

*На правах рукописи*

**ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ  
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ  
«ПЕРМСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ  
ИМЕНИ АКАДЕМИКА Е. А. ВАГНЕРА»  
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

**ЮЖАКОВА ЕКАТЕРИНА ВЛАДИМИРОВНА**

**ОСОБЕННОСТИ ВЕГЕТАТИВНОЙ НЕЙРОПАТИИ У ЖЕНЩИН  
ПОЖИЛОГО ВОЗРАСТА С РАЗЛИЧНЫМИ НАРУШЕНИЯМИ  
УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА**

14.01.11 – нервные болезни

Диссертация на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научные руководители:

доктор медицинских наук, профессор МУДРОВА О. А.

доктор медицинских наук, профессор СМИРНОВА Е. Н.

Пермь – 2016

## ОГЛАВЛЕНИЕ

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	4
ВВЕДЕНИЕ.....	6
Глава 1. СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ВЕГЕТАТИВНОЙ НЕЙРОПАТИИ У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА И МЕТОДЫ ЕЕ ОЦЕНКИ (обзор литературы).....	14
1.1 Распространенность и медико-социальное значение вегетативной нейропатии у больных сахарным диабетом.....	14
1.2 Патогенез диабетической вегетативной нейропатии: современный взгляд на проблему.....	16
1.3 Клинические проявления, возможности диагностики и медикаментозной коррекции диабетической вегетативной нейропатии у женщин пожилого возраста.....	21
Глава 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	37
2.1 Общие сведения о больных.....	37
2.2 Методы исследования.....	40
2.2.1 Исследование вегетативной нервной системы.....	40
2.2.2 Диагностика дисфункции нижних мочевых путей.....	46
2.2.3 Исследование качества жизни.....	51
2.2.4 Лабораторная диагностика.....	51
2.3 Методики лечения.....	51
2.4 Статистическая обработка данных.....	53
Глава 3. ХАРАКТЕРИСТИКА ВЕГЕТАТИВНОЙ ДИСФУНКЦИИ У ЖЕНЩИН ПОЖИЛОГО ВОЗРАСТА НА ФОНЕ РАЗЛИЧНЫХ НАРУШЕНИЙ УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА.....	54
3.1 Клиническая характеристика неврологических жалоб и вегетативных функций у женщин пожилого возраста.....	54
3.2 Вегетативная регуляция по данным вариационной пульсометрии и частотного анализа у женщин пожилого возраста.....	67

3.3 Антропометрические и лабораторные параметры у женщин пожилого возраста и их связь с показателями вариационной пульсометрии и спектральными характеристиками.....	73
Глава 4. ОСОБЕННОСТИ ВЕГЕТАТИВНЫХ ФУНКЦИЙ У ЖЕНЩИН ПОЖИЛОГО ВОЗРАСТА С РАЗЛИЧНЫМИ НАРУШЕНИЯМИ УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА ПРИ НАЛИЧИИ РАССТРОЙСТВ МОЧЕИСПУСКАНИЯ И ВОЗМОЖНОСТЬ ИХ МЕДИКАМЕНТОЗНОЙ КОРРЕКЦИИ.....	80
4.1 Клиническая характеристика жалоб и вегетативных функций у женщин с расстройствами мочеиспускания.....	80
4.2 Вегетативная регуляция по данным вариационной пульсометрии и частотного анализа.....	95
4.3 Состояние соматического здоровья и лабораторные показатели у женщин с нарушениями мочеиспускания.....	101
4.4. Влияние медикаментозной коррекции дисфункции мочевого пузыря на качество жизни и параметры кардиоинтервалографии.....	105
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	117
ВЫВОДЫ.....	127
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	128
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	129

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АГ- артериальная гипертензия

АД- артериальное давление

ВР – вегетативная реактивность

ВР (с) – вариационный размах

ВРС – вариабельность ритма сердца

ВНС – вегетативная нервная система

ГАМП – гиперактивный мочевой пузырь

дАД – диастолическое артериальное давление

ДВН – диабетическая вегетативная нейропатия

ДНМП – дисфункция нижних мочевых путей

иАПФ – ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента

ИВТ – исходный вегетативный тонус

ИМТ – индекс массы тела

ИН – индекс напряжения

ИР – инсулинорезистентность

КВальс. – коэффициент Вальсальвы

К30/15 – коэффициент 30/15

КВТ – кардио-васкулярное тестирование

КИГ – вариационная кардиоинтервалография

МП – мочевой пузырь

МС – метаболический синдром

НМП – нижние мочевые пути

НТГ – нарушение толерантности к углеводам

ОБ – объем бедер

ОП – ортостатическая проба

ОТ – объем талии

оХС- общий холестерин

ПСО – парасимпатический отдел вегетативной нервной системы

сАД – систолическое артериальное давление

СД – сахарный диабет

СО – симпатический отдел вегетативной нервной системы

СУ – синусовый узел

ТГ - триглицериды

ФЗ – фоновая запись

ЧСС – частота сердечных сокращений

ЭКГ - электрокардиограмма

АМо – амплитуда моды

Мо-мода

IC-индекс централизации

CV – коэффициент вариации

RRNN – среднее значение всех кардиоинтервалов в выборке

SDNN – среднее квадратичное отклонение

rMSSD – квадратный корень суммы разностей последовательных кардиоинтервалов

pNN50% - процентная представленность эпизодов различия последовательных кардиоинтервалов более, чем на 50 мс

HR – частота сердечных сокращений

TP – общая мощность спектра

VLF – мощность в диапазоне очень низких частот

LF – мощность в диапазоне низких частот

HF - мощность в диапазоне высоких частот

## ВВЕДЕНИЕ

### Актуальность темы

Неврологические нарушения часто сопровождают эндокринопатии [116]. Дисфункция вегетативной нервной системы (ВНС) при нарушениях углеводного обмена изучена, в основном, при сахарном диабете 1 типа. Полисиндромность проявлений вегетативных расстройств затрудняет своевременную диагностику автономной нейропатии. Известно, что клинические признаки дисфункции ВНС появляются на поздних стадиях сахарного диабета (СД), существенно ухудшая качество и продолжительность жизни пациентов. Считается, что при диабетической вегетативной нейропатии вначале поражаются автономные волокна парасимпатического а затем, симпатического отделов ВНС, иннервирующие висцеральные органы, гладкую мускулатуру сосудистой стенки, эндокринные железы, мягкие ткани [16, 144, 157]. Симптомы поражения ВНС включают сердечно-сосудистые, желудочно-кишечные, мочеполовые, терморегуляторные и трофические расстройства, что заставляет больных обращаться к врачам различных специальностей: кардиологам, гастроэнтерологам, эндокринологам, неврологам, урологам [14]. Диагностика вегетативных нарушений детально разработана для кардиальной формы диабетической нейропатии и представлена рядом электрофизиологических признаков, по которым судят о ее наличии в целом [129]. Для оценки вегетативной регуляции сердечно-сосудистой системы в настоящее время широко применяется анализ вариабельности ритма сердца (ВРС), диагностическая и прогностическая значимость которого при СД имеет свою доказательную основу и представляет высокий риск внезапной смерти [17, 70, 72, 82]. Однако, в имеющихся работах речь идет о пациентах преимущественно молодого и среднего возраста, в то время как число работ, посвященных применению анализа ВРС у лиц старшей возрастной группы, страдающих СД 2 типа, невелико.

В ряде зарубежных, а также отечественных исследований указывается, что СД является предрасполагающим фактором к развитию дисфункции нижних

мочевых путей (ДНМП) [159, 176, 179]. Урогенитальная форма вегетативной нейропатии является малоизученным неврологическим осложнением СД. Расстройства мочеиспускания при СД не являются жизнеугрожающими, однако часто приводят к дезадаптации, раздражительности, отвлекая больных от внешнего мира, усиливая интравертированность, в конечном итоге, снижая качество жизни пациентов. Неприятные ощущения повышают чувствительность к различным стресс-факторам, способствуя прогрессированию имеющейся соматической патологии и, в тяжелых случаях, инвалидизации пациентов [73].

Несмотря на высокую распространенность расстройств мочеиспускания у женщин с сахарным диабетом [167, 172, 175], до сих пор эти нарушения остаются недооцененными врачами разных специальностей, что может быть объяснено определенными трудностями в их диагностике и несвоевременной медикаментозной коррекции.

Для коррекции расстройств мочеиспускания в общей популяции у женщин в постменопаузальном периоде препаратами первого ряда являются М-холинолитики [44; 71], применение которых у пациенток с гипергликемией в литературе не описано.

### **Степень разработанности темы**

По данным различных центровых исследований, распространенность диабетической вегетативной нейропатии варьирует от 10-100%, причем ее признаки могут выявляться задолго до диагностики СД 2 типа [106]. Так, Valensi et al обнаружил признаки кардиальной вегетативной нейропатии у больных с длительностью СД не более 18 месяцев. Установлено, что на ранних этапах диабетической вегетативной нейропатии развивается относительное преобладание тонуса симпатического отдела вегетативной нервной системы [17, 55]. Наиболее информативным методом диагностики диабетической кардиальной нейропатии является кардиоваскулярное тестирование [124, 203]. По данным Вейн А.М. и соавт. (2000), чаще выявляются отклонения в пробе с глубоким управляемым дыханием и ортопробе.

Расстройства вегетативной регуляции кардиоваскулярной системы часто сочетаются с нарушениями мочеиспускания [185]. По данным Пушкарь Д. Ю. (2011), развитие микрососудистых нарушений при СД вызывает ишемию детрузора и способствует развитию его повышенной возбудимости. В работе Котенко А.А. и соавт. (2011) установлено, что дисфункция вегетативной нервной системы является пусковым механизмом в формировании расстройств мочеиспускания [51].

Дисфункции нижних мочевых путей - распространенное явление среди женщин с СД 2 типа, с частотой встречаемости 39—61% [148].

В последнее время появились единичные сведения о том, что изменения вегетативной регуляции кардиоваскулярной системы могут появляться уже на ранних стадиях нарушения углеводного обмена [129, 184]. Наличие диабетической вегетативной нейропатии по кардиальному типу является прогностически неблагоприятным критерием для развития мочеполовых расстройств [17], однако, взаимосвязь этих нарушений до сих пор изучена недостаточно [34].

Сведения о вегетативной нейропатии мочевого пузыря малоизвестны, в связи с чем, требуется изучение данного осложнения и разработка лечебно-диагностического комплекса для улучшения качества жизни этих больных.

Отсутствуют данные о применении препаратов из группы М-холинолитиков для коррекции «вегетативной цистопатии» у пациентов с гипергликемией.

### **Цель работы**

Выявить особенности вегетативных расстройств у пациенток в постменопаузе с нарушениями углеводного обмена и оценить эффективность применения препарата тропий хлорид при дисфункции нижних мочевых путей.



### **Задачи исследования**

1. Охарактеризовать особенности вегетативной регуляции у пациенток с автономной нейропатией при различных нарушениях углеводного обмена в постменопаузальном периоде.
2. Уточнить вегетативные и обменные характеристики у женщин пожилого возраста с сочетанной нейропатией по кардиальному и урогенитальному типу и различными нарушениями углеводного обмена.
3. Оценить эффективность терапии селективным М-холинолитиком при расстройствах мочеиспускания у пациенток с нарушениями углеводного обмена и ее влияние на качество жизни.

### **Научная новизна работы**

Впервые дана клинико-функциональная характеристика вегетативных нарушений у женщин пожилого возраста при различных нарушениях углеводного обмена.

На основании комплексного обследования установлено влияние начальных нарушений углеводного обмена на развитие кардиальной и урогенитальной вегетативной нейропатии. Признаки кардиальной нейропатии верифицируются уже у 55% пациенток с додиабетической стадией нарушения углеводного обмена, с увеличением частоты и тяжести расстройств до 94% у больных сахарным диабетом 2 типа.

Кардиальная автономная нейропатия у больных характеризуется изменением вегетативной реактивности и обеспечением физической деятельности с ухудшением адаптационных возможностей у пациенток с более выраженными нарушениями углеводного обмена. У большинства пациенток с нарушениями углеводного обмена атипичный вариант кардиальной нейропатии сочетается с урогенитальной формой поражения.

Впервые оценено состояние здоровья женщин пожилого возраста с сочетанной гипергликемической кардиальной и урогенитальной нейропатией.

Установлено, что сочетанная нейропатия характеризуется достоверно низкой вариабельностью ритма сердца с увеличением риска внезапной смерти.

Впервые в мультифакторную терапию пациенток с гипергликемией включен препарат тропий хлорид для коррекции дисфункции нижних мочевых путей. Предложенный и апробированный комплекс медикаментозной реабилитации улучшает качество жизни женщин пожилого возраста путем уменьшения проявлений вегетативных урогенитальных расстройств.

### **Практическая значимость работы**

Впервые представлен подробный клинико-неврологический модуль, характеризующий гипергликемические вегетативные нейропатии у женщин, находящихся в постменопаузальном периоде, что позволяет проводить их раннее выявление уже на амбулаторном этапе.

Включение в комплекс диагностических мероприятий у пациенток с гипергликемическими вегетативными нейропатиями, помимо тщательного клинико-неврологического анализа, изучение вариабельности ритма сердца и урофлуометрии, позволяет своевременно выявлять вегетативную дисфункцию кардиоваскулярной и мочевыводящей систем.

Обосновано включение в комплексное лечение возрастных пациенток с вегетативной дисфункцией нижних мочевых путей при гипергликемии селективный М-холинолитик. Примененная медикаментозная терапия показала ряд преимуществ: эффективна, доступна, проста и безопасна. Эффект лечения проявился улучшением функционирования мочевого пузыря и качества жизни женщин с гипергликемической вегетативной нейропатией.

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

1. Снижение вариабельности ритма сердца в постменопаузальном периоде у пациенток с вегетативной нейропатией выявляется уже на стадии нарушения толерантности к глюкозе.

2. Атипичный вариант кардиальной нейропатии в большинстве случаев сочетается с урогенитальной формой вегетативных расстройств и не зависит от степени выраженности углеводных нарушений.
3. Мультифакторная стратегия лечения пациенток пожилого возраста с нарушениями углеводного обмена, включающая селективный М-холинолитик, эффективна в отношении урогенитальной нейропатии и улучшает качество их жизни.

### **Личный вклад автора в исследование**

Набор больных осуществлялся автором в условиях Государственного бюджетного учреждения здравоохранения поликлинического комплекса «Городской клинической поликлиники №4», поликлиники №5 г. Перми. Автором лично проводился осмотр, клиническое и инструментальное обследование больных, включавшее: проведение и анализ кардиоинтервалографии и функционального тестирования, оценка исходного вегетативного тонуса с использованием Таблицы, «Вопросника...» и «Схемы...» А. М. Вейна, оценка степени тяжести расстройств мочеиспускания и их влияния на качество жизни пациенток, лечение, мониторинг лечения и повторное обследование больных. Статистическая обработка материала включала методы вариационного и корреляционного анализа, применение непараметрических методов сравнения по качественным и количественным признакам и выполнялась лично автором.

### **Апробация работы**

Апробация работы проведена на межкафедральном совещании кафедр неврологии лечебного факультета имени профессора В. П. Первушина, неврологии с курсом нейрореабилитологии факультета дополнительного профессионального образования и эндокринологии и клинической фармакологии ГБОУ ВПО «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е. А. Вагнера» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Материалы диссертации доложены и обсуждены на I-ой научно-практической конференции эндокринологов уральского федерального округа «Актуальные проблемы современной эндокринологии» (Екатеринбург, 2011); VI –ом Всероссийском конгрессе эндокринологов (Москва, 2012); Всероссийском конгрессе терапевтов, посвященном 180-летию выдающегося русского врача-терапевта С.П. Боткина (Санкт-Петербург, 2012); VII-ом Всероссийском Диабетологическом Конгрессе «Сахарный диабет в XXI веке – время объединения усилий» (Москва, 2015); заседании кафедры эндокринологии и клинической фармакологии ГБОУ ВПО «ПГМУ имени академика Е.А. Вагнера» Минздрава РФ (2013); заседании общества эндокринологов г. Пермь (2014); 5-ой научно-практической конференции эндокринологов Уральского Федерального Округа «Актуальные проблемы современной эндокринологии» (Екатеринбург, 2015).

Официальная апробация диссертации состоялась 06.04.2016

### **Реализация результатов исследования**

Работа выполнена на кафедре неврологии с курсом нейрореабилитологии факультета дополнительного профессионального образования, кафедре эндокринологии и клинической фармакологии ГБОУ ВПО «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е. А. Вагнера» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Основные результаты работы включены в процесс обучения врачей неврологов и эндокринологов на кафедрах неврологии с курсом нейрореабилитологии факультета дополнительного профессионального образования и эндокринологии и клинической фармакологии ГБОУ ВПО «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е. А. Вагнера» Министерства здравоохранения Российской Федерации а также, внедрены в практическую деятельность врачей Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Пермского края «Городская клиническая поликлиника №4», поликлиники №5.

### **Публикации**

По теме диссертации опубликовано 9 печатных работ, в том числе 3 – в рецензируемых изданиях, рекомендованных ВАК.

### **Структура и объем диссертации**

Диссертация представляет собой рукопись на русском языке объемом 150 машинописных страниц и состоит из введения, 4 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, который содержит 207 наименований работ, в том числе 116 отечественных и 91 иностранных авторов. Работа иллюстрирована 32 таблицами, 41 рисунком и двумя клиническими наблюдениями.

# **Глава 1. СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ВЕГЕТАТИВНОЙ НЕЙРОПАТИИ У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА И МЕТОДЫ ЕЕ ОЦЕНКИ**

## **1.1. Распространенность и медико-социальное значение вегетативной нейропатии у больных сахарным диабетом 2 типа**

Несмотря на постоянное совершенствование лечения, увеличение численности больных с СД 2 типа является одной из актуальнейших проблем медицины вследствие роста эндокринных нарушений, особенно, в экономически развитых странах. Основываясь на данных многочисленных исследований, проведенных за последнее десятилетие, распространенность сахарного диабета имеет глобальную тенденцию во всем мире [145, 164, 207]. Распространенность сахарного диабета среди взрослого населения в США, по некоторым данным, составляет около 25%, в европейских странах – 14-15% [146]. По прогнозу экспертов ВОЗ, в ближайшие 20 лет ожидается увеличение числа пациентов на 50% [69]. Отмечается тенденция снижения возраста больных на момент дебюта СД 2 типа, в частности, в развивающихся странах, где максимум выявления диабета приходится на возраст от 45 до 64 лет [113]. В соответствии с официальной статистикой, по данным Государственного регистра на 01.01.2013 г. в нашей стране зарегистрировано 3 млн. 453 тыс. пациентов с СД 2 типа.

Неуклонный рост заболеваемости СД 2 типа и увеличение продолжительности жизни населения в мире приводит к увеличению числа осложнений этого заболевания, занимающих лидирующие позиции среди основных причин инвалидизации и смертности населения, особенно в пожилом возрасте. Более 50% пациентов в момент постановки диагноза СД 2 типа уже имеют различные осложнения этого заболевания: макро- и микроангиопатии

[199]. По данным международных исследований, диагноз СД 2 типа «опаздывает» на 7-12 лет от начала заболевания [52].

Сахарный диабет является самой частой причиной вегетативной нейропатии [17, 18, 106]. Распространенность диабетической вегетативной нейропатии (ДВН), по результатам исследований различных клиник может варьировать от 10-100% в зависимости от способов диагностики, применяемых диагностических критериев и групп обследованных больных [106]. В популяции больных СД 2 достоверная вегетативная нейропатия выявляется у 12,2%, а вероятная – у 22,1% больных [105]. Признаки диабетической нейропатии могут являться предиктором СД и диагностироваться у больных задолго до развития клинических признаков заболевания. Поэтому, возникает необходимость обследования пациентов на ранних этапах, используя высокочувствительные методы наряду с клиническим обследованием [115].

Наиболее изученной формой диабетической вегетативной нейропатии является кардиальная форма, т.к. имеет более серьезный прогноз в отношении продолжительности жизни и внезапной смерти [137, 189].

Сердечно-сосудистые осложнения вегетативной нейропатии являются одними из главных причин инвалидизации и летальных исходов у больных СД [16]. Ewing et. al (1980) впервые продемонстрировали 56% смертность в течение 5 лет у больных СД с клинической стадией ДВН по сравнению с 15% уровнем смертности среди больных без этого осложнения [143].

Случаи безболевого инфаркта миокарда возникают в 2,8 раз чаще у пациентов с кардиальной формой ДВН, чем без нее [137].

В настоящее время выявлена существенная взаимосвязь между состоянием ВНС и смертностью от сердечно-сосудистых заболеваний, включая внезапную смерть [189, 142]. Существенную роль в развитии и прогрессировании кардиальной формы ДВН играют длительность СД и плохой гликемический контроль [16, 137, 203]. Роль гипергликемии подтверждена в нескольких проспективных мультицентровых исследованиях: DCCT (1993-1995), DEKAN (1995), ALADIN 1, ALADIN 2, ALADIN 3(1995-2000) и др. [106, 190]. Возраст

больных старше 50 лет – также является фактором риска развития диабетической вегетативной нейропатии [93].

Наравне с поражением сердца и сосудов при СД в патологический процесс могут быть вовлечены и другие органы, иннервируемые симпатическим и парасимпатическим отделами ВНС, в частности дисфункция мочевого пузыря. Расстройства мочеиспускания еще одна распространенная проблема среди женщин пожилого возраста страдающих СД 2 типа. По данным Пушкарь Д.Ю., ею страдает 54,3% женщин с СД 2 типа в постменопаузальном периоде [89]. Развитие инконтиненции у женщин пожилого возраста значительно ухудшает качество жизни пациенток, а так-же прогноз в отношении сопутствующих заболеваний, в том числе СД.

Таким образом, учитывая высокую распространенность СД, частоту тяжелых диабетических поражений нервной системы со снижением качества жизни и социальной активности больных, медицинскую и социально-экономическую значимость выбранной проблемы трудно переоценить, что обуславливает ее особую актуальность.

## **1.2. Патогенез диабетической вегетативной нейропатии: современный взгляд на проблему**

В основе патогенеза ДВН лежат те же механизмы, что и при формировании периферической нейропатии [38]. Основной причиной развития осложнений считается хроническая гипергликемия, запуская каскад метаболических и микрососудистых нарушений:

- 1) увеличение содержания внутриклеточной глюкозы в нерве вызывает нарушение нормального гликолитического пути, а избыточная глюкоза шунтируется, используя полиоловый путь, конвертируясь в сорбитол и фруктозу [32, 40, 128]. Накопление сорбитола приводит к уменьшению содержания миоинозитола и тиамин в нерве, снижению активности



мембранной Na-K-АТФазы, нарушению аксонального транспорта и структурному повреждению нерва. В условиях избытка субстратов (сорбитола, фруктозы) и при несостоятельности механизмов детоксикации, в избытке образуются карбонильные предшественники, вступающие в реакции с аминогруппами белков, липидов, нуклеиновых кислот с формированием конечных продуктов гликирования. При взаимодействии продуктов гликирования с рецепторами на различных типах клеток, увеличивается продукция цитокинов (интерлейкинов 1,6, ФНО-альфа и др), нарушающих функцию сосудистого эндотелия, способствуя развитию сосудистых поражений [32, 40, 84, 119].

- 2) Увеличение внутриклеточного обмена глюкозы запускает оксидативный стресс, связанный с истощением факторов антиоксидантной защиты (супероксиддисмутаза, каталаза, глутатион и др.) и повышенным образованием свободнорадикальных форм кислорода, в частности супероксида, основным источником которого является пируват, образующийся в процессе гликолиза и в избытке поступающий в митохондрии. Свободные радикалы обладают высокой реагентной способностью, нарушая целостность клеточных структур и в первую очередь эндотелия, вызывая эндоневральную гипоксию. Избыточное накопление продуктов свободнорадикального окисления нарушает клеточный метаболизм и вызывает дисфункцию шванновских клеток [32, 40, 46, 126].
- 3) Повреждение тканей и повышенная активность оксидативных факторов запускают механизм активации протеинкиназы C, снижающего концентрацию оксида азота и способствующего повышению уровня эндотелина-1 и, в итоге, приводящего к вазоконстрикции, окклюзии капилляров и снижению нейронального кровотока [ 32, 40, 155].
- 4) Разрушение факторов роста нервов и аксонального транспорта. Факторы роста нервов находятся в органах-мишенях, иннервируемых симпатическим

отделом (СО) ВНС. Гипергликемия снижает продукцию факторов роста нервов и нейрональных клеток, приводя к разрушению нервов [32, 40].

- 5) Нарушение метаболизма жирных кислот. Аккумуляция линолевой и снижение линоленовой кислот изменяет клеточную мембрану приводя к снижению нейронального кровотока.
- 6) Иммунологические механизмы [98]. Связаны с развитием активного аутоиммунного процесса и инсулита с прогрессирующей гибелью  $\beta$ -клеток и развитием инсулинозависимого СД [36].

В настоящее время роль окислительного стресса в развитии нейропатии считается одной из ведущих [17]. В условиях *in vitro* установлено, что транзиторная гипергликемия значительно повышает продукцию свободных радикалов в эндотелиальных клетках человека [133]. Моделирование колебаний гликемии у здоровых лиц и у больных СД 2 типа показало, что периодические подъемы концентрации глюкозы от 5 до 15 ммоль/л в большей степени, чем стабильная гипергликемия активируют свободно-радикальные процессы [170]. Представляется вероятным, что «пики» гипергликемии могут индуцировать длительные, самоподдерживающиеся процессы в сосудах: перекисное окисление липидов и хроническое воспаление, играющих важную роль в феномене «метаболической памяти» и развитии диабетической ангиопатии [131]. Дезорганизация процессов антиоксидантной защиты организма под влиянием ПОЛ приводит к формированию оксидантного стресса, который в настоящее время рассматривается как механизм повреждения тканей организма [50]. Возрастное истощение механизмов антиоксидантной защиты – является дополнительным фактором формирования сердечно-сосудистых и цереброваскулярных катастроф при СД [23].

Поражение нервной системы может развиваться задолго до времени первичной диагностики СД 2 типа. Так, в исследовании группы французских ученых Valensi P. et al, были выявлены начальные признаки кардиальной вегетативной нейропатии у 13% пациентов с длительностью СД 2 типа не более 18 мес.

Нарушения углеводного обмена и СД 2 типа у людей пожилого возраста может быть ассоциировано со снижением чувствительности тканей к инсулину вследствие ожирения, т.к. около 90% больных СД 2 имеют избыточный вес [19, 94, 97, 99, 109]. Инсулинорезистентность, активирует симпатический отдел ВНС за счет увеличения образования ангиотензиногена адипоцитами, в результате чего происходит активация синтеза ангиотензина 2, являющегося мощным вазоконстриктором и способствующим активации симпато-адреналовой системы, усугубляющей эндотелиальную дисфункцию [27, 37, 48, 81, 94, 140, 149].

Предполагается, что повышение тонуса симпатического отдела вегетативной нервной системы при инсулинорезистентности происходит также за счет увеличения поглощения и обмена глюкозы в инсулиночувствительных клетках вентромедиального гипоталамуса и растормаживания симпатических центров ствола головного мозга [49, 68, 106, 181].

Влияние инсулинорезистентности и гиперинсулинемии на развитие вегетативной дисфункции также было продемонстрировано в работах Esler M. с соавт. (2001) у больных с нарушениями углеводного обмена. Было отмечено, что степень выраженности вегетативной дисфункции коррелирует со степенью инсулинорезистентности [21].

Процессы ПОЛ и дисфункция эндотелия, усугубляют вазоконстрикторные реакции, вызванные симпатической активацией, повышая периферическое сопротивление, оказывая гипоксическое действие в тканях и, тем самым, способствуя формированию осложнений СД 2 типа [154, 178].

Возраст - еще один фактор риска развития эндотелиальной дисфункции, т.к. при старении активность симпатической нервной системы в периферических органах, главным образом, в сердце, существенно возрастает. Артериальная гипертензия, обусловленная симпатической активацией, способствует развитию изменений со стороны головного мозга, приводя к формированию хронической цереброваскулярной недостаточности. Это, в свою очередь, угнетает систему регуляции инотропной функции сердца. Снижается реактивность гуморально-метаболической регуляции как симпатического, так и парасимпатического звена

вегетативной нервной системы, что проявляется ригидностью сердечного ритма при физической нагрузке [22].

Определенную роль в развитии микроангиопатии при СД 2 типа играет дислипидемия, главным образом, триглицеридемия, встречающаяся у большинства больных СД 2 типа [92, 103].

В исследовании Потасеевой О.А. и Шамурова Ю.С. (2007) было выявлено, что у больных с СД 2 типа отмечались более тяжелые формы поражения центральной и периферической нервной системы часто сочетались с дислипидемией IIb типа. У этих больных чаще выявлялась артериальная гипертензия, ИБС, облитерирующий склероз нижних конечностей, даже при незначительной продолжительности диабета [85].

Гипертриглицеридемия имеет тесную связь с инсулинорезистентностью, при которой повышено высвобождение свободных жирных кислот из жировой ткани и снижения их потребления мышцами [87, 150, 160, 161]. Развивается ответная реакция печени, заключающаяся в выработке насыщенных триглицеридов и липопротеинов очень низкой плотности [182]. Синтезу эндогенных триглицеридов печенью также способствует избыточное употребление в пищу простых углеводов [205]. Другие нелипидные факторы развития атеросклероза при СД такие, как окислительный стресс, накопление в стенках сосудов конечных гликозилированных продуктов обмена, повышенное образование эндотелина и др., в сочетании с дислипидемией, в конечном итоге, приводят к диффузной генерализованной дисфункции сосудистого эндотелия, повышению тромбообразования, нарушению микроциркуляции и формированию микроангиопатии [87].

### **1.3. Клинические проявления, возможности диагностики и медикаментозной коррекции диабетической вегетативной нейропатии у женщин пожилого возраста.**

Поражение ВНС, осуществляющей регуляцию витальных функций и поддержание гомеостаза, приводит к весьма вариабельной картине, которая включает в себя огромное множество признаков и симптомов. Клинические проявления вегетативной нейропатии многообразны и определяются преимущественным поражением тех или иных отделов автономной нервной системы: нарушение зрачковых реакций, потоотделения, вазомоторные нарушения, нарушения иннервации сердца, нарушения моторики желудочно-кишечного тракта, мочеполовые расстройства, нарушение ощущения гипогликемии. С помощью нейрогуморальных стимулов ВНС контролирует ЧСС, сокращение и релаксацию миокарда, сопротивление периферических сосудов [38].

Наиболее ранним признаком ДВН по кардиальному типу является тахикардия покоя и «фиксированная» артериальная гипертензия. Их развитие связано с поражением блуждающего нерва и относительным преобладанием тонуса симпатического отдела (СО) ВНС [17, 144, 157, 102, 184]. Гиперсимпатикотония по данным суточного мониторирования АД характеризуется отсутствием снижения АД в ночное время и ассоциируется с развитием левожелудочковой гипертрофии. На этом фоне повышен риск развития атриовентрикулярной тахикардии и фатальной желудочковой аритмии [16, 38, 118, 168]. По мере прогрессирования вегетативного поражения снижается активность и СО, что может сопровождаться уменьшением и исчезновением тахикардии в покое, но, при этом, частота сердечных сокращений (ЧСС) не меняется в ответ на нагрузки. Клиническая картина характеризуется формированием «фиксированного пульса», свидетельствующим о денервации сердца. На этом фоне может возникнуть безболевая ишемия миокарда. При

суточном мониторинге ЭКГ безболевого ишемия миокарда диагностируется в 64,7% случаев у больных СД, страдающих вегетативной нейропатией [38]. При безболевого ишемии миокарда характерно отсутствие лимитирующего фактора для снижения физической нагрузки, что повышает риск развития инфаркта и внезапной смерти.

Вследствие поражения вагуса нарушается проведение нервных импульсов от каротидного тела и хеморецепторов дуги аорты, что обуславливает снижение чувствительности к гипоксии и провоцирует возникновение кардиореспираторной остановки [38].

Еще одним характерным признаком поражения сердечно-сосудистой системы при ДВН является ортостатическая гипотония. Она характерна, как правило, для поздних стадий этого осложнения. При этом в процесс вовлекаются эфферентные симпатические вазомоторные проводники [166, 202]. Нарушается симпатическая иннервация юкста-гломерулярного аппарата почек, приводящая к недостаточному выбросу ренина во время подъема. Другим механизмом низкой активации автономной нервной системы при вставании также является малое увеличение содержания катехоламинов в плазме крови или недостаточная чувствительность рецепторов, что сопровождается неспособностью повысить общее и периферическое сопротивление сосудов как артериального, так и венозного отделов. Поэтому во время вставания не наблюдается адекватного прироста ЧСС и повышения системного АД. При вставании часть крови депонируется в ногах, чему способствуют изменения сосудистого сопротивления и неадекватная реакция сердечного выброса [125]. У больных симптомы ортостатической гипотензии проявляются в виде головокружения, потемнения в глазах, шума в ушах, побледнения кожных покровов, липотимии и в более тяжелой форме – потери сознания [203]. Ортостатическая гипотензия особенно часто встречается у лиц пожилого возраста, с чем связан риск падений. У больных пожилого возраста с ДВН, принимающих сахароснижающие препараты или инсулин, также повышен риск гипогликемий, имеющих стертую симптоматику и неблагоприятный исход [204].

Наличие вегетативных расстройств со стороны кардиоваскулярной системы является прогностически неблагоприятным признаком для развития расстройств нижних мочевых путей (НМП) и других осложнений СД [185].

Дисфункция мочевого пузыря при СД в литературе хорошо описана и имеет терминологию «диабетической цистопатии». Она характеризуется сниженной чувствительностью и плохой сократимостью детрузора, увеличением емкости мочевого пузыря (МП) [4, 147]. Ее появление связывают с поражением афферентных вегетативных волокон и нарушением чувствительности МП. Клинически проявляется неполным опорожнением мочевого пузыря, задержкой мочеиспускания, хроническим инфекционным процессом нижних и верхних отделов мочевых путей [38].

Определенные трудности при выявлении дисфункции нижних мочевых путей (ДНМП) у больных СД связаны с тем, что пациентки часто не предъявляют характерных жалоб и, только при активном расспросе, выявляются нарушения мочеиспускания. Так, по разным данным, от 25% до 50% больных диабетом с дисфункцией НМП предъявляют жалобы на расстройства мочеиспускания только при активном расспросе [4, 95]. В настоящее время существует несколько обширных работ, посвященных изучению нарушений уродинамики у больных СД. В ряде исследований получены данные, что наиболее распространенным уродинамическим нарушением у больных с СД является повышение сократительной активности детрузора, клинически проявляющимся гиперактивным мочевым пузырем (ГАМП). По данным P. Starer и L. Libow (1990), обследовавших пожилых пациентов с СД, при уродинамическом исследовании у 615 из них была диагностирована гиперактивность детрузора, у 13%-нормальная сократительная активность, у 17%-гипоактивность и у 9%-аконтрактильность детрузора [183]. S. A. Kaplan и соавт. (1995) обнаружили гиперактивность детрузора у 55% пациентов с СД с клиническими проявлениями нейрогенного МП, гипоактивность детрузора – у 23% больных и аконтрактильность детрузора – у 10% больных [159]. Сходные результаты были

получены Д.Ю. Пушкарь и соавт. (2011), которые выявили гиперактивность детрузора у 54,3% женщин с СД и нарушениями МП [111].

Ряд клинических исследований, проведенных за последнее десятилетие, сообщает о гиперактивном мочевом пузыре, как наиболее частой находке среди женщин с СД 2 типа, варьирующей в пределах 39-61% [61, 148, 171]. По данным Кебарсі et al распространенность дисфункции МП среди пациенток с СД составляет 59,26% [127]. В исследовании Brownetal (2003) продемонстрированы варианты ДНМП при СД от ургентного недержания до недержания мочи от перенаполнения [177]. По данным других зарубежных исследований распространенность НМ у женщин с СД 2 достигает 48%. Высокий риск НМ у них был ассоциирован с длительностью СД, индексом массы тела (ИМТ), приемом заместительной гормональной терапии (ЗГТ) и наличием микроангиопатий [191].

Проявления диабетической цистопатии зависят от длительности СД и проходят стадии от гиперактивного МП до стадии его гипоактивности [4, 175].

В исследовании Daneshgari F. etal было выявлено, что у крыс со стрептозотин-индуцированным диабетом развивалась диабетическая цистопатия, проявляющаяся как гиперактивностью так сниженной активностью детрузора [136].

Результаты исследований Но С.Н. и соавт. (2010) показали, что у больных с диабетической цистопатией, гиперактивность детрузора часто сочетается с функциональной инфравезикальной обструкцией - детрузорно-сфинктерной диссинергией. Этим, по мнению авторов, объясняется часто наблюдаемое у таких пациентов сочетание ирритативных и обструктивных симптомов [153].

По данным Р. Stareri L. Libow (1990), только у 17% больных преобладают клинические симптомы нарушения оттока мочи из МП, тогда как у 76% больных выявляются ирритативные симптомы [183].

Таким образом, процесс формирования нейрогенного МП при СД проходит ряд стадий, которые могут быть представлены ирритативными и/или обструктивными нарушениями. Первые характеризуются детрузорной



гиперактивностью, связанной с повышенной возбудимостью и сократительностью детрузора. Клиническим ее проявлением является гиперактивный мочевой пузырь (ГАМП). По определению Международного общества по удержанию мочи этот синдром характеризуется учащенным мочеиспусканием с наличием или отсутствием ургентных позывов на мочеиспускание, увеличением частоты мочеиспусканий (более 8 раз в сутки) и никтурией, при отсутствии инфекций НМП [192]. Обструктивные симптомы характеризуются сниженными показателями урофлоуметрии, повышением остаточной мочи, гипотонией МП [138]. Ирритативная симптоматика и нарушение накопительной способности МП характерны для ранних стадий развития диабетической цистопатии, а обструктивные симптомы развиваются на запущенных стадиях диабетической цистопатии.

Определяющими факторами в поддержании нормального функционирования детрузора являются состояние мышечных элементов стенки мочевого пузыря и ее иннервация [74].

При СД 2 происходит активация симпатического отдела ВНС. Под влиянием симпатического звена, происходит увеличение концентрации норадреналина, что приводит к тканевой гиперсимпатикотонии, сужению сосудов и ухудшению кровотока в метаболически активных миоцитах, снижению захвата ими глюкозы. Это является пусковым фактором возникновения механизмов автономии МП [96, 90, 106].

Роль ВНС в формировании ГАМП изучалась в работе Котенко А. А. и соавт. Было установлено, что доминирование тонуса симпатического отдела является пусковым механизмом в формировании ГАМП [51].

У пожилых женщин дополнительным фактором возникновения гиперрефлексии детрузора является возрастное уменьшение количества ацетилхолиновых нервных волокон в стенке мочевого пузыря [71, 61, 74, 173]. Вследствие снижения количества парасимпатических нервных структур, оставшиеся нервные волокна той же группы проявляют повышенную чувствительность к медиатору ацетилхолину. Имеются данные, что с возрастом

уменьшается выделения ацетилхолина из нервных окончаний, но при этом увеличивается его продукция клетками уротелия. При растяжении уротелия происходит выделение ацетилхолина, который играет ключевую роль в развитии детрузорной гиперактивности [44, 64].

В патогенезе диабетической дисфункции МП большая роль также отводится гипергликемии и вызываемых ею осмотическому диурезу и полиурии [138]. Daneshgari F. и соавт. В 2009 г. была выдвинута «временная теория» развития диабетической детрузорной дисфункции, согласно которой, продукция гиперосмолярной мочи приводит к компенсаторной его гипертрофии и повышению чувствительности и сократимости. Клиническими проявлениями этих изменений будут учащенное мочеиспускание, императивные позывы, ургентное недержание мочи. С течением времени, аккумуляция токсических продуктов в МП вызывает его декомпенсацию: сниженную контрактильность и атонию [148].

В экспериментальных моделях на мышах с индуцированной сахарозой полиурией, было обнаружено развитие значительной гипертрофии детрузора и его повышенной сократительной способности. Аналогичные изменения наблюдались в МП мышей с СД [163]. Гипертрофия детрузора способствует развитию ишемии детрузора и нарушению нервно-мышечной передачи в нем.

Микрососудистые изменения, вызванные СД, приводят к развитию микротромбозов. В условиях тканевой гипоксии происходит разрастание соединительной ткани, замена ею функциональных структур детрузора, включая гладкомышечные волокна. В результате развивается денервация детрузора, вследствие чего в миоцитах происходят структурные изменения: нарушения нормальных межклеточных контактов. Возникновение тесных контактов между миоцитами с повышенной нервной возбудимостью и проводимостью, является компенсаторной реакцией на дефицит нервной регуляции. В этом случае любое спонтанное или спровоцированное растяжением стенки МП (накопление мочи) сокращение отдельных миоцитов, в виде «цепной реакции» приводит к непроизвольным сокращениям всего детрузора [62].

