

УДК 616.379-008.64:616.839

КАРДИОВАСКУЛЯРНАЯ АВТОНОМНАЯ НЕЙРОПАТИЯ ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ 2 ТИПА: КЛИНИКО-ДИАГНОСТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ НА ОСНОВЕ ТЕСТОВ ЮИНГА И ОПРОСНИКА АВТОНОМНЫХ СИМПТОМОВ

Хайдарова Г.А. - докторант в Республиканской специализированной научно-практической медицинского центре эндокринологии. E-mail: gavhar.uz@mail.ru

Алиева А.В. - д.м.н., Руководитель научной лаборатории эпидимиологии эндокринных заболеваний в Республиканской специализированной научно-практической медицинского центре эндокринологии. E-mail: annaalieva@yahoo.com

Тригулова Р.Х. - д.м.н., профессор Республиканской специализированной научно-практической медицинского центр кардиологии, Ташкент, Узбекистан.

E-mail: raisa_trigulova@mail.ru

Аннотация. Актуальность. Кардиоваскулярная автономная нейропатия (КАН) — частое и прогностически неблагоприятное осложнение сахарного диабета 2 типа (СД2), ассоциированное с повышенным риском аритмий, безболевой ишемии миокарда и внезапной сердечной смерти. Субклинический характер ранних стадий КАН обуславливает её недовываемость в рутинной практике, что диктует необходимость активного скрининга.

Цель. Определить частоту и выраженность КАН у пациентов с СД2 с использованием пяти стандартных кардиоваскулярных рефлексорных тестов Юинга и структурированного опросника автономных симптомов; выявить клинические и лабораторные детерминанты КАН.

Материалы и методы. В одноцентровое поперечное исследование включены 106 последовательных пациентов с верифицированным СД2 (60 мужчин, 46 женщин; средний возраст $54,5 \pm 9,5$ лет; длительность СД $7,4 \pm 4,5$ лет). Использовались пять тестов Юинга: проба с глубоким дыханием, проба Вальсальвы, тест 30:15, ортостатическая проба, изометрическая проба. КАН классифицировалась согласно критериям Торонтского консенсуса (2011): возможная (1 патологический тест), определённая (≥ 2 тестов), тяжёлая (определённая КАН + ортостатическая гипотензия). Связь степени КАН с клинико-метаболическими показателями оценивалась с помощью корреляционного анализа Спирмена и многомерной порядковой логистической регрессии.

Результаты. Определённая КАН диагностирована у 99 из 106 пациентов (93,4%), хотя бы один патологический тест — у 105 (99,1%). Проба Вальсальвы была положительна у 92,1% обследованных, изометрическая проба — у 89,4%, проба с глубоким дыханием — у 79,4%. Ортостатическая гипотензия как маркёр симпатической недостаточности выявлена у 20,8% больных. Наиболее распространённым симптомным доменом оказалась гастроинтестинальная дисфункция (50,9%). Число патологических тестов Юинга коррелировало с длительностью диабета ($r_s = 0,34$; $p < 0,001$) и уровнем триглицеридов ($r_s = 0,22$; $p = 0,028$), тогда как связь с HbA1c и наличием артериальной гипертензии не достигла статистической значимости. В многомерной порядковой логистической регрессии ($n=86$) единственным независимым предиктором степени КАН явился HbA1c (ОШ=0,860; 95% ДИ 0,751–0,986; $p=0,031$); направление эффекта отрицательное и обсуждается в контексте ограничений поперечного дизайна.

Заключение. КАН является крайне частым осложнением СД2 с преимущественно субклиническим течением. Выявленные ассоциации с длительностью диабета и гипертриглицеридемией указывают на необходимость комплексного управления сердечно-сосудистыми факторами риска наряду с достижением целевого

гликемического контроля. Систематический скрининг с применением тестов Юинга должен быть включён в алгоритм обследования пациентов с СД2.

Ключевые слова: кардиоваскулярная автономная нейропатия; сахарный диабет 2 типа; тесты Юинга; вариабельность сердечного ритма; факторы сердечно-сосудистого риска; диабетическая нейропатия.

