders. – 2001. – № 25. – P. 1782–1788.
65. Antonov M.I., Melicherova U., Stockhorst U. Cold pressor test improves fear extinction in healthy men // Psychoneuroendocrinology. – 2015. – № 54. – P. 54–59.
66. Apovian C.M. and Gokce N. Obesity and Cardiovascular Disease // Circulation. – 2012. – № 125. – P. 1178–1182.
67. Assmann G., Schulte H. Relation of high-density lipoprotein cholesterol and triglycerides to incidence of atherosclerotic coronary artery disease (the PROCAM experience). Prospective Cardiovascular Munster Study // Am J Cardiol. – 1992. – № 70. – 733–37.
68. Awad N., Gagnon M., Messier C. The relationship between impaired glucose tolerance, type 2 diabetes, and cognitive function // J Clin Exp Neuropsychol. – 2004. – № 26(8). – P. 1044–80.

69. Banerjee C., Moon Y.P., Paik M.C. et al. Duration of diabetes and risk of ischemic stroke: the Northern Manhattan Study // *Stroke*. – 2012. – № 43(5). – P. 1212–1217.
70. Bartness T.J., Bamshad M. Innervation of mammalian white adipose tissue: implications for the regulation of total body fat // *American Journal of Physiology*. – 1998. – № 275. – P. 1399–1411.
71. Bayturan O., Tuzcu E.M., Lavoie A. et al. The metabolic syndrome, its component risk factors, and progression of coronary atherosclerosis // *Archives of Internal Medicine*. – 2010. – № 170. – P. 478–484.
72. Benetos A., Thomas F., Pannier B. et al. All-cause and cardiovascular mortality using the different definition of metabolic syndrome // *American Journal of Cardiology*. – 2008. – № 102. – P. 188–191.
73. Berrington de Gonzalez A., Hartge P., Cerhan J.F. et al. Body mass index and mortality among 1.46 million white adults // *N. Engl. J. Med.* – 2010. – № 363. – P. 2211–2219.
74. Blake G.J., Otvos J.D., Rifai N. et al. Low-density lipoprotein particle concentration and size as determined by nuclear magnetic resonance spectroscopy as predictors of cardiovascular disease in women // *Circulation*. – 2002. – № 106. – P. 1930–1937.
75. Bledowski C., Prvulovic D., Hoechstetter K. et al. Localizing P300 generators in visual target and distractor processing: a combined event-related potential and functional magnetic resonance imaging study // *J. Neurosci.* – 2004. – № 24(42). – P. 9353–9360.
76. Boden-Albala B., Sacco R.L, Lee H.S, et al. Metabolic syndrome and ischemic stroke risk: Northern Manhattan Study // *Stroke*. – 2008. – № 39. – P. 30–35.
77. Bokura H., Yamaguchi S., Iijima K. Metabolic Syndrome Is Associated With Silent Ischemic Brain Lesions // *Stroke*. – 2008. – № 39. – P. 1607–1609.
78. Bouloumie A., Marumo T., Lafontan M., Busse R. Leptin induces oxidative stress in human endothelial cells // *FASEB J.* – 1999. – № 13. – P. 1231–1238.