Chengetal E. и соавт. в исследовании на мышах выявили при диабете повышенное содержание мускариновых рецепторов в уротелии, которое также способствует развитию спонтанных детрузорных сокращений [132].

В ранее проведенных работах было установлено, что у пациентов с ГАМП и гипертрофией МП повышается уровень NGF – пептида синтезируемого уротелием и гладкомышечными клетками МП [162]. Т. Yokoуama и соавт. определяли уровень NGF в моче у женщин с детрузорной гиперактивностью в нескольких группах: с идиопатическим ГАПМ, нейрогенной гиперактивностью детрузора, с гипертрофией МП, с цереброваскулярными заболеваниями – и показали, что уровень NGF во всех группах был в десятки раз выше, чем в контрольной группе [206].

С целью выявления признаков ДВН используется ряд опросников, позволяющих заподозрить нарушения вегетативной регуляции, но все они являются субъективными, поэтому данные, полученные при их использовании, носят ориентировочный характер [17].

Наиболее точными в диагностике кардиальной формы ДВН являются инструментальные методы: электрокардиографическое исследование (ЭКГ), Холтеровское мониторирование. Характерными признаками кардио-васкулярной ДВН на ЭКГ являются: дисперсия интервала ST, увеличение интервала QT, инверсия положительного зубца T, псевдокоронарный подъем сегмента ST [156]. Однако, эти изменения ЭКГ появляются на более поздних стадиях заболевания.

Ставшее доступными в настоящее время исследование variability ритма сердца (BPC) является основным показателем вегетативной нервной регуляции организма, ее изменения в процессе наблюдения за больным человеком свидетельствуют о его функциональных возможностях, позволяют определять прогноз и дальнейшую тактику ведения пациента [25, 86]. BPC позволяет выявить начальные изменения нарушения функций ВНС при отсутствии жалоб и клинических проявлений. В его основе лежит метод пяти стандартных тестов по Ewing D.J. [41, 139, 193, 197]. Эти тесты считаются «золотым стандартом» диагностики ДВН [6, 8, 9, 10, 17, 20, 197, 201].

Использование перечисленных функциональных проб считается достаточным для выявления раннего, субклинического поражения ВНС [17]. Они включают в себя:

1. изменение ЧСС при медленном глубоком дыхании. При частоте дыхания 6 циклов в минуту в наибольшей степени стимулируется блуждающий нерв. Наблюдаемые в норме ускорение ЧСС на вдохе и урежение на выдохе исчезают по мере прогрессирования недостаточности парасимпатической иннервации сердца. Разница между максимальной и минимальной ЧСС в 10 ударов и менее (норма более 15) свидетельствует о нарушении парасимпатической иннервации сердца [193].
2. Тест Вальсальвы. Пациент натуживается при дыхании в мундштук, соединенный с манометром, с целью поддержания давления в спирометре на уровне 40 мм ртутного столба в течение 10-15 секунд [193]. При повышении внутрилегочного давления в норме ЧСС увеличивается с последующей компенсаторной брадикардией. При нарушении парасимпатической регуляции сердечной деятельности этот феномен выпадает. Величина отношения максимального RR-интервала в первые 20 секунд после пробы к минимальному RR - интервалу во время пробы менее 1,2 свидетельствует о наличии у больного поражения симпатического и парасимпатического (ПСО) отделов ВНС [193, 137].
3. Тест Шелонга (ортостатическая проба). Снижение АД на 30 мм ртутного столба и более, после вставания, свидетельствует о вегетативной нейропатии с нарушением симпатической иннервации [193, 137].
4. Тест 30:15. Тест основан на учащении ЧСС при вставании с максимальным значением к 15-му удару и последующим урежением ритма с минимальным значением к 30 удару. Отношение 15-го RR-интервала к 30-му с момента начала вставания при ортопробе ниже 1,0 является диагностическим критерием ДВН (норма более 1,04);
5. Проба с изометрической нагрузкой. При сжатии динамометра в течение 3 минут до трети максимальной силы руки отмечается подъем диастолического артериального давления (дАД). Повышение дАД менее

чем на 10 мм ртутного столба говорит о ДВН с недостаточной симпатической иннервацией (норма более 16 мм рт ст) [193, 137].

В работе, проведенной Верткиным А.Л. и соавторами в 2009 году, было установлено, что при кардиоваскулярном тестировании признаки кардиальной формы ДВН выявляются у каждого 3-го больного СД 2 с нормальными цифрами артериального давления (АД) и почти у всех больных артериальной гипертензией (АГ) и СД 2 [28]. Также, был проведен анализ распространенности ДВН в разных возрастных группах, который показал, что частота поражения ВНС повышается с возрастом [21].

Согласно данным литературы, при СД более ранним и более значимым является поражение ПСО ВНС. [9, 17, 55, 157, 168, 203]. При этом развивается относительное или абсолютное преобладание тонуса СО, что выражается в повышении низко- и очень низкочастотного компонентов [39, 203]. При проведении кардиоваскулярных тестов парасимпатическая недостаточность характеризуется сниженной реакцией на ортопробу и тест Вальсальвы. Изменения, характерные для усиления симпатического контроля за работой сердца вследствие парасимпатической дисфункции, проявляются в уменьшении SDNN, RMSSD, pNN50, мощности высокочастотных колебаний (HF) и увеличении коэффициента LF/HF [31].

По мере прогрессирования ДВН, развивается поражение СО, что характеризуется отсутствием прироста низкочастотного компонента при ортостатической пробе [72]. В исследовании Lin Y.D. et al., в опытах на больных диабетом крысах, выявили поражение обоих отделов ВНС, однако ПСО был поражен в большей степени [124]. Для ДВН также является характерным снижение спектральной мощности во всех частотных диапазонах. В своем исследовании Вейн А. М. и соавт. обнаружили, что наиболее частой находкой при обследовании пациентов с СД 2 было снижение показателя SDNN. Среди КВТ наиболее показательными были снижение коэффициентов  $K_{дых}$  и  $K_{30/15}$  [29].

Таким образом, суммируя результаты исследований по оценке ВРС у больных СД, наиболее распространенными изменениями характерными для ДВН являются:

- снижение мощности во всех частотных диапазонах и общей мощности спектра;
- снижается показатель SDNN;
- при проведении кардиоваскулярных тестов, как правило, в первую очередь выявляется парасимпатическая недостаточность;
- в результате относительного повышения LF, возрастает отношение LF/HF, AMo;
- снижение прироста LF при вставании (в дальнейшем), свидетельствующее о нарушении симпатического звена;
- в структуре спектральной мощности возрастает удельный вес VLF.

Безусловно, КВТ имеют наибольшую информативную ценность при длительном течении заболевания [29]. Высокая чувствительность метода ВРС позволяет обнаружить нарушения ВНС и на доклинических стадиях [166, 124, 137].

Кардиоваскулярное тестирование может использоваться для раннего выявления дисфункции тонких волокон при вегетативной нейропатии наряду с такими ультрасовременными методами диагностики, как конфокальная микроскопия [187].

В диагностике ДНМП у больных с СД принципиально важным является исключение инфекционного процесса нижних мочевых путей. Поэтому обязательными являются клиничко-лабораторные исследования (общий анализ крови и мочи), микробиологические методы исследования (бактериологический посев мочи с определением чувствительности микроорганизмов к антибактериальным препаратам). Большую информативность на данном этапе также имеет заполнение дневников мочеиспускания с регистрацией количества и времени мочеиспусканий, объема выделенной мочи за одно мочеиспускание, ургентных позывов. ГАМП имеет право на диагноз при условии наличия не менее

8 мочеиспусканий и/или не менее 2-ух эпизодов ургентного недержания мочи в течение суток [62]. Значительно облегчают постановку диагноза специальные анкеты и таблицы для дифференциальной диагностики типов недержания мочи: DAN-PSS, LISS (Leslei incontinence symptom score), ICIQ-SF (Международный индекс оценки удержания), анкета Abrams P. и Wein A. и др. [192]. Несмотря на то, что уродинамическое исследование в настоящее время является единственным объективным методом качественной оценки расстройств мочеиспускания, однако в реальности применение этих методов исследования остается противоречивым, поскольку они являются инвазивными, дорогими, требуют определенного времени и иногда недостоверными [57, 88]. Кроме того, использование инвазивных методик сопряжено с катетеризацией мочевых путей, следовательно у больных повышается риск развития инфекций МП, особенно при наличии СД 2 типа [3].

Наиболее простым, неинвазивным функциональным методом исследования является урофлоуметрия - метод суммарной графической оценки эвакуаторной функции мочевого пузыря и уретры [1]. При испытании клинической диагностической ценности урофлоуметрии было показано, что метод обладает 50-100% чувствительностью и более чем 70% специфичностью [135]. Результаты урофлоуметрии достоверны при объеме выделенной мочи от 100-400 мл. [3,78]. Нормативные показатели урофлоуметрии колеблются в зависимости от возраста пациента. В норме максимальная объемная скорость потока мочи составляет около 20 мл/с при объеме выпущенной мочи до 200 мл и около 30 мл/с при объеме более 200 мл. У женщин в возрасте до 50 лет максимальная объемная скорость потока мочи, как правило, составляет более 25 мл/сек, а после 50 лет - более 18 мл/сек [28, 110].

По мнению некоторых авторов, уродинамическое исследование рекомендуется в случаях, если: клиническое обследование не заканчивается четким диагнозом, консервативное медикаментозное лечение не оказывается эффективным, либо планируется хирургическое лечение [62, 64, 91].

С учетом патогенеза ДВН, приоритетным направлением в лечении этого осложнения являются антиоксиданты, в частности, препараты альфа-липоевой (тиоктовой) кислоты [5, 17, 75, 106, 169]. Их эффективность доказана в ряде исследований – ALADIN, ORPIL, SYDNEY (при периферической нейропатии), DEKAN (при сердечно-сосудистой ДВН) [5, 105, 107, 169].

Наряду с альфа-липоевой кислотой хорошо себя зарекомендовал препарат мексидол, обладающий антиоксидантными свойствами [75]. Имеются сведения об эффективности применения тиотриазолина при эндокринных полинейропатиях [56].

Нейротропные витамины также обладают доказанной эффективностью в лечении диабетической нейропатии. Являясь коферментами в различных биохимических процессах, они улучшают энергетическую утилизацию глюкозы, препятствуя образованию конечных продуктов гликозилирования белков, повышают способность нерва к регенерации.

Симптоматическая терапия используется для коррекции манифестных проявлений ДВН. При высокой активности СО ВНС, особенно при артериальной гипертензии у больных СД, препаратами первого выбора являются ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (иАПФ). Блокируя эффекты ангиотензина, они уменьшают периферическую симпатическую стимуляцию, выражающуюся в снижении гипертрофии кардиомиоцитов, тормозят прогрессирование ретинопатии и нефропатии [104]. Блокируя симпатическую активность, иАПФ могут вызвать ортостатическую гипотонию. Так, по данным Щекотова В.В., Шанько О.В. (2001), усугубление ортостатических реакций в процессе терапии эналаприлом отмечены у 95% обследуемых пациентов. В исследовании DARTS (Шотландия), было продемонстрировано, что применение ингибиторов АПФ при СД повышает риск гипогликемии. A.D. Morris, Boyle D.I., Mc Mahon A.D. et al (1997) установили, что ингибиторы АПФ повышают чувствительность к инсулину, провоцируют риск неконтролируемой гипогликемии.



В последние годы более широко, чем иАПФ используются антагонисты рецепторов ангиотензина 2, или, блокаторы АТ1-рецепторов. Они также подавляют центральную симпатикотонию, однако, теоретически, более безопасны в отношении развития гипогликемий, чем иАПФ [104].

Для ингибирования высокой симпатической активности также используются кардиоселективные бетта-блокаторы [108]. А.И. Vinik, Т. Erbas (2001) показали, что использование кардиоселективных (атенолол) или липофильных (пропранолол) бетта-блокаторов может нивелировать эффекты автономной дисфункции и восстанавливать симпатически-парасимпатический баланс [2, 129]. Негативными последствиями приема бета-блокаторов при СД 2 может быть ухудшение компенсации углеводного обмена, а также более тяжелое течение гипогликемий [2]. В связи с этим, более обоснованным является назначение агонистов I2-имидазолиновых рецепторов, которые снижают симпато-адреналовую активность, не оказывая отрицательного влияния на обмен глюкозы [69].

При непереносимости бетта-блокаторов, также может использоваться антиангинальный ингибитор If-потока ивабрадин, который не оказывает отрицательного влияния на обмен глюкозы.

Оправданным, также является назначение ноотропов, повышающих нейропластичность при сегментарных вегетативных расстройствах [116].

Для коррекции синдрома ГАМП фармакотерапия является приоритетным направлением [7, 3, 91]. В рекомендациях Европейской ассоциации урологов по гиперактивному мочевому пузырю и императивному недержанию мочи в качестве терапии первой линии предлагаются М-холиноблокаторы [114, 192]. Все они являются аминами, производными аммиака, и подразделяются на первичные, вторичные, третичные и четвертичные [60]. Механизм действия этой группы препаратов заключается в блокаде постсинаптических мускариновых холинорецепторов, располагающихся в мочевом пузыре и уротелии. В результате подавляются сокращения детрузора, увеличивается накопительная способность МП. Всего выделяют 5 типов мускариновых рецепторов М1-М5 [130, 180]. В

гладких миоцитах детрузора преобладают М2 и М3. Полагают, что активация М2 рецепторов МП приводит к ингибированию его симпатически-опосредованного расслабления, а стимуляция М3-рецепторов - к сокращению гладко-мышечных структур детрузора [63, 65].

В урологической практике наиболее широко используются М-холинолитики: оксибутинин, дарифенацин, пропиверин, солифенацин, толтеродин и троспия хлорид [114, 134]. Троспий хлорид является единственным четвертичным амином и обладает большей уроселективностью и специфичностью связывания с М2 и М3 - рецепторами по сравнению с третичными. Благодаря наличию положительного заряда в химической структуре препарата, он обладает гидрофильными свойствами, что определяет его плохое проникновение через гематоэнцефалический барьер и, тем самым, низкую вероятность развития побочных эффектов с стороны центральной нервной системы, в частности, когнитивных расстройств [33, 63, 114]. Препарат также лишь в незначительной степени подвергается печеночному метаболизму, что определяет низкую вероятность его фармакокинетического взаимодействия с другими лекарственными средствами. Это особенно актуально среди группы пожилых больных с сопутствующей патологией и принимающих целый ряд медикаментов [78]. Другой важной особенностью троспия является выделение большей его части с мочой (до 80%) в неизменном виде, что позволяет препарату оказывать локальный антиму斯卡риновый эффект [114]. Накопление троспий хлорида в мочевом пузыре может приводить к дополнительному местному воздействию. Перечисленные особенности препарата объясняют меньшее число системных побочных эффектов и лучшую переносимость по сравнению с другими М-холинолитиками [60].

Эффективность и безопасность троспия хлорида продемонстрирована во многих крупных зарубежных исследованиях [196]. Cordozo и соавт. исследовали эффективность препарата в многоцентровом плацебо-контролируемом исследовании, включавшем 208 пациентов с уродинамически подтвержденной гиперактивностью детрузора. В группе пациентов, получавших троспий хлорид

было отмечено статистически достоверное по сравнению с группой получавших плацебо увеличение цистометрической емкости и объема МП. Число пациентов, сообщавших о значительном улучшении своего состояния, среди получавших лекарственный препарат, было в 3 раза больше. Частота побочных эффектов была сравнимой в обеих группах [141].

Полученные результаты сравнительной оценки применения троспия хлорида и третичного амина (оксибутина), длительное время являющегося «золотым стандартом» в лечении ГАМП, в течение 52 недель продемонстрировали преимущества первого в отношении меньшей частоты побочных эффектов, в частности, сухости во рту [195].

В другом мультицентровом, рандомизированном, двойном слепом исследовании, проведенном М. Zellner и соавт в 2009 году, выполнена сравнительная оценка троспия хлорида и оксибутина у 1658 больных с ургентным недержанием мочи. В результате, через 12 недель лечения, не было получено превосходства оксибутина над троспием в отношении уменьшения эпизодов ургентного недержания мочи. Различия были получены в отношении переносимости препаратов: в группе троспия их было меньше (13,9% против 18,3%). Наиболее частым побочным эффектом была сухость во рту, которую оксибутинин вызывал у 7,7%, а троспия хлорид лишь у 4,1% больных [114]. Наиболее распространенным режимом является двукратное применение троспия хлорида в течение суток, а в качестве стартовой дозы рекомендуется 30 мг/сут.

Дополнительно для лечения ГАМП могут применяться также препараты из других групп: альфа-адреноблокаторы, антагонисты ионов кальция, трициклические антидепрессанты, эстрогены, аналоги вазопрессина, бета-адреномиметики, агонисты ГАМК, простагландины E2 и др. [3].

Резюме.

1. Вегетативная нейропатия по кардиальному и урогенитальному типу имеют патогенетическую ассоциацию при сахарном диабете 2 типа, однако клиничко-лабораторные и инструментальные особенности их взаимосвязи не изучены.

2. Вариабельность ритма сердца имеет высокую информативность для диагностики кардиоваскулярной формы вегетативной нейропатии, но работы, посвященные использованию этой методики у лиц пожилого возраста с различными нарушениями углеводного обмена, единичны.
3. Среди предлагаемых способов медикаментозной коррекции нарушений мочеиспускания у женщин в пожилом возрасте до настоящего времени не оценивались селективные М-холинолитики для коррекции расстройств уродинамики и качества жизни при сахарном диабете 2 типа.

## ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

### 2.1. Общие сведения о больных

Для решения поставленных задач на базе ГБУЗ ПК «ГКП №4», поликлиники №5 г. Пермь, было обследовано 105 пациенток в возрасте от 60 до 70 лет, давших добровольное согласие на участие в исследовании. Все участницы имели различные нарушения углеводного обмена.

Критериями включения пациенток в исследование были: пожилой возраст (60-74 года, согласно классификации ВОЗ), нарушения углеводного обмена - СД 2 типа или НТГ, установленных в соответствии с алгоритмами специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом (6-ой выпуск) [35], естественная постменопауза. Критерии исключения: декомпенсация СД 2 типа, онкологические заболевания, органическая неврологическая патология (рассеянный склероз, болезнь Паркинсона, последствия острого нарушения мозгового кровообращения, травмы спинного и головного мозга, спинальные грыжи), некомпенсированная сердечно-сосудистая патология (стенокардия, гипертония III степени, некомпенсированная антигипертензивными препаратами, хроническая сердечная недостаточность, нарушения ритма сердца, постоянный прием бета-блокаторов), урологическая патология (единственная почка, бактериурия, мочекаменная болезнь, полипы мочевого пузыря, механическая инфравезикальная обструкция, микроальбуминурия, протеинурия), недержание мочи при напряжении, пролиферативная диабетическая ретинопатия, закрытоугольная форма глаукомы, длительный прием холинергических препаратов.

По состоянию углеводного обмена были сформированы три группы обследуемых (рис. 2.1). Первую группу (1-я группа) составили 64 женщины с сахарным диабетом 2 типа (СД 2), во вторую (2-я группа) вошли 31 пациентка с

нарушением толерантности к глюкозе (НТГ) и третью - группу сравнения - составили 10 женщин без нарушений углеводного обмена. По наличию или отсутствию дисфункции нижних мочевых путей (ДНМП), пациентки групп 1 и 2 были подразделены на подгруппы: 1А включала 20 женщин с СД 2 типа и ДНМП, 1В - 44 человека с СД 2 типа без микционных расстройств, подгруппа 2А – 11 пациенток с НТГ и ДНМП и 20 человек с НТГ без нарушений мочеиспускания составили подгруппу 2В.

Одиннадцать больных из группы 2А и 17 пациенток из группы 1А получали лечение селективным М-холинолитиком (тростий хлорид) в течение 4 недель, после чего им было проведено повторное обследование.

По возрасту и длительности менопаузы группы достоверно не различались ( $p>0,05$ ), (таблица 2.1) .

Таблица 2.1

## Характеристика пациенток групп 1, 2 и 3, Ме (25%-75%)

Параметр	Группа 1, (n=64)	Группа 2, (n=31)	Группа 3, (n=10)
Возраст, лет	65,0 (61,0-69,0)	63,0 (61,0-65,0)	64,5 (63,0-67,0)
длительность менопаузы, лет	15,0 (10,0-18,0)	14,0 (12,0-16,0)	14,0 (12,0-15,0)
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	32,0 (29,2-34,1)	32,2 (31,0-34,0)	30,5 (30,1-31,4)
ОТ, см	104,0 (98,0-120,5)	108,0 (102,0-120,0)•	94,2 (90,4-101,8)
ОТ/ОБ	0,98 (0,87-1,08)	1,08 (0,98-1,12)#	0,93 (0,87-0,99)
С-пептид, нг/мл	2,8 (1,9-3,5)	3,8 (3,2-4,0)#	3,5 (3,2-3,7)
НbА1с, %	6,8 (6,2-7,6)*	6,1(6,0-6,2)• #	5,7 (5,1-5,9)
оХС, моль/л	4,5 (3,8-5,2)	4,8 (4,2-5,5)	5,05 (4,9-5,2)
ТГ, моль/л	1,8 (1,6-2,1)	2,0 (1,8-2,5)	1,75 (1,6-2,0)

Примечание: •- достоверные отличия между группами 2 и 3; # -достоверные отличия между группы 2 от групп 1и 3; \*-достоверные отличия группы 1 от групп 2 и 3 ( $p<0,05$ )

Медиана возраста больных составила 65,0 (61,0-67,0) лет, продолжительность менопаузального периода – 15,0 (11,0-17,0). В группе 2 значения ОТ, ОТ/ОБ и С-пептида были самыми высокими. Гликированный

гемоглобин был выше в группе больных с СД 2 типа. Показатели липидного спектра по группам достоверно не отличались.

В группе 1 длительность СД 2 типа составила 6,0 (3,5-8,5) лет. Углеводный обмен у всех пациенток был в состоянии компенсации с учетом индивидуализированных целевых значений [35].

Гипергликемия отмечалась у 100% больных 1 и 2 групп. Абдоминальное ожирение (объем талии более 80 см) присутствовало в 100% случаев в трех группах. Повышение АД ( $\geq 140/90$ ) отмечалось в 1 и 3 группах в 100% наблюдений и 96% - во второй группе. Повышение ТГ регистрировалось в группе 1 у 52 пациенток (82 %), в группе 2 – у 25 (80 %) и в группе 3 – у 4 (40 %) больных. В группе 3 отсутствовало нарушение углеводного обмена, что подтверждалось в ходе теста толерантности к глюкозе: глюкоза плазмы натощак не превышала 6,1 ммоль/л, а через 2 часа после теста была менее 7,8 ммоль/л.

Исследование было открытым нерандомизированным.

Дизайн исследования представлен на рис. 2.1.

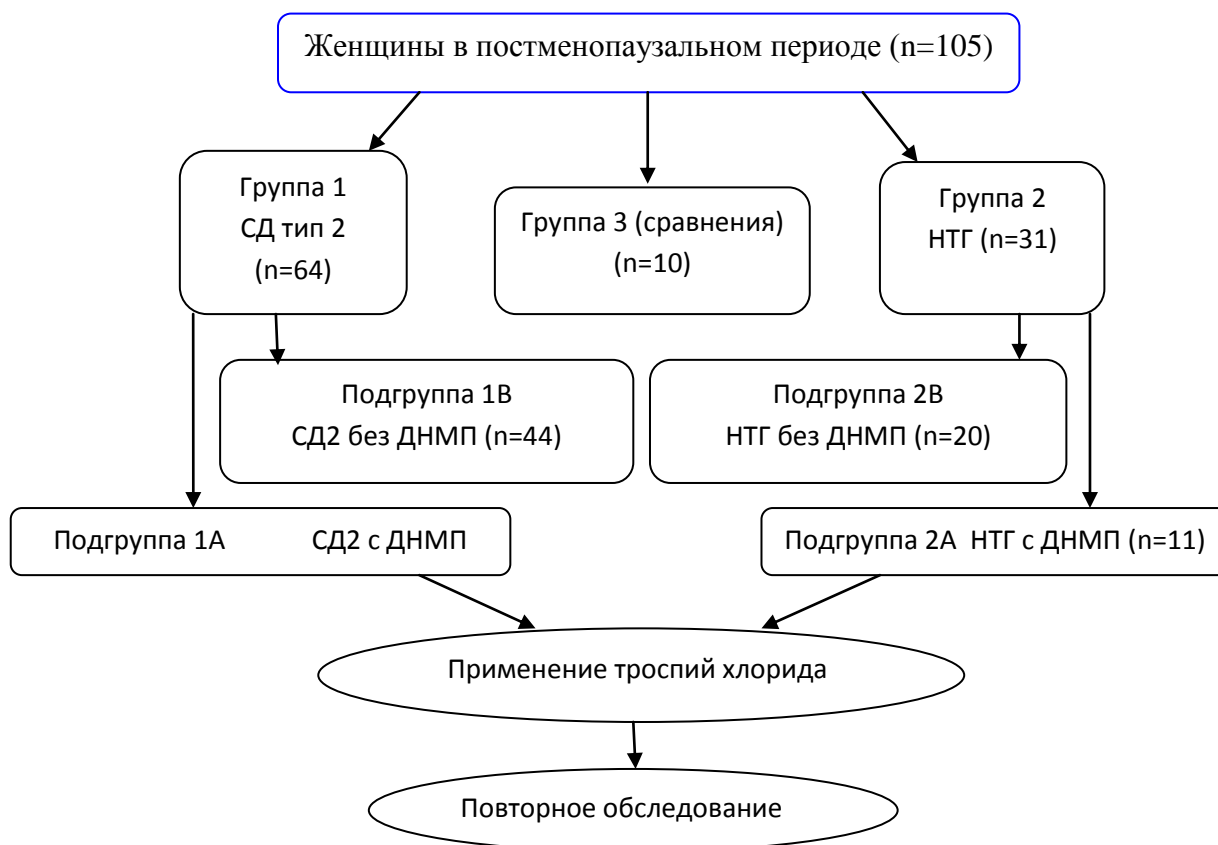


Рисунок 2.1 Дизайн исследования.

## **2.2. Методы исследования**

Для решения поставленных задач были использованы общеклинические и специальные методы обследования. Проводился анализ амбулаторных карт, анамнестических данных, анализ жалоб, отражающих особенности неврологических и эндокринных нарушений. Изучалось состояние сердечно-сосудистой и моче-выделительной систем. Подробно изучался гинекологический анамнез (начало менархе, количество беременностей, родов, выкидышей, абортов, начало менопаузы, применение заместительной гормональной терапии). Массу тела оценивали по значению индекса Кетле (вес, кг/рост, м<sup>2</sup>). Ожирение диагностировалось при ИМТ  $\geq 30$  кг/м<sup>2</sup>. Определяли соотношение объема талии к объему бедер (ОТ/ОБ). У пациенток с нарушениями углеводного обмена дополнительно оценивались симптомы дистальной нейропатии с использованием шкалы Нейропатического Симптоматического Счета и определения температурной, болевой, тактильной и вибрационной чувствительности.

Все женщины осмотрены неврологом, гинекологом, урологом. После консультации гинеколога, где оценивалась степень опущения передней стенки влагалища и пролапс мочевого пузыря, из исследования исключались пациентки с симптомами выше первой степени.

### **2.2.1. Исследование вегетативной нервной системы**

При исследовании исходного вегетативного тонуса (ИВТ) использовался клиничко-анамнестический подход с использованием комбинированной таблицы симпатических и парасимпатических реакций, разработанной А. М. Вейном и соавторами [29]. Для определения соотношения активности симпатической и парасимпатической вегетативной нервной системы мы оценивали 50 стандартных общепринятых показателей.

Для выявления признаков вегетативных изменений использовались анкеты двух вариантов: баллированные «Вопросник для выявления признаков вегетативных изменений» и «Схема исследования для выявления признаков



вегетативных нарушений», разработанные А. М. Вейном (1998). Наличие вегетативной дистонии определялось при получении суммы 15 баллов и более по «Вопроснику для выявления признаков вегетативных изменений», заполняемого пациентом (субъективный метод), и, 25 баллов и более – по «Схеме исследования для выявления признаков вегетативных нарушений», заполняемой врачом (объективный метод).

В качестве объективного показателя ИВТ для определения вегетативных показателей в период «относительного покоя» производился расчет вегетативного индекса Кердо по формуле:

$$ВИ=(1-Д/ЧСС) \times 100,$$

где ВИ - вегетативный индекс, Д - величина диастолического артериального давления, ЧСС – частота сердечных сокращений в минуту.

При наличии полного вегетативного равновесия (эйтонии) вегетативный индекс равен нулю. При симпатикотонии – принимает положительные значения. Если значение отрицательное – следовательно, преобладает парасимпатический контур регуляции.

Состояние межсистемных отношений сердечно-сосудистой и дыхательной систем рассчитывали с помощью коэффициента Хильдебранта:

$$Q=ЧСС/ЧД,$$

где ЧСС – частота сердечных сокращений в 1 минуту, ЧДД – частота дыхательных движений в минуту. При нормальных межсистемных соотношениях сердечно-сосудистой и дыхательной систем коэффициент Хильдебранта равен 2,8-4,9. Отклонение от этих значений свидетельствует о степени рассогласованности в деятельности отдельных висцеральных систем.

Изучение вегетативной реактивности (ВР) проводилось с помощью глазосердечного рефлекса Даниньи-Ашнера. После 15-минутного лежания в покое записывали ЭКГ в течение 1 минуты с дальнейшим подсчетом ЧСС за 1 минуту. Затем подушечками большого и указательного пальцев осуществляли надавливание на передне-боковые поверхности глазных яблок в течение 20 секунд. После этого, регистрировали ЧСС за 15 секунд. Производили сравнение

ЧСС за 15 секунд после окончания давления с фоновыми значениями. Замедление пульса на 6-12 ударов в минуту расценивалось как норма, замедление пульса более чем на 12 ударов – избыточный тип реакции (ваготонический); отрицательный тип – извращенная ВР (изменений ЧСС нет) и недостаточный тип - менее 6 ударов в минуту – пониженная ВР.

Для оценки состояния адаптационно-приспособительных механизмов организма использовали метод вариационной кардиоинтервалографии (ВКИГ), проводимой на аппаратном комплексе «Поли-Спектр-2012» компании «Нейрософт» (г. Иваново), в соответствии с современными рекомендациями [8, 70, 186]. Регистрация ЭКГ выполнялась в стандартных условиях во второй половине дня, через 2 часа после приема пищи, после 20 минут адаптации пациента. Анализ параметров variability ритма сердца осуществлялся при наличии устойчивого синусового ритма. Оценивались показатели вариационной пульсометрии:

- RRNN (мс) – математическое ожидание,  $X_{ср}$  – среднее значение длительности всех нормальных кардиоинтервалов в выборке;
- SDNN (мс) – среднее квадратичное отклонение (стандартное отклонение всех R–R интервалов,  $\sigma$ , СКО);
- rMSSD (мс) - квадратный корень суммы разностей последовательных R–R интервалов;
- PNN50 (%) – процентная представленность эпизодов различия последовательных интервалов более, чем на 50 мс.;
- CV (%) - коэффициент вариации  $SDNN/X_{ср} \times 100\%$ ;
- ВР (с) - вариационный размах - разница между максимальным и минимальным значениями R-R-интервалов;
- Мода ( $M_o, c$ )- наиболее часто встречающееся значение R-R- интервала;
- Амплитуда моды ( $A_{Mo}, \%$ ) - число кардиоинтервалов, соответствующих диапазону моды в % от общего количества кардиоинтервалов.

Следует отметить, что до сих пор не разработаны единые стандарты нормы для перечисленных выше параметров [26]. Некоторые авторы разрабатывают собственные критерии нормы и патологии. В частности С.А. Бойцов и соавт. представили нормативы для временных показателей для лиц старше 48 лет без манифестной сердечно-сосудистой патологии: SDNN 103-187 мс, SDANN 937-2588 мс, RMSSD 12-34 мс, рNN50 0-15% [24].

Из показателей вариационной пульсометрии по Баевскому Р. М. изучался индекс напряжения регуляторных систем (ИН или стресс-индекс):

$$\text{ИН} = \text{АМ}_0 / (2\text{ВР} \times \text{М}_0)$$

Согласно Баевскому Р.М. рекомендовано выделять три диапазона ИН: от 30-90 условных единиц (у.е.) - отражает состояние организма, находящегося вне стрессовой ситуации,; от 90-160 у.е. – состояние организма, находящегося в зоне адаптации при стрессовой ситуации; более 160 у.е. – состояние организма, находящегося в стрессовой ситуации и при котором имеется перенапряжение регуляторных систем [8, 10]. Высокие значения ИН характеризуют высокую степень централизации управления СР, связанное с выраженным повреждением нервных волокон и прогрессирующей «вегетативной денервацией сердца» [112]. С учетом того, что при различных заболеваниях ИН может возрасти до более высоких значений, Ширяев О.Ю., Ивлева Е. И. (1999) предложили выделять пять диапазонов ИН: до 30 у.е. – ваготонический, 31-120 у.е. – нормотонический, 121 – 300 у.е. – симпатикотонический, 301-600 – сверхсимпатикотонический и более 600 у.е. – запредельный [112].

Для оценки кратковременных стационарных записей ритмограмм использовался спектральный анализ [70, 79]. Определялись спектральные характеристики:

- TP (мс<sup>2</sup>) - общая мощность спектра за весь период записи;
- VLF (мс<sup>2</sup>) - мощность в диапазоне очень низких частот с частотой колебаний менее 0,04 Гц;
- LF (мс<sup>2</sup>) - мощность в диапазоне низких частот с частотой колебаний 0,04-0,15 Гц;

- HF (мс<sup>2</sup>) - мощность высокочастотной составляющей спектра определяемой в диапазоне 0,15-0,4 Гц.

Рассчитывался индекс симпато-вагального баланса: LF(n.u.)/HF(n.u.).

Индекс централизации (IC), отражающий баланс между активностью сегментарного контура управления СР и надсегментарным, рассчитывался по формуле:  $IC=(LF+HF)/VLF$  [6].  $IC>1$  свидетельствовал о преобладании сегментарного контура, отражая оптимальное функционирование системы.  $IC<1$  – говорил о преобладании центральных (гуморальных) механизмов в управлении СР, отражая напряжение функционирования системы.

Активность парасимпатического звена ВНС оценивалась по показателям: RMSSD, pNN50, HF (мс<sup>2</sup>, п.у., %), ВР. Увеличение значений этих показателей расценивается как усиление парасимпатических влияний [6, 12, 15, 38, 70, 100]. Активность симпатического отдела – по показателям: АМо, LF (мс<sup>2</sup>, п.у., %), LF/HF.

С целью определения субъективных симптомов вегетативной нейропатии применялся модифицированный нами опросник Eurodiab (таблица 2.2).

Вегетативная нейропатия предполагалась при наличии не менее трех положительных ответов с 1-5 вопросы и не менее двух положительных ответов с 6-10 вопросы. В остальных случаях при наличии утвердительных ответов этот диагноз носил вероятностный характер.

Выявление автономной нейропатии осуществлялось при проведении кардио-васкулярного тестирования (КВТ). Использовались 5 стандартных методик по D. Ewing (1985).

Модифицированный опросник Eurodiab для скрининга вегетативной нейропатии по кардиальному и урогенитальному типу

1	Отмечаете ли Вы головокружение при переходе из горизонтального положения в вертикальное?	да	нет
2	Отмечаете ли Вы повышенную потливость или сухость кожных покровов?	да	нет
3	Отмечаете ли Вы снижение зрения в сумерках?	да	нет
4	Характерно ли для Вас учащенное сердцебиение в покое?	да	нет
5	Характерно ли для Вас нарушение функции желудочно-кишечного тракта: чувство тяжести в эпигастрии, тошнота, вздутие живота, запоры, поносы или их чередование?	да	нет
6	Есть ли у Вас проблемы с мочеиспусканием: Характерно ли для Вас учащенное (более 8 р/сут) или редкое (менее 4 р/сут) мочеиспускание	да	нет
7	Бывают ли у Вас сильные позывы к мочеиспусканию или отсутствие позывов	да	нет
8	Отмечаете ли Вы непроизвольное подтекание (неудержание) мочи	да	нет
9	Приходится ли Вам натуживаться чтобы начать и/или поддерживать мочеиспускание	да	нет
10	Бывает ли у Вас ощущение неполного опорожнения мочевого пузыря?	да	нет

Для оценки активности парасимпатического отдела ВНС использовался коэффициент 30/15 (K30/15), вычисляемый как отношение длительности максимального и минимального R-R- интервала в переходный период ортостатической пробы (ОП), а также изменение ЧСС в ответ на глубокое дыхание, при частоте дыхания 6 в 1 минуту [70].

Активность симпатического отдела оценивалась в ходе пробы с изометрическим сокращением по приросту диастолического артериального давления (дАД), а также по снижению систолического артериального давления (сАД) в ортопробе.

Коэффициент Вальсальвы (Квальс) использовался для оценки активности обоих отделов ВНС.

Варианты поражения ВНС по кардиальному типу определяли по классификации D. Ewing (1985 г.) по следующим критериям:

- автономная нейропатия отсутствует, если результаты всех 5 тестов отрицательные или результаты одного теста пограничные;
- начальное поражение ВНС: результаты одного из трех ЧСС-тестов положительные или результаты двух тестов пограничные;
- несомненное поражение: результаты двух или более ЧСС-тестов положительные;
- грубое поражение: положительные результаты двух или более ЧСС-тестов и одного или двух АД-тестов, или пограничные результаты обоих АД-тестов;
- атипичный вариант: любая другая комбинация положительных результатов тестов [193].

Нормы показателей кардиоваскулярных тестов представлены в таблице 2.3 [61].

Таблица 2.3

Параметр	Норма	Пограничное значение	Патологическое значение
Изменение ЧСС в ответ на глубокое дыхание	>15	10-15	<10
К30/15	$\geq 1,04$	1,01-1,03	$\leq 1,00$
Квальс	$\geq 1,21$	1,11-1,20	$\leq 1,10$
Снижение сАД(орто)	$\leq 10$	11-29	$\geq 30$
Прирост дАД(изом)	$\geq 16$	11-15	$\leq 10$

### 2.2.2. Диагностика дисфункции нижних мочевых путей

Наличие и характер расстройств мочеиспускания определяли по результатам опросника Abrams P., Wein A.J.,(1998) (таблица 2.4).

Опросник Abrams P., Wein A.J., (1998 г.)

симптомы	Ургентное недержание мочи	Стрессовое недержание мочи
Частые позывы к мочеиспусканию (более 8 раз в сутки)	да	нет
Императивные позывы (внезапное острое желание помочиться)	да	нет
Неоднократное прерывание ночного сна, вызванное позывами к мочеиспусканию	обычно	редко
Способность вовремя добраться до туалета после позыва	нет	да
Недержание, возникающее при физической нагрузке (кашель, смех, чихание и т.д.)	нет	да

С целью определения степени выраженности симптомов НМ использовалась анкета расстройств мочеиспускания DAN-IPSS [76]. Она включала в себя 12 вопросов о характере жалоб больной и 12 вопросов о влиянии расстройств мочеиспускания на качество жизни. Ответы оценивались по бальной шкале от 0 до 3. Клинические проявления ДНМП и их влияние на качество жизни оценивались отдельно (таблица 2.5).

Легкая степень расстройств мочеиспускания устанавливалась при количестве баллов от 1-12, средней степени тяжести – от 13-24 баллов и тяжелой степени от 25-36 баллов.

