

*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

**Автореферат**

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Москва – 2016

**Работа выполнена** в Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Научный центр неврологии»

**Научный руководитель:**

доктор медицинских наук, профессор

**Танашян Маринэ Мовсесовна**

**Научный консультант:**

доктор биологических наук, профессор

**Гнездицкий Виктор Васильевич**

**Официальные оппоненты:**

**Авакян Гагик Норайрович**, доктор медицинских наук, профессор кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики лечебного факультета Государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

**Савин Алексей Алексеевич**, доктор медицинских наук, профессор кафедры нервных болезней лечебного факультета Государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

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

**Защита состоится** «17» июня 2016 года в \_\_\_\_ часов на заседании диссертационного совета Д 001.006.01 при ФГБНУ НЦН по адресу: 125367, Москва, Волоколамское шоссе, 80.

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке ФГБНУ НЦН по адресу: 125367, Москва, Волоколамское шоссе, 80 и на сайте [www.neurology.ru](http://www.neurology.ru)

Автореферат разослан «\_\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2016 года.

Ученый секретарь

диссертационного совета Д 001.006.01,  
кандидат медицинских наук

Е.В. Гнедовская

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### Актуальность темы 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 гиперсимпатикотонии с нарушением регуляции внутренних органов и систем (Grassi G., 2006; Демидова Т.Ю., 2009; Lambert E. et al, 2012). Сахарный диабет 2 типа в рамках метаболического синдрома сопровождается прогрессирующими дегенеративными изменениями вегетативной нервной системы и развитием тяжелого, прогностически опасного осложнения – автономной невропатии (Скоромец А.А., 2004; Tesfaye S., 2010). Несмотря на это, оценка вегетативных функций 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 его проявлениями, а развитие сосудистых осложнений потенцирует когнитивное снижение (Raffaitin C., 2011; Левин О.С., 2012; Шишкова В.Н. и соавт., 2012). Когнитивные расстройства при цереброваскулярных заболеваниях чаще носят характер умеренных или легких, на ранней стадии не всегда верифицируются скрининговыми шкалами и могут агgravироваться аффективными нарушениями, которые коморбидны с сосудистой патологией (Гусев Е.И., 2013; Захаров В.В., 2014).

В связи с вышесказанным чрезвычайно важны объективизация вегетативных и когнитивных нарушений и своевременное назначение лечения.

Общеизвестны изменения функциональной активности головного мозга по данным ЭЭГ при сосудистых заболеваниях. По мере прогрессирования сосудистого поражения при спектральном анализе выявляется снижение мощности и уплощение  $\alpha$ -ритма, нарастание полиритмии с повышением мощности медленно-волновой активности (Жирмунская Е.А., 1960; Зенков Л.Р. и соавт., 2004; Moretti D.V., 2012). Однако изменения

электрической активности головного мозга, а также вызванных потенциалов, прежде всего вегетативных (кожно-симпатических) и когнитивных (P300), у больных с цереброваскулярной патологией на фоне метаболического синдрома изучены недостаточно.

В связи с этим **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 клинико-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.).

**Внедрение результатов работы.** Полученные результаты внедрены в практику неврологических отделений и лаборатории клинической нейрофизиологии ФГБНУ НЦН.

**Публикации.** По теме диссертации опубликовано 16 печатных работ, из них 2 публикации в изданиях, рекомендуемых ВАК Минобрнауки РФ.

**Личный вклад автора.** Автору принадлежит определяющая роль в постановке целей и задач исследования, обосновании выводов и практических рекомендаций. Лично выполнено клиническое обследование пациентов: проведен сбор анамнеза, подробный неврологический осмотр пациентов, оценка по клиническим шкалам. Самостоятельно проводилось исследование с использованием нейрофизиологических методов: компьютерная ЭЭГ, вегетативные (кожно-симпатические) и когнитивные (P300) вызванные потенциалы. Самостоятельно проведен статистический анализ данных,

обобщены и проанализированы полученные результаты, сформулированы выводы и практические рекомендации, подготовлены публикации.

**Структура и объем и диссертации.** Диссертация изложена на 141 страницах машинописного текста. Состоит из введения, 4 глав, выводов, практических рекомендаций, списка литературы, включающего 60 отечественных и 115 зарубежных источников, и 5 клинических примеров. Работа иллюстрирована 45 рисунками и 23 таблицами.

## **МАТЕРИАЛЫ, МЕТОДОЛОГИЯ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**

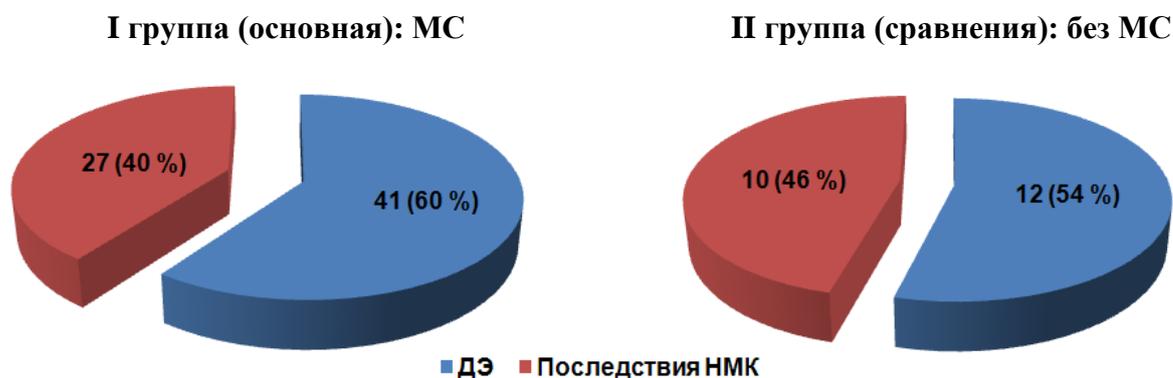
В исследование были включены 90 пациентов с цереброваскулярными заболеваниями (ЦВЗ): хронической ишемией мозга – дисциркуляторной энцефалопатией (ДЭ) и остаточными явлениями после перенесенного нарушения мозгового кровообращения (НМК). Средний возраст пациентов составил  $67 \pm 9$  лет, из них 23 (25 %) мужчин (средний возраст  $67 \pm 11$  лет) и 67 (74 %) женщин (средний возраст  $67 \pm 8$  лет).

**Критериями исключения** из исследования явилось наличие у пациентов энцефалопатии и/или полиневропатии иного генеза – алкогольного, эндокринного (не связанного с сахарным диабетом (СД) 2 типа), последствий глобальной аноксии, нейродегенеративных заболеваний, паранеопластического синдрома и др., наличие НМК давностью менее одного года, наличие афазии, деменции, системных, соматических заболеваний в стадии обострения или в состоянии тяжелой декомпенсации, а также длительный прием психотропных препаратов (нейролептиков, антидепрессантов, транквилизаторов, противосудорожных препаратов).

Все обследованные пациенты были разделены на две группы в зависимости от наличия МС. В **I группу (основную)** вошли пациенты, имеющие МС ( $n = 68$ ), 18 мужчин и 50 женщин (средний возраст  $67 \pm 9$  лет). **II группа (сравнения)** была представлена пациентами, не имеющими МС – 22 человека, индекс массы тела которых не превышал  $30 \text{ кг/м}^2$ , средний возраст составил  $69 \pm 9$  лет, 5 (23 %) мужчин и 17 (67 %) женщин. В обе группы вошли пациенты как с последствиями НМК, так и с ДЭ (рисунок 1).

**Определение МС** проводилось согласно критериям Всероссийского научного общества кардиологов (второй пересмотр, 2009 г.), в связи с чем проводилось измерение окружности талии, определение индекса массы тела по формуле:  $\text{вес (кг)} / \text{рост (м)}^2$ . **Диагноз СД 2 типа** устанавливался согласно критериям ВОЗ (1999-2006 гг.) и Российским алгоритмам специализированной медицинской помощи больным с СД 2 типа (2013 г.). Наличие **предиабета (нарушение гликемии натощак, нарушение**

толерантности к глюкозе) устанавливалось на основании рекомендаций Всероссийского научного общества кардиологов (2009 г.)