79. Carlyle M., Jones O.B., Kuo J.J., Hall J.E. Chronic cardiovascular and renal actions of leptin: role of adrenergic activity // *Hypertension*. – 2002. – № 39. – C. 496–501.
80. Carr D.B., Utzschneider K.M., Hull R.L. et al. Gestational diabetes mellitus increases the risk of cardiovascular disease in women with a family history of type 2 diabetes // *Diabetes Care*. – 2006. – № 29. P. 2078–2083.
81. Chandran M., Phillips S., Ciaraldi T. et al. Adiponectin: more than just another fat cell hormone? // *Diabetes Care*. – 2003. – № 26. – P. 2442-2450.
82. Chen X, Chen W, Chen S.R., Luo Y.P. Event-related potentials P300 in type 2 diabetes mellitus // *Di Yi Jun Yi Da Xue Xue Bao*. – 2003. – № 23(3). – P. 257–259.
83. Claus D., Schondort R. Sympathetic skin response. In: Deuschl G., Eisen A. (eds.) *Recommendations for the practice of clinical neurophysiology: guidelines of the international federation clinical neurophysiology (EEG Suppl. 52)*. – 2nd revised and enlarged edition. – USA : Elsevier, 1999. – P. 277–282.
84. Cook S., Weitzman M., Auinger P. et al. Prevalence of a metabolic syndrome phenotype in adolescents: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988- 1994 // *Archives of Pediatrics and Adolescent Medicine*. – 2003. – № 157. – P. 821–827.
85. Cruz M.L., Weigensberg M.J., Huang T.T. et al. The metabolic syndrome in overweight Hispanic youth and the role of insulin sensitivity. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. – 2004. – № 89. – P. 108–113.
86. DCCN/EDIC Study Research Group. Long-Term effect of diabetes and its treatment on cognitive function // *New Engl. J. Med*. – 2007. – № 356. – P. 1842–1852.
87. Desmond D.W., Erkinjuntti T., Sano M. et al. The cognitive syndrome of vascular dementia: implication for clinical trials // *Alzheimer Dis. Assoc. Disord*. – 1999. – № 3. – P. 21–29.
88. *Diabetes Atlas*. – 5th ed. – IDF, 2011.

89. Donato G.B., Fuchs S.C., Oppermann K. et al. Association between menopause status and central adiposity measured at different cutoffs of waist circumference and waist-to-hip ratio // *Menopause*. – 2006. – № 13. – P. 280–285.
90. Doux J.D., Yun A.J. The link between carotid artery disease and ischemic stroke may be particularly attributable to autonomic dysfunction and failure of cerebrovascular autoregulation triggered by Darwinian maladaptation of the carotid baroreceptors and chemoreceptors // *Medical hypotheses*. – 2006. – № 66. – № 1. – P. 176–181.
91. Drexler H., Hayoz D., Munzel T. et al. Endothelial function in chronic congestive heart failure // *Am. J. Cardiol.* – 1992. – № 69. – P. 1596-1601.
92. Dyck P.J. Diabetic radiculoplexus neuropathies // In: *Neurological therapeutics: principles and practice*. – J.H. Noseworthy (ed). – London : Martin Dunitz, 2003. – P. 2007-2010.
93. Eckel R.H., Grundy S.M., Zimmet P.Z. The metabolic syndrome // *Lancet*. – 2005. – № 365. – P. 1415–1428.
94. Eeg-Olofsson K., Cederholm J., Nilsson P.M., et al. Risk of cardiovascular disease and mortality in overweight and obese patients with type 2 diabetes: an observational study in 13,087 patients // *Diabetologia*. – 2009. – Jan № 52(1). – P. 65–73.
95. Eeg-Olofsson K. New aspects of HbA1c as a risk factor for cardiovascular diseases in type 2 diabetes: an observational study from the Swedish National Diabetes Register (NDR) // *Journal Intern Med.* – 2010. – Nov № 268(5). – P. 471–482.
96. Fjell A.M., Walhovd K.B., Fischl B., Reinvang I. Cognitive function, P3a/P3b brain potentials, and cortical thickness in aging // *Hum Brain Mapp.* – 2007. – № 28(11). – P. 1098–1116.
97. Ford E.S., Giles W.H., Dietz W.H. Prevalence of the metabolic syndrome among US adults: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey // *Journal of the American Medical Association*. – 2002. – № 287. – P. 356–359.