Abstract. Background. Cardiovascular autonomic neuropathy (CAN) is a common and prognostically unfavorable complication of type 2 diabetes mellitus (T2DM), associated with an increased risk of arrhythmias, silent myocardial ischemia, and sudden cardiac death. Its subclinical course in early stages contributes to underdiagnosis in routine practice.

Objective. To determine the frequency and severity of CAN in patients with T2DM using the five standard Ewing cardiovascular reflex tests and a structured autonomic symptom questionnaire, and to identify its clinical and laboratory determinants.

Research design and methods. This single-center cross-sectional study included 106 consecutive patients with confirmed T2DM (60 men, 46 women; mean age 54.5 ± 9.5 years; diabetes duration 7.4 ± 4.5 years). Five Ewing tests were performed: deep-breathing test, Valsalva maneuver, 30:15 ratio, orthostatic test, and isometric handgrip test. CAN was staged according to the 2011 Toronto Consensus criteria.

Results. Definite CAN was diagnosed in 99 of 106 patients (93.4%). The Valsalva maneuver was abnormal in 92.1%, the isometric test in 89.4%, and the deep-breathing test in 79.4%. Orthostatic hypotension was present in 20.8%. The number of abnormal tests correlated with diabetes duration ($r_s = 0.34$; $p < 0.001$) and triglyceride level ($r_s = 0.22$; $p = 0.028$). In multivariable ordinal logistic regression, HbA1c was the only independent predictor of CAN severity (OR=0.860; 95% CI 0.751–0.986; $p = 0.031$).

Conclusions. CAN is a highly prevalent, largely subclinical complication of T2DM. Systematic screening using Ewing's battery should be incorporated into the routine work-up of patients with T2DM.

Keywords: cardiovascular autonomic neuropathy; type 2 diabetes mellitus; Ewing's tests; heart rate variability; cardiovascular risk factors; diabetic neuropathy.

Annotatsiya. Dolzarbligi. Kardiovaskulyar avtonom neyropatiya (KAN) — 2-tur qandli diabet (QD 2 tur)ning tez-tez uchraydigan va prognostik jihatdan noqulay asoratlardan biri bo'lib, aritmiyalar, og'riqsiz miokard ishemiyasi hamda to'satdan yurak o'limi xavfining ortishi bilan bog'liq. KANning dastlabki bosqichlari subklinik kechishi sababli u kundalik klinik amaliyotda ko'pincha aniqlanmay qoladi, bu esa faol skrining o'tkazish zaruratini belgilaydi.

Maqsad. QD 2 tur bilan kasallangan bemorlarda Yuingning beshta standart kardiovaskulyar reflektor testi va avtonom simptomlar bo'yicha tuzilgan so'rovnomada yordamida KANning uchrashish chastotasi hamda og'irlik darajasini aniqlash, shuningdek KANning klinik va laborator determinantlarini baholash.

Materiallar va usullar. Bir markazli kesim (cross-sectional) tadqiqotga tasdiqlangan QD 2 tur tashxisi qo'yilgan ketma-ket 106 nafar bemor (60 nafar erkak, 46 nafar ayol; o'rtacha yoshi $54,5 \pm 9,5$ yil; diabet davomiyligi $7,4 \pm 4,5$ yil) kiritildi. Yuingning beshta testi qo'llanildi: chuqur nafas olish sinamasi, Valsalva sinamasi, 30:15 testi, ortostatik sinama va izometrik sinama. KAN 2011-yildagi Toronto konsensusi mezonlariga muvofiq tasniflandi: ehtimoliy KAN (1 ta patologik test), tasdiqlangan KAN (≥ 2 ta patologik test), og'ir KAN (tasdiqlangan KAN + ortostatik gipotenziya). KAN darajasining klinik va metabolik ko'rsatkichlar bilan bog'liqligi Spirmen korrelyatsion tahlili hamda ko'p omilli tartibli logistik regressiya yordamida baholandi.