**Рисунок 1.** Распределение больных в зависимости от наличия МС и типа ЦВЗ.

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

#### **Характеристика методов исследования**

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

Оценка состояния вегетативной нервной системы (ВНС) включала определение преобладающего вегетативного тонуса с помощью исследования кожного дермографизма, определения вегетативного индекса – индекса Кердо по формуле  $100 \times (1 - \text{диастолическое АД} / \text{пульс})$ . С целью выявления признаков вегетативной дисфункции использовался опросник Вейна (опросник признаков вегетативных изменений) (Вейн А.М., 1981).

Нейропсихологическое обследование осуществлялось с использованием Госпитальной шкалы тревоги и депрессии (*Hospital Anxiety and Depression Scale – HADS*, Zigmond A.S, 1983 г.) и Монреальской шкалы оценки когнитивных функций (*Montreal cognitive assessment – MoCA*, ZiadNasreddine, 1996).

С учетом цели работы, основными методами исследования были нейрофизиологические: компьютерная ЭЭГ, вегетативные (кожно-симпатические – КСВП) и когнитивные (P300) вызванные потенциалы (ВП).

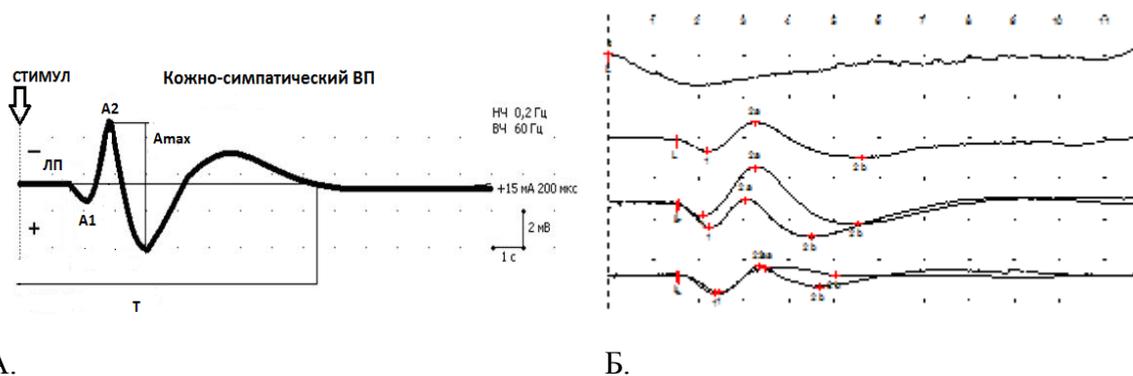
Оценка функциональной активности головного мозга осуществлялась с использованием *компьютерной ЭЭГ*. Исследование выполнялось на 20-канальном цифровом электроэнцефалографе нейрокартографе, фирма «МБН» (Россия, г. Москва).

Электроды 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. Запись проводилась в состоянии пассивного бодрствования до 20 минут, в фоне и при функциональных пробах: открывание и закрывание глаз, ритмическая фотостимуляция на основные физиологические частоты (6, 10, 16, 20, 24 Гц), гипервентиляция (ГВ) в течение трех минут.

Анализ ЭЭГ включал оценку диффузных и очаговых изменений, определение межполушарной асимметрии, наличие неспецифической (неэпилептиформной) пароксизмальной активности и эпилептиформных паттернов (острая волна, спайк, комплексы острая-медленная и спайк-медленная волна). Спектральный анализ мощностей основных диапазонов частот проводился в программе «Нейрокартограф». Локализация источника патологической или эпилептиформной активности осуществлялась в программе BrainLoc (Россия, г. Москва).

Регистрация ВП проводилась на электрофизиологическом комплексе «Нейро-МВП» фирмы «Нейрософт» (Россия, г. Иваново). Исследования функционального состояния ВНС проводилось с использованием метода *вегетативных ВП – КСВП*, представляющего собой кожно-гальваническую реакцию на стимул (Одинак М.М., 1999 г.). Запись проводилась с ладони и стопы (чаще левой) при стимуляции импульсным током длительностью 100 мкс и силой от 1 мА в фоне, и с использованием нагрузочных проб: ГВ в течение 2 минут и холодовая проба (ХП) с помещением свободной кисти в воду  $t + 4\text{ }^{\circ}\text{C}$  на 1-1,5 минуты. Таким образом, исследовался вегетативный профиль больного: вегетативный тонус, реактивность на физический раздражитель (холод) и вегетативное обеспечение при физиологической нагрузке.

Оценивались основные параметры КСВП: пороговое значение силы тока (мА) и латентный период (с) возникновения вегетативной реакции; амплитуда парасимпатической составляющей ответа – пик А1 (мВ); амплитуда симпатической составляющей – пик А2 (мВ); максимальная амплитуда, интенсивность вегетативной реакции – Аmax (мВ); время возвращения в исходное состояние (Т, с); лабильность фона (наличие дополнительных колебаний на кривой); уровень привыкания – габитуации (снижение амплитуды ответа при повторных стимулах) (рисунок 2 А, Б). Исследовалась вегетативная реакция на нагрузочные пробы.



А. Рисунки КСВП с иллюстрацией основных параметров (по Гнездицкому В.В., 2011г.). Б. Регистрации КСВП, норма.

Оценка когнитивных функций проводилась с использованием *эндогенных ВП – P300* в условиях опознания значимого (редкого) стимула в виде тонового щелчка с частотой 2000 Гц среди незначимых (частых) стимулов частотой 1000 Гц. Стимулы подавались бинаурально в псевдослучайной последовательности в соотношении 8:2. Выделение ответа проводилось при счете значимых стимулов, а затем в пробе с нажатием кнопки на значимый стимул, с определением процента правильных нажатий и среднего времени простой двигательной реакции. Основным параметром – когнитивный компонент ответа пик P3 (P300) оценивался с определением его латентности (мс) и амплитуды (N2 / P3, мкВ).

*Оценка метаболических нарушений* проводилась с помощью биохимического анализа крови: глюкозы натощак, липопротеидов низкой и высокой плотности (ЛПНП, ЛПВП), коэффициента атерогенности (КА), мочевой кислоты, С-реактивного белка (СРБ). Измерение показателей осуществлялось 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.

Компенсация углеводного обмена оценивалась по уровню гликированного гемоглобина (HbA<sub>1c</sub>) и глюкозы крови, согласно критериям компенсации Национальных алгоритмов по оказанию помощи больным СД (под редакцией Дедова И.И., Шестаковой М.В., 2009), также учитывалось значение уровня фруктозамина сыворотки крови. Определение нарушения толерантности к углеводам проводилось с помощью перорального теста толерантности к глюкозе.

Проводилось количественное измерение гормона жировой ткани лептина методом иммуноферментного анализа с использованием наборов реагентов DBC (Diagnostic Biochem Canada Inc.) на микропланшетном анализаторе Victor, Perkin-Elmer (США). Вычислялся гомеостатический индекс инсулинорезистентности (Homeostatic Model

Assessment of Insulin Resistance – HOMA-IR) в программе HOMA2 calculator (версия 2.23), 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.

Измерение уровня артериального давления (АД) проводилось во время осмотра пациента, а также с использованием методики суточного мониторинга АД (СМАД). Учитывались среднесуточные, максимальные и минимальные показатели АД, пульса. В оценке клинической картины заболевания учитывались данные дуплексного сканирования магистральных артерий головы, трансторакальной ЭХО-кардиографии.

Оценка состояния вещества головного мозга проводилась по данным нейровизуализации – *магнитно-резонансной томографии (МРТ)* в стандартных режимах T2, T1, T2d-f, T2 FLAIR, T1-MPR на МР-томографе с напряженностью магнитного поля 1,5 Тл (Magnetom Avanto, Siemens, Erlangen, Германия). Анализ состояния белого вещества головного мозга проводился в режиме T2 FLAIR с использованием модифицированной шкалы оценки изменений белого вещества (Fazekas F. et al., 1993). Оценивались наличие, степень выраженности и локализация лейкоареоза, лакунарных инфарктов, постинфарктных изменений, наличие и степень расширения ликворных пространств головного мозга.