98. Frühbeck G., Gomes-Ambrosi J. et al. The adipocyte: a model for integration of endocrine and metabolic signaling in energy metabolism regulation // *AJP Endocrinology and Metabolism*. – 2001. – № 280. – P. 827–847.
99. Fuentes B., Diez-Tejedor A. Stroke units: many questions, some answers // *International Journal Stroke*. – 2009. – № 4(1). – P. 28–37.
100. Galassi A., Reynolds K., He J. Metabolic syndrome and risk of cardiovascular disease: a meta-analysis // *American Journal of Medicine*. – 2006. – № 119. – P. 812–819.
101. Gami A.S, Witt B.J, Howard D.E., et al. Metabolic syndrome and risk of incident cardiovascular events and death: a systematic review and meta-analysis of longitudinal studies // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2007. – № 49. – P. 403–414.
102. Ginsberg H. N., MacCallum P.R. The obesity, metabolic syndrome, and type 2 diabetes mellitus pandemic: Part I. Increased cardiovascular disease risk and the importance of atherogenic dyslipidemia in persons with the metabolic syndrome and type 2 diabetes mellitus // *J Cardiometab Syndrome*. – 2009. – № 4(2). – P. 113–119.
103. Goodin D.S., Squires K.C., Starr A. Long latency event related components of the auditory evoked potential in dementia // *Brain*. – 1978b. – № 101. – P. 635–648.
104. Goodin D.S. Event related potentials // In Aminoff M.J. (ed) : *Electrodiagnosis in clinical neurology*. – 6th ed. Philadelphia : Elsevier Saunders, 2012. – P. 633–650.
105. Gorska-Ciebiada M., Saryusz-Wolska M., Borkowska A. et al. Adiponectin, leptin and IL-1 β in elderly diabetic patients with mild cognitive impairment // *Metab. Brain Dis*. – 2016. – № 31. – P. 257-266.
106. Graft S. The role of metabolic disorders in Alzheimer disease and vascular dementia // *Arch Neurol*. – 2009. – № 66. – P. 300–305.
107. Grassi G. Sympathetic overdrive and cardiovascular risk in the metabolic syndrome // *Hypertens. Res*. – 2006. – № 29. – P. 839–847.

108. Hama S., Yamashita H., Shigenobu M. et al. Post-stroke affective or apathetic depression and lesion location: left frontal lobe and bilateral basal ganglia // *Eur. Arch. Psych. Clin. Neurosci.* – 2007. – № 257(3). – P. 149–152.
109. Haynes W.G., Morgan D.A., Walsh S.A. et al. Receptor-mediated regional sympathetic nerve activation by leptin // *Journal of Clinical Investigation.* – 1997. – № 100. – P. 270–278.
110. Heinze H.J., Munte T.F., Kutas M. et al. Cognitive event-related potentials // In: Deuschl G., Eisen A. (eds.) *Recommendations for the practice of clinical neurophysiology: guidelines of the international federation clinical neurophysiology (EEG Suppl. 52).* – 2nd revised and enlarged edition. – USA : Elsevier, 1999. – P. 91–95.
111. Hokanson J.E., Austin M.A. Plasma triglyceride level is a risk factor for cardiovascular disease independent of high-density lipoprotein cholesterol level: a meta-analysis of population-based prospective studies // *Journal Cardiovascular Risk.* – 1996. – № 3. – P. 213-219.
112. Holden K.F., Lindquist K., Tylavsky F.A., et al. Health ABC study. Serum leptin level and cognition in the elderly: findings from the health ABC study // *Neurobiol Aging.* – 2009. – № 30. – P. 1483-1489.
113. Hunt K.J., Resendez R.G., Williams K. et al. National Cholesterol Education Program versus World Health organization metabolic syndrome in relation to all-cause and cardiovascular mortality in the San Antonio Heart Study // *Circulation.* – 2004. – № 110. – P. 1251–1257.
114. Ihnat M.A., Thorpe J.E., Kamat C.D. et al. Reactive oxygen species mediate a cellular 'memory' of high glucose stress signaling // *Diabetologia.* – 2007. – № 50(7). – P. 1523–1531.
115. Ince H., Taşdemir H.A., Aydın M. et al. Evaluation of Nerve Conduction Studies in Obese Children With Insulin Resistance or Impaired Glucose Tolerance // *J. Child. Neurol.* – 2015. – № 30(8). – P. 989–999.