## Анкета расстройств мочеиспускания DAN-IPSS

№	вопрос	ответ/баллы 0	ответ/баллы 1	ответ/баллы 2	ответ/баллы 3
1А	Как часто вам приходится ждать начала мочеиспускания?	никогда	редко	раз в день	каждое мочеиспускание
1Б	Насколько сильно это вас беспокоит?	не беспокоит	незначительно	достаточно сильно	является большой проблемой
2А	Как вы оцениваете струю мочи?	нормальная	слабая	прерывистая	по каплям
2Б	Если струя мочи слабая или прерывистая беспокоит ли это вас?	не беспокоит	незначительно	достаточно сильно	является большой проблемой
3А	Как часто вы ощущаете полное опорожнение мочевого пузыря?	каждое мочеиспускание	несколько раз в день	редко	никогда
3Б	Если у вас есть чувство неполного опорожнения мочевого пузыря, беспокоит ли это вас?	не беспокоит	незначительно	достаточно сильно	является большой проблемой
4А	Вам приходится напрягаться/тужиться, чтобы начать мочеиспускание?	никогда	редко	раз в день	каждое мочеиспускание
4Б	Если вам приходится напрягаться/тужиться, чтобы начать или поддерживать мочеиспускание, беспокоит ли это вас?	не беспокоит	незначительно	достаточно сильно	является большой проблемой
5А	Какой наибольший промежуток времени между мочеиспусканиями в течение дня?	более 3 часов	2 или 3 часа	1 или 2 часа	менее 1 часа
5Б	Является ли учащенное мочеиспускание проблемой для вас?	нет	беспокоит незначительно	беспокоит достаточно сильно	является большой проблемой
6А	Как часто вам приходится вставать ночью, чтобы помочиться?	никогда	1 или 2 раза	3-4 раза	5 раз и более
6Б	Насколько это вас беспокоит?	не беспокоит	беспокоит незначительно	беспокоит достаточно сильно	является большой проблемой



Анкета расстройств мочеиспускания DAN-IPSS  
(продолжение таблицы 2.5)

№	Вопрос	ответ/баллы 0	ответ/баллы 1	ответ/баллы 2	ответ/баллы 3
7А	Бывают ли у вас сильные неудержимые позывы к мочеиспусканию?	никогда	редко	раз в день	каждое мочеиспускание
7Б	Насколько сильно это вас беспокоит?	не беспокоит	беспокоит незначительно	беспокоит достаточно сильно	является большой проблемой
8А	Часто ли вы теряете мочу после сильного (неудержимого) позыва?	никогда	редко	раз в день	каждое мочеиспускание
8Б	Насколько сильно это вас беспокоит?	не беспокоит	беспокоит незначительно	беспокоит достаточно сильно	является большой проблемой
9А	Чувствуете ли вы боли, жжение при мочеиспускании?	никогда	редко	раз в день	каждое мочеиспускание
9Б	Насколько сильно это вас беспокоит?	не беспокоит	беспокоит незначительно	беспокоит достаточно сильно	является большой проблемой
10А	Бывают ли у вас эпизоды выделения мочи сразу после мочеиспускания, когда вам кажется, что вы закончили мочиться?	никогда	редко	раз в день	каждое мочеиспускание
10Б	Если у вас происходит непроизвольное выделение мочи после мочеиспускания, насколько сильно это вас беспокоит?	не беспокоит	беспокоит незначительно	беспокоит достаточно сильно	является большой проблемой
11А	Вы теряете мочу при физической нагрузке (кашель, смех, чихание)?	никогда	редко	раз в день	каждое мочеиспускание
11Б	Насколько сильно это вас беспокоит?	не беспокоит	беспокоит незначительно	беспокоит достаточно сильно	является большой проблемой
12А	Бывают ли у вас эпизоды потери мочи без позыва или физической нагрузки (в покое)?	никогда	редко	раз в день	каждое мочеиспускание
12Б	Если вы теряете мочу без позыва, насколько сильно это вас беспокоит?	не беспокоит	беспокоит незначительно	беспокоит достаточно сильно	является большой проблемой

Пациентки с расстройствами мочеиспускания заполняли дневники мочеиспускания по стандартной методике в течение 48 часов с регистрацией времени и объема каждого мочеиспускания, количества выпитой жидкости, а также наличия императивных позывов и эпизодов недержания мочи (таблица 2.6).

Таблица 2.6

## Дневник мочеиспусканий

№ м/п	время	Объем мочи в мл.	Сильный трудносдерживаемый позыв	Неудержание мочи (смена белья, прокладки)	Объем выпитой жидкости (мл).
<b>1</b>	:				
...N	:				

Для определения объема остаточной мочи, до назначения медикаментозной терапии и на фоне приема препарата, выполнялось ультразвуковое исследование (УЗИ) мочевого пузыря до и после опорожнения.

С целью графической оценки эвакуаторной функции мочевого пузыря использовалась урофлоуметрия. Это наиболее простой, физиологичный и неинвазивный функциональный метод исследования [77].

При испытании клинической диагностической ценности урофлоуметрии было показано, что метод обладает 50-100% чувствительностью и более чем 70% специфичностью [135]. Исследование проводили на установке «Laboratoire Delphis 1P». Полученные номограммы оценивались качественно и количественно с учетом двух основных показателей: эффективного объема мочеиспускания и максимальной скорости оттока мочи. При количественной оценке определяли показатели, представленные в таблицах 1 и 2. Для достоверности диагноза проводилось не менее 2 исследований.

Согласно общепринятым стандартам, урофлоуграммы оцениваются при объеме мочи не менее 150 и не более 400 мл. С учетом того, что накопительная способность и максимальная скорость оттока мочи падает с возрастом [110], в

нашем исследовании, минимальный выделенный объем мочи составил 100 мл. Гиперрефлексия детрузора диагностировалась в случае: 1) максимальной скорости оттока мочи более 20 мл/сек. и объеме выделенной мочи – до 300 мл., 2) максимальной скорости оттока мочи более 30 мл/сек. и объеме выделенной мочи от 300 до 400 мл., а, при максимальной скорости оттока мочи менее 15 мл/сек. и увеличении скорости мочеиспускания более 20 сек. предполагался обструктивный тип нарушения мочеиспускания.

### **2.2.3. Исследование качества жизни**

Влияние ДНМП на качество жизни оценивались отдельно в анкете расстройств мочеиспускания DAN-IPSS, которая включала в себя 12 вопросов (таблица 2.5). Ответы оценивались по бальной шкале от 0 до 3. Диапазон баллов: 0-36, включительно.

### **2.2.4 Лабораторная диагностика**

У всех женщин выполнялись: общий анализ крови (ОАК); общий анализ мочи (ОАМ); биохимический анализ крови (БХАК) с определением содержания общего белка, глюкозы крови, трансаминаз, креатинина, мочевины, общего холестерина (ОХС), триглицеридов (ТГ); гликированный гемоглобин (HbA<sub>1c</sub>,%); С-пептид (нг/мл); анализ мочи по Нечипоренко; определение микроальбуминурии в разовой утренней порции.

## **2.3. Методики лечения**

В первой группе 49 человек (77%) находилось на лечении таблетированными сахароснижающими препаратами, 15 человек (23%)- дополнительно использовали инсулин (рисунок 2.2).

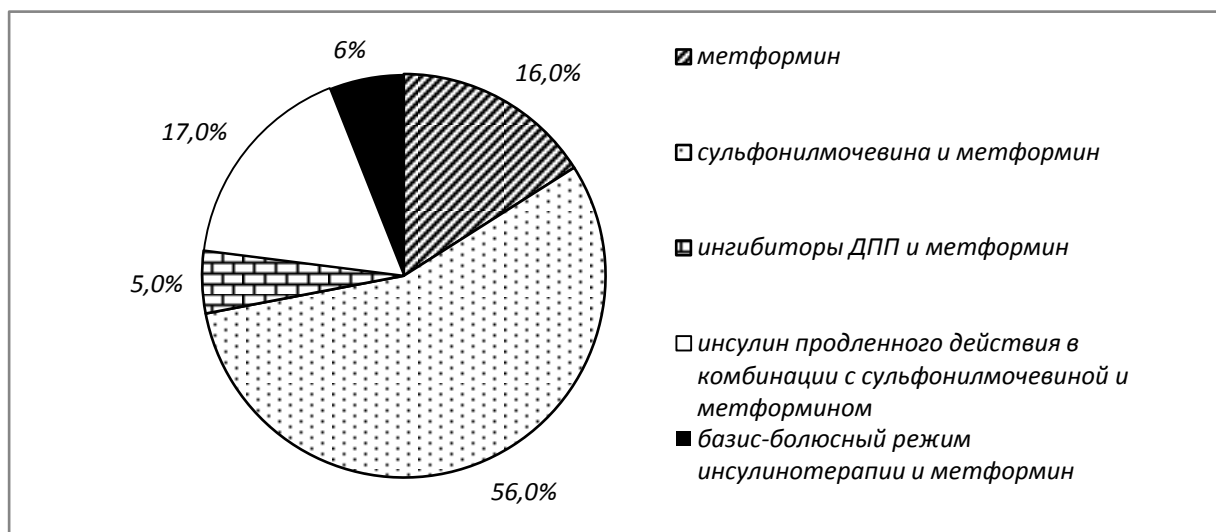


Рисунок 2.2. Лечение СД 2 типа в группе 1

Все пациентки получали антигипертензивное лечение: ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента. Пациентки в группах принимали статины в 100% наблюдений (64 пациентки) – в 1-ой группе и 81% наблюдений (25 пациенток) во 2-ой группе и в 60% случаев (6 пациенток) - в 3-ей группе.

В 1-ой группе целевой уровень общего холестерина (<4,5 ммоль/л) достигнут у 52% (33 человек), триглицеридов (<1,7 ммоль/л) – у 37% (24 человек).

Во 2-ой группе нормальный уровень общего холестерина (<5,2 ммоль/л) достигнут у 71% (22 человек), триглицеридов (<2,1 ммоль/л) – у 67% (21 человек).

В 3-ей группе нормальный уровень общего холестерина (<5,2 ммоль/л) достигнут у 50% (5 человек), триглицеридов (<2,1 ммоль/л) – у 60% (6 человек).

Для коррекции нарушений мочеиспускания у пациенток с ДНМП по типу гиперрефлексии, установленной на основании жалоб, результатов анкетирования, дневников мочеиспусканий, урофлоуметрическим обследованием, был выбран препарат из группы М-холинолитиков – тропий хлорид (коммерческое название «Спазмекс» фирмы ПРО.МЕД.ЦС, Прага), применяемый в 2 приема по 15 мг в течение 2 недель. Выбор этого медикамента определялся его значительными

преимуществами перед другими препаратами этой группы ввиду его высокой селективности по отношению к мускариновым рецепторам мочевого пузыря и плохой проницаемостью через гемато-энцефалический барьер. Лечение получало 17 пациенток в группе 1 (11%) и 11 пациенток в группе 2 (35%).

На фоне лечения проводилась контрольная оценка дневников мочеиспусканий, результатов урофлоуметрии и УЗИ мочевого пузыря, а также повторное анкетирование с использованием опросника DAN-IPSS.

#### **2.4. Статистическая обработка данных**

Статистический анализ полученных данных проводился на IBM – совместимом компьютере с помощью интегрированного пакета для статистического анализа «Statistica 6.0». Количественные признаки представлены в виде медианы - значения признака, которое делит весь ряд значений пополам (половина значений признака больше медианы, другая половина – меньше) и интерквартильного размаха. представляющего собой интервал между 25 и 75 перцентилями. Оценка достоверности различий (p) между группами наблюдения проводилась с использованием непараметрических методов сравнения по качественным и количественным признакам: критерий Манна-Уитни (MW), критерий  $\chi^2$ . Для корреляционного анализа использован критерий Спирмена (R). Различия показателей считались достоверными при уровне значимости  $P \leq 0,05$ .

### **Глава 3. ХАРАКТЕРИСТИКА ВЕГЕТАТИВНОЙ ДИСФУНКЦИИ У ЖЕНЩИН ПОЖИЛОГО ВОЗРАСТА НА ФОНЕ РАЗЛИЧНЫХ НАРУШЕНИЙ УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА**

#### **3.1. Клиническая характеристика неврологических жалоб и вегетативных функций у женщин пожилого возраста**

Пациентки группы 1 (СД 2) предъявляли жалобы на: несистемное головокружение, возникающее при перемене положения тела (40 наблюдений); головные боли пульсирующего характера в теменных и височных областях на фоне подъема АД и наблюдались у подавляющего большинства испытуемых (54 наблюдений). Пациенток беспокоили снижение настроения, раздражительность и тревожность (57 наблюдения); снижение памяти (59 наблюдений), слабость, повышенная утомляемость и снижение работоспособности (64 наблюдения). Чувство приливов и жара отмечали 18 пациенток, сердцебиение и ощущение замирания сердца – 32 наблюдения.

Пациентки из второй группы (НТГ) также предъявляли жалобы на головные боли сосудистого характера (25 наблюдений), головокружение несистемного характера (12 наблюдений). Выраженный астенический синдром в виде слабости, утомляемости, снижения работоспособности беспокоил 28 женщин. Ухудшение памяти, тревожно-депрессивный синдром в виде снижения настроения, повышенного уровня тревоги отмечались у 24 пациенток. Эпизоды учащенного сердцебиения регистрировались в 15 наблюдениях, чувство замирания сердца – у 10 испытуемых, чувство жара - у 4 пациенток (таблица 3.1).

Представленность жалоб у пациенток 1 и 2 групп

Жалоба	Группа 1 (n=64)		Группа 2 (n=31)	
	абс.	%	абс.	%
Несистемное головокружение	40	62	12	39
Периодические головные боли	54	85	25	80
Слабость	64	100	28	90
Общая утомляемость	64	100	28	90
Снижение работоспособности	64	100	26	83
Снижение памяти	59	92	24	77
Раздражительность	57	90	24	77
Снижение настроения	57	90	24	77
Тревога	57	90	20	64
Сердцебиение	32	50	15	48
Чувство замирания сердца	32	50	10	32
Чувство приливов жара	18	28	4	13

Пациентки группы 3 (без углеводных нарушений), также предъявляли жалобы на периодические головные боли, головокружение несистемного характера – в 3 наблюдениях.

В ходе исследования оценивался также исходный вегетативный тонус (ИВТ). ИВТ в группах не был однороден (рис. 3.1).

У пациенток группы 1 преобладали парасимпатические влияния ВНС (39 наблюдений), симпатические влияния встречались реже (25 наблюдений). Вегетативное равновесие не зарегистрировано.

Парасимпатикотония проявлялась склонностью к полноте (64 наблюдения), покраснением кожных покровов (32 наблюдения), повышенной потливостью с выделением жидкого пота (34 наблюдения), плохой переносимостью холода,

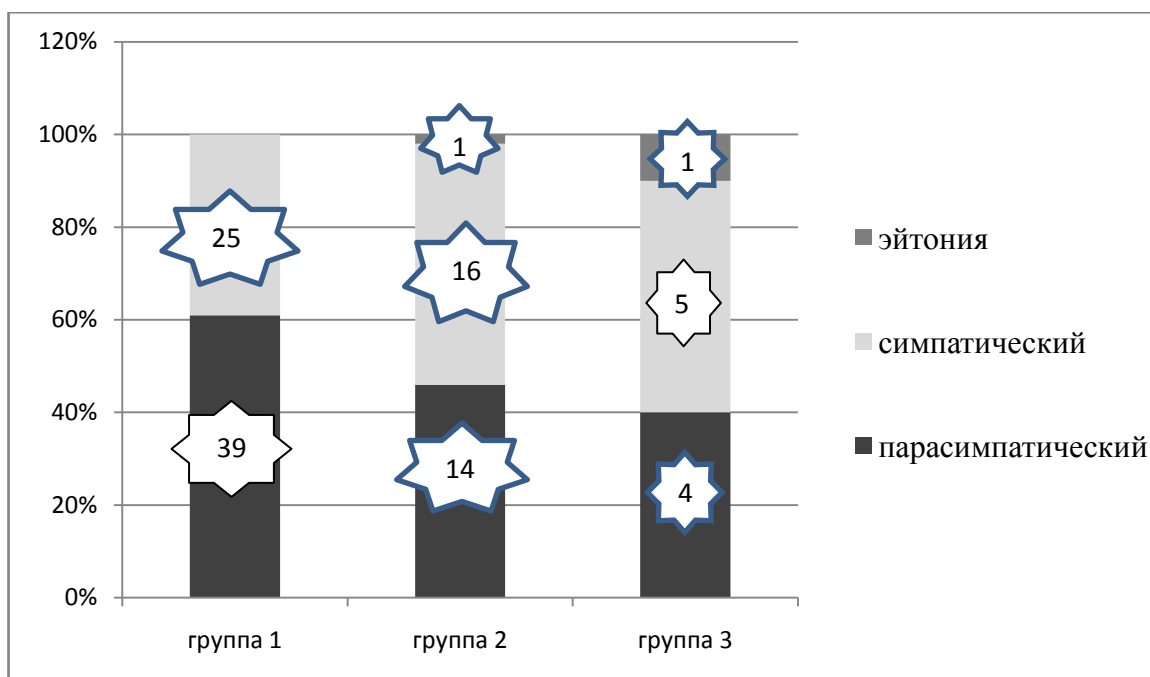


Рис. 3.1. Исходный вегетативный тонус в 1, 2 и 3 группах

зябкостью (40 наблюдений), снижением физической активности (59 наблюдений), повышенной сонливостью (38 наблюдений). Трофотропные влияния в психической сфере проявлялись сосредоточенностью, внимательностью (26 наблюдений), в реакциях крови – увеличением количества лимфоцитов (19 наблюдений), эозинофилов (20 наблюдений).

Симпатикотония в группе 1 проявлялась непереносимостью жары и душных помещений (24 наблюдения), белым и розовым дермографизмом (32 наблюдения), повышением жажды и аппетита (48 и 52 наблюдений), уменьшением слюноотделения (44 наблюдения), наличием ознобopodobного гиперкинеза (20 наблюдений), беспокойным сном (45 наблюдений). В реакциях крови о симпатикотонии судили по увеличению количества эритроцитов (6 наблюдений) и ускоренному СОЭ (12 наблюдений). Эрготропные влияния проявлялись и личностными особенностями (8 наблюдений): повышенной чувствительностью к боли, изменчивостью настроения, вспыльчивостью, рассеянностью, быстрой отвлекаемостью.

У больных группы 2 преобладали симпатические влияния ВНС (16 наблюдений), проявляющиеся непереносимостью жары и душных помещений (13

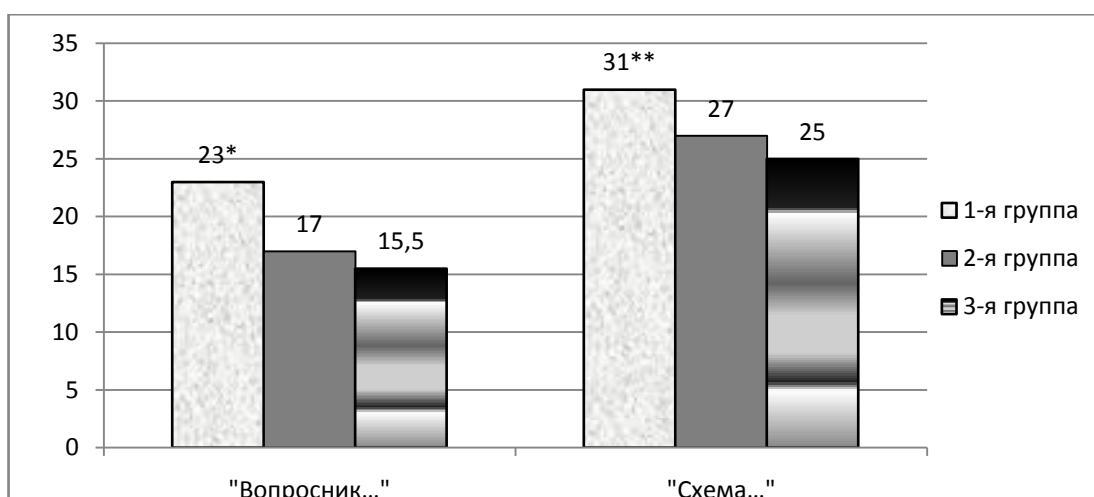


наблюдений), белым и розовым дермографизмом (12 наблюдений), повышением жажды и аппетита (18 и 28 наблюдений), уменьшением слюноотделения (11 наблюдений), беспокойным сном (16 наблюдений). В реакциях крови симпатикотония в группе 2 проявлялась в увеличении эритроцитов (7 наблюдений) и ускоренном СОЭ (9 наблюдений). Рассеянность, неспособность сосредоточиться отмечались в 12 наблюдениях. Парасимпатические влияния в группе 2 встречались в 14 случаях и проявлялись склонностью к полноте (31 наблюдение), повышенной потливостью с выделением жидкого пота (14 наблюдений), плохой переносимостью холода (18 наблюдений), снижением физической активности (27 наблюдений), повышенной сонливостью (21 наблюдение), сосредоточенностью, внимательностью (19 наблюдений), увеличением количества лимфоцитов и эозинофилов в ОАК (в 7 и 8 наблюдениях). Вегетативное равновесие в группе 2 зарегистрировано у одной пациентки.

По преобладанию парасимпатикотонии группы 1 и 2 достоверно не различались ( $\chi^2=2,11$ ;  $p=0,15$ ).

В группе 3 чаще встречалась симпатикотония (5 наблюдений); реже - парасимпатические влияния (4 наблюдения), а у одной пациентки было выявлено вегетативное равновесие.

У пациенток групп 1 и 2 выявлялись признаки вегетативных нарушений, так в группе 1 уровень вегетативных расстройств, оцененный в баллах, полученных при изучении признаков по «Вопроснику...» составил 23,0 (20,0-26,0) балла, а по «Схеме...», заполненной врачом – 31,0 (27,5-38,5) балл. В группе 2 уровень вегетативных расстройств по «Вопроснику...» составил 17,10 (15,0-21,0) баллов и по «Схеме...» – 27,0 (25,0-29,0) балла. В группе 3 - 15,0 (11,0-18,0) и 25,0 (23,0-26,0) баллов, соответственно. Обнаружены достоверные различия показателей пациенток групп 1 и 2, а также между группами 1 и 3 по баллам «Вопросника...» и «Схемы...», ( $p<0,05$ ) (рисунок 3.2).



Примечание: \*-достоверные отличия баллов по «Вопроснику...» 1 группы от групп 2 и 3, ( $p < 0,05$ );

\*\* -достоверные отличия баллов по «Схеме...» 1 группы от групп 2 и 3, ( $p < 0,05$ )

Рис. 3.2 Показатели вегетативного статуса 1, 2 и 3 групп

Наиболее частым симптомом у больных во всех группах по данным «Схемы...» была метеолабильность. Красный дермографизм встречался чаще белого (розового) в группе 1. Гипергидроз (верхняя часть тела) отмечался у 20 пациенток (31% наблюдений) в группе 1, 9 женщин (29% наблюдений) - в группе 2 и 2 (20% наблюдений) – в группе 3. Лабильность АД встречалась у 42 пациенток (62% наблюдений) в группе 1, 18 пациенток (58% наблюдений) – в группе 2 и 4 испытуемых (40% наблюдений) – в группе 3. Повышенная тревожность отмечена у 35 пациенток (54 %) в группе 1, 13 женщин (42%) - во 2-ой и 10 обследуемых (20%) - в группе 3.

Изучение основных жалоб и симптомов вегетативной дисфункции по результатам «Вопросника...» А. М. Вейна (для пациента) показало, что наиболее часто женщин беспокоили нарушения сна: 52 больных (81% наблюдений) - в группе 1, 18 пациенток (58% наблюдений) – группе 2, 5 женщин (50% наблюдений) – в группе 3; снижение работоспособности – 55 пациенток (86% наблюдений) в группе 1, 26 пациенток (83% наблюдений) в группе 2 и 6 женщин (60% наблюдений) в группе 3. Постоянная потливость, преимущественно в верхней части туловища, чаще встречалась у больных с СД: 18 больных (28% наблюдений) в группе 1, против 4 больных (13% наблюдений) и одной

испытуемой (10% наблюдений) в группах 2 и 3, соответственно. У половины женщин группы 1 отмечалось учащенное сердцебиение при волнении. Склонность к покраснению лица наблюдалась у 35 пациенток (55 % наблюдений), а к побледнению – у 17 больных (27% наблюдений) группы 1. У 28 больных (44% наблюдений) группы 1 отмечалось похолодание и онемение пальцев стоп. Обобщенные данные по «Вопроснику...» и «Схеме...» А. М. Вейна представлены в таблице 3.2.

Таблица 3.2

Представленность вегетативных расстройств у больных 1, 2 и 3 групп по «Вопроснику...» и «Схеме...» А. М. Вейна

Количество баллов	всего		Группа 1		Группа 2		Группа 3	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
<b>Схема для врача</b>								
до 25 баллов	7	7	0	0	3	10	4	40
25 баллов и более	98	93	64	100	28	90	6	60
<b>Вопросник для пациента</b>								
до 15 баллов	13	12	3	5	6	19	5	50
15 баллов и более	92	88	61	95	25	81	5	50

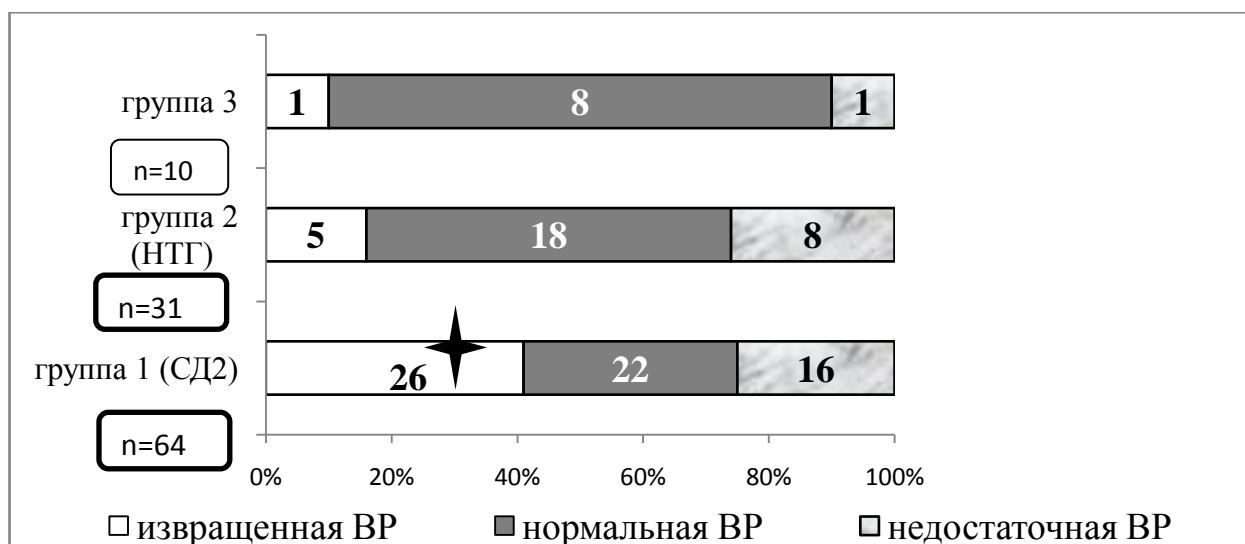
Таким образом, по результатам «Впросника...» и «Схемы...» у большинства пациенток всех групп выявлены нарушения функции ВНС, но в группе 1 по «Схеме...» вегетативные расстройства отмечены в 100% наблюдений, что свидетельствует о более высокой распространенности вегетативной дисфункции у пациенток с СД 2 типа.

В ходе исследования оценивался вегетативный гомеостаз – индекс Кердо, характеризующий исходный вегетативный тонус. В группе 1 индекс Кердо имел отрицательные значения, а в группах 2 и 3 был положительным. Так, у больных группы 1 он равнялся -4,5 (-10,0-7,5), у больных группы 2 был равен 2,0 (-5,0-8,0). Отрицательные значения свидетельствуют о повышении парасимпатических

влияний. В группе пациенток без углеводных нарушений вегетативный индекс равнялся 0,5 (-6,0-7,0), хотя, достоверных отличий между группами не выявлено. В группе 1 значения индекса Кердо носили отрицательные значения, что может быть объяснено повышением парасимпатических влияний с более выраженными метаболическими сдвигами у пациенток СД 2 типа.

Межсистемные отношения оценивались путем определения величины коэффициента Хильдебранта. У всех женщин он был в пределах нормы, что свидетельствует об отсутствии рассогласования в деятельности сердечно-сосудистой и дыхательной систем: 3,9 (3,25-4,4) – в группе 1, 3,2 (3,0-3,9) – в группе 2 и 3,3 (3,0-3,6) – в третьей. Достоверных отличий при внутригрупповом анализе не получено.

Для оценки вегетативной реактивности (ВР), характеризующей вегетативные сдвиги в ответ на возмущающие стимулы в состоянии покоя, использовался глазо-сердечный рефлекс Даньини-Ашнера. Показатели глазо-сердечного рефлекса находились в пределах средней физиологической нормы у большинства пациенток в группе 2 и группе 3: замедление ЧСС составило 6-12 ударов в минуту. В группе 1 у 16 пациенток (25% наблюдений), у 8 пациенток (26% наблюдений) в группе 2 и у одной пациентки (10%) в группе 3 давление на глазные яблоки сопровождалось слабым, всего на 1-3 удара в минуту, замедлением ЧСС, что указывало на снижение ВР у обследованных с СД 2 типа. У 1 пациентки (10% наблюдений) в группе 3, 5 пациенток (16% наблюдений) в группе 2 и у 26 пациенток (41% наблюдений) в группе 1 замедление ЧСС отсутствовало, являясь проявлением извращенной ВР (рис. 3.3).



Примечание: ★ - достоверные различия между группами 1 и 2 ( $p < 0,05$ )

Рис. 3.3 Показатели вегетативной реактивности 1, 2 и 3 групп

Нормальная вегетативная реактивность оказалась преобладающей в группе 3 (8 пациенток) и группе 2 (18 пациенток). В группе 1 чаще по сравнению с группой 2 регистрировалась извращенная вегетативная реактивность (26 наблюдений против 5), ( $\chi^2=5,70$ ;  $p=0,017$ ).

Таким образом, нормальная вегетативная реактивность наблюдалась у пациенток групп 2 и 3 (56% и 80%, соответственно), тогда как у пациенток группы 1 доминировала извращенная вегетативная реактивность. У пациенток группы 2 извращенная вегетативная реактивность регистрировалась лишь у каждой шестой женщины. Избыточная ВР не отмечалась.

Вегетативное обеспечение физической деятельности детально оценивалось в ходе проведения кардиоваскулярных тестов.

Пограничные результаты ЧСС-тестов регистрировались во всех группах в пробе с глубоким управляемым дыханием, в группах 1 и 2 - в пробе Вальсальвы. Пограничные значения 1 АД-теста (прирост диастолического АД в пробе с изометрическим сокращением) были выявлены в группах 1 и 2. Снижение сАД на ортостаз было достоверно ниже в группе 3 по сравнению с группами с нарушениями углеводного обмена ( $p < 0,05$ ).

Результаты ЧСС-тестов оказались достоверно выше в группе 3 по сравнению с группами 1 и 2 ( $p < 0,05$ ).

Между группами с углеводными нарушениями достоверные отличия обнаружены по двум ЧСС-тестам (изменение ЧСС в пробе с глубоким управляемым дыханием и проба Вальсальвы) и АД-тесту ( $p < 0,05$ ), (таблица 3.3).

Таблица 3.3

Показатели кардиоваскулярных тестов у пациенток 1, 2 и 3 групп,  
Me (25%-75%)

Параметр	Группа 1, (n=64)	Группа 2, (n=31)	Группа 3, (n=10)
К30/15	1,14 (1,08-1,20)	1,16 (1,13-1,22)	1,24 (1,21-1,30)•
Изменение ЧСС (дыхание)	10,0 (6,0-11,0)	10,0 (8,0-12,0)*	14,0 (12,0-16,0)•
К Вальсальвы	1,32 (1,20-1,50)	1,43 (1,32-1,58)*	1,63 (1,58-1,71)•
Прирост дАД (изометр.)	13,0 (10,0-16,0)	13,0 (10,0-18,0)	15,0 (13,0-18,0)
Снижение АД(орто)	10,0 (8,0-12,5)	8,0 (4,0-10,0)*	4,0 (1,0-5,0)•

Примечание: \*-достоверные отличия между группами 1 и 2, ( $p < 0,05$ );

•-достоверные отличия группы 3 от групп 1 и 2, ( $p < 0,05$ )

При оценке результатов ортостатической пробы, медиана Коэффициента 30/15 имела нормальные значения во всех наблюдениях в группах 2 и 3, и в большинстве случаев в группе 1 (60 наблюдений). Пограничные значения К30/15 регистрировались у трех пациенток с СД 2 типа. Медиана значений К30/15 была достоверно выше в группе 3. Достоверных отличий К30/15 между группами с углеводными нарушениями не выявлено (рисунок 3.4).

Таким образом, снижение процессов адаптации сердечной деятельности, определяемое по К30/15, характеризующего парасимпатический ответ на ортопробу, выявляется у больных уже на стадии начальных нарушений углеводного обмена.

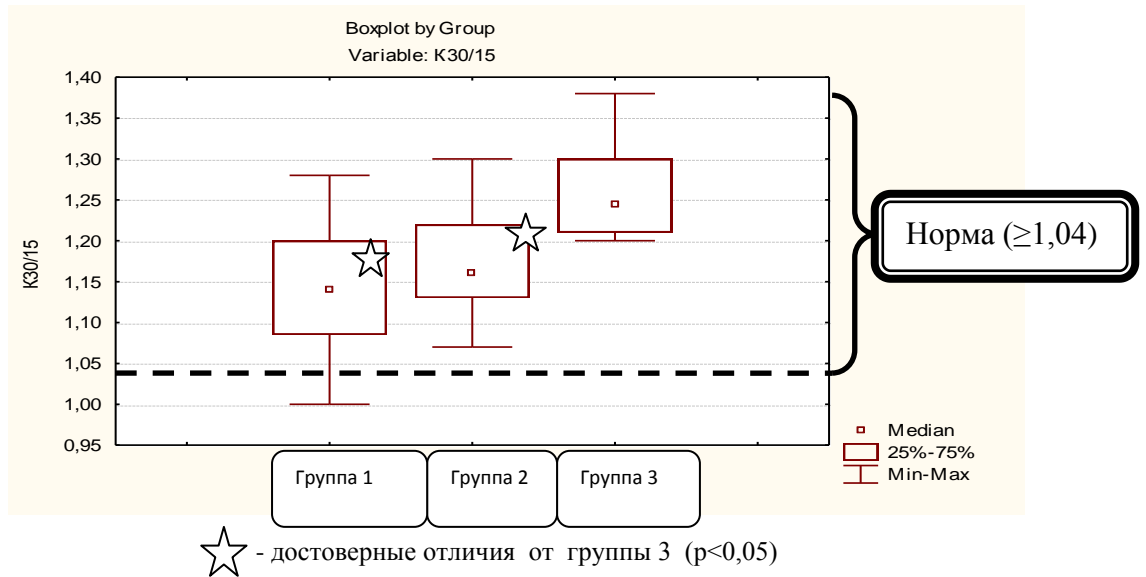


Рис. 3.4 Коэффициент 30/15 в группах 1, 2 и 3

В пробе с глубоким управляемым дыханием медиана значений изменения ЧСС была пограничной во всех группах. У большинства больных (44 наблюдения) в группе 1 и у 17 пациенток в группе 2, определялись патологические значения изменения ЧСС в этой пробе (рисунок 3.5).

Достоверно более высокие значения обнаружены в группе сравнения, что свидетельствует о сохранности парасимпатического обеспечения у пациенток без углеводных нарушений (рисунок 3.5).

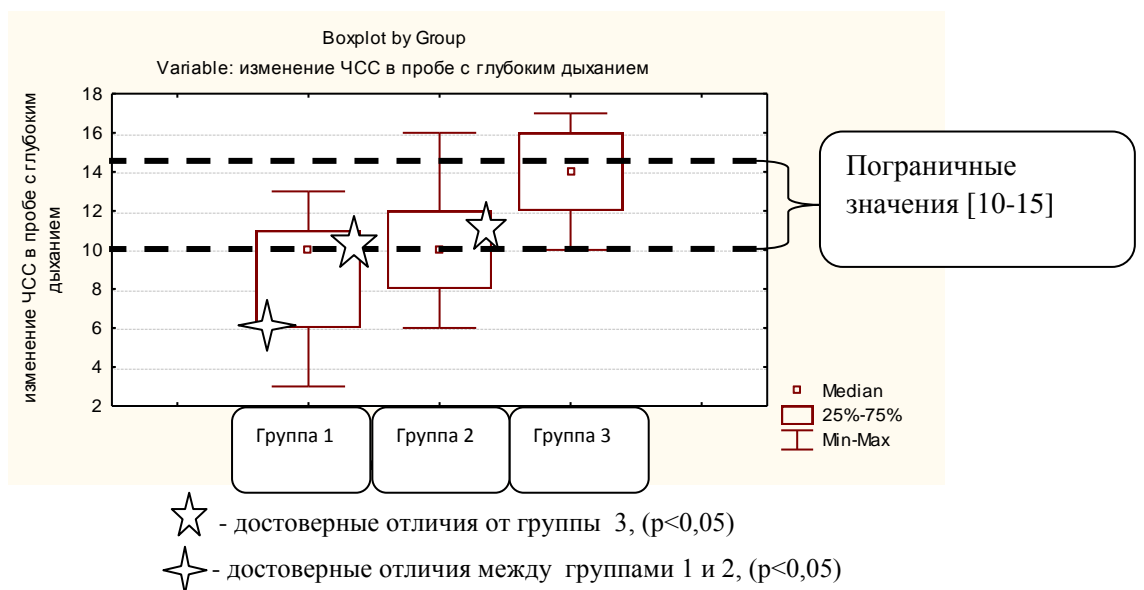


Рис. 3.5 Изменение ЧСС в пробе с глубоким дыханием в группах 1, 2 и 3

Изменения, найденные при выполнении пробы Вальсальвы, указывают на снижение вегетативного обеспечения сердечного ритма, касающегося обоих отделов ВНС в группах с углеводными нарушениями. У большинства больных в группах 1 и 2 регистрировались пограничные значения КВальс (59 и 26 наблюдений, соответственно). Патологические значения показателя выявлены у трех пациенток с СД 2 типа и одной пациентки с НТГ. Достоверных отличий коэффициента Вальсальвы между группами 1 и 2 не выявлено. Медиана этого коэффициента в группе 3 имела нормальные значения и была достоверно выше по сравнению с группами 1 и 2 (рисунок 3.6).

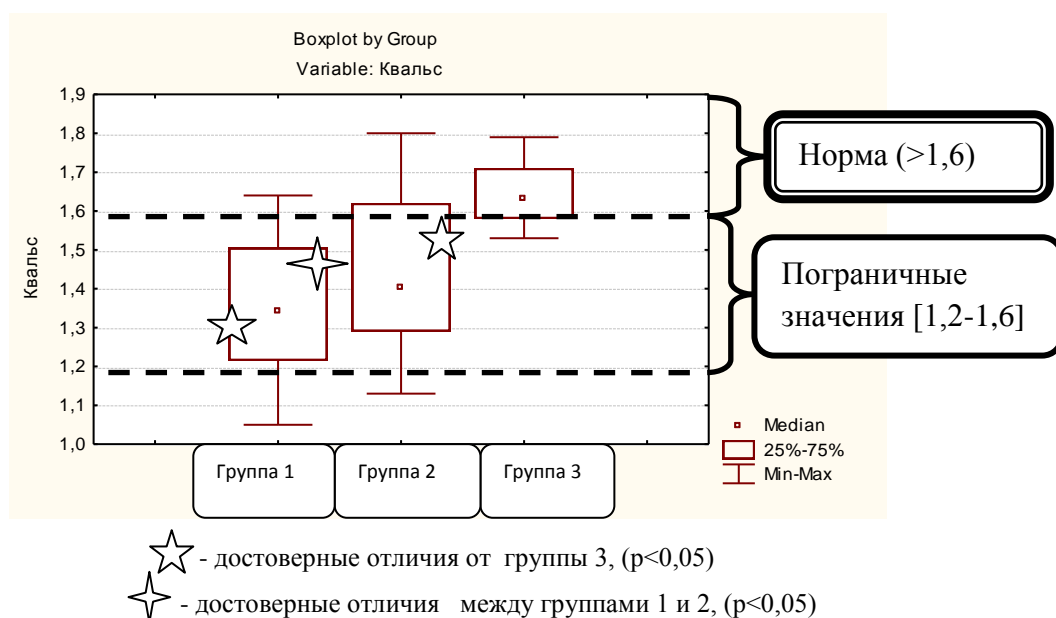


Рис. 3.6 Коэффициент Вальсальвы в группах 1, 2 и 3

Выявлены достоверные отличия по снижению систолического АД в ортопробе между всеми группами ( $p < 0,05$ ). У большинства пациенток в группах определялись нормальные значения: снижение сАД не более чем на 11 мм рт ст. У 26 больных СД 2 типа регистрировались пограничные значения снижения сАД (рисунок 3.7).