*Статистическая обработка материала* осуществлялась 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 использовался анализ таблиц 2 x 2 с вычислением критерия  $\chi^2$ . При нормальном распределении количественного признака результаты описаны в виде среднего значения и стандартного отклонения ( $M \pm m$ ). При распределении признака отличном от нормального данные представлены как медиана, верхний и нижний квартиль – Me [LQ; HQ]. Сравнение двух независимых групп по количественному признаку проводилось с использованием критерия Стьюдента, Манна-Уитни, Краскела-Уоллеса. При нормальном распределении признака для сравнения трех и более групп применяли однофакторный дисперсионный анализ. Корреляционный анализ двух признаков проводился с использованием метода Спирмана. 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). Все участники перед выполнением исследования прошли процедуру подписания информированного согласия.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

### Клиническая характеристика обследованных больных

Все включенные в исследование пациенты имели цереброваскулярную патологию на фоне артериальной гипертензии и атеросклероза. Средняя длительность артериальной гипертензии в группе МС составила  $19 \pm 14$  лет, в группе без МС –  $14 \pm 8$  лет.

При оценке соматического статуса было выявлено, что среди пациентов с тяжелыми соматическими заболеваниями и осложнениями, такими как артериальная гипертензия (АГ) III ст., инфаркт миокарда и сердечная недостаточность преобладали пациенты с МС (рисунок 3).

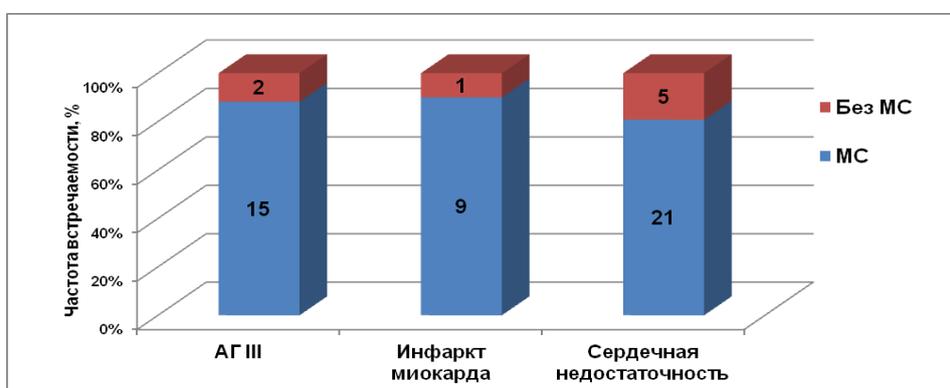


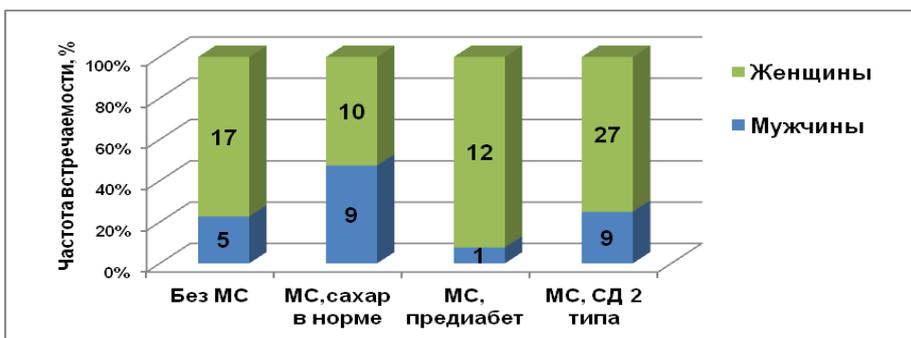
Рисунок 3. Соматический статус в исследуемых группах.

При сравнительном анализе биохимических показателей в группах было получено преобладание средних значений триглицеридов и глюкозы крови в группе МС (таблица 1).

Таблица 1. Биохимические параметры обследованных пациентов

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
КА	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

Детальный анализ нарушения углеводного обмена в группе МС позволил выделить три подгруппы: пациенты с нормальным сахаром крови (содержание глюкозы сыворотки крови  $\leq 6,1$  ммоль/л), предиабетом и СД 2 типа (таблица 2). Все исследуемые группы были сопоставимы по возрасту и полу, при этом преобладали лица женского пола (рисунок 4).



**Рисунок 4.** Гендерное распределение в группах.

Выраженность гиперинсулинемии и инсулинорезистентности была в равной степени высокой во всех группах, при этом в группе СД 2 типа значимо преобладало среднее значение лептина, и его повышение выше нормы отмечалось у 79 % пациентов. Средняя продолжительность СД 2 типа от момента постановки диагноза составила  $9 \pm 7$  лет.

*Таблица 2.* Эндокринный статус обследованных больных в группе 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>Постприандиальная 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 с подгруппой МС, СД 2 типа.

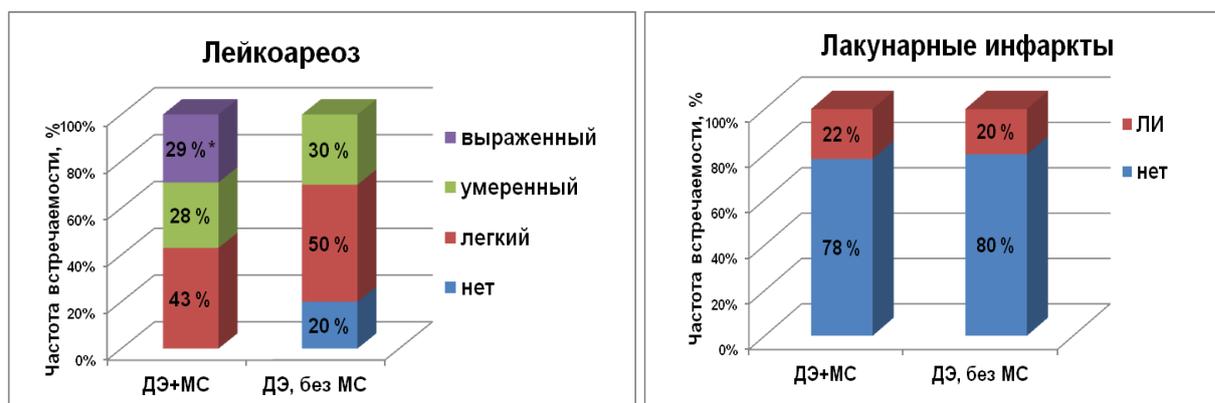
При анализе симптомов поражения центральной нервной системы у пациентов с ДЭ в обеих группах наиболее распространенными были цефалгический, астенический синдром, атаксические нарушения. Так, у пациентов с МС цефалгическим синдром был выявлен у 25/41 (61 %), астенический синдром – у 17/41 (41 %), и динамическая 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.

У больных с последствиями НМК в обеих группах отмечались чувствительные и двигательные нарушения различной степени выраженности. Поражение пирамидной системы проявлялось 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 у больных с МС были выявлены у 14/27 (52 %), среди пациентов без МС – у 4/10 (20 %). При статистическом анализе значимых различий между этими группами не было получено.

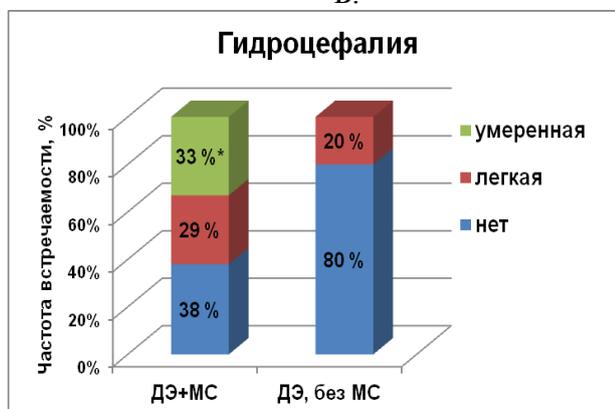
При оценке состояния периферической нервной системы признаки дистальной симметричной полиневропатии были выявлены у 30/36 (83 %) пациентов с СД 2 типа, и у 5/13 (36 %) пациентов с предиабетом. При этом симптомы полиневропатии имели легкий или умеренный характер, без выраженных трофических и двигательных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

По данным МРТ, исходя из критериев включения, у всех обследованных пациентов обнаруживались в той или иной степени выраженности признаки сосудистого поражения головного мозга. При анализе диффузных изменений вещества головного мозга у пациентов с ДЭ в группе МС статистически значимо отмечались более выраженные изменения в виде лейкоареоза и расширения ликворных пространств с признаками атрофии головного мозга (рисунок 5 А, Б, В).