116. Irie F., Fitzpatrick A.L., Lopez O.L. et al. Enhanced risk for Alzheimer disease in persons with type 2 diabetes and APOE-4 // *Arch. Neurol.* – 2008. – № 65. – C. 89–93.
117. Jeon B.T., Shin H.J., Kim J.B. et al. Adiponectin protects hippocampal neurons against kainic acid-induced excitotoxicity // *Brain Res. Rev.* – 2009. – № 61. P. 81–88.
118. Julius S., Nesbitt S.D. Sympathetic nervous system as a coronary risk factor in hypertension // *Cardiologia.* – 1996. – № 41. – P. 309–317.
119. Kalaria R.N. Diabetes, microvascular pathology and Alzheimer disease // *Nature Rev. Neurology.* – 2009. – № 5. – P. 305–306.
120. Kalmijn S., Feskens E.J., Launer L.J. et al. Glucose intolerance, hyperinsulinaemia and cognitive function in a general population of elderly men // *Diabetologia.* – 1995. – № 38(9). – P. 1096–1102.
121. Kaye D.M., Lefkovits J., Jennings G.L., et al. Adverse consequences of high sympathetic nervous activity in the failing human heart // *J Am Coll Cardiol.* – 1995. – № 26. – P. 1257–1263.
122. Lai CL1, Lin RT, Liou LM et al. The effects of metabolic syndrome and apolipoprotein E4 on cognitive event-related potentials // *Biol Psychol.* – 2010. – № 83(1). – P. 56-61.
123. Lambert E., Sari C.I., Dawood T., et al. Sympathetic nervous system activity is associated with obesity-induced subclinical organ damage in young adults // *Hypertension.* – 2010. – № 56. – P. 351–358.
124. Lambert E., Straznicky1 N., Sari1 C.I. Dyslipidemia is associated with sympathetic nervous activation and impaired endothelial function in young females // *American Journal of Hypertension.* – 2013. – № 26(2). – P. 250–256.
125. Legro R.S. Polycystic ovary syndrome and cardiovascular disease: a premature association? // *Endocrine Reviews.* – 2003. – № 24. – P. 302-312.
126. Letra L, Santana I, Seica R. Obesity as a risk factor for Alzheimer's disease: the role of adipocytokines // *Metab. Brain Dis.* – 2014. – № 29. – P. 563–568.
127. Li J., Zhao S.P., Li X.P. et al. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in patients with essential hypertension // *Int. J. Cardiol.* – 1997. – № 61. – P. 165–169.

128. Loffreda S., Yang S.Q., Lin H.Z., et al. Leptin regulates proinflammatory immune responses // *FASEB J.* – 1998. – № 12. – P. 57–65.
129. Lossius M.I., Ronning O.M, Slapo G.D. et al. Post-stroke epilepsy: occurrence and predictors – a long-term prospective controlled study Akershus Stroke Study // *Epilepsia.* – 2005. – № 46(8). – P. 1246–1251.
130. Luchsinger J.A., Tang M.X., Stern Y. et al. Diabetes mellitus and risk of dementia in a multiethnic cohort // *Am. J. Epidemiol.* – 2001. – № 154. – P. 635–641.
131. Manson J.E., Hsia J., Johnson K.C., et al. Estrogen plus progestin and the risk of coronary heart disease // *New English Journal of Medicine.* – 2003. – № 349. – P. 523–34.
132. Marinari G.M., Scopinaro N., Adami G.F. Leptin and HDL-cholesterol in non-diabetic normotensive subjects // *Obes. Surg.* – 2001. – № 11. – P. 252–253.
133. Masuo K., Mikami H., Ogiwara T., Tuck M.L. Sympathetic nerve hyperactivity precedes hyperinsulinemia and blood pressure elevation in a young, nonobese Japanese population // *Am. J. Hypertens.* – 1997. – № 10. – P. 77–83.
134. Mathalon D.N., Bennett A., Askari N. et al. Response-monitoring dysfunction in aging and Alzheimer's disease: an event-related potential study // *Neurobiology of Aging.* – 2003. – № 24. – P. 675–85.
135. Medvidovic S., Titlic M., Maras-Simunic M. P300 Evoked Potential in Patients with Mild Cognitive Impairment // *Acta Inform Med.* – 2013. – № 21(2). – P. 89–92.
136. Mijnhout G.S., Scheltens P., Diamant M. et al. Diabetic encephalopathy: a concept in need of a definition // *Diabetologia.* – 2006. – № 49. – P. 1447–1448.
137. Misiak B, Leszek J, Kiejna A. Metabolic syndrome, mild cognitive impairment and Alzheimer's disease – the emerging role of systemic low-grade inflammation and adiposity // *Brain Res Bull.* – 2012. – № 89. – P. 144–149.
138. Moretti D.V., Minussi C.M., Frisoni G.B. et al. Vascular damage and EEG markers in subjects with mild cognitive impairment // *Clinical neurophysiology.* – 2007. – № 118(8). – P. 1866-1876.