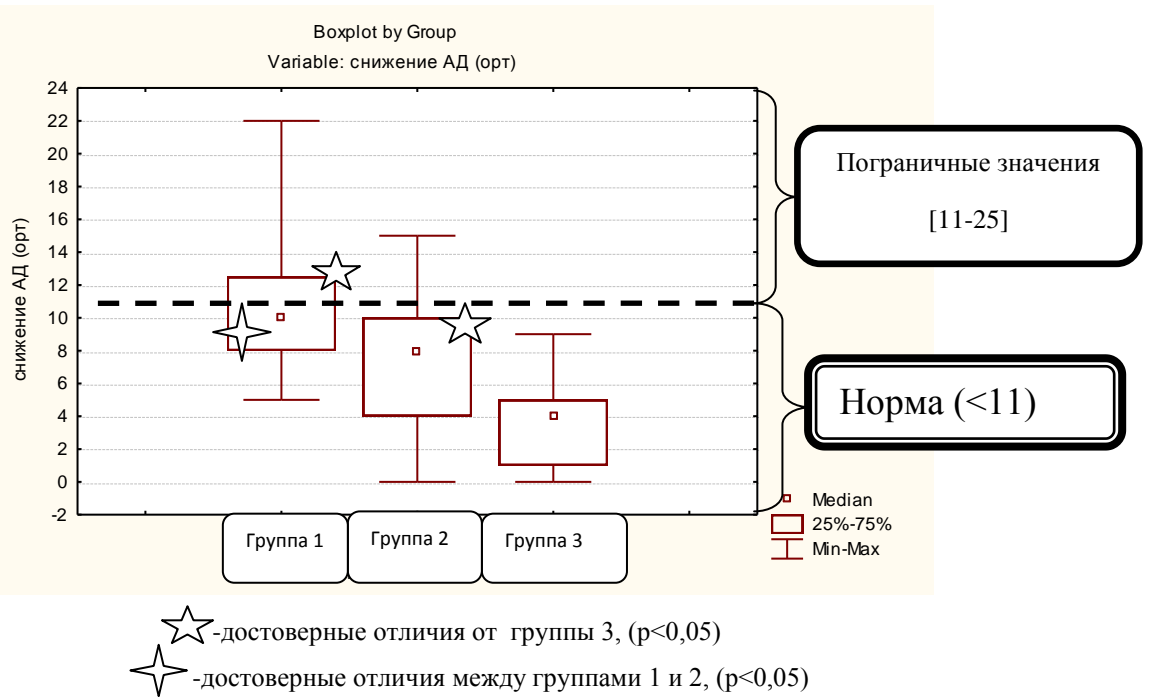


Рис.3.7 Изменение систолического АД в ортопробе в группах 1, 2 и 3

В пробе с изометрическим сокращением у большинства больных в группах 1 и 2 значения прироста диастолического АД соответствовали пограничным значениям (45 и 20 пациенток, соответственно), и, достоверно не различались между собой. Патологические значения показателя регистрировались в группе 1 у трех, а в группе 2 – у одной пациентки (рис. 3.8).

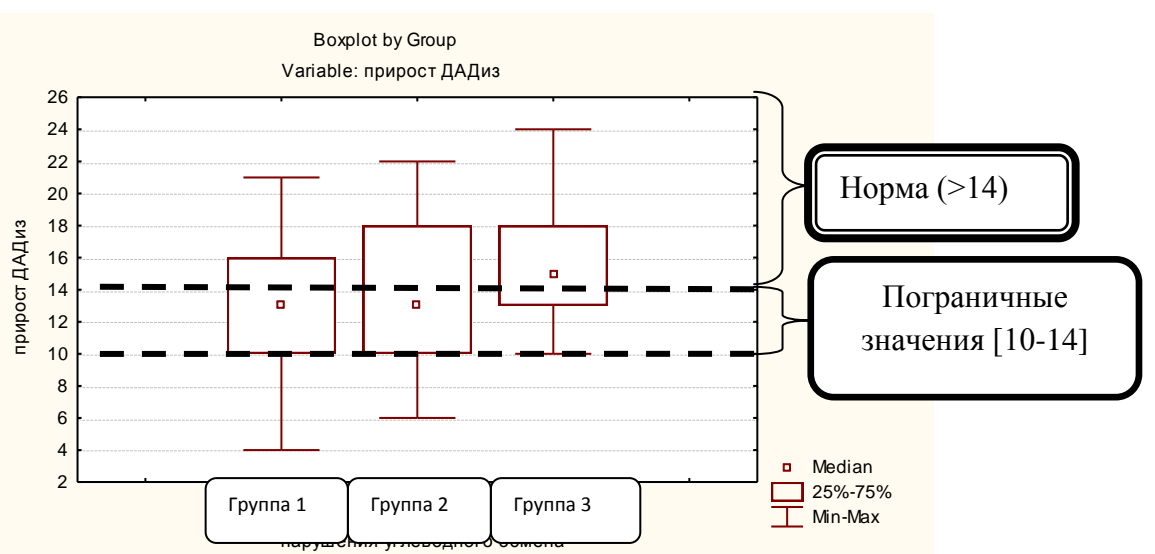


Рис. 3.8 Изменения (прирост) диастолического АД в изометрической пробе в группах 1, 2 и 3

При анализе кардиоваскулярных тестов у пациенток с углеводными нарушениями преобладающим оказался атипичный вариант поражения вегетативной нервной системы: у 33 больных (52% наблюдений) в группе 1 и у 17 больных (55% наблюдений) в группе 2 (рисунок 3.9).

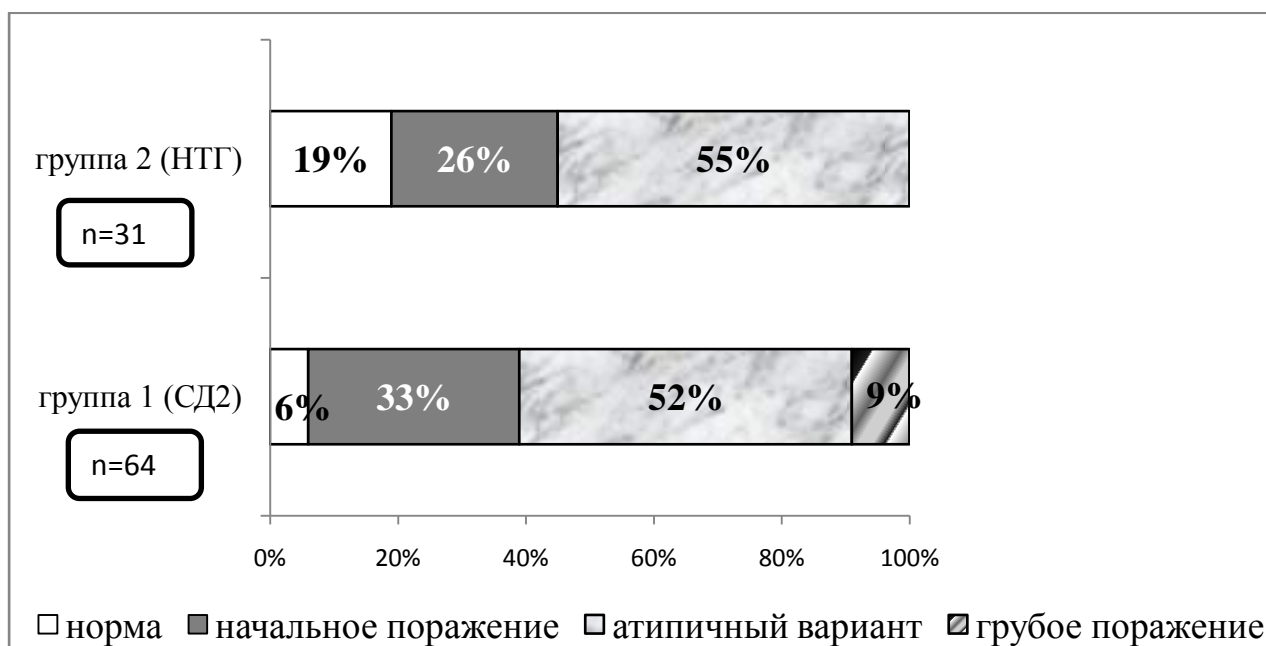


Рис. 3.9 Варианты поражения вегетативной нервной системы в группах 1 и 2

Таким образом, у пациенток в группах с углеводными нарушениями доминирует вариант сочетанного (атипичного) поражения вегетативной нервной системы, характеризующийся снижением вегетативного обеспечения парасимпатического отдела в пробе Вальсальвы и пробе с глубоким управляемым дыханием, а также снижением симпатического обеспечения регуляции, определяемом по недостаточному приросту диастолического АД в пробе с изометрическим сокращением. Также можно сделать вывод, что у пациенток 2-ой группы признаки вегетативной нейропатии по кардиальному типу выявляются уже на стадии нарушения толерантности к глюкозе.

### 3.2. Вегетативная регуляция по данным вариационной пульсометрии и частотного анализа у женщин пожилого возраста

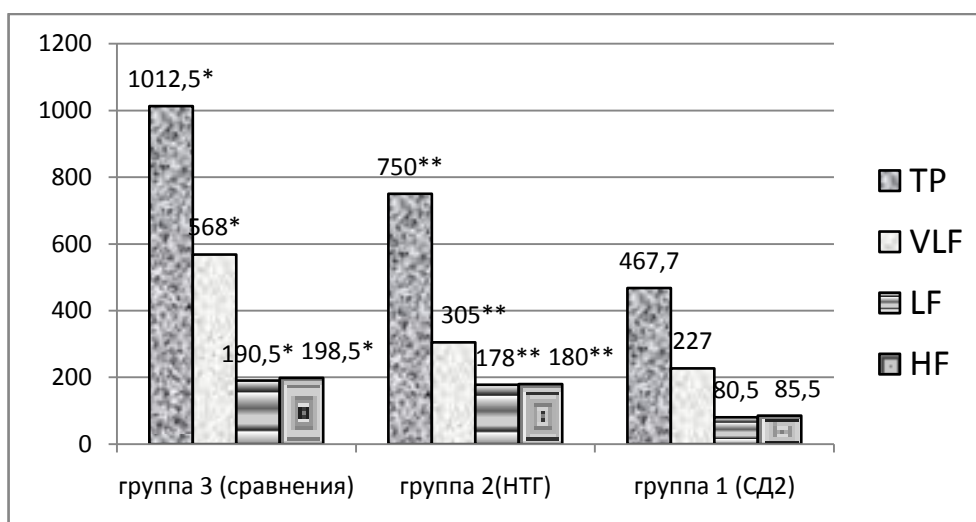
Анализ вариабельности ритма сердца проводился всем испытуемым. Медиана (Me) значения ЧСС (HR) в период регистрации фоновой и ортостатической ВРС в обеих группах была в пределах нормальных значений, однако в группе 1 HR в фоновой записи была достоверно выше (высоко нормальные значения), чем в группах 2 и 3 ( $p < 0,05$ ). SDNN и CV, отражающие суммарный эффект регуляции сердечного ритма в исходном состоянии и ортостазе были выше в группах 2 и 3, по сравнению с 1-й группой ( $p < 0,05$ ). Парасимпатические показатели: RMSSD и pNN50 в группах не отличались. AMo, была достоверно выше у пациенток с СД 2, что может свидетельствовать о большей активности симпато-адреналовых механизмов в этой группе. Значения ИН достоверно отличались и были выше в группе 1 по сравнению с группами 2 и 3 в фоновой записи и ортостатической пробе, что свидетельствует о перенапряжении регуляторных механизмов (таблица 3.4, 3.5).

При анализе спектрограмм было выявлено, что TP ( $\text{мс}^2$ ) стационарных записей у обследуемых групп с углеводными нарушениями оказалась сниженной – медиана значений этого показателя не превышала  $1000 \text{ мс}^2$ , однако в 1 группе больных TP ( $\text{мс}^2$ ) была достоверно ниже, чем во 2 группе (таблица 3.2). Наибольший вклад – около 50% - в общую мощность спектра приходился на долю VLF (%). Соответственно на долю высокочастотных и низкочастотных колебаний приходилось суммарно менее половины от общей мощности всех спектральных характеристик сердечного ритма, что свидетельствует о преобладании надсегментарного контура управления синусовым узлом. При сравнении спектральных характеристик пациенток группы 1 и пациенток групп 2 и 3 в фоновой записи и ортостатической пробе выявлены достоверно более низкие значения SDNN, CV, BP (с) и более высокие значения AMo и ИН, что подтверждает худшее вегетативное обеспечение у больных СД 2 типа (рисунок 3.10 и 3.11).

Временные показатели ритмограмм в фоновой записи 1, 2 и 3 групп,  
Me (25%-75%)

Параметр	Группа 1, (n=64)	Группа 2, (n= 31)	Группа 3, (n=10)
HR	70,8 (65,4-78,9)*	66,2 (60,1-72,3)	64,9 (56,0-70,5)•
SDNN	24,5 (16,5-30,5)	30,0 (23,0-41,0)*	31,0 (22,0-49,0)•
RMSSD	17,0 (12,0-28,0)	20,0 (17,0-33,0)	22,0 (13,0-41,0)
pNN50%	0,65 (0,0-3,95)	1,7 (0,3-5,0)	1,35 (0,0-17,3)
CV%	2,7 (2,0-3,6)	3,1 (2,6-4,2)*	3,21 (2,35-4,55)•
Mo,c	0,8 (0,7-0,9)	0,9 (0,8-1,0)*	0,91(0,82-1,06)•
AMo%	61,7 (53,8-80,8)*	55,1 (47,3-66,9)	52,7 (43,1-60,1)•
BP,c	0,1 (0,1-0,2)	0,2 (0,1-0,3)*	0,21 (0,10-0,29)•
ИН	324,7 (199,3-581,8)*	190,8 (112,3-291,2)	87,1 (63,0-120,0) •

Примечание: \*-достоверные отличия между группами 1 и 2, ( $p < 0,05$ ); •-достоверные отличия группы 3 от групп 1 и 2, ( $p < 0,05$ );



Примечание: \*-достоверные отличия группы 3 от групп 1 и 2, ( $p < 0,05$ )

\*\*.-достоверные отличия групп 1 и 2, ( $p < 0,05$ )

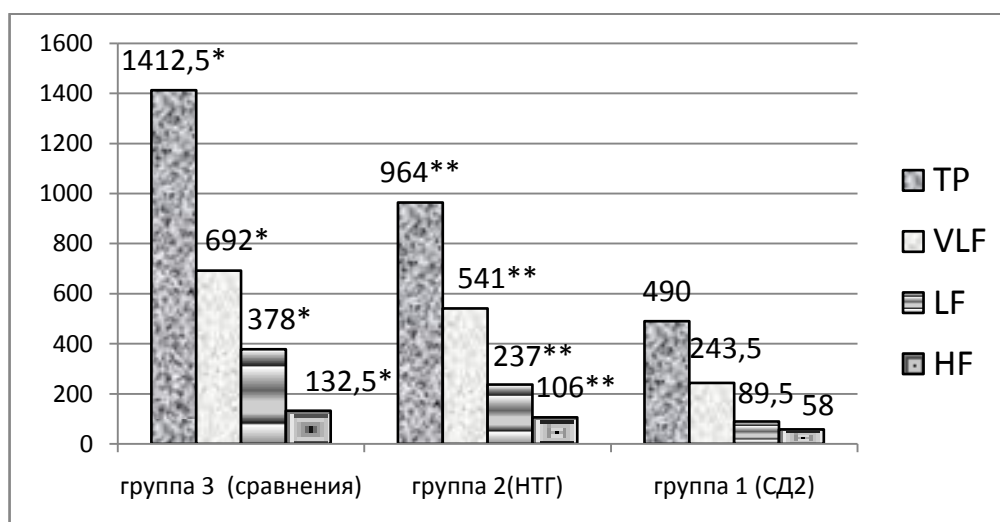
Рис. 3.10 Спектральные показатели фоновой записи 1, 2 и 3 групп

Временные показатели ритмограмм в ортостазе 1, 2 и 3 групп,  
Me (25%-75%)

Параметр	Группа 1, (n=64)	Группа 2, (n= 31)	Группа 3, (n=10)
HR	78,4 (72,3-87,2)	75,1(68,9-82,4)	71,7(68,8-78,5)
SDNN	22,0 (14,0-34,0)	32,0 (26,0-40,0)*	36,5(21,0-41,0)•
RMSSD	13,0 (8,0-21,5)	16,0 (11,0-21,0)	15,5(8,0-19,0)
pNN50%	0,0 (0,0-1,3)	0,3 (0,0-2,8)	0,9(0,0-1,3)
CV%	2,96 (2,0-4,2)	3,9 (3,3-5,2)*	4,14 (2,53-4,83)•
Mo,c	0,7 (0,6-0,8)	0,8 (0,7-0,9)	0,83 (0,77-0,87)
AMo%	70,8 (56,1-97,9)*	56,4 (43,0-65,8)	52,0 (49,3-75,3)•
BP,c	0,1 (0,1-0,2)	0,2 (0,1-0,2)*	0,22 (0,13-0,37)•
ИН	417,1(218,1-887,0)*	211,5 (145,8-373,5)	129,9 (98,0-173,2)•

Примечание: \*-достоверные отличия групп 1 и 2, (p<0,05);

\*\*.-достоверные отличия групп 3 от групп 1 и 2 (p<0,05)



Примечание: \*-достоверные отличия группы 3 от групп 1 и 2, (p<0,05)

\*\*.-достоверные отличия групп 1 и 2, (p<0,05)

Рис. 3.11 Спектральные показатели ортостатической записи 1, 2 и 3 групп

Значения индекса централизации (IC) во всех группах достоверно не различались и были меньше 1, что также свидетельствует о преобладании надсегментарного контура управления сердечным ритмом у пациенток пожилого возраста с метаболическими нарушениями (рисунок 3.12).

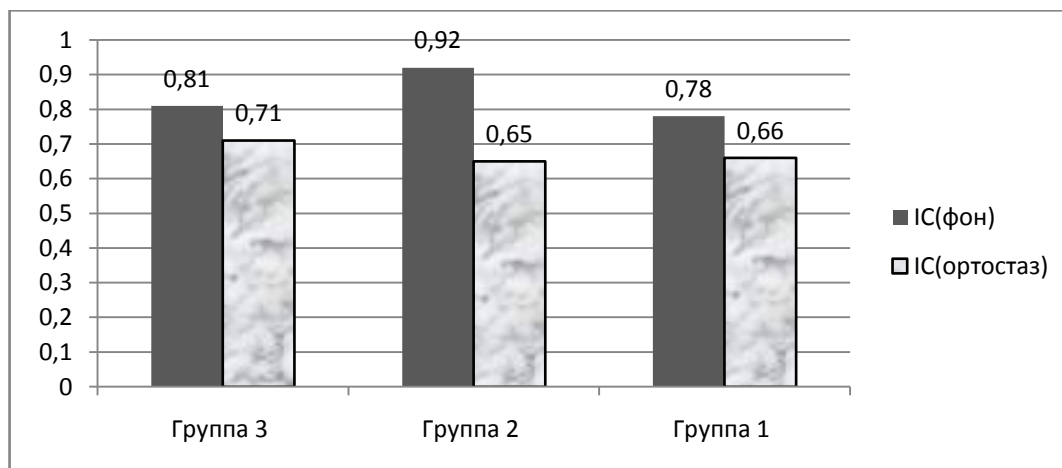


Рис. 3.12 Индекс централизации (IC) в фоновой записи и ортостатической пробе в 1, 2 и 3 группах

При проведении ортостатической пробы во всех группах произошло достоверное смещение баланса отделов ВНС в сторону симпатикотонии. Однако увеличение соотношения LF/HF колебаний был недостаточным (не более 2 значений), что свидетельствует о снижении активности симпатического звена в наблюдаемых группах. Особенно низкий прирост LF/HF отмечался в группе больных СД (рисунок 3.13)

В зависимости от исходного вегетативного тонуса, пациентки в каждой группе были распределены на подгруппы. Установлено, что в 1 группе исходная ваготония регистрировалась у 27 пациенток (42% наблюдений) (медиана значения LF/HF (ФЗ): 0,57 (0,28-0,82)). Симпатикотония и эйтония представлены: у 24 пациенток (37%) и 13 пациенток (21%) (Me LF/HF(ФЗ): 3,08 (2,29-4,55) и 1,38 (1,25-1,58), соответственно).

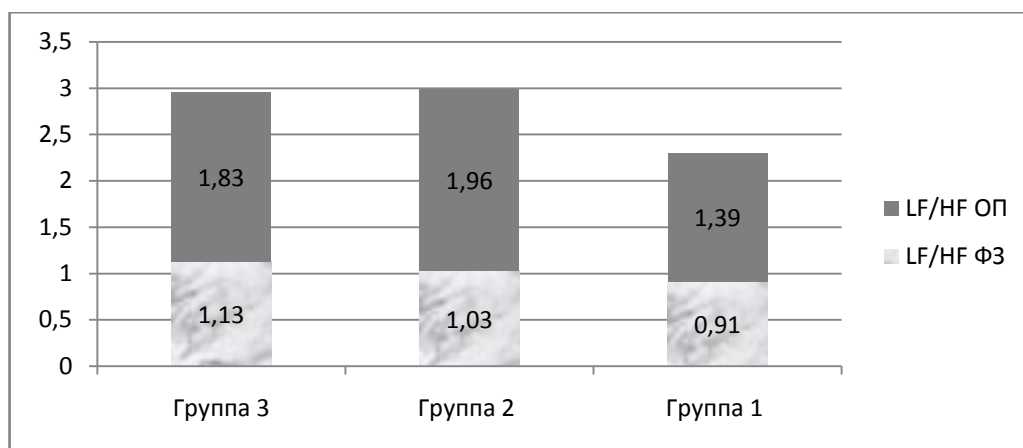


Рис. 3.13 Динамика LF/HF 1, 2 и 3 групп

Во второй группе исходная ваготония выявлялась у 14 пациенток (45% наблюдений), симпатикотония – у 7 пациенток (в 23% наблюдений) и эйтония – у 10 пациенток (в 32% случаев). В третьей группе: ваготония – у 4 пациенток (в 40% наблюдений), эйтония – у 4 пациенток (в 40% наблюдений) и симпатикотония – у двух пациенток (в 20% случаев) (рисунок 3.14).

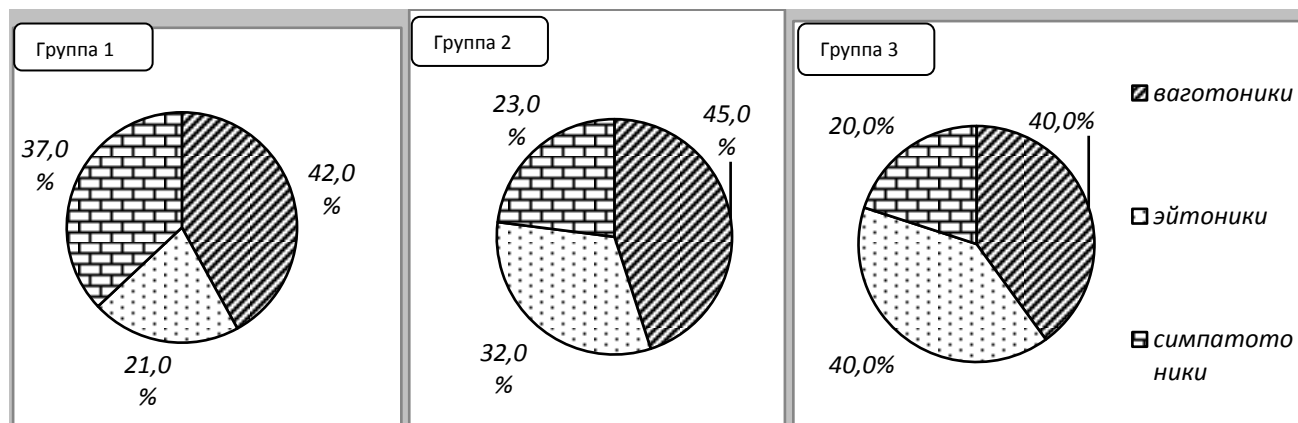


Рисунок 3.14 Распределение пациенток 1, 2 и 3 групп по исходному вегетативному тону

Таким образом, мы отмечаем неоднородность групп по исходному вегетативному тону. В группах с углеводными нарушениями преобладают пациентки с исходной ваготонией: 28 наблюдений (45%) – в группе 1 и 13 наблюдений (42%) – во группе 2. В группе 3, женщины с эйтонией и ваготонией распределились поровну: по 40% наблюдений. Больше всего пациенток с

исходной эйтонией было в группе 3. Симпатотоникотония преобладала в группе 1 по сравнению с группами 2 и 3: 24 наблюдения (37%) против 7 наблюдений (23%) и двух наблюдений (20%), соответственно.

При сравнении показателей временного анализа у пациенток с разным типом исходного вегетативного тонуса в группах достоверных отличий не обнаружено. Показатели временной области: RMSSD, pNN50 (%) положительно коррелировали со всеми спектральными характеристиками, но в большей степени с HF ( $\text{мс}^2$ ) в фоновой записи ( $R=0,83$ ;  $p=0,00\dots$  и  $R=0,75$ ,  $p=0,00\dots$ ) и ОП ( $R=0,59$ ;  $p=0,00\dots$  и  $R=0,53$ ;  $p=0,00\dots$ ).

Обнаружена высокая положительная корреляция между SDNN, CV (%) и TP ( $\text{мс}^2$ ) в фоновой записи ( $R=0,93$ ;  $p=0,00\dots$  и  $R=0,84$ ;  $p=0,00\dots$ ) и ОП ( $R=0,88$ ;  $p=0,00\dots$  и  $R=0,81$ ;  $p=0,00\dots$ ).

АМо (%) имела отрицательную корреляцию со всеми спектральными показателями ВРС и положительную с ИН (рисунок 3.15), позволяя сделать предположение о том, что АМо (%) характеризует снижение общей ВРС, не за счет усиления симпатической регуляции, а за счет снижения всех частотных модуляций в структуре сердечного ритма.

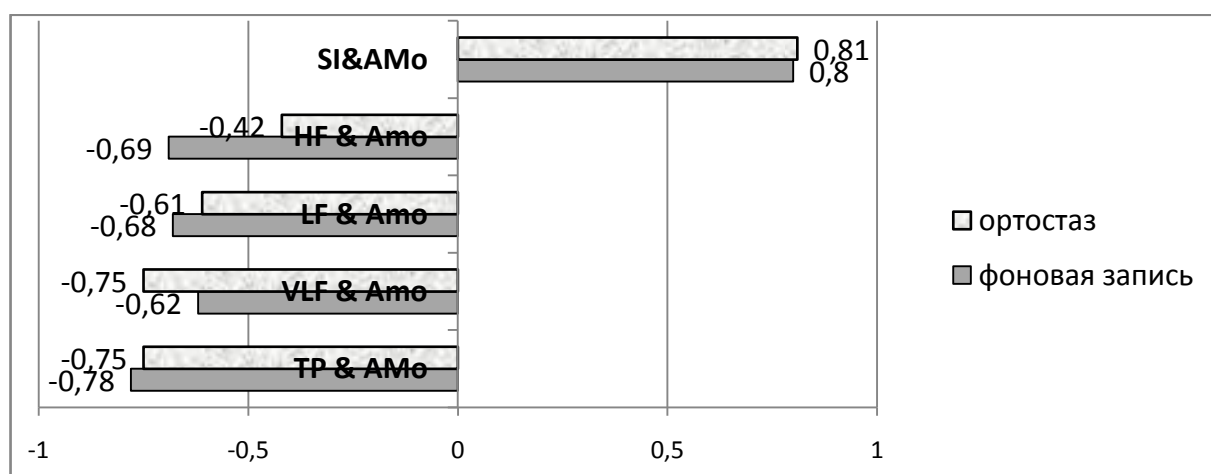
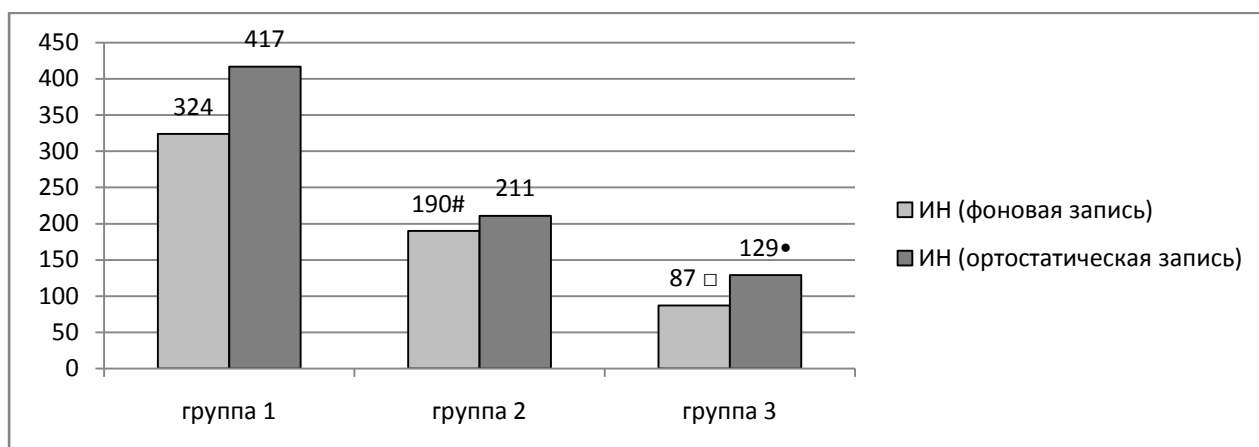


Рис.3.15 Корреляция АМо (%) и спектральных характеристик вариабельности ритма сердца у женщин пожилого возраста, (n=105)



Индекс напряжения был достоверно выше в группе 1 по сравнению с группами 2 и 3 в фоновой записи и ортостатической записи ( $p < 0,05$ ), (рисунок 3.16).

Значения ИН в группах 1 и 2 в фоновой записи и ортостатической записи были больше 160 у.е., что, согласно Баевскому Р. М., свидетельствует о перенапряжении регуляторных систем и характеризует высокую степень централизации управления сердечным ритмом, связанного с поражением нервных волокон. В группе 3 ИН имел значения, характеризующие состояние организма, находящегося в зоне адаптации, что свидетельствует о сохранном вегетативном обеспечении жизнедеятельности у женщин без углеводных нарушений.



Применение: □-достоверные отличия группы 3 от групп 1 и 2 фоновой записи, ( $p < 0,05$ )

•-достоверные отличия группы 3 от групп 1 и 2 в оростатической записи, ( $p < 0,05$ )

#-достоверные отличия групп 1 и 2 в фоновой записи

Рис. 3.16 Индекс напряжения в группах 1, 2 и 3 в фоновой записи и ортопробе

### 3.3. Антропометрические и лабораторные параметры у женщин пожилого возраста и их связь с показателями вариационной пульсометрии и спектральными характеристиками

Медианы значений ИМТ, общего холестерина и триглицеридов между группами достоверно не отличались. Уровень гликированного гемоглобина в группе 1 (HbA1c,%) был выше, а уровень С-пептида (нг/мл) - ниже, чем в группах

2 и 3 (различия достоверны,  $p < 0,05$ ). Группы 2 и 3 достоверно различались по ИМТ, ОТ, соотношению ОТ/ОБ и гликированному гемоглобину, значения этих показателей были выше у пациенток с НТГ ( $p < 0,05$ ) (таблица 3.6).

Таблица 3.6

Характеристика обследованных больных в группах 1, 2 и 3, Me(25%-75%)

Параметр	Группа 1, (n=64)	Группа 2, (n=31)	Группа 3, (n=10)
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	32,0 (29,2-34,1)	32,2 (31,0-34,0)	30,5 (30,1-31,4)#
ОТ, см	104,0 (98,0-120,5)	108,0 (102,0-120,0)*	94,2 (90,4-101,8)
ОТ/ОБ	0,98 (0,87-1,08)	1,08 (0,98-1,12)*	0,93 (0,87-0,99)
С-пептид, нг/мл	2,8 (1,9-3,5)	3,8 (3,2-4,0)•	3,5 (3,2-3,7)#
HbA1c, %	6,8 (6,2-7,6)•	6,1 (6,0-6,2)	5,7 (5,1-5,9)#
оХС, ммоль/л	4,5 (3,8-5,2)	4,8 (4,2-5,5)	5,05 (4,9-5,2)
ТГ, ммоль/л	1,8 (1,6-2,1)	2,0 (1,8-2,5)	1,75 (1,6-2,0)

Примечание: •- достоверные отличия между группами 1 и 2, ( $p < 0,05$ )

#-достоверные отличия группы 3 от групп 1 и 2, ( $p < 0,05$ )

\*-достоверные отличия между группами 2 и 3, ( $p < 0,05$ )

Найдена положительная корреляционная зависимость между ОТ и ИМТ ( $R=0,82$ ,  $p=0,00\dots$ ) а также, ОТ и уровнем С-пептида ( $R=0,27$ ,  $p=0,00\dots$ ), что подтверждает влияние абдоминального ожирения на функциональную активность  $\beta$ -клеток поджелудочной железы. Достоверных данных о связи ОТ и уровнем HbA1c (%), концентрацией оХС и ТГ в нашем исследовании не получено.

При проведении корреляционного анализа была выявлена связь между основными характеристиками групп, лабораторными показателями а также временными и спектральными параметрами.

Установлена отрицательная корреляция между возрастом, длительностью менопаузального периода и: TP (мс<sup>2</sup>) ( $R=-0,29$ ,  $p=0,00$ ;  $R=0,29$ ,  $p=0,00$ ), VLF (мс<sup>2</sup>) ( $R=-0,26$ ,  $p=0,00$ ;  $R=-0,27$ ;  $p=0,00$ ), LF (мс<sup>2</sup>) ( $R=0,36$ ,  $p=0,00$ ;  $R=-0,33$ ,  $p=0,00$ ) в фоновой записи в общей группе больных (n=105). Данный факт отражает влияние возраста, состояния менопауза и длительности менопаузального периода на снижение спектральных характеристик.

Значения С-пептида и ОТ/ОБ имели положительную корреляцию с низкочастотной компонентой спектра (LF(мс<sup>2</sup>)) (R=0,35; p=0,00 и R=0,39 p=0,00).. Найденные положительные корреляции подтверждают значение абдоминального ожирения и гиперинсулинемии в развитии симпатикотонии.

Уровень С-пептида также положительно коррелировал с VLF (мс<sup>2</sup>) (R=0,23, p=0,02), в то время как HbA1c (%) имел отрицательную корреляцию с параметрами: TP (мс<sup>2</sup>) (R= - 0,37, p=0,00), VLF (мс<sup>2</sup>) (R= - 0,39, p=0,00), LF(мс<sup>2</sup>) (R= - 0,33, p=0,01), HF(мс<sup>2</sup>) (R= - 0,22; p=0,04) свидетельствующее о роли гипергликемии в снижении всех спектральных характеристик ВРС.

Установлена отрицательная корреляция между возрастом, длительностью постменопаузального периода и: TP (мс<sup>2</sup>) (R=-0,29, p=0,00; R=0,29, p=0,00), VLF (мс<sup>2</sup>) (R=-0,26, p=0,00; R=-0,27; p=0,00), LF (мс<sup>2</sup>) (R=0,36, p=0,00; R=-0,33, p=0,00) в фоновой записи в общей группе больных (n=105). Данный факт отражает влияние возраста и длительности постменопаузального периода на снижение спектральных характеристик.

АМо (%) и ИН имели положительную корреляционную связь с ТГ: R=0,37, p=0,00 и R=0,42, p=0,00, соответственно, но не с уровнем общего холестерина. Полученные данные свидетельствуют о том, что у пациенток с гипертриглицеридемией имеются более выраженные признаки вегетативной дисфункции, характеризующие снижение ВРС.

Таким образом, снижение вариабельности ритма сердца в группах с углеводными нарушениями ассоциировано как с возрастом, так и с уровнем гликемии и дислипидемии (триглицеридемии). Соотношение ОТ/ОБ оказалось выше у пациенток с НТГ и ассоциировалось с более высокими значениями С-пептида и низко-частотного компонента спектра, что может объяснять снижение последнего по мере прогрессирования углеводных нарушений с истощением секреторной функции поджелудочной железы.

*Клинический пример 1. Пациентка Д., 69 лет.*

Предъявляет жалобы слабость, повзненную утомляемость, эпизоды учащенного сердцебиения, потливость при физической нагрузке и после приема пищи, непостоянную сухость во рту.

Менопауза с 50 лет (естественная).

Повышение АД отмечает в течение 7 лет. Постоянно принимает а/гипертензивные препараты: Эналаприл 10 мг 2 р/д. при постоянном уровне АД 140/90 мм рт ст. В течение года принимает аторвастатин 10 мг/сут.

*Объективно:* телосложение правильное, вес-78,6 кг, рост-158 см, ОТ/ОБ=0,89, ИМТ=31,24 кг/м<sup>2</sup>. Пульс ритмичный, 67 уд/мин, удовлетворительного наполнения и напряжения.

При неврологическом осмотре очаговой неврологической симптоматики не обнаружено. Коленный и ахиллов рефлексы равны, сохранены. Отмечается снижение температурной чувствительности в нижних конечностях. При использовании Шкалы Нейропатического Симптоматического Счета, выраженность периферической нейропатии составила 0 баллов.

*Лабораторные данные:* ОАК, ОАМ – без особенностей. HbA1c-5,7%. Гликемия по дневникам самоконтроля натощак: 5,8-6,1 ммоль/л; через 2 часа п/е обеда-до 8,0 ммоль/л. В БХАК: АЛТ-38 МЕ/л, АСТ-27 МЕ/л, общий ХС- 5,3 ммоль/л, ТГ-2,2 ммоль/л, креатинин-82 мкмоль/л. СКФ(MDRD) -70 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>. С-пептид-3,3 нг/дл. МАУ<20 мкг/л. (в утренней порции).

*Исследование ВНС:*

По данным таблицы А. М. Вейна выявлено преобладание парасимпатического отдела над симпатическим: 89,9 против 74,2 баллов, соответственно.

Сумма баллов по «Вопроснику...» составила 20; по «Схеме...» - 24 балла; ВИ Кердо= равнялся 2,7; индекс Хильдебранта = 3,0.

Вегетативная реактивность в пробе Даньини-Ашнера – недостаточная (учащение ЧСС не более 6 уд/мин).

По данным модифицированного опросника Eurodiab для скрининга нейрогенного мочевого пузыря обозначено два утвердительных ответа с 1-5 вопросы (отмечает повышенную потливость и головокружение при вставании) и ни одного с 6-10 (расстройств мочеиспускания не отмечает).

*Исследование ВНС по данным кардиоинтервалографии (таблицы 3.7, 3.8, 3.9):*

Таблица 3.7

## Показатели вариационной пульсометрии пациентки Д.

параметр	фоновая запись	Ортостатическая запись
HR, уд./мин	60,9	67,8
SDNN,мс	30	36
RMSSD,мс	19	18
pNN50%	0,3	0,3
CV,%	2,91	3,71
Mo	1,027	0,967
AMo,%	62,2	39,1
SI	190,83	129,85

Таблица 3.8

## Показатели спектрального анализа пациентки Д.

параметр	фоновая запись	Ортостатическая запись
TP, мс <sup>2</sup>	704	917
VLF, мс <sup>2</sup>	470	776
LF, мс <sup>2</sup>	119	55
HF, мс <sup>2</sup>	115	87
%VLF	66,7	84,5
%LF	16,9	6,0
%HF	16,4	9,5
LF/HF	1,03	0,64

Таблица 3.9

## Показатели кардиоваскулярного тестирования пациентки Д.

параметр	результат	норма	пограничные значения	патологические значения
K30/15	1,13	≥1,04	1,01-1,03	≤1,10
Изменение ЧСС на глубокое дыхание	6	>15	10-15	<10
Квальс.	1,32	≥1,21	1,11-1,20	≤1,10
Прирост дАД (изом.)	12	>16	11-15	≤10
Снижение сАД в ортостазе	10	≤10	11-29	>30

Медико-физиологическая интерпретация показателей ВРС: Общая мощность спектра нейрогуморальной модуляции низкая. Состояние нейрогуморальной регуляции характеризуется низким уровнем вагальных и симпатических влияний и умеренными гуморально-метаболическими влияниями на ритм сердца с относительным преобладанием последних. Баланс отделов ВНС: преобладание активности парасимпатического отдела (относительная парасимпатикотония). Активность симпатического отделов ВНС при проведении ОП снижена.

По результатам КВТ отмечаются начальные признаки поражения ПСО – недостаточность ПСО по приросту ЧСС в пробе с глубоким управляемым дыханием и СО – недостаточный прирост АД в пробе с изометрическим сокращением и недостаточное снижение систолического АД в ортопробе. Напряжение регуляторных систем (по методике Р.М. Баевского): высокое.

*Степень тяжести вегетативной нейропатии по D. Ewing (1985):*

Баллы ЧСС-тестов – 1; АД-тестов -1. Сумма баллов = 2. Заключение: признаки поражения ВНС по атипичному (смешанному) варианту.

Заключение по обследованию: по данным проведенного анализа ВРС и КВТ исходное функциональное состояние характеризуется недостаточным вегетативным обеспечением с относительным преобладанием гуморально-метаболических влияний на ритм сердца. Адаптационные резервы организма снижены. Повышен риск возникновения дисфункций внутренних органов.

*Диагноз:* Нарушение толерантности к глюкозе.

*Сопутствующее заболевание:* Ожирение 1 ст. (ИМТ=31,24 кг/м<sup>2</sup>). Артериальная гипертензия II ст, 2 ст, риск-4.