А.

Б.



В.

**Рисунок 5 А, Б, В.** Нейровизуализационные феномены у пациентов с ДЭ в группах: лейкоареоз, лакунарные инфаркты (ЛИ) и гидроцефалия.

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

Наиболее частой локализацией постинсультных изменений по данным МРТ в обеих группах была территория каротидной системы. При этом в группе МС наблюдались пациенты с постинсультными изменениями более чем одном бассейне мозгового кровообращения (таблица 3). 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.

Таблица 3. 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>&gt;1 бассейна мозгового кровообращения</i>	4 (15)	- (0)	4

### Нейрофизиологическое обследование больных. ЭЭГ

При анализе ЭЭГ у пациентов с последствиями перенесенного НМК в обеих группах преобладали признаки локальных изменений в виде очаговой медленной активности, фокальной пароксизмальной активности (острые и заостренные волны), межполушарной асимметрии  $\alpha$ -ритма по амплитуде и/или частоте, что сочеталось с данными нейровизуализации (таблица 4).

При этом у пациентов с диагнозом ДЭ в группе МС, несмотря на отсутствие явных очаговых структурных изменений на МРТ, по данным ЭЭГ отмечались признаки межполушарной асимметрии  $\alpha$ -ритма у 6/41 (16 %). Фокальная эпилептиформная активность в виде острых волн, спайков и комплексов спайк-медленная волна наблюдалась реже у пациентов с ДЭ, и только в подгруппе СД 2 типа (таблица 4).

Таблица 4. Сводная таблица изменений параметров ЭЭГ в группе МС

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 <math>\alpha</math>-ритм (<math>\leq 8</math> Гц)</i>	<b>8 (22)</b>	- (0)	3 (11)	1 (10)
<i>Низкоамплитудный <math>\alpha</math>-ритм (<math>\leq 30</math> мкВ)</i>	<b>11 (30)</b>	2 (20)	3 (11)	1 (11)
<i>Межполушарная асимметрия <math>\alpha</math>-ритма</i>	<b>6 (16)*</b>	- (0)#	<b>10 (37)*</b>	<b>4 (44)#</b>
<i>Очаговая медленная активность</i>	- (0)	- (0)	1 (4)	1 (11)
<i>Локальная эпилептиформная активность</i>	<b>2 (5)</b>	- (0%)	1 (4)	1 (11)

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.

Выраженные изменения ЭЭГ в виде замедлении  $\alpha$ -ритма с признаками энцефалопатии, наличия диффузной и/или очаговой медленной активности, высокого индекса пароксизмальной активности, эпилептиформных паттернов в исследуемых группах отмечались не часто. Так, в группе без МС выраженные изменения функциональной активности были выявлены только у 5 % пациентов, перенесших НМК. Напротив, в группе МС выраженные изменения ЭЭГ отмечались у 11/68 (17 %) пациентов, среди которых преобладали пациенты с ДЭ – 8/11 (74 %).

#### Анализ состояния вегетативной нервной системы.

##### Кожно-симпатические вызванные потенциалы

По данным опросника Вейна в группе МС средний суммарный балл выше нормы у большинства пациентов (94 %), и в среднем в группе составил  $35 \pm 16$ , что было сопоставимо с группой без МС. Так, у пациентов без МС признаки вегетативной дисфункции наблюдались у 75 % обследованных больных, в среднем балл составил  $38 \pm 17$ . Признаки усиления симпатикотонии в виде повышения АД и учащения пульса по данным СМАД отчетливо наблюдались в группе больных с СД 2 типа (таблица 5).

Таблица 5. 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	$161 \pm 17$	$163 \pm 28$	<b><math>175 \pm 27^{\#}</math></b>	$157 \pm 15^{\#}$
Максимальное ДАД	$104 \pm 11$	$105 \pm 17$	$108 \pm 20$	$101 \pm 18$
Среднее АД	<b><math>92 \pm 7^*</math></b>	$90 \pm 9$	<b><math>94 \pm 13^{\#}</math></b>	$86 \pm 8^{*,\#}$
Частота пульса	$64 \pm 9$	$66 \pm 9$	<b><math>67 \pm 6^{\#}</math></b>	$60 \pm 10^{\#}$

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 преобладали психо-эмоциональные нарушения в виде дисфории, раздражительности, демонстративности поведения, снижения уровня внимания и более быстрого истощения при выполнении задачи.

При объективизации тревожно-депрессивных расстройств с помощью шкалы HADS 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 6).

При анализе функционального состояния ВНС по данным КСВП в группе нормы чаще регистрировалась кривая трехфазной формы, что является признаком смешанного тонуса и говорит о нормальном регулировании на уровне центральных структур в ВНС. В группе без МС было получено наряду со смешанным тонусом (45 %) также преобладание

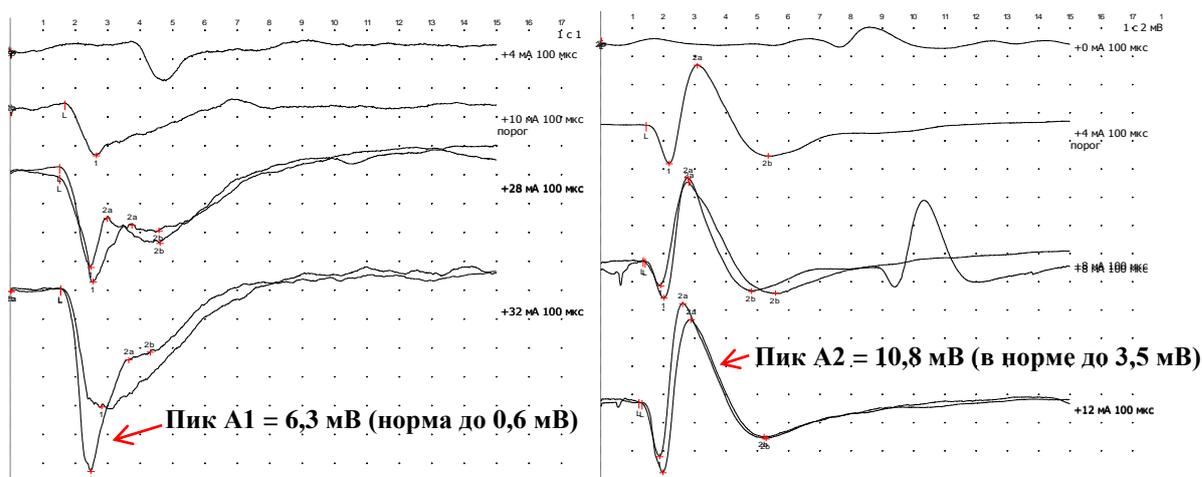
парасимпатического тонуса (у 41 % больных), что возможно обусловлено снижением интенсивности симпатической составляющей с возрастом.

Таблица 6. Психо-эмоциональные нарушения (по шкале HADS)

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

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

В группе МС была выявлена высокая вариабельность формы и амплитуд ответа, иногда с грубым усилением вегетативного тонуса, повышением длительности ответа, наличие дополнительных колебаний на кривой и замедления привыкание к стимулу – дефицит габитуации (признак повышенного уровня тревоги) (рисунок 6 А, Б).

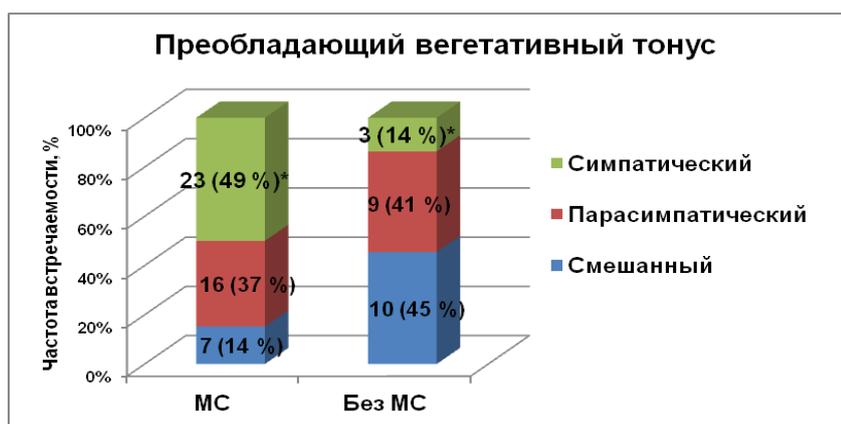


А. Парасимпатикотония.