139. Mottillo S., Filion K.B., Genest J. et al. The metabolic and cardiovascular risk. A systematic review and meta-analysis // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2010. – № 56(14). – P. 1113–1132.
140. Nicolas S., Veysseyre J., Gandin C. et al. Neurogenesis-independent antidepressant-like effects of enriched environment is dependent on adiponectin // *Psychoneuroendocrinology*. – 2015. – № 57. – P. 72–83.
141. Nilsson P.M., Engstrom G., Hedblad B. The metabolic syndrome and incidence of cardiovascular disease in non-diabetic subjects – a population-based study comparing three different definitions // *Diabetic Medicine*. – 2007. – № 24. – P. 464–72.
142. Niskanen L., Laaksonen D.E., Nyyssonen K., et al. Inflammation, abdominal obesity, and smoking as predictors of hypertension // *Hypertension*. – 2004. – № 44. – P. 859–865.
143. Picton T.W. The P300 wave of the human event-related potential // *Journal of Clinical Neurophysiology*. – 1992. – № 9(4). – P. 456–79.
144. Poirier P., Cornier M.A., Mazzone T., et al. Bariatric surgery and cardiovascular risk factors: a scientific statement from the American Heart Association // *Circulation*. – 2011. – № 123. – P. 1683–1701.
145. Polish J., Kok A. Cognitive and biological determinants of P300: an integrative review // *Biological Psychology*. – 1995. – № 41. – P. 103–146.
146. Polish J. Updating P300: an integrative theory of P3a P3b // *Clin. neurophysiol.* – 2007. – № 118(10). – P. 2128–2148.
147. Raffaitin C., Feart C., Le Goff M., et al. Metabolic syndrome and cognitive decline in French elders: The Three-City Study // *Neurology*. – 2011. – № 76. – P. 518–525.
148. Rage M., Van Acker N., Knaapen M.W., et al. Asymptomatic small fiber neuropathy in diabetes mellitus: investigation with intraepidermal nerve fiber density, quantitative sensory testing and laser-evoked potentials // *J. Neurology*. – 2011. – № 258(10). – P. 1852–1864.