*Осложнение основного заболевания:* Вегетативная нейропатия по кардиальному типу.

*Рекомендации:*

Тактика дальнейшего ведения пациентки заключается в оптимизации поведенческой терапии: питание с исключением легкоусвояемых углеводов (гликемический индекс>70), животных жиров. Прием пищи дробный 5-6 р/сут,

порции 200-250 мл. Жидкость-до 2 л/сут (минеральная вода без газов). Двигательный режим. При погрешностях в диете, рекомендован прием акарбозы. С учетом фона нейро-гуморальной регуляции в комплексной терапии показан профилактический прием антиоксидантов - тиоктовой (альфа-липоевой) кислоты, витаминов группы В, ноотропов. Рекомендуется оптимизировать дозу статинов.

## **Глава 4. ОСОБЕННОСТИ ВЕГЕТАТИВНЫХ ФУНКЦИЙ У ЖЕНЩИН ПОЖИЛОГО ВОЗРАСТА С РАЗЛИЧНЫМИ НАРУШЕНИЯМИ УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА ПРИ НАЛИЧИИ РАССТРОЙСТВ МОЧЕИСПУСКАНИЯ И ВОЗМОЖНОСТЬ ИХ МЕДИКАМЕНТОЗНОЙ КОРРЕКЦИИ**

### **4.1. Клиническая характеристика жалоб и вегетативных функций у женщин с расстройствами мочеиспускания**

По данным активного сбора жалоб у пациенток с углеводными нарушениями были выявлены расстройства мочеиспускания: в 36 наблюдениях в 1 группе и в 18 наблюдениях - во 2-ой группе. При детальном изучении жалоб с использованием анкеты P.Abrams, Alan J. Wein (1998) у 20 пациенток с СД 2 типа и 11 пациенток с НТГ отмечалось недержание мочи, проявлявшееся поллакиурией (мочеиспускание более 8 раз в сутки), никтурией, ургентностью, характеризующее гиперактивный мочевой пузырь. У 24 пациенток в 1-ой группы и у 13 пациенток 2-ой группы присутствовал стрессовый компонент недержания мочи, проявлявшийся потерей мочи при повышении внутрибрюшного давления, в связи с чем они были исключены из подгрупп с ДНМП.

Для выявления связи дисфункции мочевыводящих путей с нарушением регуляции ВНС у пациенток с углеводными нарушениями был применен опросник Eurodiab, модифицированный нами для скрининга вегетативной дисфункции мочевого пузыря.

При использовании модифицированного опросника Eurodiab для скрининга вегетативной дисфункции мочевого пузыря, было выявлено, что 18 пациенток (28%) первой группы дали 3 и более утвердительных ответа с 1 по 5 и не менее двух - с 6 по 10 вопросы, что предполагало наличие вегетативной нейропатии. У остальных 46 пациенток (72%наблюдений) диагноз вегетативной нейропатии



носил вероятностный характер. По данным опросника, дисфункция нижних мочевых путей выявлена у 20 пациенток, составивших подгруппу 1А (таблица 4.1).

Во второй группе (НТГ), не ответивших утвердительно ни на один вопрос, было 10 пациенток (32%). У 21 пациентки (68%) диагноз вегетативной нейропатии был вероятностным. Симптомы дисфункции нижних мочевых путей отметили 11 опрошенных, составивших подгруппу 2А (таблица 4.1).

Таблица 4.1

Представленность жалоб у пациенток подгрупп 1А, 1В, 2А, 2В по модифицированному опроснику Eurodiab для скрининга вегетативной дисфункции мочевого пузыря

Симптом	подгр. 1А, n=20		подгр. 1В, n=44		подгр. 2А, n=11		подгр. 2В, n=20	
	абс	%	абс	%	абс	%	абс.	%
Головокружение при переходе из горизонтального в вертикальное положение	20	100	23	52	11	100	8	40
Повышенная потливость или сухость кожных покровов	14	70	44	100	11	100	18	90
Снижение зрения в сумерках	18	90	20	45	10	91	10	50
Учащенное сердцебиение в покое	17	85	12	27	9	82	6	30
Нарушение функции ЖКТ: вздутие, тяжесть в эпигастрии, тошнота, запоры или поносы	18	90	25	57	6	54	8	40
Учащенное (> 8 раз/сут) или редкое (<4 раз/сут) мочеиспускание	20	100	0	0	11	100	0	0
Сильные позывы к мочеиспусканию или их отсутствие	10	50	0	0	16	80	0	0
Непроизвольное подтекание мочи	20	100	0	0	16	80	0	0
Натуживание в начале акта мочеиспускания или для его поддержания	3	15	0	0	0	0	0	0
Ощущение неполного опорожнения мочевого пузыря	8	40	0	0	0	0	0	0

Наиболее распространенными жалобами у пациенток в подгруппах с ДНМП, выявленными с помощью опросника DAN-IPSS, были поллакиурия (100% наблюдений), никтурия (100% наблюдений) и недержание мочи (100% наблюдений). Стрессовый компонент - выделение мочи при повышении внутрибрюшного давления - присутствовал у 8 (40%) человек подгруппе 1А и у 6 (55%) – подгруппе 2А. Ощущение неполного опорожнения мочевого пузыря отмечали 8 больных в подгруппе 1А (40%), что может свидетельствовать о более выраженном нарушении вегетативной иннервации МП у больных с СД 2 типа (рисунок 4.1).

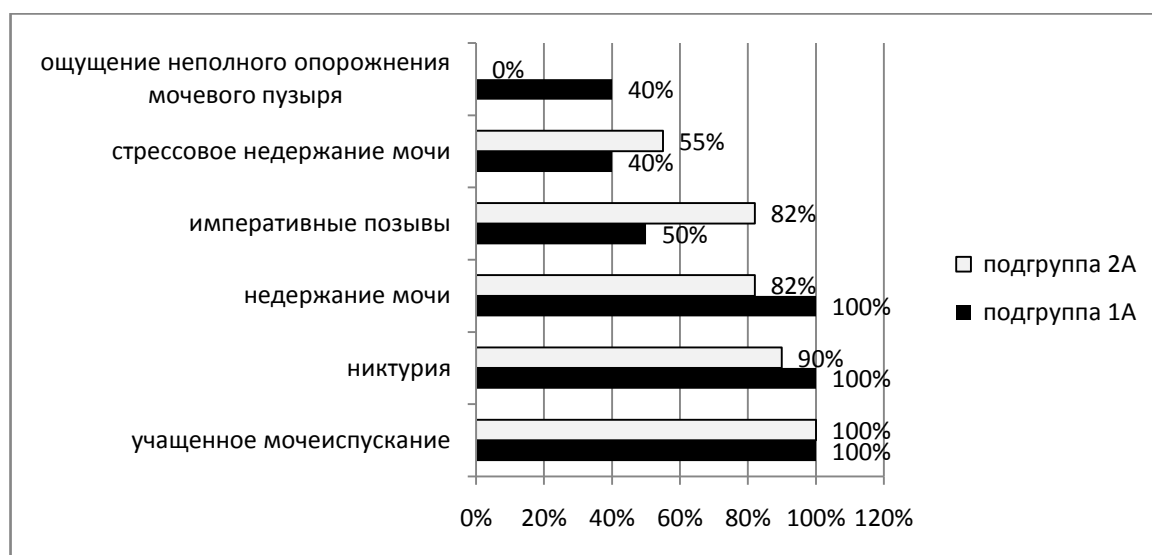


Рис. 4.1. Распространенность жалоб среди пациенток с дисфункцией нижних мочевых путей по данным опросника DAN-IPSS

Стоит отметить, что длительность расстройств мочеиспускания составляла от двух до 10 лет среди пациенток подгрупп 1А и 2А. Большинство больных в подгруппе 1А (80% наблюдений) отмечали дизурические симптомы в течение 5 лет с момента установления диагноза СД 2 типа, а 20% наблюдений связывали дисфункцию нижних мочевых путей с началом манифестации СД 2 типа. Шесть женщин с СД 2 типа (30% наблюдений) по поводу поллакиурии лечились с диагнозом хронический пиелонефрит и принимали растительные уросептики, которые были неэффективны.

По данным анкетирования, 8 пациенток (40%) в подгруппе 1А отмечали ощущение неполного опорожнения мочевого пузыря. При оценке тяжести расстройств мочеиспускания, средняя степень (13-24 баллов) выявлена у 10 пациенток в подгруппе 1А и у 5 больных – в подгруппе 2А, а тяжелая (от 25-36 баллов) - у 10 пациенток в подгруппе 1А и 6 пациенток в подгруппе 2А. Результаты анкетирования исследуемых пациенток приведены в таблице 4.2.

Таблица 4.2

Данные анкетирования (DAN-IPSS) пациенток подгрупп 1А и 2А до лечения (оценка в баллах), Me (25%-75%)

Оценка анкетирования DAN-IPSS	Подгруппа 1А, (n=20)	Подгруппа 2А, (n=11)
Степень тяжести расстройств мочеиспускания (баллы)	26,0 (16,0-30,0)	28,0 (20,0-28,0)
Степень влияния расстройств мочеиспускания на качество жизни (баллы)	25,0 (16,0-30,0)	26,0 (22,0-30,0)

Из представленной таблицы видно, что степень тяжести расстройств мочеиспускания и степень их влияния на качество жизни у больных СД 2 типа и НТГ сопоставимы.

По данным дневников мочеиспусканий, медиана значений максимального и минимального объемов мочи составила в подгруппе 1А – 300 (220-400) мл и 70 (50-80) мл, в подгруппе 2А – 370 (320-450) и 150 (120-180) мл, соответственно, что свидетельствует о снижении накопительной способности детрузора. Минимальное количество мочеиспусканий в обеих группах составило 12 микций, а частота urgentных позывов – 3-6 раз за сутки.

Пациентки подгруппы 1А (женщины с СД 2 типа и ДНМП) также предъявляли жалобы на несистемное головокружение, возникающее при перемене положения тела (20 наблюдений); головные боли в височных областях при повышении АД отмечали 20 испытуемых. Слабость, повышенная утомляемость, снижение работоспособности и настроения, раздражительность,

чувство тревоги отмечали все 20 пациенток. Ощущения сердцебиения беспокоили 17 больных, а чувство замирания сердца – 15 пациенток. Приливы жара в этой подгруппе возникали у 9 женщин.

В подгруппе 2А (женщины с НТГ и ДНМП) жалобы на несистемное головокружение, периодические головные боли, связанные с повышением АД, слабость, повышенную утомляемость, эмоциональную лабильность, чувство тревоги отмечали 11 обследованных. Эпизоды учащенного сердцебиения отмечало 9 пациенток, а чувство замирания сердца – 7 больных. Приливы жара присутствовали у 3 пациенток (таблица 4.3).

У пациенток подгрупп 1А и 2А изучался исходный вегетативный тонус. В подгруппе 1А преобладающими оказались парасимпатические влияния вегетативной нервной системы – у 14 пациенток (70% наблюдений), встречались реже симпатические влияния – у 6 пациенток (30%) наблюдений. В подгруппе 2А у пациенток доминировали симпатические влияния вегетативной нервной системы, над парасимпатическими: у 7 пациенток (64% наблюдений) и 4 пациенток (36% наблюдений), соответственно. Различия между подгруппами по преобладанию парасимпатических влияний не достоверны ( $\chi^2=3,3$ ;  $p=0,07$ ). Вегетативного равновесия в подгруппах с дисфункцией нижних мочевых путей не зарегистрировано (рисунок 4.2.)

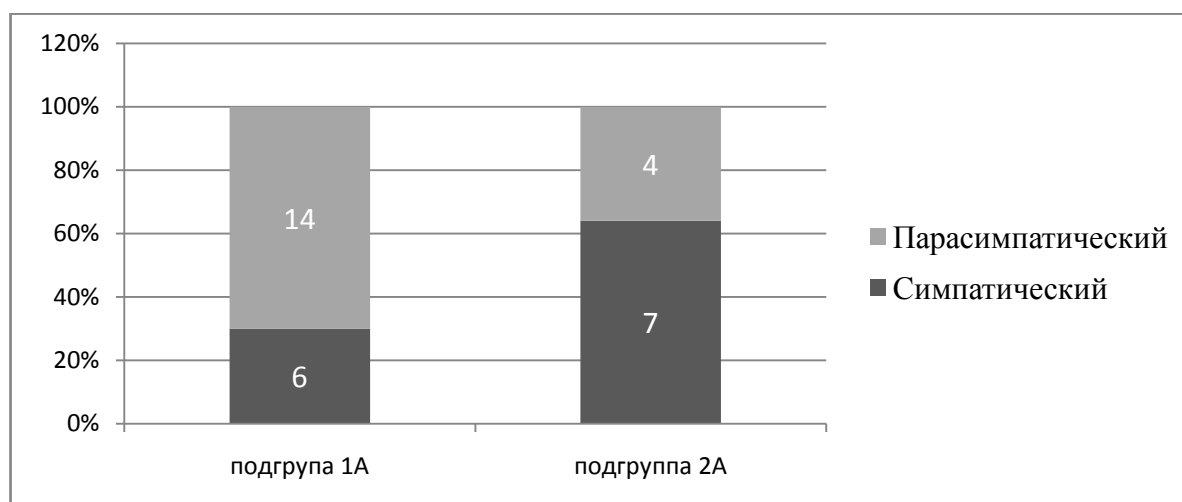


Рис. 4.2 Исходный вегетативный тонус в подгруппах 1А и 2А

Представленность жалоб у пациенток подгрупп 1А, 1В, 2А, 2В

жалоба	Подгруппа 1А (n=20)		Подгруппа 1В (n=44)		Подгруппа 2А (n=11)		Подгруппа 2В (n=30)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Несистемное головокружение	20	100	20	45	11	100	1	5
Периодические головные боли	20	100	34	77	11	100	14	70
Слабость	20	100	44	100	11	100	17	85
Общая утомляемость	20	100	44	100	11	100	17	85
Снижение работоспособности	20	100	44	100	11	100	15	75
Снижение памяти	20	100	39	89	11	100	13	65
Раздражительность	20	100	37	84	11	100	13	65
Снижение настроения	20	100	37	84	11	100	13	65
Тревога	20	100	37	84	11	100	9	45
Сердцебиение	17	85	15	34	9	82	6	30
Чувство замирания сердца	15	75	17	39	7	64	3	15
Чувство приливов жара	9	45	9	20	3	27	1	5

Парасимпатикотония в подгруппе 1А характеризовалась: склонностью к полноте - у 20 пациенток (100% наблюдений), повышенной потливостью с выделением жидкого пота – у 15 пациенток (75% наблюдений), пониженной температурой тела у 20 пациенток (64% наблюдений), плохой переносимостью холода – у 20 пациенток (64% наблюдений), снижением физической активности – у 20 пациенток (100% наблюдений), сонливостью, частыми позывами к мочеиспусканию (100% наблюдений), склонностью к повышенному газообразованию, дискинезии желудочно-кишечного тракта – у 17 пациенток (86% наблюдений). Трофотропные влияния в периферической крови проявлялись

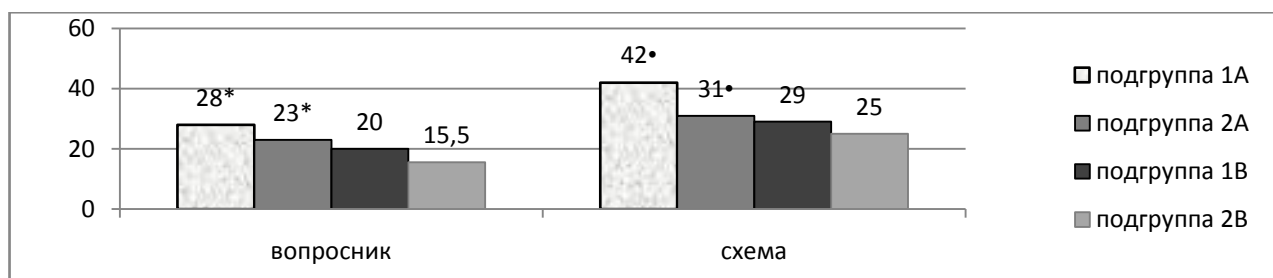
лимфоцитозом – у 6 пациенток (28% наблюдений) и лейкопенией - у 10 пациенток (50% наблюдений).

В подгруппе 2А парасимпатические влияния проявлялись также за счет массы тела – у 11 пациенток (100% наблюдений), показателей терморегуляции – у 6 пациенток (54% наблюдений), сниженной работоспособностью, сонливостью, частыми позывами к мочеиспусканию – у 11 пациенток (100% наблюдений), дискинезией ЖКТ – у 9 пациенток (82% наблюдений).

Симпатикотония проявлялась в 1А и 2А подгруппах белым и розовым дермографизмом – у 9 и 7 пациенток (43% и 64% наблюдений, соответственно), повышением жажды и аппетита – у 12 и 8 пациенток (60% и 73% наблюдений, соответственно), непереносимостью жары и душных помещений – у 5 и 7 пациенток (25% и 64% наблюдений, соответственно), повышением систолического артериального давления и эпизодами учащенного сердцебиения (100 % наблюдений в обеих подгруппах). Нарушения сна отмечались также в 100% наблюдений в обеих подгруппах.

Эрготропные влияния проявлялись личностными особенностями в виде вспыльчивости, эмоциональной неустойчивости, рассеянности у 5 пациенток (в 25% наблюдений) в подгруппе 1А и у 6 пациенток (54% наблюдений) в подгруппе 2А.

У больных 1А и 2А подгрупп уровень вегетативных расстройств, оцененный в баллах, полученных при изучении признаков по «Вопроснику...» составил 28,0 (26,0-31,0) и 23,0 (20,0-25,0) балла, соответственно, а по «Схеме...» исследования, заполненной врачом – 42,0 (37,5-45,5) и 31,0 (28,0-32,0) баллов, соответственно. В 1В и 2В подгруппах уровень вегетативных расстройств по «Вопроснику...» составил 20,0 (18,0-23,0) и 15,5 (14,0-17,0) баллов и по «Схеме...» – 29,0 (27,0-32,0) и 25,0 (25,0-27,0) баллов, соответственно. Достоверно более высокие баллы отмечались в подгруппах с ДНМП ( $p < 0,05$ ) (рисунок 4.3).



Примечание: \*-достоверные отличия между 1А и 1В, 2А и 2В по «Вопроснику...», ( $p < 0,05$ )

•-достоверные отличия между 1А и 1В, 2А и 2В по «Схеме...», ( $p < 0,05$ )

Рис. 4.3 Показатели вегетативного статуса в подгруппах 1А, 1В, 2А, 2В

Результаты тестирования по «Вопроснику...» и «Схеме...» представлены в таблице 4.4.

Таблица 4.4.

Представленность вегетативных расстройств у больных в 1А, 1В, 2А, 2В подгруппах по «Вопроснику...» и «Схеме...»

Количество баллов	всего		Подгруппа 1А, (n=20)		Подгруппа 1В, (n=44)		Подгруппа 2А, (n=11)		Подгруппа 2В, (n=20)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
<b>Схема для врача</b>										
до 25 баллов			0	0	0	0	0	0	3	15
25 баллов и более			20	100	44	100	11	100	14	85
<b>Вопросник для пациента</b>										
до 15 баллов			0	0	3	7	0	0	6	30
15 баллов и более			20	100	41	93	11	100	14	70

Наиболее частыми симптомами у больных в подгруппах с ДНМП по данным вопросников были: нарушения сна (поверхностный, неглубокий сон с частыми пробуждениями), ощущения сердцебиения и дискомфорт в животе (ощущение вздутия, метеоризм, жидкий стул), повышенная утомляемость и головные боли. В подгруппе 1А также распространенным симптомом являлось онемение пальцев стоп (12 наблюдений). Повышенная потливость (верхняя часть туловища) чаще регистрировалась в подгруппе 1А (14 наблюдений). Красный дермографизм встречался чаще белого (розового) в 1А подгруппе (14

наблюдений). Лабильность АД встречалась у 16 пациенток в 1А подгруппе, 8 пациенток – в 2А подгруппе. Повышенная тревожность отмечена у всех обследуемых в подгруппах с ДНМП.

Индекс Кердо был отрицательным у пациенток с СД 2 и ДНМП и достоверно между собой в подгруппах не отличался (таблица 4.2).

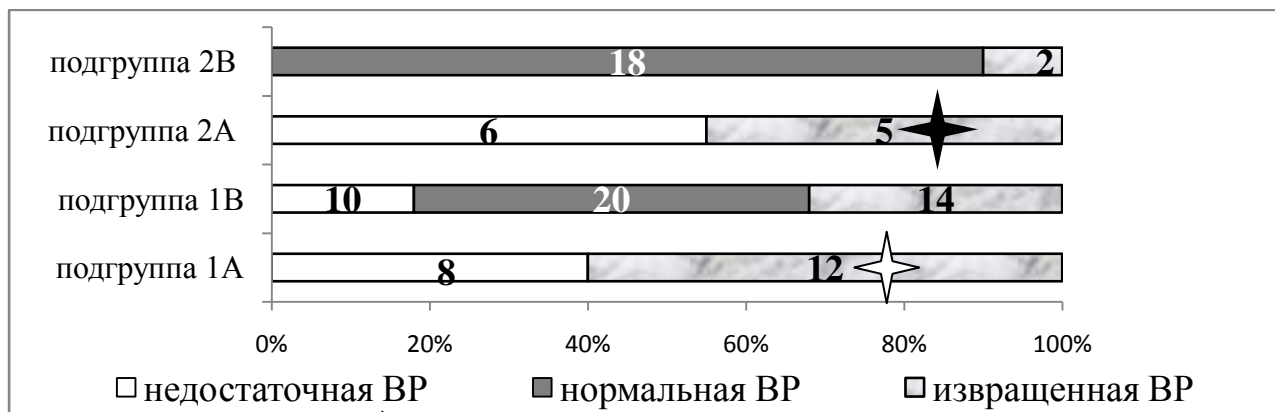
Коэффициент Хильдебранта был в пределах нормы в 1А, 1В, 2А и 2В подгруппах и также достоверно не различался (таблица 4.5).

Таблица 4.5

Исходный вегетативный тонус у женщин с углеводными нарушениями в 1А, 1В, 2А, 2В подгруппах, Ме (25%-75%)

параметр	Подгруппа 1А, (n=20)	Подгруппа 1В, (n=44)	Подгруппа 2А, (n=11)	Подгруппа 2В, (n=20)
Индекс Кердо	-6,0 (-9,0-3,0)	3,5 (-10,5-8,5)	3,25 (-7,0-3,85)	2,5 (-8,5-7,5)
Индекс Хильдебранта	3,45 (4,05-4,70)	3,55 (3,2-4,0)	3,42 (3,0-3,9)	3,25 (3,0-3,85)

При изучении ВР в исследуемых подгруппах показатели глазо-сердечного рефлекса Даньини-Ашнера находились в пределах средней физиологической нормы у большинства пациенток в подгруппах без ДНМП: у 18 женщин (90%) – в подгруппе 2В и 22 женщин (50%) – в подгруппе 1В. В подгруппе 1А у 12 пациенток (60%) регистрировалась извращенная ВР, а у 8 пациенток - недостаточная. В подгруппе 2А недостаточная ВР отмечалась у большинства больных - 6 наблюдений (55%) (рисунок 4.4).



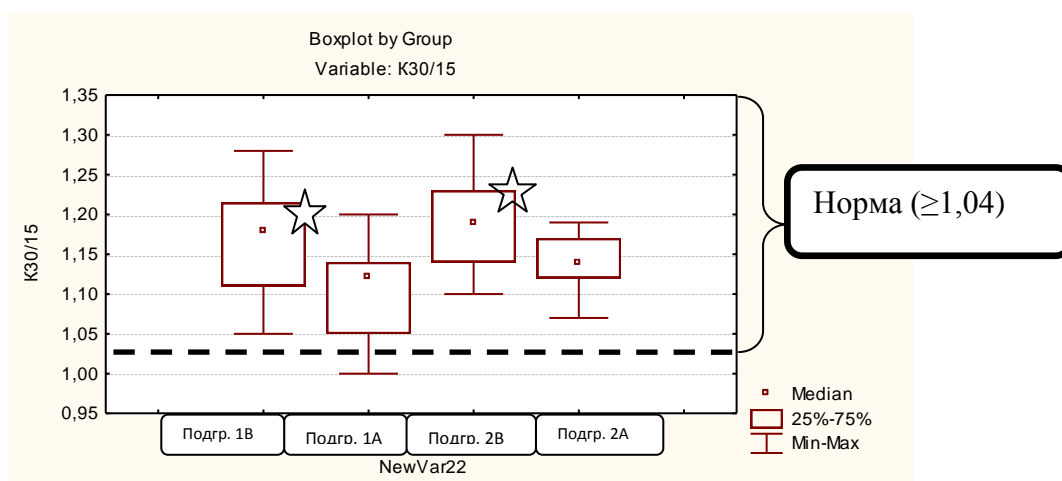
Примечание: - достоверные различия между подгруппами 1А и 1В (p<0,05); - достоверные различия между подгруппами 2А и 2В (p<0,05).

Рис. 4.4 Показатели вегетативной реактивности в подгруппах



Таким образом, у женщин с нарушениями углеводного обмена и ДНМП наблюдается недостаточная и извращенная ВР, что объясняется истощением резервов ВНС. Извращенная ВР в подгруппах 1А и 2А регистрировалась достоверно чаще, чем в подгруппах 1В и 2В ( $\chi^2=4,53$ ;  $z=0,03$  и  $\chi^2=5,10$ ;  $p=0,02$ , соответственно).

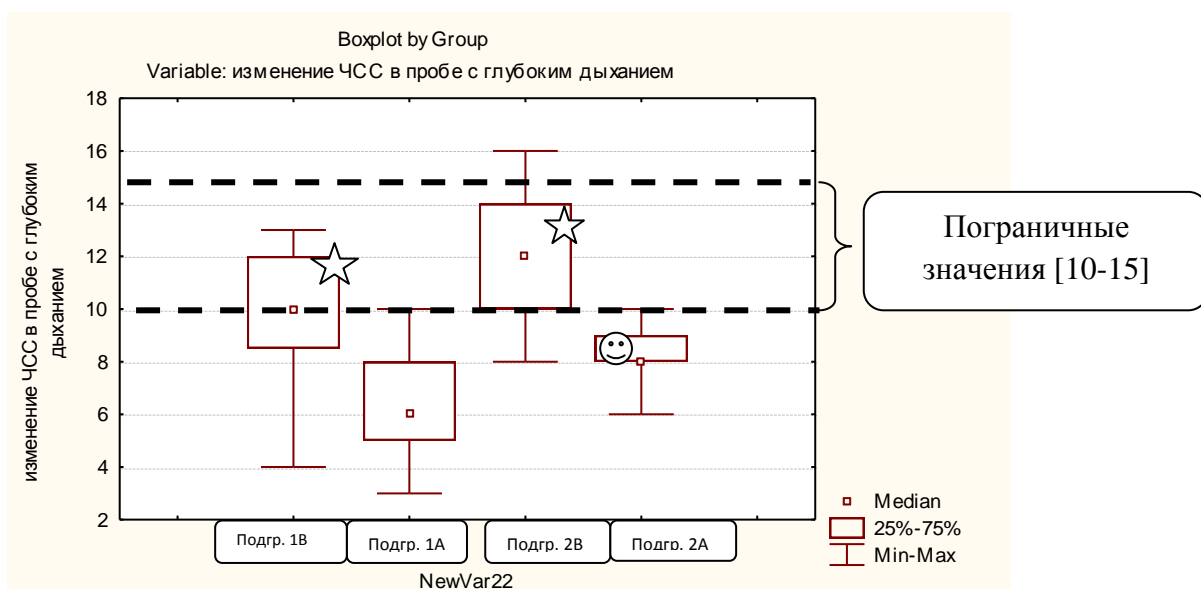
При проведении ортостатической пробы, у всех пациенток в подгруппах 2А, 2В, 1В и у большинства больных в подгруппе 1А (61 наблюдение) медиана К30/15 имела нормальные значения, однако была достоверно ниже в подгруппах с ДНМП по сравнению с подгруппами без нарушений мочеиспускания (рисунок 4.5). У трех больных в подгруппе 1А значения К30/15 были патологическими.



Примечание: ☆ - достоверные отличия между подгруппами: 1А и 1В, 2А и 2В, ( $p < 0,05$ )

Рис. 4.5 Коэффициент 30/15 в 1А, 1В, 2А, 2В подгруппах

При выполнении теста с глубоким управляемым дыханием, у всех больных в подгруппах с ДНМП регистрировались патологические значения изменения ЧСС (менее 10 ударов). При сравнении подгрупп с расстройствами мочеиспускания между собой худшие результаты были отмечены у женщин с СД. В подгруппах без ДНМП у большинства пациенток (30 наблюдений - в подгруппе 1В и 17 наблюдений - в подгруппе 2В) изменение ЧСС в ответ на глубокое дыхание было пограничным (рисунок 4.6)



Примечание: ☆ - достоверные отличия между подгруппами: 1А и 1В; 2А и 2В, ( $p < 0,05$ )  
 😊 - достоверные отличия между подгруппами 1А и 2А ( $p < 0,05$ )

Рис. 4.6 Изменения ЧСС в пробе с глубоким дыханием в 1А, 1В, 2А, 2В подгруппах

Коэффициент Вальсальвы (Квальс) у большинства больных в подгруппе 1А (12 наблюдений) имел пограничные значения и достоверно отличался от подгруппы 1В, в которой пограничные значения отмечены лишь у двух пациенток. У пациенток с НТГ в преобладающем числе случаев Квальс был нормальным и достоверно в подгруппах не различался. При сравнении подгрупп с нарушениями мочеиспускания между собой, Квальс также был достоверно ниже у пациенток с СД (рисунок 4.7).

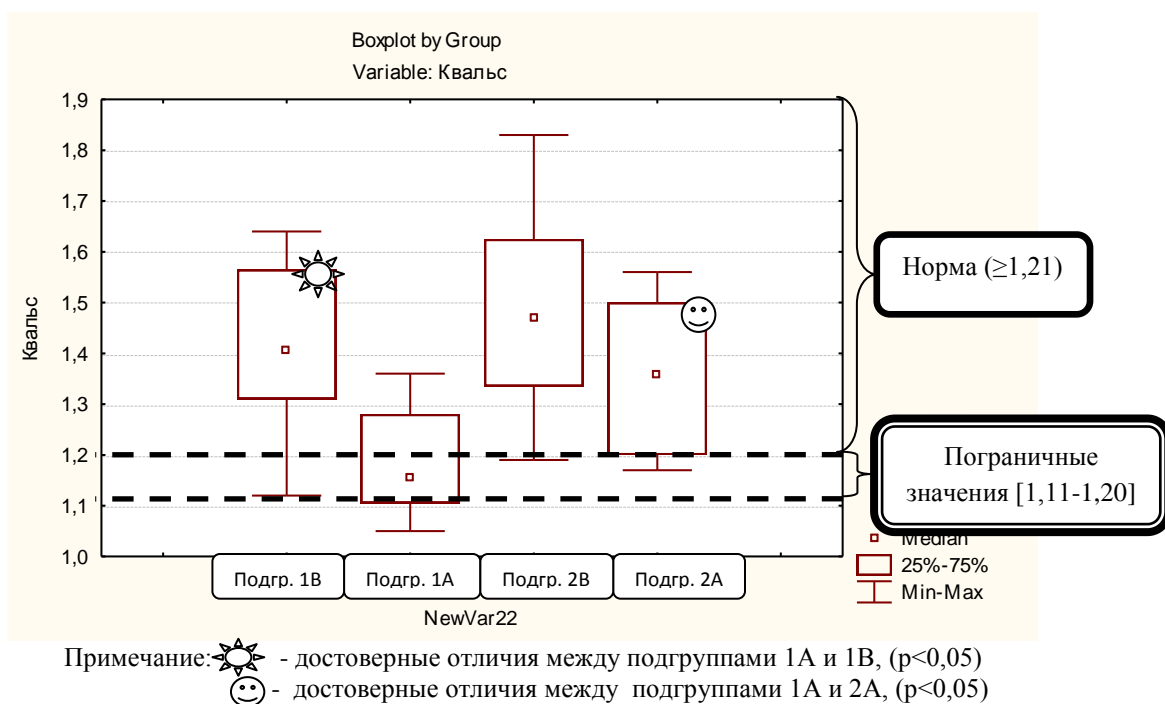
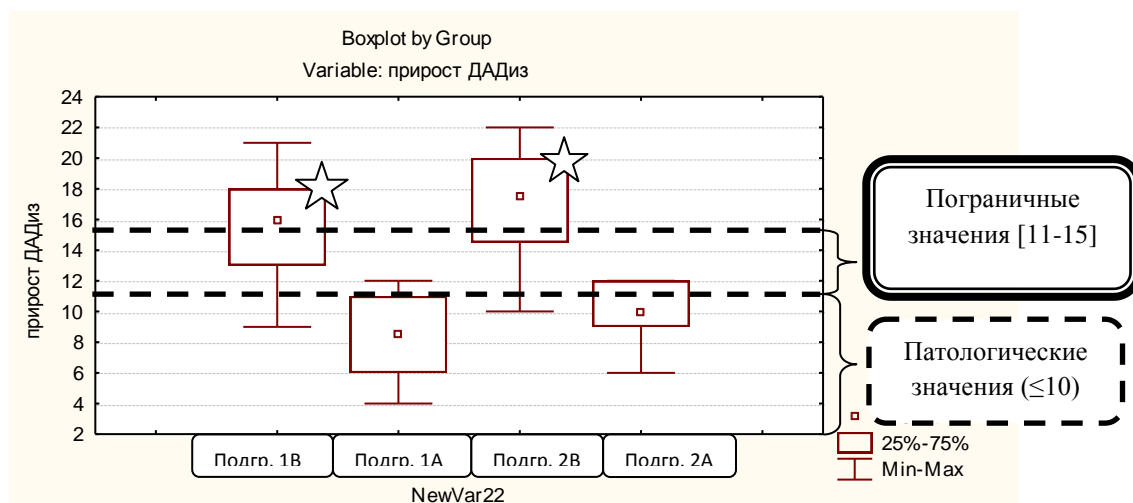


Рис. 4.7 Коэффициент Вальсальвы в 1А, 1В, 2В, 2А подгруппах

При проведении пробы с изометрическим сокращением, в большинстве наблюдений в подгруппах с ДНМП (19 наблюдений – в подгруппе 1А и 8 наблюдений – в подгруппе 2А) регистрировались патологические значения прироста диастолического АД. В подгруппах без ДНМП чаще регистрировались нормальные значения прироста дАД (у 22 пациенток - в подгруппе 1В и 17 пациенток - в подгруппе 2В). Достоверные различия обнаружены между подгруппами: 1А и 1В, 2А и 2В (рисунок 4.8).



Примечание: ☆ - достоверные отличия между подгруппами: 1А и 1В; 2А и 2В, ( $p < 0,05$ )

Рис. 4.8 Прирост диастолического АД в изометрической пробе в 1А, 1В, 2А, 2В подгруппах

Симпатическая недостаточность регистрировалась также по выраженному снижению систолического АД в ортопробе в подгруппах 1А и 2А: у большинства больных (18 пациенток – в подгруппе 1А и 8 пациенток – в подгруппе 2А) регистрировались пограничные значения теста (снижение сАД более 11 мм рт ст). Значения снижения сАД в течение 2-ух минут после всаивания имели нормальные значения (не более 10 мм рт ст) в большинстве случаев в подгруппах без ДНМП. Достоверные различия теста отмечались между подгруппами 1А и 1В, 2А и 2В, а также между 1А и 2А ( $p < 0,05$ ), (рисунок 4.9).

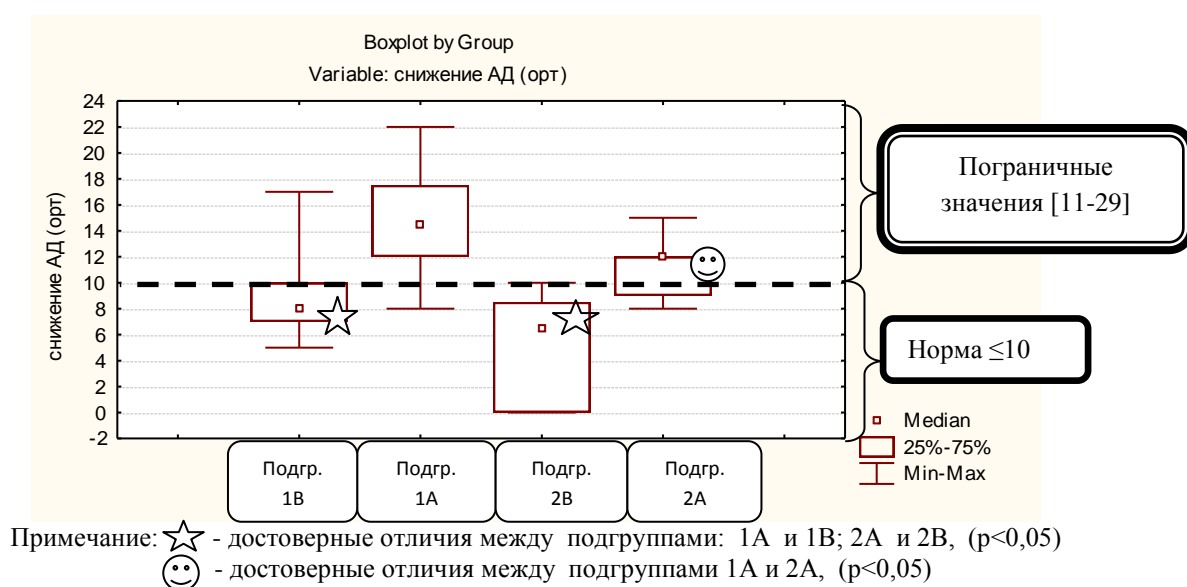


Рис. 4.9 Снижение систолического АД в ортопробе в 1А, 1В, 2А, 2В подгруппах

Сравнительный анализ показал, что у пациенток в подгруппах с ДНМП парасимпатическая недостаточность регистрировалась в пробе с глубоким управляемым дыханием (патологические значения изменения ЧСС), в пробе с натуживанием (пограничные значения коэффициента Вальсальвы) - у пациенток с СД 2 и ДНМП. Симпатическая недостаточность определялась также в подгруппах с ДНМП по недостаточному приросту диастолического АД в пробе с изометрическим сокращением (патологические значения в подгруппе 1А и пограничные – в подгруппе 2А), по недостаточному снижению систолического АД (пограничные значения) - в ортопробе у пациенток в подгруппе 1А.

Таким образом, у пациенток с ДНМП и углеводными нарушениями по результатам КВТ определялась недостаточность обоих отделов ВНС. Наиболее чувствительными для диагностики парасимпатической недостаточности оказались проба с глубоким управляемым дыханием (патологические значения в подгруппах с ДНМП) и тест Вальсальвы (пограничные значения в подгруппе 1А). Недостаточность симпатического отдела выявлялась в подгруппах с ДНМП при проведении АД-тестов по недостаточному приросту диастолического АД в пробе с изометрическим сокращением (патологические значения в подгруппах с ДНМП) и по снижению систолического АД в ортопробе (пограничные значения в подгруппах с ДНМП).

Интерпретируя результаты кардиоваскулярного тестирования по D. Ewing (1985 г) у пациенток 1А группы (СД 2 с ДНМП) были зарегистрированы следующие варианты поражения вегетативной нервной системы: грубое поражение – у 6 пациенток (30% наблюдений) и атипичный вариант – у 14 пациенток (70% наблюдений) (таблица 4.6).

Во второй группе (НТГ), по результатам кардиоваскулярного тестирования у пациенток с дисфункцией нижних мочевых путей также были выявлены следующие варианты поражения вегетативной нервной системы: атипичный вариант – у 9 пациенток (82% наблюдений) и начальное поражение – у 2 пациенток (8% наблюдений) (таблица 4.6).

Таблица 4.6

Варианты поражения ВНС у больных с углеводными нарушениями в 1А, 1В, 2А и 2В подгруппах

Вариант поражения ВНС	Группа 1, (n=64)		Группа 2, (n=31)	
	Подгруппа 1А (n=20)	Подгруппа 2А (n=44)	Подгруппа 2А (n=11)	Подгруппа 2В (n=20)
Норма	нет	3	нет	6
Раннее поражение	нет	22	2	6
Атипичный вариант	14	19	9	8
Грубое поражение	6	нет	нет	нет

Примечание: норма - все тесты отрицательные (0 баллов) или 1 ЧСС-тест пограничный (1 балл); раннее поражение – пограничные результаты двух ЧСС тестов или положительный результат 1 ЧСС-теста (2 балла); грубое поражение – положительные результаты двух и более ЧСС-тестов (4-6 баллов) и 1-2 АД тестов (2-4 балла) или результаты двух АД-тестов пограничные (2 балла); атипичное поражение: результат 1 ЧСС-теста положительный (1-3 балла) и результаты 1-2 АД – тестов пограничные либо положительные (1-4 балла).