Б. Преобладание симпатического тонуса.

**Рисунок 6 А, Б.** Примеры отчетливого усиления вегетативного тонуса в группе МС, больные с СД 2 типа. Цена деления А - 1 с/1 мВ, Б - 1 с/2 мВ.

В целом преобладание симпатического вегетативного тонуса у пациентов с МС наблюдалось в 49 % случаев (рисунок 7). Это согласуется с данными литературы о повышении симпатической активности при МС в результате абдоминального ожирения, гиперинсулинемии, повышении уровня лептина (Демидова Т.Ю., 2009; Lambert E. et al, 2010; Gorska-Ciebiada M. et al, 2015 и др).



**Рисунок 7.** Характер вегетативного тонуса в группах.

Примечание: \* –  $p < 0,005$  при сравнении группы МС с группой без МС.

При суммации результатов исследования КСВП в группе МС получено значимое усиление как парасимпатического, так и симпатического вегетативного тонуса (в сравнении с группой нормы), повышение интенсивности вегетативной реакции и удлинение времени ответа, замедление габитуации (таблица 7). Больные с МС с признаками полиневропатии по данным КСВП были выделены в отдельную группу и проанализированы ниже.

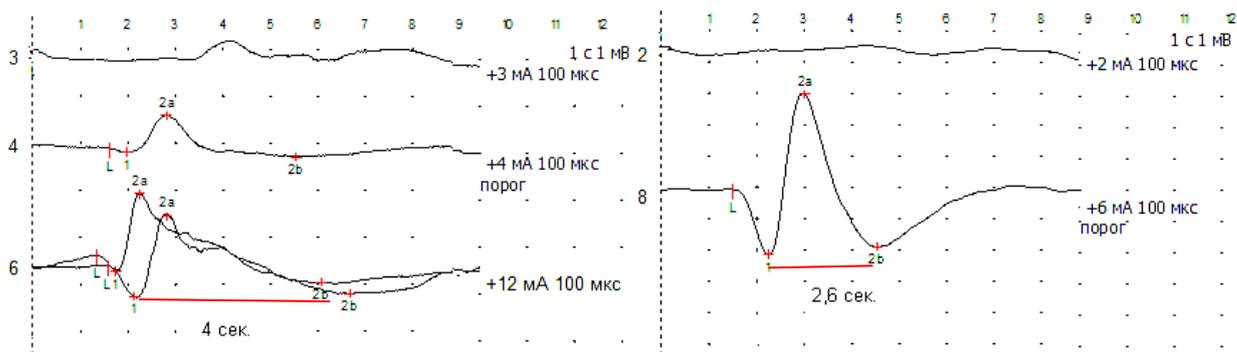
**Таблица 7.** Сводная таблица параметров КСВП в исследуемых группах

Показатель	МС, n = 47 <sup>1</sup>	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, сек	1,6 [1,5;1,7]	1,7 [1,6;1,8]*	1,5 [1,4;1,7]*
Амплитуда A1, мВ	1,1 [0,5;1,8]*	1,1 [0,6;1,3]	0,7 [0,5;1,0]*
Амплитуда A2, мВ	2,3 [1,3;3,9]*	1,1 [0,8;3,5]	1,5 [1,0;1,9]*
A макс, мВ	3,0 [1,4;4,5] <sup>#</sup>	1,5 [1;1,3] <sup>#</sup>	1,7 [1,4;3,1]
Время ответа (T), с	9,2 [8;11]*, <sup>#</sup>	8,5 [8,0;9,0] <sup>#</sup>	8,3 [7,5;9,0]*
Дефицит габитуации, количество человек (%)	40 (87%)*, <sup>#</sup>	12 (57%) <sup>#</sup>	5 (30%)*

Примечание: <sup>1</sup> – количество без учета больных с полиневропатией. \* –  $p < 0,05$  при сравнении с группой нормы; <sup>#</sup> –  $p < 0,05$  при сравнении групп МС и без МС.

Наряду с изменением амплитуды симпатического пика A2 наблюдалось удлинение его по времени при нормативном значении латентного периода – «расширение» симпатической фазы (рисунок 8). Среднее значение длительности симпатической фазы в группе МС составило 2,4 [1,9;3,0] и было значимо больше, чем в группе без МС – 1,9 [1,7;2,7] с ( $p = 0,04$ ). При проведении корреляции длительности пика A2 с его амплитудой была получена положительная связь этих параметров как в группе МС ( $r = 0,45$ ), так и без МС ( $r = 0,70$ ). Можно предположить, что увеличение длительности пика A2, как и

повышение его амплитуды, являются проявлениями повышенного возбуждения и дисрегуляции на уровне надсегментарных структур ВНС.

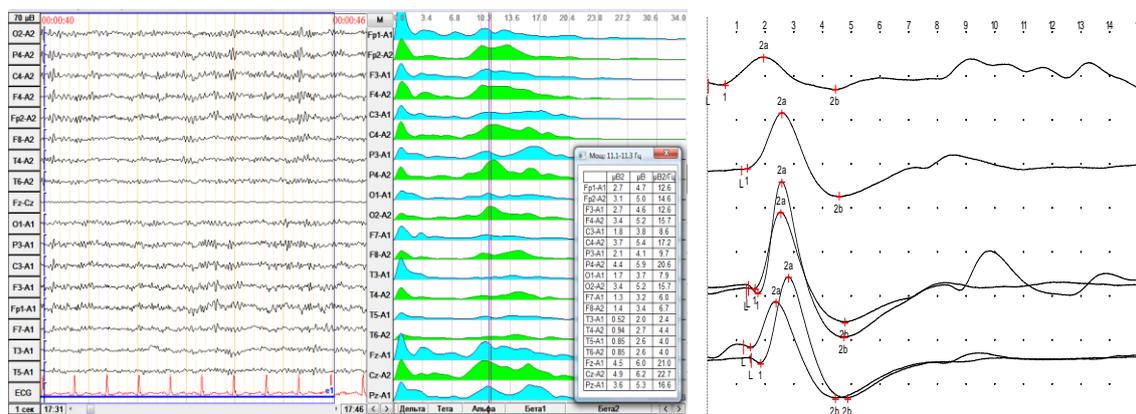


А. МС, предиабет.

Б. Без МС.

**Рисунок 8.** Пример удлинения по времени симпатического пика на КСВП, больная с МС (А) и для сравнения КСВП в группе без МС (Б).

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 (Вербицкий Е.В., 2003). Так, в группе МС было получено, что у 61 % пациентов с ДЭ с наличием низкоамплитудного  $\alpha$ -ритма отмечались признаки симпатикотонии или преобладания симпатического тонуса по данным КСВП, замедление габитуации с признаками тревожности – у 76 % (рисунок 9).

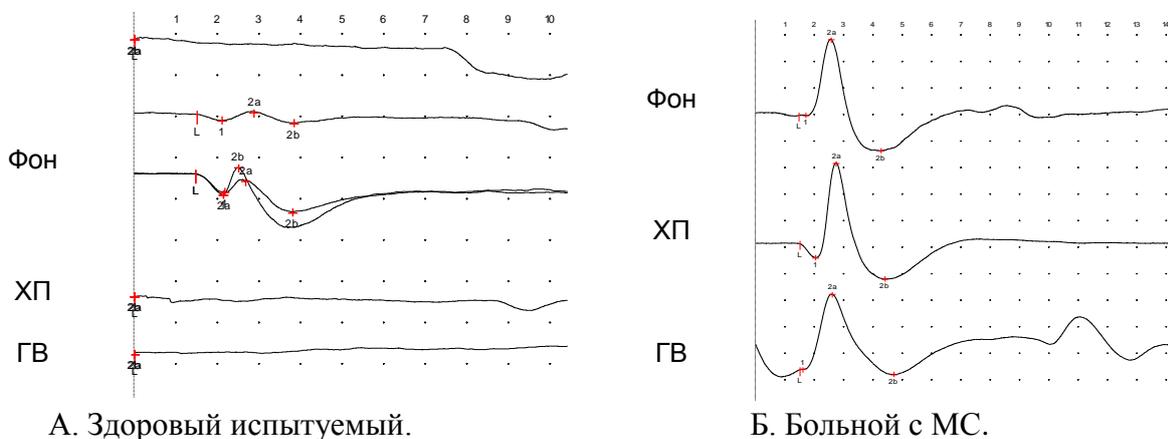


А. ЭЭГ с анализом спектра мощностей.