149. Rajagopalan P., Toga A.W., Jack C.R. et al. Fat-mass-related hormone, plasma leptin, predicts brain volumes in the elderly // *Neuroreport*. – 2013. – № 24. – P. 58–62.
150. Reusch J.B.R., Low Wang C.C. Cardiovascular disease in diabetes: where does glucose fit in? // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. – 2011. – № 96. – P. 2367-2376.
151. Rodriguez-Colon S.M., Mo J., Duan Y., et al. Metabolic syndrome clusters and the risk of incident stroke: the atherosclerosis risk in communities (ARIC) study // *Stroke*. – 2009. – № 40. – P. 200–205.
152. Ross R. Atherosclerosis – an inflammatory disease // *N. Engl. J. Med.* – 1999. – № 340. P. 115-126.
153. Rubinshtein R., Kuvin J.T., Soffler M., et al. Assessment of endothelial function by non-invasive peripheral arterial tonometry predicts late cardiovascular adverse events // *Eur. Heart J.* – 2010. – № 31. – P. 1142–1148.
154. Soltani M., Knight R.T. Neural origins of the P300 // *Crit. Rev. Neurobiol.* – 2000. – № 14(3-4). – P. 199–224.
155. Sonnen J.A., Larson E.B., Brickell K et al. Different patterns of cerebral injury in dementia with or without diabetes // *Arch. Neurol.* – 2009. – № 66. – P. 315–322.
156. Spitzer A., Lang E., Birclein F. et al. Cardiac autonomic involvement and peripheral nerve function in patients with diabetic neuropathy // *Funct. Neurol.* – 1997. – № 12. – P.115–122.
157. Spruijt-Metz D., Emken B.A., Spruijt M.R., et al. CRP is related to higher leptin levels in minority peripubertal females regardless of adiposity levels // *Obesity (Silver Spring)*. – 2012. – № 20. – P. 512–516.
158. Stewart R., Liolitsa D. Type 2 diabetes mellitus, cognitive impairment and dementia // *Diabetic Med.* – 1999. – № 16(2). – P. 93–112.
159. Strachan M.W.J., Reynolds R.M., Frier B.M. The relationship between type 2 diabetes and dementia // *British Medical Bulletin*. – 2008. – № 88. – P. 131–146.

160. Straznicky N.E., Lambert G.W., Masuo K., et al. Blunted sympathetic neural response to oral glucose in obese subjects with the insulin-resistant metabolic syndrome // *Am. J. Clin. Nutr.* – 2009. – № 89. – P. 27–36.
161. Taylor W.D., MacFall J.R., Payne M.E. et al. Greater MRI lesion volumes in elderly depressed subjects than in control subjects // *Psychiatry Res.* – 2005. – № 139(1). – P. 1–7.
162. Tesfaye S., Chaturvedi N. et al. Vascular risk factor and diabetic neuropathy // *New Engl. J. Med.* – 2005. – № 352. – P. 341–350.
163. Tesfaye S., Boulton A.J.M., Dyck P.J. Diabetic neuropathy: update on definitions, diagnostic criteria, estimation of severity, and treatments // *Diabetes Care.* – 2010. – № 33. – P. 2285–2293.
164. Trayhurn P., Beattie H. Physiological role of adipose tissue[^] white adipose tissue as an endocrine and secretory organ // *Proceedings of the Nutrition Society.* – 2001. – № 60. – P. 329–339.
165. Tulinenga R.H., Dugravot A., Tabák A.G., et al. Midlife type 2 diabetes and poor glycaemic control as risk factors for cognitive decline in early old age: a post-hoc analysis of the Whitehall II cohort study // *The Lancet Diabetes & Endocrinology.* – 2014. – № 2(3). – P. 228–235.
166. Van Harmelen V., Reynisdottir S., Eriksson P. et al. Leptin secretion from subcutaneous and visceral adipose tissue in women // *Diabetes.* –1998. – № 47. – P. 913–917.
167. Vanhanen M., Koivisto K., Karjalainen L., et al. Risk for non-insulin-dependent diabetes in the normoglycaemic elderly is associated with impaired cognitive function // *Neuroreport.* – 1997. – № 8(6). – P. 1527–1530.
168. Wallenfeldt K., Bokemark L., Wikstrand J. et al. Apolipoprotein B/apolipoprotein A-I in relation to the metabolic syndrome and change in carotid artery intima-media thickness during 3 years in middle-aged men // *Stroke.* – 2004. – № 35. – № 2248-2252.
169. Wassink A.M, van der Graaf Y., Olijhoek J.K., Visseren F.L. Metabolic syndrome and the risk of new vascular events and all-cause mortality in patients with

coronary artery disease, cerebrovascular disease, peripheral arterial disease or abdominal aortic aneurysm // *European Heart Journal*. – 2008. – № 29. – P. 213–223.