Выявлено, что у пациенток с ДНМП чаще встречался атипичный вариант поражения ВНС по кардиальному типу:  $\chi^2=3,95$ ;  $p=0,04$  – в группе 1 (СД2) и  $\chi^2=5,01$ ;  $p=0,02$  – в группе 2 (НТГ), характеризующийся сочетанным поражением обоих отделов ВНС.

При проведении оценки степени тяжести кардиальной вегетативной нейропатии в баллах, у пациенток ДНМП в подгруппах отмечались более высокие результаты (таблица 4.7) .

Таблица 4.7

Оценка степени тяжести поражения ВНС в 1А, 1В, 2А и 2В подгруппах в баллах, Ме (25%-75%)

Группа	подгруппа	ЧСС-тесты	АД-тесты
Группа 1	Подгруппа 1А	3,0 (2,5-4,0)	3,0 (2,0-3,0)
	Подгруппа 1В	2,0	0(0-1,0)
Группа 2	Подгруппа 2А	2,0	1,0
	Подгруппа 2В	1,0 (1,0-2,0)	0 (0-1,0)

Смотри примечание в таблице 4.7

**РЕЗЮМЕ.** Пациентки с углеводными нарушениями и дисфункцией нижних мочевых путей имеют более низкие значения показателей variability ритма сердца и кардиоваскулярных тестов, характеризующих поражение обоих отделов вегетативной нервной системы. Найденные отрицательные корреляции между уровнем гликированного гемоглобина, триглицеридами и временными а также спектральными характеристиками, подтверждают роль гипергликемии и дислипидемии в развитии вегетативной дисфункции. Применение модифицированного опросника и кардио-васкулярных тестов позволило оценить степень поражения обоих отделов вегетативной нервной системы у пациенток с углеводными нарушениями. Выявлено, что пациентки с расстройствами мочеиспускания имеют более выраженные отклонения по кардио-васкулярным тестам, что дает основания предполагать наличие взаимосвязи между кардиальной и урогенитальной формами автономной нейропатии.

Таким образом, мы предполагаем, что дисфункция нижних мочевых путей встречается чаще у пациенток с кардиальной вегетативной нейропатией по смешанному (симпато-вагусному) типу, которая выявляется на стадии нарушения толерантности к глюкозе. Нарушения мочеиспускания у пациенток пожилого возраста с различными нарушениями углеводного обмена могут служить маркером вегетативной нейропатии.

#### **4.2 Вегетативная регуляция по данным вариационной пульсометрии и частотного анализа**

У пациенток в подгруппе 1А отмечались более высокие показатели ЧСС и АМо(%), и, соответственно более низкие значения SDNN, RMSSD, pNN50(%), CV(%), Мо и ВР по сравнению с обследованными в подгруппе 1В, что свидетельствует о более низком вегетативном обеспечении СР у пациенток с СД 2 типа и ДНМП (таблица 4.8, 4.9).

Показателей временного анализа ритмограмм у пациенток с СД 2 типа в подгруппах 1А и 1В, Ме(25%-75%)

Параметр	Подгруппа 1 А, (n=20)		Подгруппа 1 В, (n=44)	
	Фоновая запись	Ортостатическая запись	Фоновая запись	Ортостатическая запись
HR	76,8 (70,5-81,6)*	84,4 (76,1-93,3)**	68,2 (61,4-78,0)	77,3 (70,9-86,0)
SDNN	18,0 (15,5-20,5)	14,0 (9,5-18,0)	27,0 (17,0-38,0)*	26,0 (17,0-41,0)**
RMSSD	15,0 (12,5-22,0)	10,0 (7,0-13,5)	18,0 (11,0-31,0)	15,0 (9,0-30,0)**
pNN50(%)	0,5 (0,0-1,1)	0,0 (0,0-0,2)	0,8 (0,0-7,7)	0,3 (0,0-1,8)**
CV(%)	2,1 (1,9-2,7)	2,1 (1,3-2,7)	3,1 (2,1-4,0)*	3,4 (2,3-4,7)**
Mo	0,7 (0,7-0,8)	0,7 (0,6-0,8)	0,9 (0,7-1,0)*	0,7 (0,7-0,8)
AMo(%)	80,1 (61,2-92,5)*	94,1 (73,2-169,6)**	57,6 (50,5-72,2)	63,3 (51,9-81,6)
BP	0,12 (0,09-0,16)	0,08 (0,05-0,14)	0,16 (0,10-0,24)	0,15 (0,11-0,25)**
ИН	567,6 (369,7-814,4)*	942,8 (606,5-2129,3)**	244,8 (137,4-415,1)	284,6 (154,5-536,5)

Примечание: \*-достоверные отличия между подгруппами в фоновой записи, (p<0,05);

\*\* -достоверные отличия между подгруппами в ортостатической записи, (p<0,05)

В подгруппе 2А значения HR и AMo были выше, а значения SDNN, RMSSD, pNN50, CV и Mo достоверно ниже по сравнению с подгруппой 2В, что также характеризует снижение вегетативного обеспечения у пациенток с НТГ и ДНМП. Индекс напряжения в подгруппах с ДНМП достоверно отличался в фоновой записи и ОП и был выше, чем в подгруппах без нарушений мочеиспускания (p<0,05) (таблица 4.9).

При сравнении подгрупп 1А и 1В значения ИН оказались достоверно выше у больных с СД 2 типа и ДНМП в фоновой записи и ортостатической записи (p<0,05). В подгруппах с НТГ, ИН также достоверно отличался и был выше у пациенток с ДНМП (подгруппа 2А) в фоновой записи и ортостатической записи (p<0,05). При сравнении подгрупп 1А и 2А между собой, ИН был выше у



больных СД и ДНМП, но достоверные отличия этого показателя были найдены только в ортостатической записи ( $p < 0,05$ ), (рисунок 4.10).

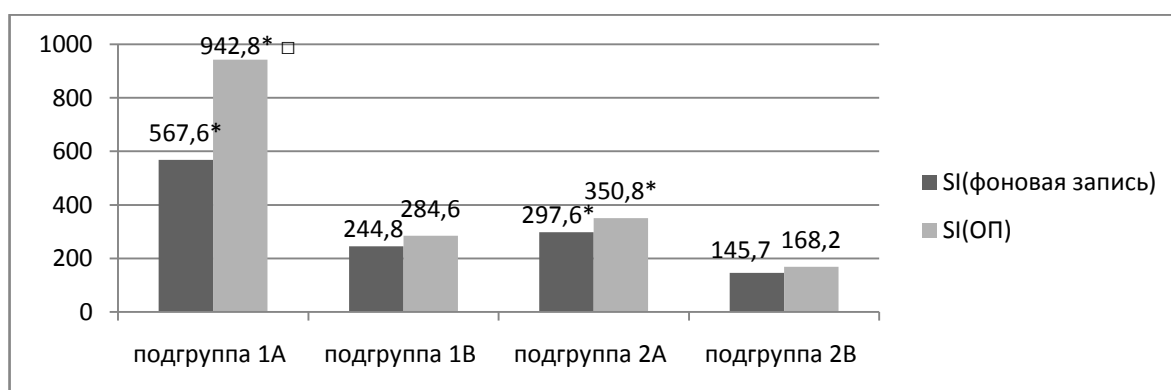
Таблица 4.9

Показатели временного анализа ритмограмм у пациенток с НТГ  
в подгруппах 2А и 2В, Ме (25%-75%)

Параметр	Подгруппа 2А, (n=11)		Подгруппа 2В, (n=20)	
	Фоновая запись	Ортостатическая запись	Фоновая запись	Ортостатическая запись
HR	69,6 (66,2-77,6)*	80,8 (73,3-85,4)**	62,9 (58,9-69,6)	71,2 (66,1-78,4)
SDNN	23,0 (19,0-26,0)	27,0 (25,0-32,0)	37,5 (30,0-42,0)*	36,0 (30,5-47,0)**
RMSSD	16,0 (11,0-19,0)	11,0 (8,0-16,0)	25,0 (19,0-38,5)*	17,0 (14,5-21,0)**
pNN50(%)	0,3 (0,9-1,0)	0,0 (0,0-0,9)	3,0 (1,3-9,3)*	0,5 (0,3-2,9)
CV(%)	2,7 (2,1-3,1)	3,5 (3,1-4,5)	3,9 (2,9-4,6)*	4,5 (3,5-5,7)
Mo	0,8 (0,7-0,9)	0,7 (0,7-0,8)	0,9 (0,8-1,0)*	0,8 (0,8-0,9)
AMo(%)	68,4 (66,0-81,1)*	63,9 (58,4-71,8)**	50,6 (45,9-55,9)	50,5 (39,4-58,4)
BP	0,14 (0,11-0,15)	0,13 (0,12-0,22)	0,22 (0,18-0,27)*	0,20 (0,16-0,24)
ИН	297,6 (260,4-613,9)*	350,8 (245,0-509,8)**	145,7 (100,75-187,8)	168,2 (126,5-242,9)

Примечание: \*-различия между показателями фоновой записи в подгруппах достоверны, ( $p < 0,05$ );

\*\* -различия между показателями ортостатической пробе в подгруппах достоверны, ( $p < 0,05$ )



Примечание: \*-достоверные отличия в между 1А и 2А; между 2А и 2В, ( $p < 0,05$ )

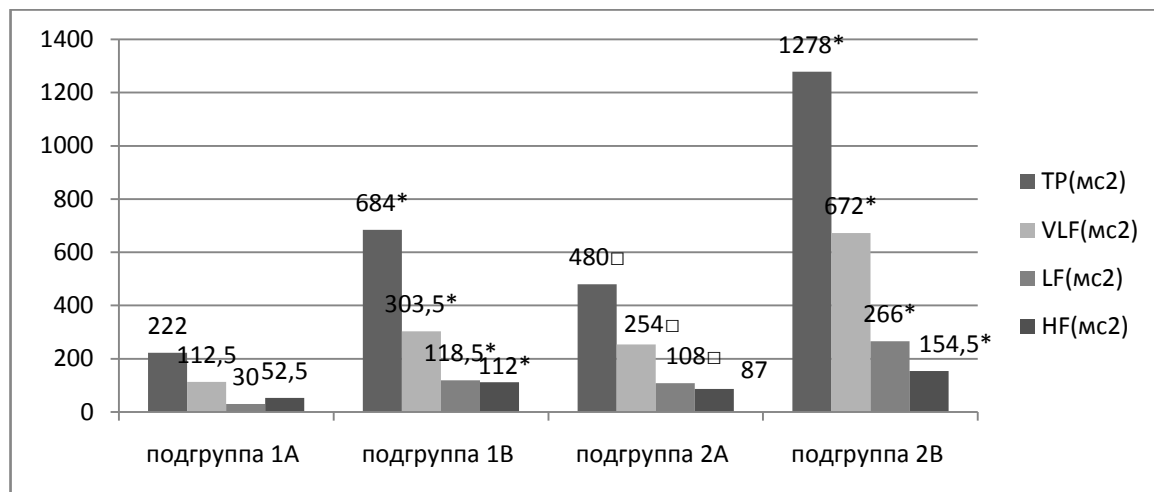
□-достоверные отличия между 1А и 2А, ( $p < 0,05$ )

Рис. 4.10 Значения ИН в фоновой записи и ортостатической записи в 1А, 1В, 2А и 2В подгруппах

Высокие значения ИН в покое свидетельствуют о перенапряжении регуляторных систем. Небольшая нагрузка (ортостаз) приводит к достоверному увеличению ИН в подгруппе 1А за счет централизации сердечного ритма, что может привести к срыву адаптации.

При оценке спектрограмм у пациенток подгрупп 1В и 2В обнаружены достоверно более высокие значения ТР (мс<sup>2</sup>) и всех спектральных характеристик в ФЗ и ортостазе ( $p < 0,05$ ), что характеризует достоверно большую сохранность вегетативного обеспечения по сравнению с подгруппами с ДНМП (рисунок 4.11, 4.12)

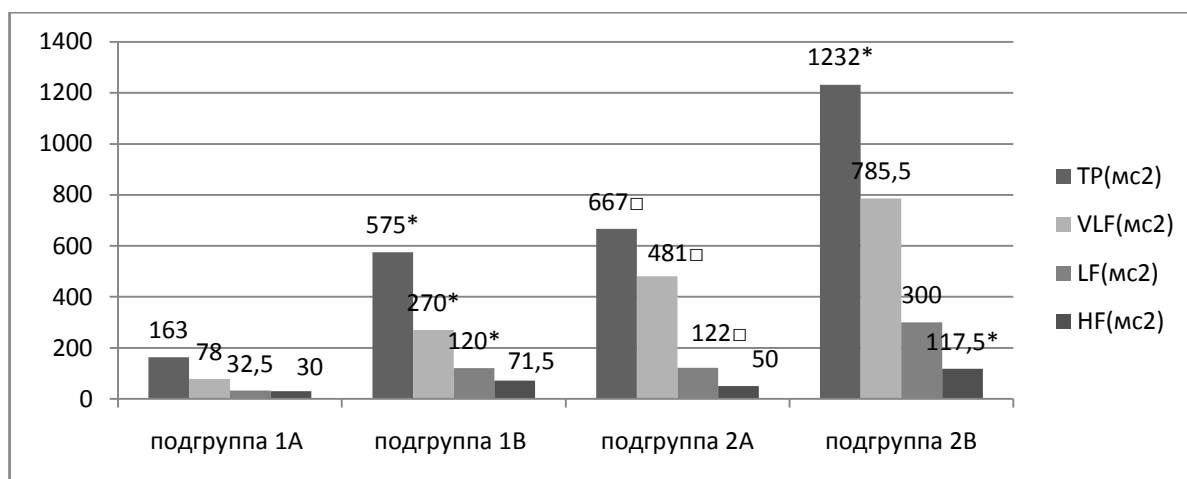
При сравнении подгрупп с ДНМП между собой, у пациенток с НТГ значения спектральных характеристик в фоновой записи и ортостатической записи оказались достоверно выше, что свидетельствует о худшем вегетативном обеспечении при наличии более выраженных нарушений углеводного обмена у больных СД 2 типа (рисунок 4.11, 4.12 ).



Примечание: \*-достоверные отличия между 1А и 1В; 2А и 2В, ( $p < 0,05$ );

□-достоверные отличия между 1А и 2А, ( $p < 0,05$ )

Рис. 4.11. Спектральные показатели variability ритма сердца у пациенток в 1А, 1В, 2А и 2В подгруппах в фоновой записи



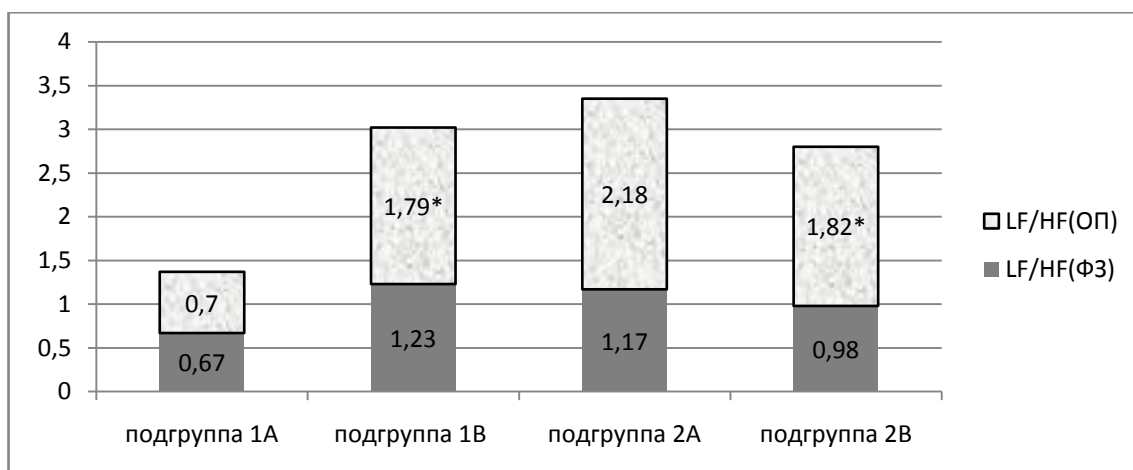
Примечание: \*-достоверные отличия между 1А и 1В; 2А и 2В, ( $p < 0,05$ )

□-достоверные отличия между 1А и 2А, ( $p < 0,05$ )

Рис. 4.12 Спектральные показатели variability ритма сердца у пациенток в 1А, 1В, 2А и 2В подгруппах в ортостатической записи

По данным исходного вегетативному тону при спектральном анализе в подгруппе 1А было больше пациенток с преобладанием парасимпатического отдела ВНС, чем симпатического отдела – 14 пациенток ( $LF/HF=0,67$  (0,42-0,82)) и 7 больных ( $LF/HF=2,18$  (1,84-4,60)), соответственно; в подгруппе 2А преобладали пациентки с исходной симпатикотонией: – 6 больных ( $LF/HF=2,95$  (1,93-3,65)) против 5 пациенток с исходной парасимпатикотонией ( $LF/HF=0,63$  (0,45-0,85)).

Динамика симпато-вагального индекса при спектральном анализе была положительной во всех подгруппах, т.к. произошло смещение баланса в сторону симпатикотонии. Однако, прирост  $LF/HF$  был недостаточным (менее 2 значений) во всех наблюдениях: в подгруппе 1А -1,42 (0,66-1,80), в подгруппе 1В -1,6 (0,84-3,0), в подгруппе 2А – 1,9 (0,9-3,0) и в подгруппе 2В – 2,1 (1,19-2,77). В подгруппах с ДНМП прирост низкочастотного компонента и индекса симпато-вагального баланса, по сравнению с фоновыми значениями, был статистически недостоверным (рисунок 4.13)



Примечание: \*-различия между LF/HF в ФЗ и ОП достоверны в подгруппах 1В, 2В, ( $p < 0,05$ )

Рис. 4.13 Динамика LF/HF в 1А, 1В, 2А и 2В подгруппах

Вегетативное обеспечение ортопробы во всех подгруппах происходило за счет очень-низкочастотного компонента: в ответ на ортостаз происходило снижение индекса централизации (IC), что свидетельствует об активации гуморально-метаболического контура регуляции сердечного ритма. Достоверных отличий между подгруппами 1А и 1В, а также 2А и 2В не обнаружено (рисунок 4.14).

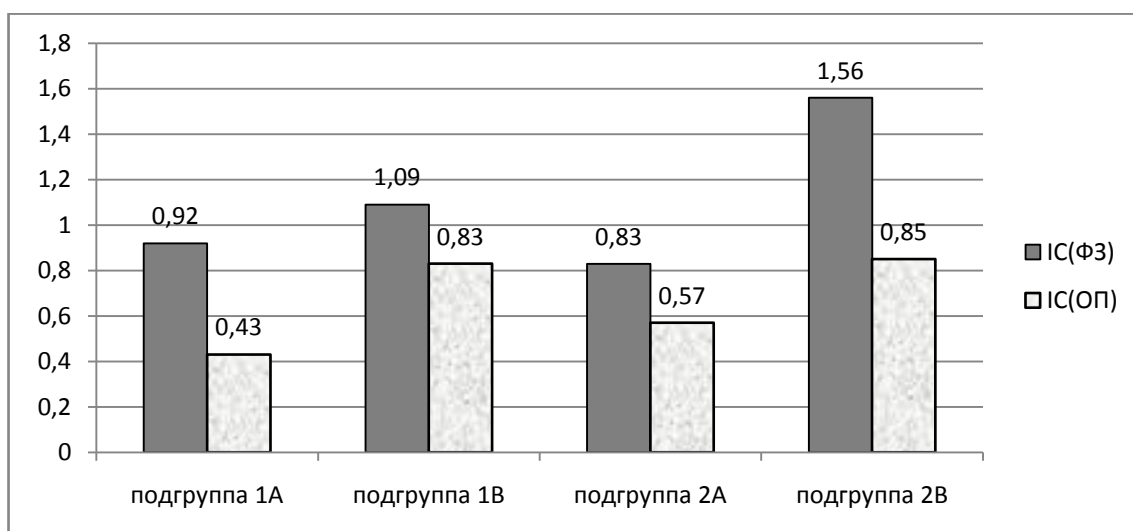


Рис. 4.14 Индекс централизации (IC) в 1А, 1В, 2А и 2В подгруппах в фоновой записи и ортостатической записи

Как видно из рисунка 4.14, у пациенток подгрупп 1А и 2А в фоновой записи и ортопрбе значения  $IS$  меньше 1, что свидетельствует о преобладании надсегментарного контура регуляции СР и обеспечении деятельности за счет гуморально-метаболических адаптационных механизмов.

Таким образом, у пациенток с дисфункцией нижних мочевых путей имеются более выраженные вегетативные сдвиги по данным кардиоинтервалографии, характеризующиеся снижением временных (SDNN, RMSSD, pNN50, CV, Mo) и спектральных параметров (TP, VLF, LF, HF, LF/HF), повышением AMo и ИН, что позволяет предположить наличие автономной нейропатии у данной категории больных с различными углеводными нарушениями.

#### **4.3. Состояние соматического здоровья и лабораторные показатели у женщин с нарушениями мочеиспускания**

По возрасту, длительности менопаузы, ИМТ, ОТ, ОТ/ОБ, С-пептиду и уровню общего холестерина пациентки с СД 2 в подгруппах не отличались. Достоверные отличия найдены между значениями показателя гликированного гемоглобина (HbA<sub>1c</sub> %), триглицеридов и длительностью основного заболевания (СД 2), которые оказались выше у больных с ДНМП (таблица 4.10).

Таким образом, ДНМП у пациенток с СД 2 типа ассоциирована с длительностью и степенью выраженности гипергликемии и дислипидемии (гипертриглицеридемии).

Среди пациенток 2 группы, ИМТ, ОТ, соотношение ОТ/ОБ, а также уровень С-пептида, триглицеридов и гликированного гемоглобина достоверно отличались и были выше в подгруппе 2А, чем в подгруппе 2В (таблица 4.11). Из этого следует, что ДНМП у пациенток с НТГ также ассоциирована с гипергликемией и дислипидемией.

Таблица 4.10

Характеристика обследованных больных 1А и 1В подгрупп,  
Ме (25%-75%)

Параметр	Подгруппа 1А, (n=20)	Подгруппа 1В, (n=44)	P
возраст	67,5 (62,0-70,0)	65,0 (61,0-68,0)	0,156
длительность менопаузы	16,5 (12,0-19,0)	14,0 (9,0-17,0)	0,129
длительность СД	9,5 (7,5-12,0)	4,0 (2,0-5,0)	<b>0,000</b>
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	34,0 (30,0-37,2)	32,0 (29,2-34,0)	0,115
ОТ, см	107,0 (95,5-133,0)	108,0 (98,0-124,0)	0,622
ОТ/ОБ	0,94 (0,86-1,03)	0,98 (0,88-1,09)	0,360
С-пептид, нг/мл	2,65 (1,51-3,30)	2,85 (2,06-3,60)	0,313
HbA <sub>1c</sub> , %	7,4 (6,7-8,1)	6,6 (6,1-7,0)	<b>0,000</b>
oХС	4,3 (3,7-5,5)	4,5 (3,8-5,1)	0,878
ТГ	2,4 (2,0-2,9)	1,7 (1,5-1,8)	<b>0,000</b>

Примечание: p<0,05

Таблица 4.11

Характеристика обследованных больных 2А и 2В подгрупп, Ме(25%-75%)

Параметр	Подгруппа 2А, (n=11)	Подгруппа 2В, (n=20)	P
возраст	64,0 (61,0-66,0)	62,5 (60,0-65,0)	0,983
длительность менопаузы	14,0 (11,0-16,0)	14,5 (12,0-15,5)	0,588
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	34,0 (31,0-36,9)	31,8 (30,7-33,2)	<b>0,048</b>
ОТ, см	120,0 (105,0-135,0)	106,0 (99,5-117,0)	<b>0,033</b>
ОТ/ОБ	1,18 (1,09-1,23)	1,01 (0,92-1,08)	<b>0,000</b>
С-пептид, нг/мл	4,1 (3,9-4,2)	3,3 (3,0-3,7)	<b>0,000</b>
HbA <sub>1c</sub> , %	6,2 (6,2-6,3)	6,0 (5,8-6,1)	<b>0,000</b>
oХС	5,4 (3,9-6,0)	4,8 (4,2-5,1)	0,141
ТГ	2,7 (2,2-3,2)	1,8 (1,6-2,0)	<b>0,000</b>

Примечание: p<0,05

При сравнении подгрупп 1А и 2А между собой выявлены достоверные отличия между значениями С-пептида и соотношения ОТ/ОБ, которые были выше у пациенток с НТГ. Гликированный гемоглобин достоверно отличался и был выше в подгруппе 1А (таблица 4.10, 4.11).

Результаты УЗИ мочевого пузыря у 13 пациенток (65%) в подгруппе 1А выявили остаточную мочу, причем у трех из них (15%) ее объем превышал 50 мл. В подгруппе 2А остаточная моча после опорожнения мочевого пузыря по УЗИ не обнаружена.

После проведения урофлоуметрии, при оценке номограмм у 3 больных подгруппы 1А (15%) был выявлен обструктивный тип мочеиспускания, у остальных 17 пациенток (85%) из этой подгруппы диагностировалось мочеиспускание стремительного типа. У всех пациенток в подгруппе 2А кривая мочеиспускания имела стремительный характер (таблица 4.12).

Таблица 4.12

Основные показатели номограмм в 1А и 2А подгруппах до лечения

Параметр	Подгруппа 2А	Подгруппа 1А	
	Гиперрефлексия, (n=11)	Гиперрефлексия, (n=17)	Обструкция, (n=3)
Maximum flow, ml/s	38,1 (33,9-44,7)	35,8 (31,7-38,4)	10,8 (10,2-14,4)
Average flow, ml/s	21,9 (18,9-26,8)	20,1 (18,4-21,8)	7,2 (4,0-8,0)
Voiding time, s	12,5 (9,2-14,3)	13,2 (11,6-17,7)	32,3 (26,9-44,6)
(Flow time, s	11,6 (8,3-13,5)	12,3 (10,4-16,6)	24,8 (17,7-36,4)
Time to peak flow, s	5,2 (4,2-6,5)	6,0 (4,7-7,0)	11,9 (17,7-36,4)
Voided volume, ml	280,0 (154,0-330,0)	270 (218-330)	180 (72,0-290)

Обструктивный тип мочеиспускания у 3 пациенток в подгруппе 1А свидетельствует о сочетанной дисфункции мочевого пузыря и сфинктерного аппарата, что может быть связано с более выраженным поражением ВНС

вследствие длительного отсутствия компенсации углеводного обмена. Это подтверждается тем, что все 3 пациентки имели стаж СД 2 типа более 10 лет и получали инсулинотерапию.

Также было выявлено, что среди пациенток с расстройствами мочеиспускания в подгруппе 1А встречалось больше лиц, получавших инсулин (8 из 20), чем в подгруппе без ДНМП (7 из 44) ( $\chi^2=4,45$ ;  $p=0,035$ ).

Найдена положительная корреляционная зависимость между АМо(%), ИН и объемом остаточной мочи:  $R=0,38$ ;  $p=0,03$  и  $R=0,39$ ;  $p=0,03$ , соответственно, что объясняет взаимосвязь ДНМП со срывом адаптационных механизмов и развитием сфинктерных нарушений.

Также обнаружено, что объем остаточной мочи коррелировал отрицательно, а минимальный объем выделенной мочи – положительно со спектральными характеристиками в фоновой записи, индексом симпато-парасимпатического баланса ортостатической записи и показателями проб: коэффициентом Вальсальвы, значением изменения ЧСС в пробе с глубоким дыханием (таблица 4.13).

Таблица 4.13

Корреляция объема остаточной мочи и минимальной порции выделенной мочи с характеристиками variability ритма сердца и кардиоваскулярных тестов в 1А и 2А подгруппах

Показатель ВРС	V остаточной мочи		V мин. порции мочи	
	Spearman R	p	Spearman R	p
TP(мс <sup>2</sup> )	-0,58	0,00...	0,49	0,00...
VLF(мс <sup>2</sup> )	-0,41	0,01	0,42	0,02
LF(мс <sup>2</sup> )	-0,55	0,00...	0,56	0,00...
HF(мс <sup>2</sup> )	-0,50	0,00...	---	н.д.
LF/HF	-0,43	0,01	0,50	0,00...
Изменение ЧСС в пробе с глубоким дыханием	-0,45	0,00...	0,42	0,02
Коэффициент Вальсальвы	-0,37	0,04	0,45	0,01



Из таблицы видно, что при снижении основных частотных модуляций в ритме сердца увеличивается объем остаточной мочи, определяемый по УЗИ МП, а, также, уменьшается разовый объем выделенной мочи - по дневникам мочеиспускания.

Таким образом, можно предположить, что нарушения мочеиспускания у пациенток с углеводными нарушениями ассоциированы с метаболическими параметрами, главным образом, значениями гликированного гемоглобина и триглицеридов. Наиболее частым вариантом микционных расстройств у больных с гипергликемией оказалась дисфункция мочевого пузыря по типу гиперрефлексии, характеризующейся стремительным типом мочеиспускания при оценке номограмм. Наличие остаточной мочи у больных с СД 2 типа ассоциировано с более грубыми нарушениями вегетативной нервной системы.

#### **4.4. Влияние медикаментозной коррекции дисфункции мочевого пузыря на качество жизни и параметры кардиоинтервалографии**

На фоне приема препарата троспий хлорид через 4 недели у 17 пациенток в подгруппе 1А (с гиперрефлексией детрузора) отмечалось снижение остаточного объема мочи по результатам контрольного УЗИ мочевого пузыря: с 8,0 (0-20,0) мл – до лечения, до 5 (0-12) мл – на фоне терапии, но разница была недостоверной, ( $p=0,18$ ). Это может свидетельствовать о том, что препарат троспий хлорид уменьшая гипертонус детрузора, значимо не влияет на функцию внутреннего сфинктера.

В подгруппе 2А ни у кого из больных не отмечено появления остаточного объема мочи по результатам контрольного УЗИ мочевого пузыря.

Результаты контрольной урофлоуметрии показали статистически достоверное снижение показателей максимальной и средней скорости оттока мочи и увеличение времени мочеиспускания в обеих группах ( $p<0,05$ ), что

обусловлено нормализацией контрактильной способности детрузора на фоне лечения (таблица 4.14).

Таблица 4.14

Основные показатели номограмм в подгруппах с гиперрефлексией детрузора до лечения и на фоне терапии троспий хлоридом, Me(25%-75%)

Параметр	Подгруппа 1А, (n=17)		Подгруппа 2А, (n=11)	
	до лечения	на фоне лечения	до лечения	на фоне лечения
Maximum flow, ml/s	33,1 (28,4-37,5)*	21,9 (18,3-24,7)	38,1 (33,9-44,7)**	15,9 (15,4-25,1)
Average flow, ml/s	19,3 (16,4-21,6)*	13,8 (10,8-15,0)	21,9 (18,9-26,8)**	10,5 (10,0-12,8)
Voiding time, s	15,7 (12,0-18,7)	19,4 (17,3-23,6)*	12,5 (9,2-14,3)	19,6 (17,5-22,6)**
Flow time, s	15,0 (10,9-17,2)	18,3 (16,5-21,5)*	11,6 (8,3-13,5)	18,8 (14,3-20,8)**
Time to peak flow, s	5,2 (5,0-7,9)	6,8 (5,5-8,4)*	5,2 (4,2-6,5)	7,1 (6,8-9,0)
Voided volume, ml	255(189,5-317,5)	230(200-310)	280(154-330)	184(160,0-340)

Примечание: \*-различия достоверны между показателями в подгруппе 1А, ( $p \leq 0,05$ )

\*\* -различия достоверны между показателями в подгруппе 2А, ( $p \leq 0,05$ )

При оценке контрольных дневников мочеиспусканий произошло снижение частоты мочеиспусканий с 12 (11-14) раз в сутки, до 9 (8-10) раз в сутки - в подгруппе 1А (с гиперрефлексией детрузора), ( $p < 0,05$ ), и с 14 (13-15) раз в сутки, до 8 (8-10) раз в сутки - в подгруппе 2А, ( $p < 0,05$ ). Уменьшение ургентных позывов с 4 (3-6) раз до 1(1-2) раз в сутки отмечалось в обеих группах. Выявлено увеличение минимального разового объема выделенной мочи до 110(100-150) мл. и 200(180-210) мл., соответственно, ( $p < 0,05$ ), что связано с улучшением накопительной функции МП (таблица 4.15).

Таблица 4.15

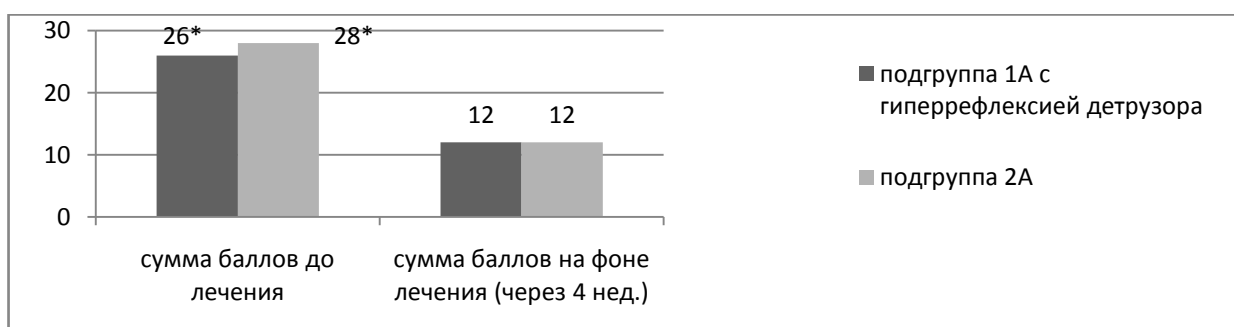
Показатели максимального и минимального объемов мочеиспусканий до и на фоне терапии троспий хлоридом в подгруппах 1А (с гиперрефлексией) и 2А

Под-группа	Объем 1 мочеиспускания (мл)			
	До лечения		На фоне лечения	
	максимальный	минимальный	максимальный	минимальный
1А, (n=17)	320,0(280,0-400,0)	70,0(50,0-80,0)	380,0(350,0-400,0)*	110,0(100,0-150,0)**
2А, (n=11)	370,0(320,0-450,0)	150,0(120,0-180,0)	450,0(400,0-500,0)*	200,0(180,0-210,0)**

Примечание: \*-разница достоверна между максимальными значениями, (p<0,05)

\*\* -разница достоверна между минимальными значениями, (p<0,05)

При оценке степени тяжести расстройств мочеиспускания при повторном анкетировании на фоне терапии троспий хлоридом, сумма баллов DAN-IPSS достоверно снизилась и составила в подгруппе 1А с гиперрефлексией детрузора – 12 (10-16), (p<0,05), а в подгруппе 2А – 10 (10-12), (p<0,05), что свидетельствует об эффективности препарата и уменьшении расстройств мочеиспускания (рисунок 4.15).



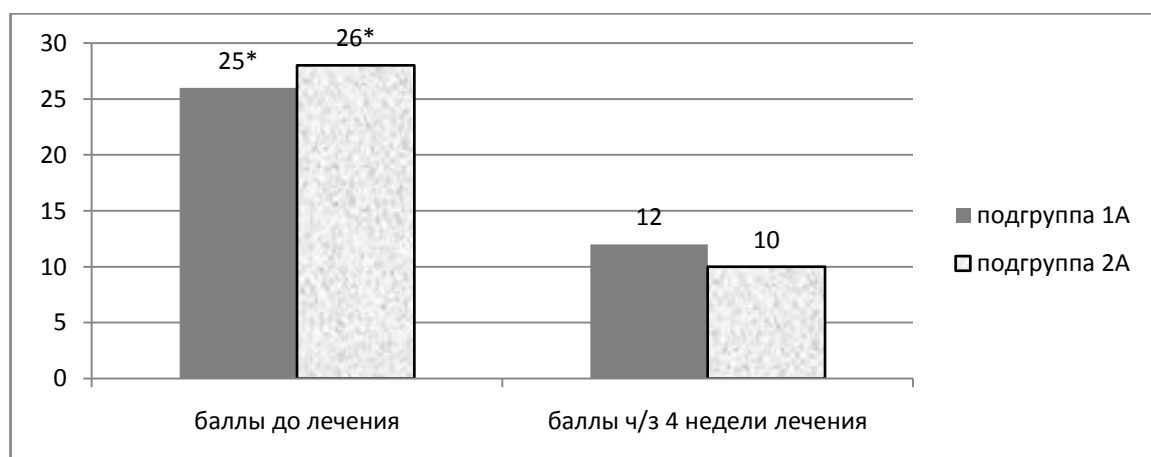
Примечание: \*-достоверные отличия (p<0,05)

Рисунок 4.15. Выраженность расстройств мочеиспускания в баллах (анкета DAN-IPSS) исходно и на фоне лечения троспий хлоридом в подгруппе 1А с гиперрефлексией детрузора и в подгруппе 2А (приведены медианы значений).

Переносимость препарата, в целом, была хорошая. Большинство пациенток 1А подгруппы (17 наблюдений) и 11 пациенток 2А подгруппы на фоне лечения жалоб не предъявляли. Отмечено усиление сухости во рту в двух случаях (12%), запоры – у других двух женщин (12%) в подгруппе 1А с гиперрефлексией детрузора. Однако, это не явилось препятствием к дальнейшему приему препарата.

Трем пациенткам из подгруппы 1А с обструктивным типом мочеиспускания, которые не получали лечение троспий хлоридом ввиду большого остаточного объема мочи, было рекомендовано дальнейшее обследование и лечение у уролога. Двоим из них была проведена цистометрия, по результатам которой диагностирована детрузорно-сфинктерная диссинергия.

При оценке влияния расстройств мочеиспускания на качество жизни больных на фоне лечения, сумма баллов DAN-IPSS существенно снизилась с 25 (16-30) (тяжелая степень расстройств) до 12 (10-14) баллов (легкая степень расстройств) в группе 1А и с 26 (22-30) до 10 (8-14) баллов в подгруппе 2А, что свидетельствует об эффективности терапии (рисунок 4.16)



Примечание: \*- достоверное отличие между суммой баллов до и на фоне лечения троспий хлоридом

Рис. 4.16 Оценка качества жизни в подгруппах 1А и 2А до и на фоне лечения троспий хлоридом

На фоне 4-недельной терапии троспий хлоридом, проводилась контрольная кардиоинтервалография. Оценивались временные и спектральные показатели

ВРС. Достоверных отличий между значениями до лечения и на фоне приема препарата выявлено не было (таблица 4.16, 4.17, рисунок 4.17,4.18).