Б. КСВП в фоне.

**Рисунок 9.** Сопоставление результатов исследования ЭЭГ (А) и вегетативных ВП (Б) у больной 50 лет, с МС, предиабетом: низкоамплитудный фон ЭЭГ, дизритмия; при КСВП – монофазная кривая с преобладанием симпатической фазы – признаки симпатикотонии.

Исследование вегетативной реактивности (холодовая нагрузка) и вегетативного обеспечения (проба с ГВ) показало, что в группе нормы чаще всего отмечалось временное отчетливое снижение амплитуд ответа, в первую очередь симпатического пика, вплоть до изолинии (рисунок 10, таблица 8).



**Рисунок 10.** Вегетативная реакция на нагрузочные пробы: холодовая проба (ХП) и гипервентиляция (ГВ) в норме (А) и патологии.

**Таблица 8.** Влияние нагрузочных проб на параметры КСВП в группах

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

<sup>1</sup> – без признаков вегетативной невропатии. ГВ – гипервентиляция, ХП – холодовая проба.

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

В процентном отношении снижение амплитуд пиков КСВП от исходной величины в группе нормы в среднем отмечалось на 80-90 % (таблица 9). Сходную, хотя и не такую отчетливую реакцию на нагрузочные пробы мы получили в группе без МС. Тогда как у пациентов с МС на изначально усиленном вегетативном тоне в фоне наблюдалась недостаточная депрессия ответа, либо даже наоборот – усиление его интенсивности.

Изменение реактивности на нагрузочные пробы в группе МС возможно обусловлено изначально высоким вегетативным тонусом, повышенным возбуждением надсегментарных структур, что затрудняет быстрое снижение вегетативной активности. Это предположение согласуется с данными Вейна А.М. (1981 г.). Недостаточное снижение или даже усиление вегетативного ответа может быть признаком дисрегуляции на уровне надсегментарных структур с нарушением баланса тормозных и активирующих механизмов.

Таблица 9. Динамика амплитуд ответа после проб (в процентном отношении)

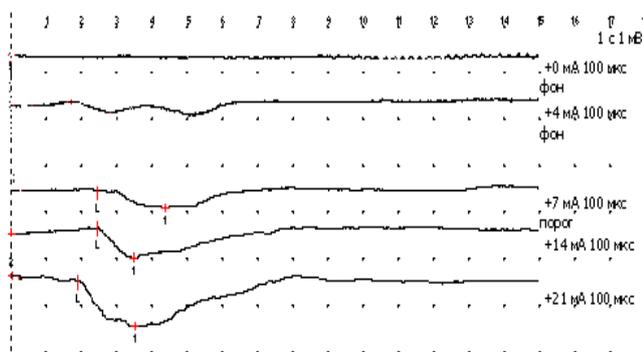
Проба	МС, n = 47 <sup>1</sup>	Без МС, n = 22	Группа нормы, n = 16
<b>Холодовая проба</b>			
<i>Пик А1, %</i>	<b>51</b>	60	60
<i>Пик А2, %</i>	<b>56<sup>*,#</sup></b>	75 <sup>#</sup>	91 <sup>*</sup>
<b>Гипервентиляция</b>			
<i>Пик А1, %</i>	<b>48<sup>*</sup></b>	70	80 <sup>*</sup>
<i>Пик А2, %</i>	<b>52<sup>*,#</sup></b>	81 <sup>#</sup>	82 <sup>*</sup>

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

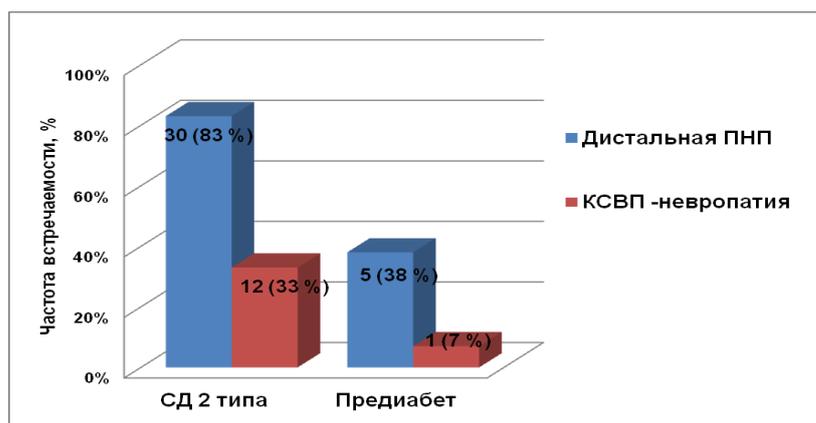
Опираясь на данные Вербицкого Е.В. (2003), можно предположить, что выраженное снижение амплитуд ответа при предъявлении холодной нагрузки является ориентировочной реакцией с активацией ретикулярной формации при воздействии более актуального стимула. Депрессия вегетативного ответа после ГВ, возможно, обусловлена активацией таламуса и лимбической системы при воздействии гипокапнии. Недостаточное снижение амплитуд вегетативного потенциала при холодной нагрузке и ГВ, наряду с замедлением процесса габитуации (привыкания) к стимулу, является результатом дизрегуляции на уровне надсегментарных структур ВНС. Наличие вегетативных и психо-эмоциональных нарушений тесно связано и обладает взаимным индуцирующим эффектом.

Таким образом, по данным КСВП были выявлены признаки изменения вегетативного профиля в целом в группе больных с МС: усиление вегетативного тонуса в фоне с преобладанием симпатикотонии, ухудшение реактивности и вегетативного обеспечения.

Учитывая высокий риск поражения периферической нервной системы у больных с углеводными нарушениями, были проанализированы клинические и нейрофизиологические данные больных с МС на предмет наличия полиневропатии. Явные признаки вегетативной полиневропатии на КСВП в виде удлинения латентного периода ответа и значительного снижения его амплитуд, иногда с полным отсутствием, в большей степени симпатической составляющей были выявлены в группе СД 2 типа у 12/36 (33 %) пациентов, в группе с предиабетом – у 1/13 (7 %) (рисунок 11). У больных отмечалась умеренная сухость кожных покровов без выраженных трофических нарушений. 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 12).



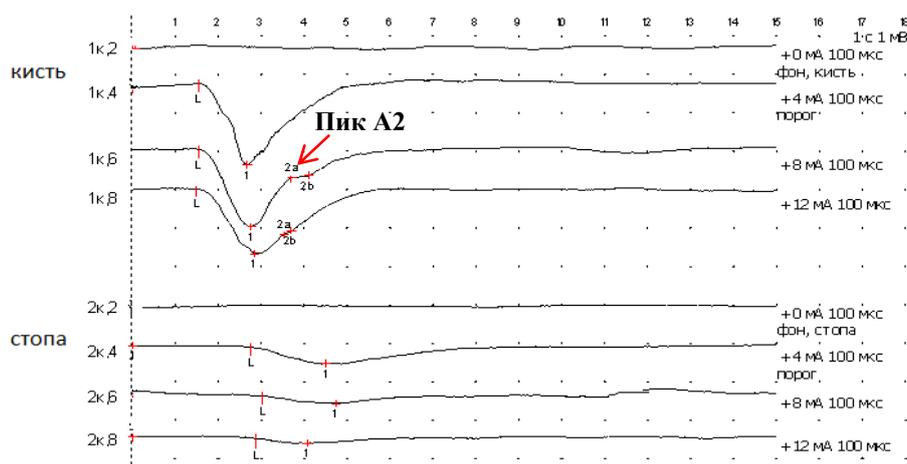
**Рисунок 11.** КСВП, вегетативная невропатия.



**Рисунок 12.** Частота встречаемости дистальной сенсо-моторной полиневропатии и вегетативной невропатии у больных с углеводными нарушениями в группе МС.

Наряду с такими явными 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 4 больных была выявлена ортостатическая гипотензия. У большинства (у 4 больных) эти изменения сочетались с клиническими проявлениями дистальной сенсо-моторной полиневропатии. При регистрации с нижних конечностей изменения параметров КСВП были более отчетливыми, с удлинением латентного периода, полным отсутствием симпатического ответа (рисунок 13).