170. Weil B.R., Stauffer B.L., Mestek M.L., Desouza C.A. Influence of abdominal obesity on vascular endothelial function in overweight/obese adult men // *Obesity*. – 2011. – № 19. – P. 1742–1746.

171. Whitlock G., Lewington S., Sherliker P., et al. Body mass index and cause-specific mortality in 900,000 adults: collaborative analyses of 57 prospective studies // *Lancet*. – 2009. – № 373. – P. 1083–1096.

172. Wild S.H., Byrne C.D., Tzoulaki I., et al. Metabolic syndrome, haemostatic and inflammatory markers, cerebrovascular and peripheral arterial disease: the Edinburgh Artery Study // *Atherosclerosis*. – 2009. – № 203. – P. 604–609.

173. Yau S.Y., Li A., Hoo R.L. et al. Physical exercise-induced hippocampal neurogenesis and antidepressant effects are mediated by the adipocyte hormone adiponectin // *Proc Natl Acad Sci USA*. – 2014. – № 111(44). – P. 15810–15815.

174. Yusuf S., Hawken S., Ounpuu S. et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study // *Lancet*. – 2004. – № 364. – P. 937–952.

175. Zeki Al Hazzouri A., Stone K.L., Haan M.N., Yaffe K. Leptin, mild cognitive impairment, and dementia among elderly women // *J. Gerontol. A. Biol. Sci. Med. Sci.* – 2013. – № 68(2). – P. 175–180.

Работы, опубликованные автором

176. Чацкая А.В., Гнездицкий В.В., Корепина О.С. Сопоставление показателей вегетативных вызванных потенциалов с клиническими, лабораторными и инструментальными данными у пациентов с цереброваскулярными заболеваниями на фоне метаболического синдрома // **Клиническая неврология**. – 2013. – № 2. – С. 17–26.

177. Чацкая А.В., Корепина О.С., Гнездицкий В.В., Танащян М.М. Вегетативная дисфункция у больных с цереброваскулярными заболеваниями на фоне

метаболического синдрома // **Анналы клинической и экспериментальной неврологии.** – 2015. – № 1. – С. 12–19.

178. Чацкая А.В., Корепина О.С., Гнездицкий В.В., Танащян М.М. Когнитивные нарушения у больных с цереброваскулярными заболеваниями на фоне метаболического синдрома по данным Р300. Материалы III Российского международного конгресса «Цереброваскулярная патология и инсульт» (6-10 октября 2014 г., Казань) // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2014. – № 8(114). – С. 160–161.

179. Чацкая А.В., Гнездицкий В.В., Корепина О.С., Танащян М.М. Особенности вегетативного профиля и паттернов ЭЭГ у пациентов с цереброваскулярными заболеваниями на фоне метаболического синдрома // Журнал неврологии им. Б.М. Маньковського (Украина). – 2013. – № 1. С. 69–77.

180. Чацкая А.В., Корепина О.С., Гнездицкий В.В. Анализ показателей вегетативных вызванных потенциалов и паттернов ЭЭГ у больных с цереброваскулярной патологией на фоне метаболического синдрома // В трудах конференции «Нейрофизиологические исследования в клинике», посвященной памяти профессора Г.А. Щекутьева (11-12 апреля 2013 г., Москва). – С. 15–16.

181. Гнездицкий В.В., Корепина О.С., Чацкая А.В., Тимербаева С.Л. Когнитивные ВП и доказательная фармакотерапия когнитивных расстройств (начальных проявлений и деменции) // Материалы XV международной конференции «Основные направления фармакотерапии. Возрастные аспекты неврологии» (24-26 апреля 2013 г., Судак, Киев). – С. 197–201.