Natijalar. Tasdiqlangan KAN 106 bemorning 99 nafari (93,4%)da aniqlandi, kamida bitta patologik test esa 105 nafar (99,1%) bemorda qayd etildi. Valsalva sinamasi 92,1% bemorda, izometrik sinama 89,4% bemorda, chuqur nafas olish sinamasi esa 79,4% bemorda ijobiy natija ko'rsatdi. Simpatik yetishmovchilik belgisi sifatida ortostatik gipotenziya 20,8% bemorda

aniqlandi. Eng ko'p uchragan simptomlar guruhi gastrointestinal disfunktsiya bo'lib, u 50,9% bemorda kuzatildi. Yuing testlaridagi patologik natijalar soni diabet davomiyligi ($r_s = 0,34$; $p < 0,001$) va triglitseridlar darajasi ($r_s = 0,22$; $p = 0,028$) bilan ijobiy korrelyatsiyaga ega bo'ldi, HbA1c hamda arterial gipertenziya mavjudligi bilan bog'liqlik esa statistik jihatdan ahamiyatli bo'lmadi. Ko'p omilli tartibli logistik regressiya tahlilida ($n=86$) KAN darajasining yagona mustaqil prediktori HbA1c bo'ldi ($OR=0,860$; 95% IS 0,751–0,986; $p=0,031$); ta'sir yo'nalishi manfiy bo'lib, bu holat kesim tadqiqoti dizaynining cheklovlari nuqtai nazaridan muhokama qilinadi.

Xulosa. KAN QD 2 tur ning juda keng tarqalgan asorati bo'lib, asosan subklinik kechish bilan tavsiflanadi. Diabet davomiyligi va gipertriglitsidemiya bilan aniqlangan bog'liqlik yurak-qon tomir xavf omillarini kompleks boshqarish zarurligini, shuningdek maqsadli glikemik nazoratga erishish muhimligini ko'rsatadi. Yuing testlari yordamida muntazam skrining o'tkazish QD 2tur bilan kasallangan bemorlarni tekshirish algoritmiga kiritilishi lozim.

Kalit so'zlar: kardiovaskulyar avtonom neyropatiya; 2-tur qandli diabet; Yuing testlari; yurak ritmi variabelligi; yurak-qon tomir xavf omillari; diabetik neyropatiya.

Введение. По данным Международной федерации диабета, в 2021 году сахарным диабетом страдали 537 миллионов взрослых во всём мире; к 2045 году прогнозируется рост до 783 миллионов [1]. Диабетическая автономная нейропатия (ДАН) представляет собой разнородный спектр осложнений, обусловленных повреждением вегетативных нервных волокон, иннервирующих сердечно-сосудистую систему, желудочно-кишечный тракт, мочеполовой аппарат и другие органы.

Среди проявлений ДАН кардиоваскулярная автономная нейропатия (КАН) занимает особое место в силу своего прогностического значения. КАН определяется как нарушение автономной регуляции сердечного ритма и сосудистого тонуса вследствие повреждения симпатических и парасимпатических волокон, иннервирующих сердечно-сосудистую систему [2]. Клинические последствия КАН включают безболеую ишемию миокарда, удлинение интервала QT, жизнеугрожающие аритмии и внезапную сердечную смерть. В метаанализе R.E. Maser et al. (2003) продемонстрировано двукратное возрастание общей смертности у пациентов с КАН в сравнении с лицами без данного осложнения [3].

Центральное место в диагностике КАН занимают кардиоваскулярные рефлексорные тесты (КРТ), предложенные D.J. Ewing в 1985 году и до настоящего времени сохраняющие статус референтного метода согласно международным рекомендациям [4, 5]. Батарея из пяти тестов Юинга позволяет отдельно оценить состояние парасимпатического и симпатического звеньев вегетативной нервной системы и верифицировать степень КАН.