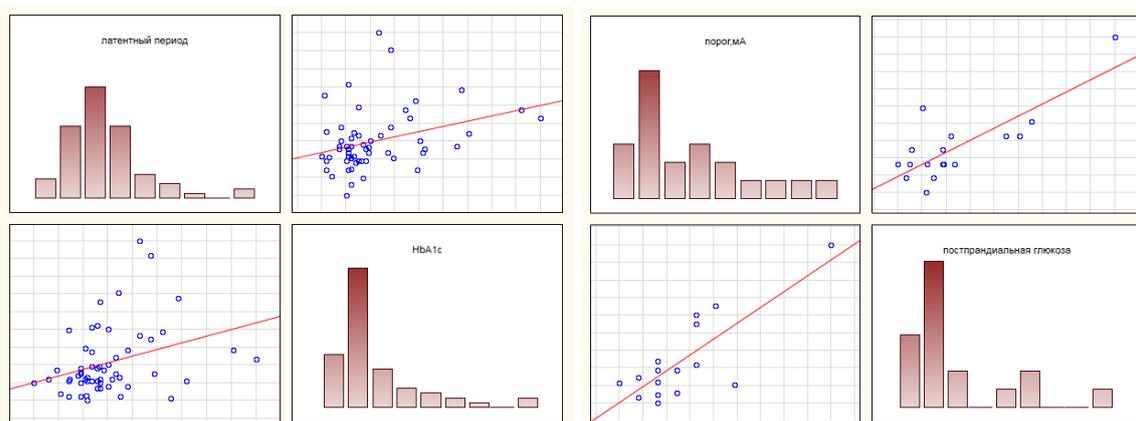
На основании этого, было сделано предположение, что выраженное снижение амплитуды симпатического ответа относительно парасимпатического пика на КСВП (при условии отсутствия приема больным психотропных препаратов) может быть маркером ранних, доклинических проявлений вегетативной невропатии как следствие аксонального поражения, тогда как удлинение латентного периода появится позже.



**Рисунок 13.** КСВП. Больная 61лет с МС, СД 2 типа, дистальная сенсо-моторная полиневропатия, ортостатическая гипотензия.

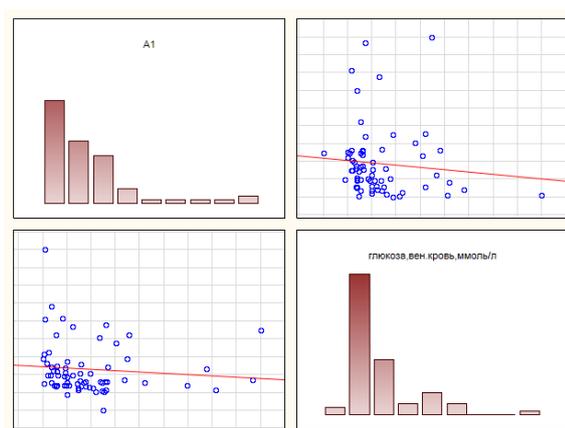
Поражение вегетативных волокон замедляет проведение импульса от центральных структур и снижает амплитуду ответа, не позволяя реально оценить вегетативный профиль больного. Тем не менее, КСВП дает возможность вычленив вегетативную составляющую при наличии риска развития полиневропатии. При выявлении отчетливых изменений вегетативных волокон по данным КСВП (удлинение латентного периода, отсутствие пика A2) целесообразно дообследование больного с целью исключения кардиальной невропатии (Hoeldtke et al. 1992; Claus D., 1999). Также известно, что в редких случаях в клинической картине диабетического поражения периферической нервной системы вегетативная невропатия дебютирует первой (Левин О.С., 2011). Учитывая лабильность амплитудных параметров КСВП при подозрении на поражение вегетативных волокон целесообразно динамическое исследование.

Были выявлены корреляции признаков невропатии по данным КСВП с показателями углеводного обмена. Так, отмечались положительные корреляции латентного периода с  $HbA_{1c}$  ( $r = 0,35$  при  $p < 0,05$ ), порога ответа с постпрандиальной глюкозой ( $r = 0,56$  при  $p < 0,05$ ), и отрицательная корреляция амплитуды пика A1 с глюкозой крови ( $r = -0,24$  при  $p < 0,05$ ) (рисунок 14 А, Б, В).



А. Латентного периода с HbA<sub>1c</sub>.

Б. Порога ответа и постприandiaльной глюкозы.



В. Амплитуды пика А1 с глюкозой венозной крови.

**Рисунок 14 А, Б, В.** Корреляционные связи параметров КСВП с углеводным обменом

Таким образом, нейрофизиологическое исследование дает нам больше информации о функциональном состоянии ВНС в сравнении с клиническим осмотром и позволяет выявить ранние, субклинические вегетативные нарушения как на уровне центральных структур, так и периферического звена.

### 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 MoCA был значимо ниже в сравнении с пациентами без СД 2 типа ( $p = 0,04$ ) и отмечалось преобладание больных с признаками умеренных когнитивных нарушений (общий балл по шкале MoCA 23-19) ( $p = 0,02$ ) (таблица 10). При детализации результатов тестирования по шкале MoCA в целом у обследованных пациентов преобладали нарушения исполнительной функции (черчение ломаной линии),

оптико-пространственные нарушения и ухудшение отсроченного воспроизведения слов (слухоречевая память). При этом нарушения слухоречевой памяти отмечались чаще в группе СД 2 типа в сравнении с другими группами ( $p < 0,05$ ) (таблица 11).

Таблица 10. Сводная таблица по результатам тестирования по шкале МоСА

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

Таблица 11. Нарушения когнитивных функций по тесту МоСА

Тест	МС, нормо- гликемия	МС, предиабет	МС, СД 2 типа	Без МС
	Абс (%)	Абс (%)	Абс (%)	Абс (%)
<i>Исполнительная функция</i>	4 (22)*	7 (50)	<b>19 (54)*</b>	13 (60)
<i>Нарушение слухоречевой памяти</i>	14 (78)*	11 (84)*	<b>36 (100)*, #</b>	16 (80)*, #

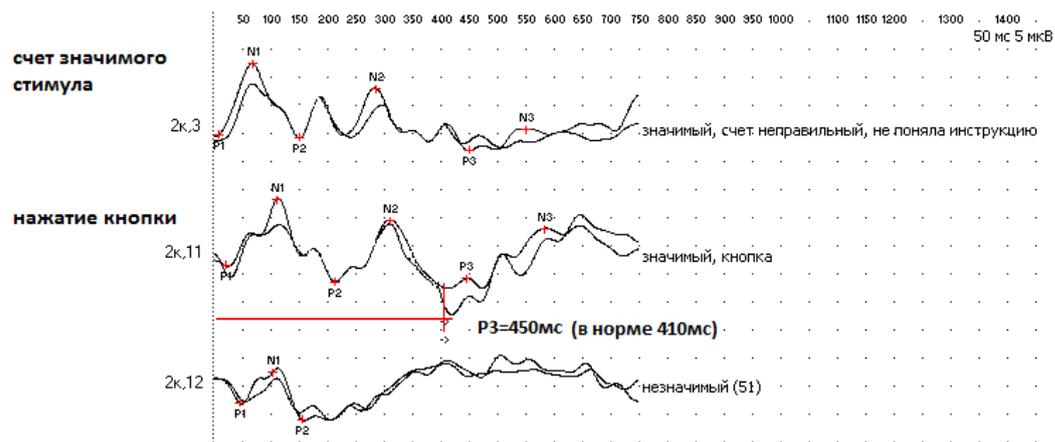
Примечание: \* –  $p < 0,05$  при сравнении с подгруппой СД 2 типа; # –  $p < 0,05$  при сравнении с группой без МС.

Детальный анализ параметров когнитивных ВП (P300) обнаружил более выраженные изменения в группе МС у больных с СД 2 типа в виде затруднений в распознавании редкого стимула, значимого удлинения времени возникновения пика P300 и снижения его амплитуды (таблица 12, рисунок 15).