182. Гнездицкий В.В., Чацкая А.В., Корепина О.С. ЭЭГ и вегетативные вызванные потенциалы с функциональными пробами при метаболическом синдроме. Материалы V Всероссийской конференции «Функциональная диагностика» (29-31 мая 2013 г., Москва). – С. 93–95.

183. Чацкая А.В., Гнездицкий В.В., Танащян М.М., Корепина О.С. Особенности вегетативной нервной системы по данным кожных симпатических вызванных потенциалов у больных с цереброваскулярной патологией на фоне

метаболического синдрома // Вестник Медицинского стоматологического института. – 2013. – № 3. – С. 22–31.

184. Гнездицкий В.В., Карлов В.А., Чацкая А.В., Деряга И.Н. Пароксизмальность в ЭЭГ и качество регулирования в вегетативной нервной системе: электродермальный ответ – что происходит в мозге? // В трудах международной конференции и дискуссионного научного клуба XXI международной конференции (5-15 июня 2013 г., Ялта – Гурзуф). – С. 210–211.

185. Гнездицкий В.В., Корепина О.С., Чацкая А.В., Карлов А.В. Роль ЭЭГ и вегетативных ВП в дифференциальной диагностике эпилептических и вегетативных приступов. Материалы XV Восточно-европейской конференции, посвященной памяти Л.Р. Зенкова «Эпилепсия, клиническая нейрофизиология и неврология» (2-7 октября 2013 г., Ялта – Гурзуф). – С. 6–7.

186. Чацкая А.В., Гнездицкий В.В., Танащян М.М., Корепина О.С. Особенности когнитивных вызванных потенциалов у больных с цереброваскулярной патологией на фоне метаболического синдрома // Материалы всероссийской научно-практической конференции «Дегенеративные и сосудистые заболевания нервной системы» посвященной 90-летию члена-корреспондента АМН СССР профессора Г.А. Акимова (21-22 ноября 2013 г., Санкт-Петербург) // Вестник Российской военно-медицинской академии. – №№ 2, 4 (44). – 2013. – С. 104.

187. A.V. Chatskaya, V.V. Gnezditskiy, M.M. Tanashyan, O.S. Korepina. Event-related potentials (P300) in patients with cerebrovascular diseases combined with the metabolic syndrome. 30th International Congress of Clinical Neurophysiology (19-23 march 2014, Berlin, Germany). – P. 171–172.

188. A.V. Chatskaya, V.V. Gnezditskiy, M.M. Tanashyan, O.S. Korepina. Cerebrovascular disease, metabolic syndrome and cognitive function. 23^d European Stroke Conference (6-9 may 2014, Nice). – P. 366.

189. Чацкая А.В., Корепина О.С., Танащян М.М., Гнездицкий В.В. Диагностика вегетативной невропатии у больных с метаболическим синдромом. Материалы фундаментальной Всероссийской научной конференции с международным

участием «Проблемы нейронаук: функциональная асимметрия, нейропластичность и нейродегенерация» (18-19 декабря 2014 г., Москва). – С. 892–899.

190. Гнездицкий В.В., Корепина О.С., Чацкая А.В. Роль вызванных потенциалов в изучении нейропластичности мозга человека // В материалах фундаментальной Всероссийской научной конференции с международным участием «Проблемы нейронаук: функциональная асимметрия, нейропластичность и нейродегенерация» (18-19 декабря 2014 г., Москва). – С. 511–519.

191. Чацкая А.В., Корепина О.С., Гнездицкий В.В., Танащян М.М., Антонова К.В., Шабалина А.А., Коновалов Р.Н. Когнитивные нарушения у больных с хронической цереброваскулярной патологией на фоне метаболического синдрома // Материалы Всероссийской научно-практической конференции, посвященной 155-летию кафедры нервных и душевных болезней Военной медицинской академии им. С.М. Кирова «Актуальные проблемы современной неврологии и психиатрии (20-21 ноября 2015 г., Санкт-Петербург). – С. 191–192.