Таблица 4.16

Показатели вариационной пульсометрии в фоновой записи до и на фоне лечения тропий хлоридом у пациенток 1А и 2А подгрупп, Ме (25%-75%)

Параметр	Подгруппа 1А, (n=17)		Группа 2А, (n= 11)	
	до лечения	на фоне лечения	до лечения	на фоне лечения
HR	76,0 (69,7-83,2)	80,0 (73,0-81,0)	75,0 (66,2-80,6)	73,0 (68,0-80,0)
SDNN	18,0 (16,0-20,0)	20,5 (17,0-23,0)	23,0 (19,0-27,0)	22,0 (18,0-29,0)
RMSSD	15,0 (13,0-22,0)	17,0 (12,0-28,0)	17,0 (12,0-19,0)	18,0 (15,0-25,0)
pNN50%	0,5 (0,0-1,2)	0,8 (0,2-1,2)	0,3 (0,0-1,7)	0,7 (0,2-1,9)
CV%	2,02 (1,94-2,70)	2,60 (1,87-3,00)	2,79 (2,12-3,16)	3,36 (1,61-3,82)
Mo,c	0,77 (0,74-0,87)	0,81 (0,76-0,90)	0,80 (0,70-0,90)	0,86 (0,78-0,98)
AMo%	75,8 (60,5-87,1)	72,0 (63,6-83,0)	68,4 (60,2-81,1)	73,9 (56,7-82,9)
ИИ	555,6 (379,8-744,1)	526,2 (371,3-875,9)	297,6 (260,4-613,9)	256,3 (187,0-621,0)

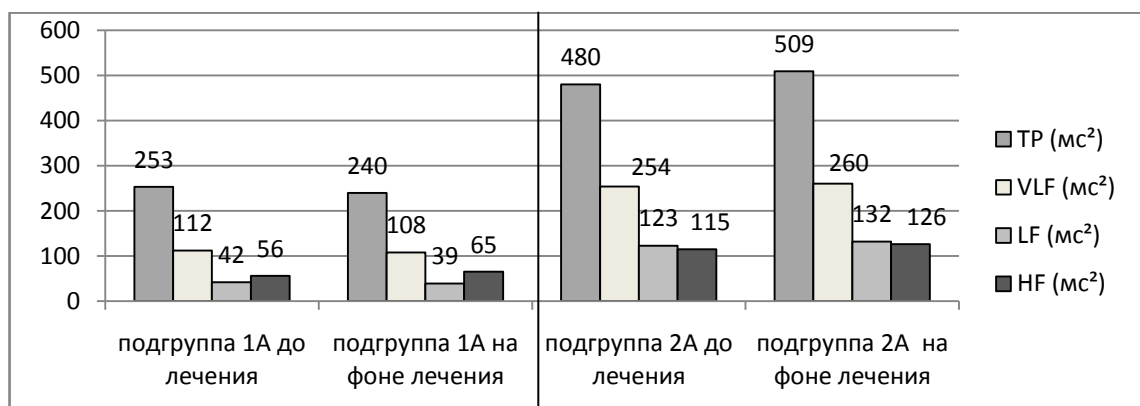


Рисунок 4.17 Спектральные показатели вариабельности ритма сердца у пациенток в 1А и 2А подгруппах до и на фоне лечения тропий хлоридом в фоновой записи

Таблица 4.17

Показатели вариационной пульсометрии в ортостатической записи до и на фоне лечения тропий хлоридом у пациенток 1А и 2А подгрупп, Ме (25%-75%)

Параметр	Подгруппа 1А , (n=17)		Группа 2А , (n= 11)	
	до лечения	на фоне лечения	до лечения	на фоне лечения
HR	82,0 (75,4-93,6)	83,0 (78,0-95,0)	82,4 (75,1-88,6)	84,0 (73,0-90,0)
SDNN	14,0 (9,0-19,0)	15,0 (12,0-20,0)	27,0 (22,0-32,0)	27,0 (23,0-32,0)
RMSSD	10,0 (8,0-15,0)	11,0 (8,0-15,0)	11,0 (8,0-13,0)	16,0 (12,0-17,0)
pNN50%	0,0 (0,0-0,2)	0,3 (0,0-0,7)	0,0 (0,0-0,9)	0,0 (0,0-0,6)
CV%	2,0 (1,28-2,62)	1,9 (1,0-3,1)	3,50 (3,26-4,54)	4,10 (2,17-4,92)
Mo,c	0,72 (0,62-0,77)	0,71 (0,65-0,79)	0,73 (0,70-0,80)	0,79 (0,71-0,85)
AMo%	97,2 (72,8-165,8)	100,0 (68,4-112,5)	60,3 (58,4-66,2)	64,0 (48,9-82,7)
ИИ	996,2 (611,5-2183,5)	1015,0 (746,0-1381,0)	350,8 (245,0-509,8)	321,0 (267,3-502,1)

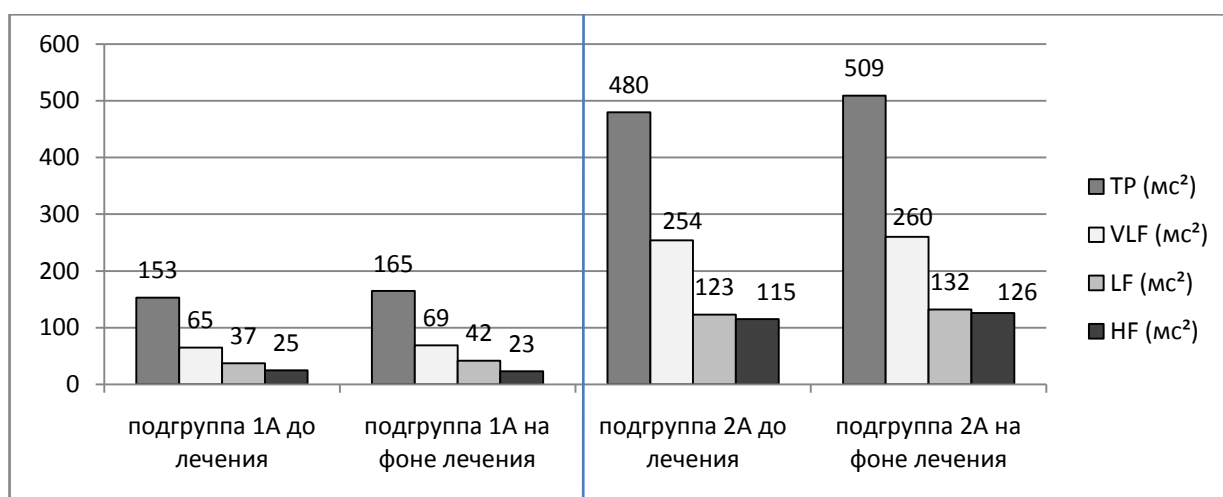


Рисунок 4.18 Спектральные показатели вариабельности ритма сердца у пациенток в 1А и 2А подгруппах до и на фоне лечения тропий хлоридом в ортостатической записи

Таким образом, согласно полученным результатам, троспий хлорид не оказывает влияние на синусовый узел, что подтверждает его селективность в отношении мускариновых рецепторов мочевого пузыря.

На фоне лечения отмечено уменьшение степени тяжести расстройств мочеиспускания, выявленное при контрольном анкетировании (DAN-IPSS), анализе дневников мочеиспускания и номограмм до и на фоне приема троспий хлорида, с чем связано положительное влияние терапии на качество жизни пациенток (рисунок 4.19).

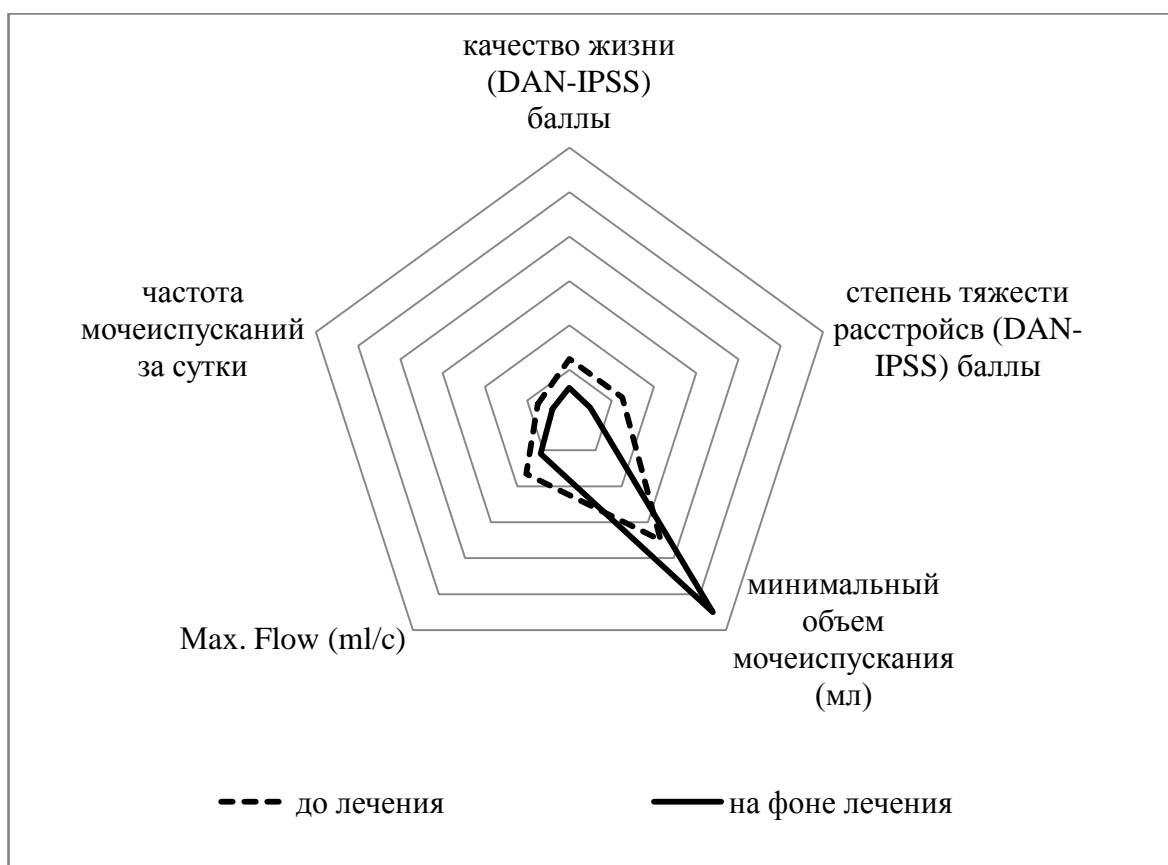


Рисунок 4.19. Влияние терапии троспий хлоридом в 1А и 2А подгруппах с ДНМП на основные параметры

Таким образом, мы считаем, что у пациенток с нарушениями углеводного обмена и низкой вариабельностью ритма сердца применение данного препарата может рассматриваться как безопасный и эффективный способ коррекции нарушений мочеиспускания.

Клинический пример №2. Пациентка М., 66 лет.

Предъявляет жалобы на общую слабость, эмоциональную лабильность (раздражительность, безинициативность, замкнутость), нарушение сна (поверхностный сон с частыми пробуждениями), дневную сонливость, плохую переносимость физических нагрузок: эпизоды учащенного сердцебиения, головокружение при перемене положения тела, частое мочеиспускание, никтурию (до 3 р/ночь) сильные позывы к мочеиспусканию, недержание мочи, зябкость стоп, ощущения «ползания мурашек» подошвенной поверхности стоп, судороги в икроножных мышцах.

Менопауза с 48 лет (естественная).

Сахарный диабет 2 типа – около 7 лет. Принимает противодиабетические препараты: глимепирид/метформин 2/500 мг. по 2 т. 1 р/день. На ночь ставит 12 ЕД инсулина средней продолжительности действия. Повышение АД отмечает в течение 7 лет. Нарушения мочеиспускания отмечает в течение 3 лет. Постоянно принимает а/гипертензивные препараты: Лизиноприл 20 мг 1 р/д. Часто АД повышается до 150/90 мм. рт. ст. Ситуационно принимает карведилол 25 мг. Длительное время (больше года) принимает симвастатин 10 мг/сут.

*Объективно:* телосложение гиперстеническое, вес-94,2 кг, рост-169 см. ОТ/ОБ=0,97, ИМТ=33,6. Пульс ритмичный, 82 уд/мин, хорошего наполнения и напряжения.

При неврологическом осмотре очаговой симптоматики нет. Коленный и ахиллов рефлексы равны. Отмечается снижение температурной, болевой, вибрационной и тактильной чувствительности в нижних конечностях. Кожа стоп теплая, сухая с признаками гиперкератоза. Признаков мышечной атрофии нет.



При использовании Шкалы Нейропатического Симптоматического Счета выраженность периферической нейропатии составила 14 баллов.

*Лабораторные данные:* ОАК, ОАМ – без особенностей. HbA1c-7,0%. Гликемия в венозной плазме натощак: 6,8 ммоль/л.; ч/з 2 часа после еды – до 9 ммоль/л. В БХАК: АЛТ-32 МЕ/л, АСТ-24 МЕ/л, общий ХС - 4,8 ммоль/л, ТГ-2,3 ммоль/л, креатинин-84 мкмоль/л. СКФ(MDRD) >60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>. С-пептид-2,8 нг/дл. МАУ<20 мкг/л. (в утренней порции).

*Исследование ИВТ:*

По данным таблицы А. М. Вейна выявлено преобладание парасимпатических влияний над симпатическими: 99,7 против 68,5 баллов, соответственно.

Сумма баллов по «Вопроснику...» составила 30; по «Схеме...» -38 баллов; ВИ Кердо равнялся -12; индекс Хильдебранта=3,4.

Вегетативная реактивность в пробе Данины-Ашнера – извращенная (отсутствие изменения ЧСС)

По данным модифицированного опросника Eurodiab для скрининга вегетативной нейропатии утвердительных ответов - 6: 3 из них – с 1-5 (эпизоды учащенного сердцебиения; потливость, нарушение стула) и 3- с 6-10 вопросы (учащенное мочеиспускание, недержание мочи, ощущение неполного опорожнения мочевого пузыря), что предполагает наличие вегетативной нейропатии.

*Исследование ВНС по данным кардиоинтервалографии (таблица 4.20, 4.21, 4.22)*

Таблица 4.20

Показатели вариационной пульсометрии пациентки М.

Параметр	фоновая запись		Ортостатическая запись	
	До лечения	На фоне лечения	До лечения	На фоне лечения
HR, уд./мин	75,6	74,3	77,1	81,5
SDNN,мс	15	14	17	16
RMSSD,мс	8	9	7	8
pNN50%	0,0	0,2	0,0	0,0
CV,%	1,98	1,93	2,45	2,34
Mo,c	0,774	0,781	0,680	0,672
AMo,%	87,1	78,6	80,4	74,9
SI	379,8	923,5	321,2	865,6

Таблица 4.21

## Показатели спектрального анализа пациентки М.

параметр	фоновая запись		Ортостатическая запись	
	До лечения	На фоне лечения	До лечения	На фоне лечения
TP, мс <sup>2</sup>	178	190	118	187
VLF, мс <sup>2</sup>	136	141	64	75
LF, мс <sup>2</sup>	14	16	18	17
HF, мс <sup>2</sup>	28	23	36	28
%VLF	76,4	88,2	54,6	63,2
%LF	7,8	8,1	15,1	16,7
%HF	15,9	13,9	4,9	4,5
LF/HF	0,49	0,47	0,50	0,62

Таблица 4.22

## Показатели кардио-васкулярного тестирования пациентки М.

параметр	значение	норма	пограничное значение	патологическое значение
K30/15	1,14	>1,25	1,1-1,25	<1,1
Изменение ЧСС в пробе с глубоким дыханием	5	>15	10-15	<10
Квальс.	1,30	>1,6	1,2-1,6	<1,2
Прирост дАД(изом.)	1	>14	10-14	<10
Снижение сАД в ортостазе	16	≤10	11-29	≥30

Медико-физиологическая интерпретация показателей ВРС:

Общая мощность спектра нейрогуморальной модуляции очень низкая. Состояние нейрогуморальной регуляции характеризуется низким уровнем вагальных, симпатических и гуморально-метаболических влияний на ритм сердца с преобладанием последних. Баланс отделов ВНС: преобладают влияния парасимпатического отдела (относительная парасимпатикотония). Вегетативное обеспечение деятельности при проведении ОП парасимпатического и симпатического отделов ВНС низкие. Напряжение регуляторных систем (по методике Р.М. Баевского): высокое.

*Степень тяжести вегетативной нейропатии по D. Ewing (1985):*

Баллы ЧСС-тестов -4; АД-тестов-3. Сумма баллов=7. Заключение: Признаки грубого поражения ВНС.

*Исследование ДНМП:*

По данным анкетирования с использованием опросника P. Abrams, стрессовый компонент недержания мочи не обнаружен.

Таблица 4.23

Результаты обследования больной М. до и на фоне лечения троспий хлоридом

Параметр	До лечения	На фоне терапии
<b>Анкетирование DAN-IPSS</b>		
Тяжесть расстройств мочеиспускания (баллы)	28	10
Влияние расстройств мочеиспускания на качество жизни (баллы)	32	12
<b>Анализ дневника мочеиспусканий</b>		
Количество мочеиспусканий за сутки	14	8
Количество ургентных позывов	4	0
Количество эпизодов неудержания мочи	2	0
Максимальный объем выделенной за раз мочи	260	320
Минимальный объем выделенной за раз мочи	110	200
<b>Оценка номограмм (урофлоуметрия)</b>		
Maximum flow (ml/s)	38,4	28
Voiding time (s)	18,1	17,7
Flow time (s)	16,6	16,8
Time to peak flow (s)	7,7	9,7
Voided volume (ml)	270	330

УЗИ мочевого пузыря (до лечения): МП обычной формы, не деформирован. Стенки без признаков структурных изменений. Контуры внутренней поверхности ровные, четкие. Содержимое однородное, без признаков организованных патологических включений, объемом 210 мл. Признаков дилатации мочеточников

в дистальных отделах не отмечается. Патологических образований не выявлено. Объем остаточной мочи – 10 мл.

УЗИ мочевого пузыря (на фоне лечения): содержимое однородное-350 мл. Объем остаточной мочи после мочеиспускания-7 мл.

*Заключение по обследованию:*

Принимая во внимание данные ВРС и КВТ, исходное функциональное состояние характеризуется неадекватным вегетативным обеспечением с преобладанием гуморально-метаболического контура регуляции. Адаптационные резервы организма значительно снижены. Это, в свою очередь, служит неблагоприятным фоном развития функциональных нарушений со стороны внутренних органов, в том числе, мочевого пузыря – гиперрефлексии детрузора. Учитывая клинический диагноз, данные, полученные при заполнении модифицированного опросника Eurodiab для скрининга нейрогенного мочевого пузыря, причиной выявленных изменений можно считать диабетическую нейропатию.

*Диагноз:* Сахарный диабет 2 типа, инсулинопотребный, компенсация.

*Сопутствующая патология:* Ожирение I ст. АГ II ст, 2 ст., риск – 4.

*Осложнения:* Вегетативная нейропатия по кардиальному и урогенитальному типу. Дистальная симметричная, сенсорная полинейропатия.

*Рекомендации:*

В комплексной терапии показан прием препаратов тиоктовой (альфа-липоевой) кислоты, витаминов группы В, ноотропов. Лечение синдрома ГАМП троспий хлоридом продолжить до 4 мес. (курс-2 р/год). Достижение компенсации углеводных нарушений ( $HbA_{1c} \leq 6,5\%$ ) возможно при добавлении к существующей сахароснижающей терапии саксаглиптина 5 мг. в комбинации с метформином 1000 мг. Для лечения артериальной гипертензии с учетом фона нейрогуморальной регуляции показан прием ингибиторов АПФ (Лизиноприл 40 мг) или сартаны. Для коррекции дислипидемии рекомендовано оптимизировать дозу статинов.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Дисфункция вегетативной нервной системы у женщин пожилого возраста с нарушениями углеводного обмена является результатом сложного взаимодействия генетически детерминированных механизмов возрастной инволюции органов и систем и комплексом экзогенных и эндогенных факторов, связанных с образом жизни, индексом массы тела, глюко-метаболическими характеристиками.

Изучение вегетативных нарушений у пациенток с гипергликемией приобретает все большее значение, вследствие широкого распространения этих изменений во взрослой популяции, а также увеличения продолжительности жизни.

Основной задачей вегетативной нервной системы, а также гуморально-рефлекторных механизмов является обеспечение координирующей функции в плане адаптации к изменяющимся условиям внешней и внутренней среды. Истощение адаптационно-компенсаторных возможностей организма проявляется на раннем этапе метаболических нарушений, формируясь задолго до клинической манифестации сахарного диабета 2 типа [37, 129, 184]. Изучение вариабельности ритма сердца позволяет оценить текущее функциональное состояние организма и его адаптационные возможности [11]. Снижение толерантности к физическим нагрузкам является наиболее ранним маркером вегетативной дисфункции.

Настоящее исследование посвящено выявлению особенностей вегетативных расстройств у пациенток в постменопаузе с различной степенью метаболических нарушений и оценке возможности их медикаментозной симптоматической коррекции.

В исследование вошли 105 женщин в постменопаузальном периоде с различными нарушениями углеводного обмена. Медиана возраста составила 65 (61-67) лет, длительность менопаузального периода равна 15 (11-17) годам.

Все женщины поделены на 3 группы по состоянию углеводного обмена. Первую группу составили 64 женщины с сахарным диабетом 2 типа. Вторую группу – 31 пациентка с нарушением толерантности к глюкозе. Третья группа представляла группу сравнения и включала 10 женщин с нормогликемией. По наличию или отсутствию расстройств мочеиспускания в первой и второй группах выделялись подгруппы: 1А и 2А – с дисфункцией нижних мочевых путей и 1В, 2В – без нарушений мочеиспускания. Все женщины были осмотрены гинекологом, неврологом, урологом.

Обследование женщин включало общеклинические и специальные методы: анализ амбулаторных карт, анамнестических данных, жалоб, отражающих особенности неврологических нарушений. При исследовании вегетативной нервной системы изучался исходный вегетативный тонус с применением баллированных «Вопросника...» и «Схемы...», разработанных А.М. Вейном и соавторами (1998). Для получения объективных данных, характеризующих исходный вегетативный тонус, рассчитывался индекс Кердо, а межсистемные отношения оценивались с помощью коэффициента Хильдебранта. Вегетативная реактивность изучалась в пробе Даньини-Ашнера. Состояние компенсаторных механизмов оценивали с помощью кардиоинтервалографии на аппаратном комплексе «Поли-Спектр-2012» компании «Нейрософт» (г. Иваново). Изучались спектральные характеристики стационарных записей и временные параметры вариабельности ритма сердца. Вегетативное обеспечение деятельности оценивалась в ходе стандартных нагрузочных тестов. Оценка степени тяжести вегетативной нейропатии оценивалось по классификации D. Ewing (1985). С целью верификации субъективных симптомов вегетативной нейропатии, использовался опросник Eurodiab для скрининга вегетативной дисфункции мочевого пузыря, модифицированный нами. Характер расстройств и степень выраженности симптомов нарушения мочеиспускания уточнялись при анализе результатов опросника Abrams P., Wein A.J., (1998) и по международной анкете расстройств мочеиспускания DAN-IPSS. Последний использовался и при оценке качества жизни больных.

Анализ основных клинических параметров показал, что группы не различались по возрасту, времени наступления менопаузального периода и его продолжительности. Все женщины 1 и 3 групп имели артериальную гипертензию и 96%-во 2 группе, дислипидемию – до 82% в 1 и 2 группах и до 40% в 3 группе.

Сравнение клинико-лабораторных параметров по группам показало, что женщины с начальными нарушениями углеводного обмена отличались большей выраженностью абдоминального ожирения, имели повышенные значения С-пептида и триглицеридов, по сравнению с пациентками с сахарным диабетом 2 типа и группой сравнения. Гиперинсулинемия и дислипидемия играют определяющее значение в возникновении вегетативных нарушений и объясняют их развитие в додиабетическом статусе за счет активации симпато-адреналовой системы [43].

Женщины пожилого возраста с углеводными нарушениями с большей частотой (98%) предъявляли жалобы астеноневротического характера: повышенная утомляемость, эмоциональная неустойчивость, раздражительность. Головные боли, связанные с повышением АД, чаще регистрировались у женщин в группах с СД и НТГ (87 и 76%). Пациентки с расстройствами мочеиспускания чаще жаловались на головокружение, возникающее при перемене положения тела, сердцебиение и чувство замирания сердца, у них чаще регистрировались нарушения сна, проявляющимися бессонницей, частыми пробуждениями из-за необходимости посещения туалета, дневной сонливостью. Подавляющее большинство пациенток с углеводными нарушениями предъявляли жалобы на снижение работоспособности вследствие рассеянности, невнимательности, снижения памяти. Жалобы носили постоянный характер.

Традиционная точка зрения свидетельствует об абсолютном или относительном преобладании тонуса симпатического отдела у больных с сахарным диабетом 2 типа за счет гиперинсулинемии, гиперлептинемии [53, 58]. В нашем исследовании у большинства пациенток с сахарным диабетом не выявлена симпатикотония. При изучении исходного вегетативного тонуса, в 1 группе преобладали парасимпатические влияния. В то же время в группах 2 и 3

чаще регистрировались симпатические влияния, что согласуется с наблюдениями других исследователей [102, 184]. Мы объясняем это тем, что симпатическая активность зависит от гиперинсулинемии и сохраняется более высокой у пациенток с компенсаторной гиперфункцией поджелудочной железы. Это подтверждается, обнаруженной нами, положительной корреляцией низкочастотной компоненты спектра с уровнем С-пептида. Допустимо предположение, что по мере истощения  $\beta$ -клеточной активности и уменьшения концентрации С-пептида в крови, происходит снижение активности симпатического отдела вегетативной нервной системы. Очевидно, что симпатикотония имеет место на начальных стадиях нарушений углеводного обмена, при гиперфункции  $\beta$ -клеток поджелудочной железы.

Мы не исключаем также, что ваготония у пациенток с СД 2 типа может быть обусловлена снижением чувствительности мембранных рецепторов к действию нейротрансмиттеров (катехоламинов), особенно при их высокой концентрации [120].

В ходе анализа функционального состояния вегетативных регуляторных механизмов было выявлено, что у пациенток отмечается снижение общей мощности спектра (TP), за счет снижения высоко- и низкочастотных модуляций с преобладанием в структуре спектральной мощности волн очень медленного периода, характеризующих переход регуляции сердечного ритма с рефлекторного вегетативного контура на более низкий – гуморально-метаболический. Характерные сдвиги спектральных параметров считаются маркерами раннего проявления кардиальной нейропатии [70]. Кратнов А.Е. и соавторы установили, что при гиперинсулинемии и инсулинорезистентности происходит снижение общей вариабельности ритма сердца с уменьшением тонуса как парасимпатического, так и симпатического отделов вегетативной нервной системы [54]. Подобные данные о снижении всех составляющих спектра у больных СД 2 типа продемонстрированы в работе Демидовой Т.А. (2015).



Другие авторы показывают такие же изменения variability ритма сердца в процессе старения организма [165, 200]. В исследовании Курниковой И. А. описан феномен преждевременного старения регуляторных систем у пациентов с кардиальной автономной нейропатией, характеризующийся увеличением низкочастотной компоненты спектра и более быстрым снижением адаптационных возможностей организма. Это состояние, в свою очередь, играет определенную роль в поражении органов-мишеней и формировании коморбидности при сердечно-сосудистой патологии [58].

Отсутствие адекватного симпатического ответа у пожилых больных может быть обусловлено рассогласованностью механизмов контроля гемодинамики, связанной с хронической цереброваскулярной недостаточностью [22].

В нашем исследовании обнаружена отрицательная корреляция между возрастом и всеми спектральными параметрами, что также подтверждает серьезную роль инволютивных изменений в снижении variability ритма сердца. Однако, отсутствие возрастной разницы между группами позволяет исключить данный фактор при наличии значительно более низких значений спектральных характеристик у пациенток с сахарным диабетом 2 типа. Мы считаем, что возраст не единственный фактор, влияющий на снижение variability ритма сердца. К таким факторам следует отнести уровень компенсации углеводных нарушений, выраженность дислипидемии, что подтверждается корреляционным анализом: чем выше показатели гликированного гемоглобина и триглицеридов, тем ниже значения всех частотных характеристик спектра.

Исходя из полученных данных о связи гипертриглицеридемии с параметрами variability ритма сердца, характеризующих перенапряжение регуляторных механизмов, возникает необходимость применения современных гиполипидемических средств, в частности группы фенофибратов [103]. Учитывая имеющиеся взаимосвязи, биохимическое единство нейрональных структур головного мозга и сердца, мы согласны с предложением назначения ноотропов для лечения сочетанной сердечно-сосудистой патологии [67].

Известно, что снижение общей мощности спектра происходит за счет нейрональной дегенерации парасимпатического и симпатического отделов вегетативной нервной системы и является проявлением диабетической нейропатии [123, 151].

Оценка реакции вегетативной нервной системы на физиологические стимулы дает более полное представление о функциональном состоянии ее отделов [11]. Результаты кардиоваскулярного тестирования демонстрируют снижение значений вегетативного обеспечения как парасимпатического, так и симпатического отделов у пациенток с углеводными нарушениями по сравнению с группой сравнения. В 1 группе у большинства пациенток регистрировались пограничные результаты двух ЧСС (проба с глубоким управляемым дыханием и проба Вальсальвы) и обоих АД-тестов, а в группе 2 – пограничные результаты двух ЧСС-тестов и одного АД-теста. Сочетанное поражение симпатического и парасимпатического отделов ВНС обнаруживалось уже на стадии начальных углеводных нарушений. Атипичный вариант кардиальной вегетативной нейропатии оказался преобладающим в обеих группах. По мнению Писарук А.В. снижение реактивности симпатического отдела, может быть обусловлено сниженной барорефлекторной чувствительностью. Изменения чувствительности барорецепторов он объяснял инволютивными изменениями сосудистой стенки [70]. С позиции учения о стресс-реакции подобные изменения необходимо трактовать, как признаки истощения регуляторных механизмов в ответ на длительные неблагоприятные воздействия, которыми могут являться возраст, длительность менопаузы, нарушенный углеводный и липидный обмен.

Таким образом, возрастные изменения у женщин являются благоприятным фоном для возникновения вегетативной дисфункции. Наличие глюко-метаболических нарушений способствует появлению вегетативной нейропатии уже на додиабетической стадии.

Использование модифицированного опросника Eurodiab для скрининга вегетативной дисфункции мочевого пузыря в нашей модификации позволило уточнить наличие клинических симптомов вегетативной нейропатии. Оказалось,

что расстройства мочеиспускания чаще сочетались с атипичным (смешанным) вариантом кардиальной нейропатии: у 75% пациенток в подгруппе 1А и 82% - в подгруппе 2А. Следовательно, проявления урогенитальной нейропатии может быть клиническим маркером жизнеугрожающих кардиальных осложнений у пациенток пожилого возраста, при том, что у них отсутствуют признаки поражения сердечно-сосудистой системы при рутинном обследовании.

Анализ временных показателей variability ритма сердца у пациенток с нарушениями углеводного обмена в подгруппах с дисфункцией нижних мочевых путей выявил более высокие значения АМо и ИН и, соответственно, более низкие значения показателей SDNN, RMSSD, pNN50(%), CV, BP по сравнению с подгруппами без нарушений мочеиспускания, что свидетельствует о высокой степени напряжения компенсаторных возможностей вегетативной нервной системы. В нашем исследовании АМо имела отрицательную корреляцию со всеми спектральными характеристиками, в том числе с низко- и очень низкочастотными, что позволяет предположить: высокие значения АМо свидетельствуют о грубом нарушении вегетативного обеспечения деятельности синусового узла и ассоциированы с низкой variability сердечного ритма. Индекс напряжения, также отрицательно коррелировал со всеми спектральными характеристиками. Полученные нами результаты анализа временных характеристик variability ритма сердца, согласуются с данными спектрального анализа: в подгруппах пациенток с дисфункцией нижних мочевых путей отмечался более высокий уровень централизации ритма сердца, то есть худшее вегетативное обеспечение. Имеются сведения, что на этом фоне повышается риск развития кардиальных осложнений, главным образом, желудочковых тахикардий [152, 165].

Наши данные согласуются с результатами исследования Бельской Г. Н. и Лузановой Е. И., изучавших ВРС у пациентов с рассеянным склерозом, при котором, также как и при СД, характерно поражение ВНС. Регистрировалось перенапряжение систем регуляции и нарушение нормального вегетативного

обеспечения с переключением руководства ритмом на низкий гуморально-метаболический уровень регуляции [59].

У пациенток с углеводными нарушениями и дисфункцией нижних мочевых путей высокие значения гликированного гемоглобина и триглицеридов сочетались с более низкими показателями variability ритма сердца и патологическими кардиоваскулярными тестами. Сравнительный анализ выявил патологические значения двух ЧСС-тестов (проба с глубоким управляемым дыханием и проба Вальсальвы) в подгруппе 1А и одного ЧСС-теста (проба с глубоким управляемым дыханием) в подгруппе 2А. Симпатическая недостаточность также определялась в подгруппах с дисфункцией нижних мочевых путей. В подгруппе 1А выявлен патологический результат одного АД-теста (прирост АД в пробе с изометрическим сокращением) и пограничный результат прироста систолического АД в ортостазе. В подгруппе 2А результаты обоих АД-тестов оказались пограничными.

Найденные отрицательные корреляции между уровнем гликированного гемоглобина, триглицеридов крови и временными а также спектральными характеристиками, подтверждают роль гипергликемии и дислипидемии в развитии вегетативной дисфункции.

Мы выявили взаимосвязь между кардиальной и урогенитальной формами автономной нейропатии, и установили, что развитие микционных расстройств ассоциируется с более выраженным истощением адаптационных резервов.

Безусловно, в развитии функциональных нарушений нижних мочевых путей принимают участие и другие регуляторные механизмы, ряд из которых не учитывался в данном исследовании (состояние уротелия, уровень коллагеновой насыщенности и другие). Однако, без комплексной оценки вегетативного фона выбор тактики ведения пациентов имеет большие риски и вероятность неблагоприятного ответа на терапию при увеличении числа побочных эффектов.

Мы предполагаем, что нарушений механизмов адаптации на фоне постоянного напряжения регуляторных систем и неадекватного вегетативного обеспечения способствует возникновению очагов эктопической возбудимости,

как в сердечной мышце, так и в детрузоре, приводя к возникновению сочетанной вегетативной дисфункции. Снижение активности симпатического отдела вегетативной нервной системы способствует нарушению накопительной функции мочевого пузыря и неадекватной сократительной способности уретрального сфинктера, провоцируя развитие инконтиненции.

Таким образом, мы считаем, что расстройства мочеиспускания могут быть одними из первых клинических проявлений вегетативной дисфункции уже на стадии нарушения толерантности к глюкозе. Наши данные согласуются и дополняют результаты некоторых зарубежных исследований, посвященных данной проблеме [117, 122, 167, 172].

Результаты нашей работы свидетельствуют о том, что у пациенток пожилого возраста с гипергликемией бессимптомная кардиальная автономная нейропатия по смешанному (симпато-вагусному) типу часто сочетается с дисфункцией нижних мочевых путей и выявляется уже на стадии нарушения толерантности к глюкозе. Таким образом, расстройства мочеиспускания функционального характера у пациенток с гипергликемией может служить клиническим маркером автономной нейропатии.

Мы предлагаем следующий диагностический алгоритм сочетанной нейропатии по кардиальному и урогенитальному типу.

1. Скрининг вегетативной нейропатии по модифицированному опроснику Eurodiab. Диагноз вегетативной нейропатии предполагается при наличии не менее трех положительных ответов на вопросы с 1-5 и не менее двух положительных ответов на вопросы с 6-10.
2. Установление типа дисфункции мочевого пузыря с помощью опросников: анкетирование DAN-IPSS, и по P.Abrams.
3. Анализ variability ритма сердца: низкие значения общей мощности спектра (менее  $600 \text{ мс}^2$ ) и преобладание очень низкочастотных модуляций; высокие значения ИН (более 250 ед. в фоновой записи и более 300 ед. в ортостатической пробе); нарушение вегетативного обеспечения деятельности по результатам КВТ.

Использование селективного М-холинолитика на фоне мультифакторной стратегии компенсации углеводного обмена у пациенток пожилого возраста с сочетанной нейропатией оказалось эффективным способом симптоматической коррекции этого нарушения. Ввиду отсутствия информации о безопасности и эффективности применения тропий хлорида у больных с углеводными нарушениями, данные, полученные в ходе нашего исследования, представлены впервые. На фоне лечения у пациенток в подгруппах с дисфункцией нижних мочевых путей достоверно снижались частота микций и ургентных позывов, значительно улучшились значения показателей контрольной урофлоуметрии, что привело к улучшению качества жизни женщин пожилого возраста, что подтверждается результатами контрольного анкетирования.

Таким образом, в нашей работе установлено наличие признаков кардиальной автономной нейропатии у женщин пожилого возраста в постменопаузальном периоде с различными нарушениями углеводного обмена, которые регистрируются уже на этапе нарушения толерантности к глюкозе. Дисфункция вегетативной нервной системы обусловлена комплексом различных факторов: гипергликемией, дислипидемией, гиперинсулинемией и усугубляется с возрастом. Основным вариантом вегетативной кардиальной дисфункции – атипичный и более чем у 70% больных сочетается с урогенитальной нейропатией. Применение препарата тропий хлорида в составе комбинированной терапии, корректирует выявленные нарушения мочеиспускания, что значительно улучшает качество жизни женщин.

## ВЫВОДЫ

1. Выявляемые изменения вегетативной регуляции у пациенток с нарушениями углеводного обмена характеризуются недостаточными вегетативной реактивностью и обеспечением физической деятельности, в большей степени у женщин с сахарным диабетом 2 типа. Возникновение вегетативной дисфункции ассоциируется с метаболическими нарушениями, а также высокой степенью напряжения адаптационно-компенсаторных механизмов. Признаки кардиальной нейропатии регистрируются уже на этапе начальных углеводных нарушений.
2. Вегетативная нейропатия по кардиальному типу у пациенток в постменопаузальном периоде с нарушениями углеводного обмена более чем в половине случаев сочетается с урогенитальной нейропатией. При сочетаной вегетативной нейропатии превалирует атипичный вариант кардиального поражения, с более грубыми изменениями при сахарном диабете 2 типа.
3. Применение препарата троспий хлорид в комплексной терапии у женщин пожилого возраста с гипергликемией улучшает качество их жизни за счет уменьшения выраженности урогенитальной нейропатии.

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для скрининга диабетической вегетативной нейропатии по урогенитальному типу предлагается применение модифицированного опросника Eurodiab
2. Наличие расстройств мочеиспускания у женщин пожилого возраста с различными нарушениями углеводного обмена является показанием к исследованию variability ритма сердца
3. У пациенток в постменопаузальном периоде с гипергликемией следует проводить оценку variability ритма сердца с обязательным выполнением функциональных проб для выявления адаптационных нарушений и уточнения тактики медикаментозного лечения.
4. Применение высокоселективного препарата из группы М-холинолитиков - тропий хлорида, является безопасным, эффективным и доступным способом коррекции дисфункции нижних мочевых путей у пациенток с различными нарушениями углеводного обмена в постменопаузе.



**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Акопян И.Г. Урофлоуметрия как метод уродинамического тестирования //Лечащий врач. - 2005.- №10. - С.62-66.
2. Александров А. А. Бетта-блокаторы и сахарный диабет //Русский медицинский журнал. - 2004 .- №15. - С.953-956.
3. Аляев Ю. Г., Григорян В. А., Гаджиева З. К. Расстройства мочеиспускания. М.:«Литтерра», 2006 .- С. 207.
4. Аль-Шукри С. Х., Кузьмин И. В., Шабудина Н. О. Состояние уродинамики нижних мочевых путей у больных с диабетической цистопатией // Урологические ведомости. - 2012. –Т.2. - №4. - С.3-8.
5. Альфа-липоевая кислота в лечении симптомной диабетической полиневропатии / А.С. Аметов, И.А. Строков, А.Н. Баринов, М.В. Новосадова и соавт. // Фарматека.- 2004. - №11.-С. 69-73.
6. Анализ variability сердечного ритма при использовании различных электрокардиографических систем (методические рекомендации часть 1) / Баевский Р. М., Иванов Г. Г., Чирейкин Л. В., Гаврилушкин А. П., Довгалевский П. Я., Кукушкин Ю. А., Миронова Т. Ф., Прилуцкий Д. А., Семенов А. В., Федоров В. Ф., Флейшман А. Н., Медведев М. М. // Вестник аритмологии.- 2001.-№24.- С.69-85.
7. Аполихина И. А., Железнякова А. И. Современные возможности фармакотерапии гиперактивного мочевого пузыря // Cons. Med.-2006.-№6. - Том 8.-С.72-75.
8. Бабунц И. В., Мираджян Э. М., Машаех Ю. А. Азбука анализа variability сердечного ритма. «Принт-Мастер». 2011. С. 71.
9. Баевский Р. М. Variability сердечного ритма: теоретические аспекты и возможности клинического применения//Ультразвуковая и функциональная диагностика.-2001.-№ 3.- С.106-127;

10. Баевский Р. М. Научно-теоретические основы использования анализа вариабельности сердечного ритма для оценки степени напряжения регуляторных систем организма // Тезисы Международного Симпозиума «Компьютерная электрокардиография на рубеже столетий XX-XXI». Москва. 1999. С.116.
11. Баевский Р. М., Берсенева А. П. Оценка адаптационных возможностей организма и риск развития заболеваний М. «Медицина». 1997. С.1-265.
12. Баевский Р.М., Шлык Н.И. Вариабельность сердечного ритма: теоретические аспекты и практическое применение //Тез. Докл. IV всерос. Симп. УдГУ. Ижевск.-2008.-С.344.
13. Балаболкин М. И. Диабетология. М.: «Медицина».- 2000. -672 С.
14. Балаболкин М. И., Чернышова Т. Е. Диабетическая автономная нейропатия: диагностика, классификация, прогностическое значение, лечение. Учебно-методическое пособие. - Ижевск: Экспертиза, 2001.-С.36.
15. Бань А.С., Загородный Г.М. Вегетативный показатель для оценки вариабельности ритма сердца спортсменов //Медицинский журнал.-2010.- №4.-С.21-25.
16. Баринов А. Н. Неврологические осложнения сахарного диабета //Эффективная фармакотерапия. Неврология и психиатрия.-2012.-№5.-С.28-34.
17. Баринов А.Н., Новосадова М.В. Вегетативная нейропатия при сахарном диабете: клинические проявления, диагностика и лечение // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. -2011.- №2.- С. 25-33.
18. Баринов А. Н., Строков И.А. Диабетическая нейропатия// Неврол. Журнал.- 2000.-№5(5).-С.47-55.
19. Бирюкова Е.В., Мкртумян А.М. Эпидемия ожирения - время активных действий // Эффективная фармакотерапия в эндокринологии.- 2007. -№4.- С. 6-20.