Таблица 12. Сравнительный анализ параметров когнитивных ВП в группах

Параметры P300	МС, нормо- гликемия	МС, предиабет	МС, СД 2 типа	Без МС
<i>Неправильный счет, количество человек, (%)</i>	4 (22 %)	1 (8 %)	<b>12 (33 %) #</b>	2 (9 %) #
<i>Процент правильных нажатий на кнопку</i>	100[97;100]*	93[75;100]	<b>91[70;100]*, #</b>	100[92;100]#
<i>Латентность P3, счет, мс</i>	380[358;421]*	400[377;450]	<b>426[400;451]*, #</b>	392[352;440]#
<i>Латентность P3, кнопка, мс</i>	375[366;400]*	421[383;450]	<b>422[400;450]*, #</b>	379[357;442]#
<i>Амплитуда P3, 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 P3 кнопка, мкВ</i>	8,3[7;10,5]	9,3[5;11]	<b>7,8[5,9;9,5]#</b>	10,6[7,3;13,2]#

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



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

**Рисунок 15.** Когнитивные ВП (P300). Больная 61 лет, с МС, СД 2 типа.

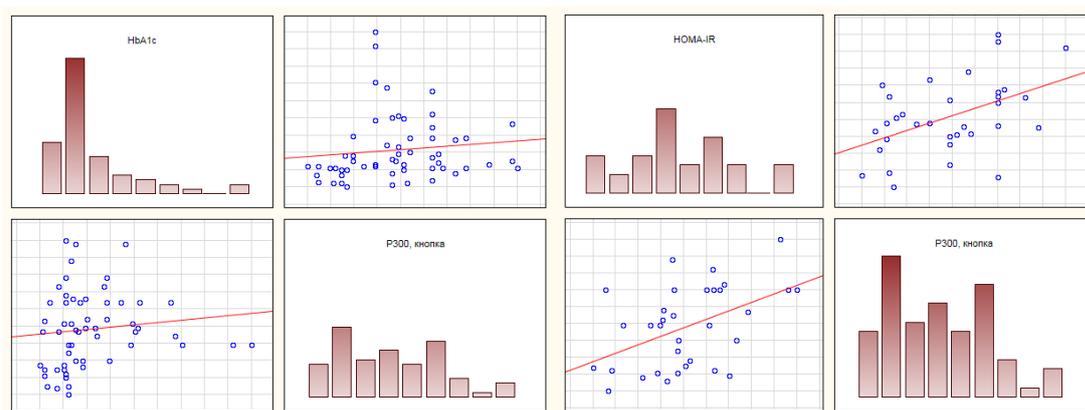
При сравнительном анализе параметров P300 в группе МС в зависимости от типа ЦВЗ было выявлено, что у пациентов без СД 2 типа более выраженное удлинение латентности пика P300 отмечалось при ДЭ ( $p < 0,05$ ), тогда как при СД 2 типа таких различий получено не было (таблица 13). Не исключено, что сам факт наличия СД 2 типа влияет на эти показатели, что возможно обусловлено нарастанием микроангиопатии и диффузного поражения белого вещества головного мозга на фоне диабета.

**Таблица 13. 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>	<b>400[380;445]*</b>	<b>370[335;400]*</b>	427[400;449]	433 [401;459]
<i>P300, кнопка, мс</i>	<b>400[380;445]*</b>	<b>370[355;400]*</b>	423[403;450]	423[403;448]

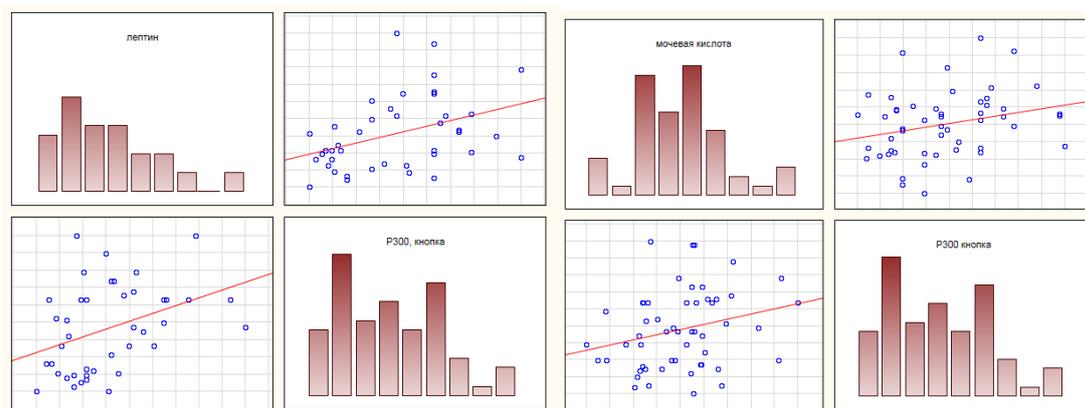
Примечание: \* –  $p < 0,05$  при сравнении подгрупп ДЭ и последствия НМК без СД 2 типа.

Длительные биохимические изменения, такие как гипергликемия и инсулинорезистентность, значимо влияют на характеристики P300. Так, были получены положительные корреляции времени возникновения пика P300 с  $HbA_{1c}$  ( $r = 0,31$ ,  $p < 0,05$ ), с НОМА-IR с ( $r = 0,41$  при  $p < 0,05$ ), мочевой кислотой ( $r = 0,31$ ,  $p < 0,05$ ), а также лептином ( $r = 0,40$ ,  $p < 0,05$ ) – одним из основных характеристик метаболического контроля (рисунок 16).



А. С HbA<sub>1c</sub>.

Б. С индексом HOMA-IR.



В. С лептином.

Г. С мочевой кислотой.

**Рисунок 16.** Корреляции P300 с показателями метаболизма.

По данным литературы известна ассоциация когнитивных расстройств с изменением концентрации гормонов жировой ткани у больных с СД 2 типа: повышением лептина и снижением уровня адипонектина. Это объясняется нейропротективной ролью адипонектина на уровне клеток гипоталамуса и гиппокампа и непосредственным влиянием на процессы апоптоза (Jeon 2006; Jung, 2009; Kamogawa, 2010; Gorska-Ciebiada M. et al, 2015). Таким образом, инсулинорезистентность и дисрегуляция на уровне гипоталамуса имеет значение как в развитии вегетативных, так и когнитивных нарушений.

Согласно полученным данным диффузное поражение белого вещества головного мозга, СД 2 типа, неадекватная компенсация углеводного обмена, инсулинорезистентность, гиперлептинемия, гиперурикемия у пациентов с МС ассоциированы с более выраженными когнитивными нарушениями.

Проведенное исследование показало не только общность изменений клинических и нейрофизиологических параметров и взаимосвязь их с показателями метаболизма, но и возможность диагностики ранних, субклинических проявлений нарушения

функциональной активности нервной системы у больных с сосудистой патологией на фоне МС. Включение нейрофизиологических методик в протокол исследования дополняет клиническую картину заболевания, позволяя выявить те изменения вегетативной и когнитивной сферы, которые не диагностируются по данным осмотра. Это особенно важно на ранних стадиях заболевания для уточнения диагноза, коррекции проводимой терапии и определения прогноза заболевания.

## **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 P300.

## СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. 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.
2. 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.
3. 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 P300 // 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.
4. 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.
5. 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.

6. 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.

7. 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.

8. 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.

9. 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.

10. 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.

11. 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.

12. 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.

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

14. 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.

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

16. 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.

## СПИСОК ИСПОЛЬЗУЕМЫХ СОКРАЩЕНИЙ

**АГ** - артериальная гипертензия

**АД** – артериальное давление

**ВНС** – вегетативная нервная система

**ВП** – вызванные потенциалы

**ГВ** – гипервентиляция

**ДАД** – диастолическое артериальное давление

**ДЭ** – дисциркуляторная энцефалопатия

**КА** – коэффициент атерогенности

**КСВП** – кожно-симпатические вызванные потенциалы

**ЛИ** – лакунарные инфаркты

**ЛПВП** – липопротеины высокой плотности

**ЛПНП** – липопротеины низкой плотности

**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

**ХП** – холодовая проба

**ЦВЗ** – цереброваскулярные заболевания

**ЭЭГ** – электроэнцефалограмма

**HADS** – Госпитальная шкала тревоги и депрессии

**HbA<sub>1c</sub>** – гликированный гемоглобин

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

**MoCA** – Монреальская шкала когнитивной оценки