20. Бокерия Л. А., Бокерия О. Л., Волковская И. В. Вариабельность сердечного ритма: методы измерения, интерпретация, клиническое использование // *Анналы аритмологии*.-2009.- №4.-Т. 6.- С. 21-32.
21. Бондарь И. А., Шабельникова О. Ю. Роль инсулинорезистентности в развитии кардиоваскулярной формы диабетической автономной нейропатии у больных СД типа 2 // *Сибирский медицинский журнал*.-2009.-№1. -С.13-16.
22. Боровкова Т. А., Мякотных В. С. Современное состояние проблемы взаимоотношений цереброваскулярных и сердечно-сосудистых заболеваний в пожилом и старческом возрасте // *Успехи геронтологии*.-2010.-Т.3, № 3.- С. 409-420.
23. Боровкова Т.А., Мякотных В.С., Мещанинов В.Н. Финальное состояние перекисного окисления липидов системы крови у больных пожилого и старческого возраста, страдающих сердечно-сосудистой патологией // *Успехи геронтологии*.-2009.-Т.22.-№1.- С.176-184
24. Бойцов С.А., Белозерцева И.В., Кучмин А.Н. Возрастные особенности изменения показателей variability сердечного ритма у практически здоровых лиц // *Вестник аритмологии*.-2002.-№26.-С.57-60.
25. Вариабельность ритма сердца: представление о механизмах / Котельников С.А., Ноздрачев А.Д., Одинак М.М., Шустов Е.Б., Коваленко И.Ю., Давыденко В.Ю. // *Физиология человека*.-2002.-Т.28,№1.-С.130-143.
26. Вариабельность сердечного ритма и методы ее оценки / Голухова Е.З., Алиева А.М., Какучая Т.Т., Воеводина В.М., Аракелян Г.Г., Мрикаев Д.В // *Креативная кардиология*.-2009.-№1.-С.76-82.
27. Вербова А.Ф. Взаимосвязи адипонектина и С-реактивного белка с основными факторами сердечно-сосудистого риска у больных СД 2 типа с ожирением // *Терапевт*. -2010.- №8.- С.11-17.
28. Верткин А.Л., Магомедова А.Ю., Ястребова О.В. Сенсомоторная и автономная формы диабетической нейропатии // *Consillium Medicum*.-2013.- №4.- С.34-38.

29. Вейн А.М. Вегетативные расстройства. Клиника, диагностика, лечение. М.: «Медицинское информационное агентство», 2000. - 752 с.
30. Вейн А. М. Заболевания вегетативной нервной системы. -М.: Медицина, 2003.-623 с.
31. Влияние фенофибрата на вариабельность ритма сердца и состояние сосудистой стенки у больных сахарным диабетом 2 типа / Князева Л.И., Окрачкова И.В., Бондырева А.В., Степченко М.А. //Фундаментальные исследования.-2012.- №12.- С.71-77.
32. Воробьева О. А. Тиоктовая (альфа-липоевая) кислота – спектр клинического применения //Журнал неврологии и психиатрии.-2011.-№10.-С.86-90.
33. Гиперактивный мочевой пузырь. Применение препарата «Спазмекс» в лечении императивных расстройств мочеиспускания. Пушкарь Д. Ю., Зайцев А. В., Годунов Б. Н., Щавелева О.Б. М.2004.-40 С.
34. Григорашвили И.И., Акарачкова С.Б., Шварков С.Б. Неврологические аспекты этиологии, диагностики и терапии идиопатического гиперактивного мочевого пузыря у женщин //Неврологический вестник. Журнал имени В.М. Бехтерева.-2009.т.-41, вып. 2.-С.48-53.
35. Дедов И.И., Шестакова М.В. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом, 6-й выпуск. М. 2013. С.1-120.
36. Дедов И.И., Шестакова М.В. Сахарный диабет: диагностика, лечение, профилактика. Медицинское информационное агенство. Москва.- 2011.- С. 161.
37. Демидова Т.Ю., Селиванова А.В., Аметов А.С. Роль жировой ткани в развитии метаболических нарушений у больных сахарным диабетом 2-го типа в сочетании с ожирением//Терапевтический архив.-2006.-№11.-С.64-69
38. Диабетическая автономная нейропатия: распространенность, патогенез, диагностика, лечение, прогноз. /Верткин А.Л., Ткачева О.Н., Торшхоева Е.Г., Подпругина Н.Г., Работинская Е.Г., Новикова И.М., Тамкаева М.Х. //Русский медицинский журнал.-2005.-№20.-С.1329-1333.

39. Диабетическая кардиоваскулярная автономная нейропатия / Верткин А.Л., Торщхоева Х. М., Ткачева О.Н., Подпругина Н.Г., Работинская Е.Г. //Лечащий врач.-2004.-№6.-С.36-39.
40. Диабетическая периферическая сенсомоторная нейропатия: патогенез, клиника, диагностика. Методич. рек. для эндокринологов, терапевтов, хирургов, невропатологов. Гурьева И. В., Комелягина Е. Ю., Кузина И. В., Аметов А. С. М.; 2004. С. 11-28.
41. Диагностика и лечение диабетической автономной нейропатии. /Торщхоева Х. М., Ибрагимова Л. М., Зотова С. А., Микаберидзе Т. Н. //Лечащий врач.- 2005.- №5. С 63-68.
42. Диагностика и лечение сложных и смешанных форм недержания мочи / Буянова С.Н., Петрова В.Д., Краснопольская И.В., Муравьева Т.Г. //Акушерство и гинекология.-2005.- №1.-С.54-57.
43. Дисфункция вегетативной нервной системы у больных с метаболическим синдромом: исследование variability сердечного ритма / Аничков Д. А., Шостак К. А., Котлярова Л. А., Иванов Д. О.// Кардиоваскулярная терапия и профилактика.- 2005.-№ 4.-С.85-90.
44. Ермакова Е.И., Балан В.Е. Гиперактивный мочевой пузырь: новый взгляд на проблему.//Акушерство и гинекология.-2011.-№2.-С.32-35.
45. Ефимова В.В. Повышение качества жизни у пожилых и старых пациентов с недержанием мочи // Клиническая геронтология.-2006.-№5.- С.34-37.
46. Занозина О.В., Боровков Н. Н., Щербатюк Т. Г. Свободно-радикальное окисление при сахарном диабете 2-го типа: источники образования, составляющие, патогенетические механизмы токсичности //Современные технологии в медицине.-2010.-№3.-С.104-112.
47. Захарова Н. Ю., Михайлов В. П. Физиологические особенности variability ритма сердца в разных возрастных группах.//Вестник аритмологии.-2003.-№31.-С.37-45.

48. Клебанова ФМ, Балаболкин МИ, Креминская ВМ. Значение жировой ткани и ее гормонов в механизмах инсулиновой резистентности и развитии сахарного диабета 2-го типа. //Клиническая медицина.-2007.-№7. С.20-27.
49. Конради АО. Симпатическая нервная система, ожирение и артериальная гипертензия. Возможности терапии //Ожирение и метаболизм.-2007.-№3.-С. 9-15.
50. Корелина А.А., Мякотных В.С., Боровкова Т.А. Возможности восстановительного лечения больных рассеянным склерозом и значение показателей перекисного окисления липидов в контроле эффективности и безопасности реабилитационных мероприятий //Вестник уральской медицинской академической науки. -2011.- №4 (37).- С. 48-52.
51. Котенко А.А., Смелышева Л.Н., Кузнецов В.А. Модуляция тонуса автономной (вегетативной) нервной системы и гипофизарных гормонов у больных с синдромом гиперактивного мочевого пузыря //Вестник Тюменского государственного университета.-2011.-№6 С.-. 161-165.
52. Кочергина И.И., Уланова К.А. Пути коррекции инсулинорезистентности и метаболического синдрома при СД 2 типа. Роль Сиофора //Русский медицинский журнал.-2007.-№28. С.2160.
53. Красильников А.В., Азин А.Л. Метаболический синдром: патогенез и гериатрические аспекты проблемы //Практическая медицина.-2011.-№6. Том.54.- С.31-35.
54. Кратнов А.Е., Климачева О.В., Третьяков С.В. Влияние факторов метаболического синдрома на изменение variability ритма сердца //Современные технологии в медицине.-2011.-№3.-С.102-105.
55. Кратнов А.Е., Лысенкова Н.О. Показатели variability ритма сердца и интервала QT у больных ишемической болезнью сердца и сахарным диабетом 2-го типа//Кардиология.-2010.-Т.50,№11.-С.27-31.
56. Кузнецова Е.Б., Шоломов И.И., Герасимов С.В. Тиатриазолин в комплексном лечении больных с эндокринными полинейропатиями //Вестник неврологии, психиатрии и нейрохирургии.-2013.-№1.-С.69-73

57. Куренков А.В, Комяков Б.К. Результаты уродинамического обследования больных пожилого и старческого возраста с симптомами нижних мочевых путей // Медицинский вестник Башкортостана.- 2013. -Том 8, №2. С. 111-113.
58. Курникова И. А., Кузнецова И. А., Климентьева Г. И. Феномен раннего старения физиологических систем //Фундаментальные исследования.-2012, №2. С.71-75. Курникова И. А.
59. Лузанова Е. И. Бельская Г. Н., Ритмокардиографические характеристики вегетативной нервной системы у больных рассеянным склерозом при различных типах расстройства мочеиспускания //Концепт.-2014. Выпуск 2.- ART 54941/-URL:<http://e-koncept.ru/2014>
60. Мазо Е. Б., Иремашвили В. В. Троспия хлорид-четвертичный амин для лечения больных с синдромом гиперактивного мочевого пузыря //Cons. Med.- 2004.- №7.Том 6.- С. 510
61. Мазо Е. Б., Кривобородов Г. Г. Гиперактивный мочевой пузырь //Consilium Medicum.-2003.-№7.С.405-411.
62. Мазо Е. Б., Кривобородов Г. Г. Медикаментозное лечение гиперактивного мочевого пузыря //Русский медицинский журнал.-2004.-№8.Том.12.С.522-526.
63. Мазо Е. Б., Кривобородов Г. Г. Неврологический аспект синдрома гиперактивного мочевого пузыря // Журнал неврологии и психиатрии.-2005, -№7.С. 58-62.
64. Мазо Е. Б., Кривобородов Г. Г. Школьников М. Е., Гиперактивный мочевой пузырь у больных пожилого возраста // Consilium Medicum. -2006,-№12.Том 8. С. 97-101.
65. Мазо Е. Б., Кривобородов Г. Г., Школьников М. Е. Детрузитол в лечении больных с идиопатической детрузорной гиперактивностью // Русский медицинский журнал.-2005. -№14.Том 13. С. 965-969.

- 66.Мамедов М. Н. Консенсус международной федерации диабета по определению метаболического синдрома: факты и комментарии // Рациональная фармакотерапия в кардиологии.-2009.- №6. Том 5.С.47-50.
- 67.Матвейчук Н.В., Мякотных В.С., Боровкова Т.А. Вопросы лечения сочетанной сердечно-сосудистой патологии с использованием нейропептидных препаратов у пациентов пожилого возраста // Вестник уральской медицинской академической науки. 2011. №3(36). С.23-26.
- 68.Медведев И. Н., Гамолина О. В. Артериальная гипертония и нарушение толерантности к глюкозе // Фундаментальные исследования. -2011.- №1. С.112-113.
- 69.Мельник М. В. Применение моксогаммы в комплексной терапии пациентов с метаболическим синдромом // Медицинский вестник.- 2009.№15.С. 11.
- 70.Михайлов В. М. Вариабельность ритма сердца: опыт практического применения метода. Иваново. 2002. 290 с.
- 71.Мудраковская Э. В., Горелик С. Г., Колпакова Н. А. Гиперактивный пузырь у лиц пожилого и старческого возраста //Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия:Медицина, Фармация.-2012.-№10-1(129).Том 18.С.101-103.
- 72.Мухтарова Р.Р. Ранняя диагностика кардиоваскулярной формы диабетической автономной нейропатии //Практическая медицина.-2013.- №1-2(69).Том 1. С.75-79.
- 73.Мякотных В.С., Боровкова Т.А., Баталов А.А. Психологические особенности пациентов гериатрического стационара // Медицинская сестра.- 1999.-№5.-С.42-45.
74. Некрасов Н. И., Воробьев П. А. Недержание мочи в пожилом возрасте //Клиническая геронтология.- 2007.-№3. С. 34-44.
- 75.Необходимость и достаточность использования антиоксидантов в терапии больных сахарным диабетом 2-го типа/ Занозина О. В., Боровков Н.Н., Балаболкин М.И. и др. //Бюллетень экспериментальной биологии и медицин.-2006, приложение 1. С.112-118.



76. Неймарк А.И., Раздорская М.В. Диагностика и лечение у женщин со смешанными формами недержания мочи // Российский вестник акушера-гинеколога.-2012.-№ 3. С.61-66.
77. Неймарк А. И. Раздорская М.В. Недержание мочи у женщин. Руководство. М.:ГЭОТАР- Медиа. 2013.С. 31.
78. Неймарк А. И., Ряполова М. В. Консервативное лечение императивного и смешанного недержания мочи у женщин //Казанский медицинский журнал.- 2010.-№4. Том 91.С.- 509.
79. Ниддекер И. Г. Динамический спектр в задаче выявления периодичностей нестационарного случайного процесса //Заводская лаборатория. Диагностика материалов.-2006.-№7.Том 72. С. 52-58.
80. Оганов Р. Г., Александров А. А. Инсулин и артериальная гипертензия: роль гиперсимпатикотонии //Терапевтический архив.-2002.-№12.С.5-7.
81. Ожирение и артериальная гипертензия /Синицина Е.Н., Марковский В.Б., Галанова А.С., Авшалумов А.С., Шилов А.М.//Лечащий врач: журнал для практикующего врача.- 2008.- №2. С.8-12.
82. Оценка нарушений и вариабельности ритма сердца у больных сахарным диабетом 2-го типа/ Ефремова О.Н., Хорошаева Н.А., Прекина В.И., Есина М.В., Ямашкина Е.И.//Медицинский альманах.-2014.-№5.-С.131-134.
83. Писарук А.В. Вариабельность ритма сердца при старении //Нарушения ритма сердца: возрастные аспекты. Материалы I Украинской научно-практической конференции с международным участием. Киев 19-20 октября 2000. С. 225-237.
84. Подачина С. В. Роль блокаторов конечных продуктов гликирования в формировании неврологических осложнений сахарного диабета //Фарматека.-2011.- №16. С.37-42.
85. Потасеева О.А., Шамуров Ю.С. Патогенетическая связь невропатий с дислиппротеинемиями у больных сахарным диабетом // Уральский медицинский журнал.2007.№1.С.55-59.

86. Применение метода главных компонент для анализа variability ритма сердца в норме и при гипертонической болезни/ Егорова Д.Д., Мякотных В. С., Казаков Я. Е., Кубланов В. С. //Вестник уральской медицинской академической науки.-2014.№1.С.38-41.
87. Протасов К.В. Атерогенная дислипидемия при сахарном диабете. Сообщение 1: патогенез, клиническая и прогностическая значимость, показатели контроля липидного обмена //Сибирский медицинский журнал (Иркутск).-2012.№5.Том 112. С.5-9
88. Пушкарь Д. Ю. Гиперактивный мочевой пузырь у женщин. М: МЕДпресс-информ.- 2003.- 160с.
89. Пушкарь Д.Ю., Касян Г.р., Рубанов В.А. Диабетическая цистопатия у больных, страдающих сахарным диабетом. Пленум Российского общества урологов. Материалы. Кисловодск: 2011. С. 145-146.
90. Пушкарь Д. Ю., Лоран О. Б., Раснер П. И. Опыт медикаментозной терапии Дальфазом у пациентов с различными расстройствами мочеиспускания //Фарматека. -2005. - №11.С.8.
91. Пушкарь Д. Ю., Щавелева О. Б. Гиперактивный мочевой пузырь: эпидемиология, диагностика, сравнительная оценка медикаментозной терапии //Фарматека.-2004.- №16.С.5.
92. Рабочая группа экспертов российского кардиологического общества по диагностике и лечению метаболического синдрома. Авторы рабочей группы: Мычка В. Д., Верткин А. Л., Вардаев Л. И., Ипаткин Р. В., Калинин А. Л. И др. //Проект рекомендаций.-2013. (третий пересмотр). С.-103.
93. Распространенность и факторы риска диабетической автономной нейропатии //Верткин А. Л., Ткачева О.Н., Торшхоева Х.М., Полупанова Ю.С., Ибрагимова Л.М. //Эндокринология.-2004.-С.1-30.
94. Распространенность ожирения, кардиометаболических факторов риска, метаболического синдрома и сахарного диабета среди женщин различных возрастных групп Московского региона/ Бутрова С.А., Берковская М.А.,

- Дзгоева Ф.Х., Комшилова К.А.// Ожирение и метаболизм. – 2009.-№4. С. 28-32
95. Расстройства мочеиспускания у женщин - междисциплинарная проблема/ Аляев Ю. Г., Ищенко А. И., Гаджиева З. К., Чушков Ю. В. //Клиническая нефрология. -2012. №5-6.-С.57-63.
96. Расстройства мочеиспускания у женщин разных возрастных групп/ Данилов В.В., Вольных И.Ю., Бахарева О.М., Мухотина А.Г.//Тихоокеанский медицинский журнал.-2003.-№1.С.76-77.
97. Репина М.А. Менопаузальный метаболический синдром и ожирение // Журнал акушерства и Женских болезней.-2003. Том III, выпуск 3.С. 75-84.
98. Репина Е.А. Механизмы адаптивного иммунитета (на модели сахарного диабета 1 типа) //Сахарный диабет.-2010.- №2. С21-27).
99. Ройтберг Г.Е. Метаболический синдром. М.: МЕДпресс-информ, 2007. - 224 С.
100. Рябыкина Г.В., Соболев А.В. Вариабельность ритма сердца. М.: Оверлей. 2001.-200 С.
101. Садулаева И. А. Нарушения ритма при метаболическом синдроме //Медицинский вестник.-2009.-№36.С.9.
102. Состояние центральной гемодинамики у пациентов с метаболическим синдромом. Здоровье. Медицинская экология./Юбицкая Н.С., Минеева Е.Е., Мисюра О.А., Матвейчук А.В.// Наука.-2009; 4-5: 209-213.
103. Сусеков А.В., Хохлова Н.В. Перспективы применения фенофибрата у больных сахарным диабетом 2-го типа: что нового после исследования АККОРД?//Кардиология.-2007.№9.68-74.
104. Сыркин А.Л., Аль-Валиди Ф.Х.Б Колюцкий А.К. Показатели электрической нестабильности миокарда у больных ИБС на фоне сахарного диабета (по данным ЭКГ высокого разрешения и вариабельности сердечного ритма). В кн.: Электрокардиография высокого разрешения. Под ред. Г.Г. Иванова, С.В. Грачева, А.Л. Сыркина. М: Триада-ХЖ. 2003. С.170-178.

105. Табеева Г.Р., Азимова Ю.Э. Антиоксидантная терапия диабетической полинейропатии // Фарматека.- 2010. -№7. С.48-52.
106. Ткачева О. Н., Верткин А. Л. Диабетическая автономная нейропатия. М. ГЭОТАР-Медиа». 2009.-176 С.
107. Ткачева О. Н., Зорина С. А., Хайбулина Э. Т., Ибрагимова Л. М., Полупанова Ю. С., Верткин А. Л. Диабетическая автономная нейропатия: распространенность, патогенез, лечение //Русский медицинский журнал.- 2005. -№20. С. 1329-1333.
108. Ткачева О. Н., Новикова И.М. Эффекты бета-блокаторов при артериальной гипертензии у пациентов с сахарным диабетом типа 2, осложненным кардиоваскулярной формой диабетической автономной нейропатии //Болезни сердца и сосудов.-2008.-Т 2.-С. 25-30.
109. Токарева З. Н. Распространенность и особенности проявлений метаболического синдрома во взрослой городской популяции //Кардиоваскулярная терапия и профилактика.- 2010.-№9. С. 4-10.
110. Урофлоуметрия. Вишневский Е. Л., Пушкарь Д. Ю., Лоран О. Б. Данилов В. В., Вишневский А. Е. «Печатный город». 2004. С. 80-82
111. Шабудина Н.О., Кузьмин И.В., Аль-Шукри А.С. Особенности уродинамических нарушений у больных с диабетической цистопатией //Медицинский вестник Башкортостана. 2013.-№2(8). С.169-172.
112. Ширяев О. Ю., Ивлева Е. И. Нарушение вегетативного гомеостаза при тревожно-депрессивных расстройствах и методы их коррекции //Прикладные информационные аспекты медицины. -1999.- №4.Том 2. С.45-48.
113. Шишкова В. Н. Перспективы применения препарата Актовегин у пациентов с метаболическим синдромом и предиабетом. Современные представления о нарушениях углеводного обмена //Русский медицинский журнал.- 2007. -№27. С. 2066-2072.

114. Школьников М.Е., Кривобородов Г.Г., Ефремов Н.С. Троспия хлорид (Спазмекс) в лечении больных гиперактивным мочевым пузырем //Consilium Medicum.-2011.-№7. Том 13. С. 16-18.
- 115.Шоломов И.И., Арутюнян Т. Р., Шоломова Е. И. Нейропротекция в лечении посттравматических нейропатий //Поликлиника.-2012.-№2. С. 45-47.
116. Шоломов И. И., Кузнецова Е. Б., Герасимов С. В. Эндокринные аксоно- и миелинопатии: особенности и сравнительная характеристика // Клиническая неврология. 2013.-№1.-С.15-20.
117. A study of bladder dysfunction in women with type 2 diabetes mellitus /Karoli R., Sanjay B., Fatima J., Priya S. //Indian J. Endocrinol. Metab. - 2014; 18(4): 552-557.
- 118.Aaron I.V., Zeigler D. Diabetic cardiovascular autonomic neuropathy //Circulation.-2007;115;387-397
- 119.Advanced glycation end products; a review / Singh R., Barden A., Mori T., Beilin I. //Diabetologia.-2000;44:129-146.
- 120.Ageing effects on human sympathetic neuronal function / Esler M.D., Turner A.G., Kaye D.M., et al // Am. J. Physiol. - 1995. - VoL268. - P. 278-285.
- 121.American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes-2014//Diabetes Care.-2014;37(Suppl.1):P.14-80.
- 122.Association between markers of the metabolic syndrome and lower urinary tract symptoms in the Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III)/ Rohmann S., Smit E., Giovannucci E., Platz E.A.// Int. J. Obes.-2005;29:306-310.
- 123.Autonomic nervous system function in type 2 diabetes using conventional clinical autonomic tests, heart rate and blood pressure variability measures / Sucharita S., Bantwal G., Idiculla J., Ayyar V., Vaz M.// Indian J. Endocrinol. Metab.- 2011; 15(3):198-203.

124. Autonomic neuropathy precedes cardiovascular dysfunction in rats with diabetes / Lin Y.D., Hsu K.L., Wu E.T., Tsai M.S., Wang C.H., Chang C.Y., Chang K.C. // *Eur.J.Clin.Invest.*-2008;38(9):607-614.
125. Autonomic neuropathy, QT interval lengthening and unexpected deaths in male diabetic patients / Ewing D.J., Boland O., Neilson J.M. et al. // *Diabetologia.*-1991.-Vol.27.-P.182-5.
126. Baynes J. W., Thorpe J. W. Role of oxidative stress in diabetic complications. A new perspective from an old paradigm // *Diabetes.*- 1999; 48:1-9.
127. Bladder dysfunction in type 2 diabetic patients /Kebapci N., Yenilmez A., Efe B., Entok E., Demirustu C. // *Neurourol. Urodyn.*-2007; 26(6):814-819.
128. Carrington A. L., Litchfield J. E. The aldose reductase pathway and nonenzymatic glycation in the pathogenesis of diabetic neuropathy // *Endocr. Metab. Disord.* – 2008; 9(4):301-314.
129. Cardiac autonomic neuropathy in diabetic patients: influence of diabetes duration, obesity, and microangiopathic complications--the French multicenter study /Valensi P., Paries J., Attali J. R.; French Group for Research and Study of Diabetic Neuropathy // *Metabolism.*- 2003;52(7):815-20.
130. Caulfield M.P., Birdsall N.J.M. International Union of Pharmacology. XVII. Classification of muscarinic acetylcholine receptors // *Pharmacol. Rev.*-1998;50:279-90.
131. Ceriello P. A. Oxidative stress and diabetes-associated complications// *Endocrine Practice.*-2006; 12(s1):60-62.
132. Cheng J. T., Yu B. C., Tong Y. C. Changes of M3-muscarinic receptor protein and mRNA expressions in the bladder urothelium and muscle layer of streptozotocininduced diabetic rats // *Neurosci Lett.*-2007; 423:1-5.
133. Constant and intermittent high glucose enhances endothelial cell apoptosis through mitochondrial superoxide overproduction/ Piconi I., Quagliaro I., Assaloni R., Da Ros R, Maier A, Zuodar G, et al. // *Diabetes Metab. Res. Rev.*-2006;22(3):198-203.

134. Cook K., Pharm D., Sobeski L.M. Urinary incontinence in the older adult // PSAP.-2013.P.3-15.
135. Costantini E. et al. Uroflowmetry in female voiding disturbances // Urology and Urodynamics.-2003.-Vol.22.-P.569-573.
136. Daneshgari F., Liu G., Imrey P.B. Time dependent changes in diabetic cystopathy in rats include compensated and decompensated bladder function // J. Urol. – 2006;176:380-386.
137. Diabetic autonomic neuropathy /Vinik A. I., Maser R. E., Mitchell B. D. et al. //Diabetes Care.-2003.-Vol.26,№5. P.1553-1579.
138. Diabetic bladder dysfunction: current translational knowledge /Daneshgari F., Liu G., Birder L., Hanna-Mitchell A. T., Chacko S.// J. Urol.-2009;182:18-26.
139. Diabetic cardiovascular autonomic neuropathy: risk factors, clinical impact and early diagnosis / Rolim L. C., Sa J. R., Charca A. R., Dib S. A. //Arq Bras Cardiol.- 2008;90(4):24-31.
140. Effect of central and peripheral fat distribution on sympathetic and baroreflex function in obese normotensives / Grassi G., Dell'oro R., Facchini A. et al.// J. Hypertens.-2004;22:2363-2369.
141. Efficacy of tiroprium chloride in patients with detrusor instability: a placebo-controlled, randomized, double-blind, multicentre clinical trial. /Cardozo L., Chapple C.R., Toozs-Hobson P., Grosse-Freese M. et al. //BJU Int.- 2000-04;85(6):659-664.
142. EURODIAB Prospective Complications Study Group. Vascular risk factor and diabetic neuropathy /Tesfayle S., Chaturvedi N., Eaton S.E. et al. // N. Engl. J. Med.-2005.-Vol. 352 (4).- P. 341-350.
143. Ewing D. J., Campbell I. W., Clark B. F. Assessment of cardiovascular effects in diabetic autonomic neuropathy and prognostic implications // Ann. Intern. Med.-1980;92:308-311.
144. Ewing D. J., Clarke B. F. Autonomic neuropathy: its diagnosis and prognosis.// Clin.Endocrinol.Metab.-1986;15:855-888.

145. Ford E. S., Giles W. H., Mokdad A. H. Increasing prevalence of the metabolic syndrome among U.S. adults //Diabetes care.- 2004;27:2444-2449.
146. Ford E. S., Wayne H. G., William H. D. Prevalence of the Metabolic Syndrome Among US Adult: Findings From The Third National Health and Nutritional Examination Survey //JAMA.-2002;287:356-59.
147. Frimondt-Moller C. Diabetic cystopathy: epidemiology and related disorders// Ann. Intern. Med.-1980; 92:318-321.
148. Golbidi S., Laher I. Bladder dysfunction in diabetes mellitus// Front. Pharmacol.- 2010;1:136.
149. Gustafsson I.B. Inflamed adipose tissue: a culprit under lying the metabolic syndrome and atherosclerosis //Artheroscler. Tromb. Vasc. Biol.- 2007; 27:2276-2283.
150. Gutierrez D. A., Puglisi M. J., Hasty A. H. Impact of increased adipose tissue mass in inflammation, insulin resistance, and dyslipidemia // Curr. Diab. Rep.- 2009-. Vol.-9(1).-P.26-32.
151. Heart rate variability in diabetes patients ./Kudat H., Akkaya V., Sozen A. B., Salman S., Demirel S., Ozcan M., Atilgan D., Yilmaz M. T., Guven O.// J. Int. Med Re.-2006;34(3):291-6.
152. Heart Rhythm Society scientific statement on noninvasive risk stratification techniques for identifying patients at risk for sudden cardiac death: a scientific statement from the American Heart Association Council on Clinical Cardiology Committee on Electrocardiography and Arrhythmias and Council on Epidemiology and Prevention /Goldberger J. J., Cain M. E., Hohnloser S. H., Kadish A. H., Knight B. P., Lauer M. S., Maron B. J., Page R. L., Passman R. S., Siscovick D., Siscovick D., Stevenson W. G., Zipes D. P. //Circulation.- 2008. Sep. 30;118(14):1497-1518.
153. Ho C.H., Tai H., Yu H.J. Urodynamic finding in female diabetic patients with and without overactive bladder symptoms. // Neurourol. Urodyn.- 2010.- Vol. 29.- P. 424-427.



154. Influence of metabolic syndrome on biomarkers of oxidative stress and inflammation in obese adults / Van Guilder G. P., Hoetzer G. L., Greiner J. J. et al. // *Obesity*.-2006.-Vol.14, №12.-P.1227-2131.
155. Insulin resistance reduce arterial prostacyclin synthase and eNOS activities by increasing endothelial fatty acidoxidation / Du X., Edelstein D., Obici S., Higham N., Zou M.H., Brownlee M. // *J. Clin. Invest.*- 2006; 116:1071-1080.
156. Javorka M. Recurrences in heart rate dynamics are changed in patients with diabetes mellitus. // *Clin Physiol Funct Imaging*.-2008;28(5):326-331.
157. Jermendy G. Clinical consequences of cardiovascular autonomic neuropathy in diabetic patients // *Acta. Diabetol.*-2003;40:370-374.
158. Kamath W.V., Fallen E.L. Power spectral analysis of heart rate variability: a noninvasive signature of cardiac autonomic function // *Crit Revs Biomed Eng.*- 1993.-Vol.21.P.245-311.
159. Kaplan S.A., Te A.E., Blaivas J.G. Urodynamic findings in patients with diabetic cystopathy // *J. Urol. (Baltimore)*.-1995.- Vol. 153, №2. P. 342-344.
160. Krauss R.M., Siri P.W. Dyslipidemia in type 2 diabetes// *Med. Clin. N. Am.*- 2004.Vol.88.-P.897-909,
161. Krentz A.J. Lipoprotein abnormalities and their consequences for patients with type 2 diabetes // *Diabetes Obes. Metab.*-2003.-Vol. 5. Suppl. 1.- P.S 19-27
162. Liu H.T., Tyagi P., Chancellor M.B. Urinary nerve growth factor level is increased in patients with interstitial cystitis/bladder pain syndrome and decreased in responders to treatment // *BJU International*.-2009.-Vol. 104(10).- P.1476-1481.
163. Liu J., Daneshgari F. Temporal diabetes- and dieresis-induced remodeling of the urinary bladder in the rat // *Am J Physiol.* -2006;291:837.
164. Magliano D. J., Shaw J. E., Zimmet P. Z. How to best define the metabolic syndrome // *Ann.Med.*-2006;38:34-41.
165. Malik M., Camm A.J. Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. Task Force of the European

- Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology // *Circulation*.-1996;93(5):1043-1065.
166. Maser R.E., Lenhard M.J. Cardiovascular autonomic neuropathy due to diabetes mellitus: clinical manifestation, consequences, and treatment // *J. Clin. Endocrinol. Metab.*-2005;90(10):5896-5903.
167. Metabolic syndrome components worsen lower urinary tract symptoms in women with type 2 diabetes / Tai H.C., Chung S.D., Ho C.H., Tai T.Y., Yang W.S., Tseng C.H., et al. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.*- 2010;95:1143-50.
168. Oakley I., Emond L. Diabetic cardiac autonomic neuropathy and anesthetic management: review of the literature // *AANA Journal*.- Dec. 2011. Vol.79 (6).- P.473-479.
169. Oral treatment with alpha-lipoic acid improves symptomatic diabetic polyneuropathy: the SYDNEY 2 trial // Zeigler D, Ametov A.S., Barinov A. N. et al. *Diabetes Care* 2007;29: 2365-70.
170. Oscillating Glucose Is More Deliterious to Endothelial Function and Oxidative Stress Than Mean Glucose in Normal and Type 2 Diabetic Patients /Ceriello A., Esposito K., Piconi I., Ihnat M. A., Thorpe J. E., Testa R. et al // *Diabetes*.- 2008;57(5):1349-1354.
171. Ovaraktive bladder in diabetes: A peripheral or central mechanism? /Yamaguchi C., Sakakibara R., Uchiyama T. et al // *Neurourol. Urodyn.* -2007; 26:807-13.
172. Pelvic floor disorders, diabetes and obesity in women: Findings from the Kaiser Permanente Continence Associated Risk Epidemiology Study /Lawrence J.M., Lukaez E.S., Liu I.L., Nager C.W., Luber K.M. // *Diabetes Care*.- 2007;30:2536-2541.
173. Postmenopausal hormones and incontinence: the Hart and Estrogen/Progestin Replacement Study /Grady D., Brown J. S., Vittinghoff E., Applegate W., Varner E., Snyder T. HERS Research Group // *Obstet. Gynecol.*- 2001;97:116-120.

174. Power spectrum analysis of heart rate fluctuation: a quantitative probe of beat cardiovascular control / Akselrod S., Gordon D., Ubel F.A. et al // *Science*.-1981;213:220-222.
175. Prevalence and risk factors for urinary incontinence in overweight and obese diabetic women / Phelan S., Kanaya A.M., Subak L. L, Hogan P. E., Espeland M. A., Wing R. R. et al // *Diabetes Care*.-2009;32(8):1391-1397.
176. Prevalence and risk factors for urinary incontinence in women with type 2 diabetes and impaired fasting glucose: findings from the National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 2001-2002/ Brown J.S., Vittinghoff E., Lin F., Nyberg L.M., Kusek J.W, Kanaya A.M. // *Diabetes Care*.-2006;29(6):1307-1312.
177. Proceedings of the National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases International Symposium on epidemiologic issues in urinary incontinence in women / Brown J.S., Nyberg L.M., Kusek J.W., Diokno A.C., Foldspang F. N. H., Herzog A.R., Hunsbarr S., Milsorn I., Nygaard I., Subak L.L., Thom D.H. // *Am. J. Obstet. Gynecol.*-2003; 188:P.77-88.
178. Ryden M., Arner P. Tumor necrosis factor- $\alpha$  in human adipose tissue – from signaling mechanisms to clinical implications // *J. Internal Medicine*.-2007. -Vol. 262(4).-P.431.
179. Sasaki K., Yoshimura N., Chancellor M.B.: Implications of diabetes mellitus in urology // *Urol.Clin.North.Am.*-2003;30:1-12.
180. Scarpero H.M., Dmochowski R.R. Muscarinic receptors: What we know // *Cur. Urol.Reports*.-2003;4:421-428.
181. Shoelson S. E., Lee J, Goldfine A. B. Inflammation and insulin resistance // *J Clin Invest*.-2006; 116:1793-1801.
182. Sniderman A.D., Scantlebury T., Cianflone K., Hypertriglyceridemic hyper-apo B: the unappreciated atherogenic dyslipoproteinemia in type 2 diabetes mellitus // *Ann. Intern. Med.* -2001.-Vol.135.-P.447-459
183. Starer P., Libow L. Cystometric evaluation of bladder dysfunction in elderly diabetic patients // *Arch. Intern. Med.*-1990. -Vol. 150.-P.810-813.

184. Stein P.K. Barziley J.I., Domitrovich P.P. The relationship of heart rate and heart rate variability to non-diabetic fasting glucose levels and the metabolic syndrome: The Cardiovascular Heart Study. *Diabet. Med* 2007; 24(8): 855-863
185. Szabo L. Urinary flow disturbance as an early sign of autonomic neuropathy in diabetic children and adolescents // *Neurourol Urodyn.*- 2007; 26(2):218-21.
186. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. Heart Rate Variability. Standards of Measurements, Physiological Interpretation and Clinical Use // *Circulation.*- 1996.-Vol. 93.-P.1043-1065.
187. Tavakoli M. Corneal confocal microscopy :a novel means to detect nerve fibre damage in idiopathic small fibre neuropathy // *Exp. Neurol.*- 2010;223(1):245-50.
188. Tesfayle S. Advanced in the management of diabetic peripheral neuropathy // *Curr. Opin. Support Palliat. Care.*- 2009; 3(2):136-43.
189. The association between cardiovascular autonomic neuropathy and mortality in individuals with diabetes: a meta-analysis / Maser R. E., Mitchell B. D., Vinik A.I., Freeman R. // *Diabetes Care.*-2003;26(6):1895-1901.
190. The Diabetes Control and Complications (DCCT) Research Group. The effect of intensive diabetes therapy on the development and progression of neuropathy // *Ann.Intern.Med.*-1995;122:561-568.
191. The epidemiology of urinary incontinence in women with type 2 diabetes / Devore E. E., Townsend M. K., Resnick N. M., Grodstein F. // *J. Urol.*-2012. Nov;188(5):1816-1821.
192. The standartization of terminology of lower urinary function: Report from the Standartization Sub-committee of the International Continence Society / Abrams P., Cardozo L., Fall M. et al // *Neurourol. and Urodyn.*- 2002; 21:167-178.
193. The value of cardiovascular autonomic function tests; 10 years experience in diabetes / Ewing D. J., Martyn C. N., Young R. J., Clarke B. F. // *Diabetes Care.*- 1985;8(5):491-498.

194. Tilg H., Moschen A.R. Inflammatory mechanisms in the regulation of insulin resistance //Mol. Med.-2008;14(3-4):222-231.
195. Tolerability and efficacy of trospium chloride in a long-term treatment (52 weeks) in patients with urge syndrome: a double-blind, controlled, multicentre clinical trial / Hofner K., Halaska M., Primus G. et al //Neurourol. Urodyn.-2000;19:487-488.
196. Trospium chloride an effective drug in the treatment of overactive bladder and detrusor hyperreflexia. /Hofner K., Oelke M., Machtens S., Grunewald T. // World J. Urol.-2001;19:336-343.
197. Tuji H., Venditti F.J., Manders E.S., Evans J.S., Larson M.J., Feldman C.L., Levy D. Reduced heart rate variability and mortality risk in an elderly cohort. The Framingham Heart Study //Circulation.-1994; 90: 878-883.
198. Type 2 diabetes mellitus and risk of developing urinary incontinence. /Lifford K.L., Curhan G.C., Hu F.B., Barbieri R.L., Grodstein F //J Am Geriatr. Soc.-2005; 53(11):1851-1857.
199. UK Prospective Diabetes Study Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS34) //Lancet-1998. Vol.352:854-865.
200. Umetahi K., Singer D., McCarty R., Atkinson M. 24 Hour time domain heart rate variability and heart rate: relations to age and gender over nine decades //JACC.- 1997;31(3):593-601.
201. Vinik A.I., Erbas T. Recognizing and treating diabetic autonomic neuropathy //Cleve. Clin. J. Med.-2001;68: 928-944.
202. Vinik A. I., Mehrabyan A. Diabetic neuropathies //Med. Clin. North Am.-2004;88(4):947-999.
203. Vinik A. I., Zeigler D. Diabetic cardiovascular autonomic neuropathy //Circulation.-2007;115(3):387-397.
204. Workgroup on hypoglycemia, American Diabetes Association. Defining and reporting hypoglycemia in diabetes: a report from the American Diabetes

- Association Workgroup on Hypoglycemia // *Diabetes Care*. -2005;28:1245-1249.
205. Yang E.J., Chung H.K., Kim W.Y. Carbohydrate intake is associated with diet quality and risk factors for cardiovascular diseases in US adults: NHANES III // *J. Am. Coll. Nutr.*-2003.-Vol. 22.-P.71-79
206. Yokoyama T., Kumon H., Nagai A. Correlation of urinary nerve growth factor level with pathogenesis of overactive bladder. // *Neurourol. Urodin.*-2008.-Vol. 27.-P.417-420.
207. Zimmet P., Shaw J., Alberti G. Preventing type 2 diabetes and dysmetabolic syndrome in the real world: a realistic view. // *Diabetes medicine.*-2003;20(9):693-702.