Распространённость КАН при СД2 широко варьирует в публикациях — от 17 до 90% — в зависимости от критериев включения, числа применяемых тестов и гликемического профиля обследуемых популяций [6, 7]. Несмотря на доказанную клиническую значимость, КАН зачастую остаётся невыявленной: ранние стадии, как правило, протекают без субъективных жалоб, а скрининговое тестирование не входит в стандарт обследования во многих медицинских учреждениях.

Патогенез КАН многофакторен. Хроническая гипергликемия индуцирует оксидативный стресс, активацию полиолового пути, накопление конечных продуктов гликирования и дисфункцию нейротрофических факторов, что в совокупности приводит к прогрессирующей демиелинизации и аксональной дегенерации автономных нервных волокон [8]. Вместе с тем в последние годы показано, что традиционные факторы

сердечно-сосудистого риска — артериальная гипертензия, дислипидемия, ожирение и курение — вносят самостоятельный вклад в развитие и прогрессирование КАН [9].

Настоящее исследование направлено на решение следующих задач: 1) определить частоту и стадию КАН у пациентов с СД2 на основании полной батареи тестов Юинга; 2) охарактеризовать спектр автономных симптомов; 3) установить связи между КАН и клиничко-метаболическими показателями, включая длительность диабета, гликемический контроль и традиционные факторы сердечно-сосудистого риска.

Материалы и методы

Дизайн исследования и характеристика выборки. Проведено одноцентровое поперечное (cross-sectional) исследование. В исследование включались пациенты с СД2, проходившие стационарное и амбулаторное лечение в отделении метаболической терапии Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра эндокринологии (РСНПМЦЭ), Ташкент, Узбекистан, в период 2018–2019 гг., соответствовавшие следующим критериям.

Критерии включения: подтверждённый диагноз СД2 по критериям ВОЗ; возраст ≥ 18 лет; способность выполнить все пять кардиоваскулярных рефлексорных тестов; письменное информированное согласие.

Критерии исключения: декомпенсированная хроническая сердечная недостаточность (III–IV ФК по NYHA); острый коронарный синдром давностью менее 3 месяцев на момент включения; тяжёлая дыхательная недостаточность, препятствующая выполнению пробы Вальсальвы; беременность; отказ от участия.

Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом РСНПМЦЭ. Все процедуры соответствовали Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации.

Клиническое и лабораторное обследование. Антропометрия включала измерение роста, массы тела, окружности талии (ОТ) и окружности бёдер (ОБ), расчёт индекса массы тела (ИМТ) и соотношения ОТ/ОБ. Артериальное давление (АД) измерялось верифицированным электронным тонометром в положении лёжа (после 10-минутного отдыха) и стоя (через 1 и 3 мин) дважды на обеих руках.

Лабораторное обследование выполнялось натощак и включало: гликированный гемоглобин (HbA1c), гликемию натощак, гликемию через 2 часа после еды, общий холестерин (ОХ), триглицериды (ТГ), холестерин липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП), холестерин липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП), аланинаминотрансферазу (АЛТ), аспартатаминотрансферазу (АСТ), креатинин сыворотки крови и расчётную скорость клубочковой фильтрации (pСКФ; формула CKD-EPI).

Опросник автономных симптомов. Для оценки субъективной симптоматики применялся структурированный опросник, охватывающий шесть систем: кардиоваскулярные симптомы (ощущение сердцебиения, плохая переносимость нагрузок, ортостатические жалобы); нарушения потоотделения; гастроинтестинальная дисфункция (тошнота, чувство раннего насыщения, чередование запоров и диареи); нарушения мочеиспускания; сексуальная дисфункция; нарушения зрительных рефлексов (замедленная адаптация к темноте). Ответы дихотомизировались по принципу «симптом присутствует / отсутствует».

Кардиоваскулярные тесты Юинга. Тесты проводились в тихом помещении с постоянной температурой после не менее 30-минутного отдыха, при условии 2-часового голодания и отмены вазоактивных препаратов на период их полувыведения. Последовательность выполнения тестов соответствовала оригинальному протоколу D.J. Ewing [4]:

1. Проба с глубоким дыханием (E:I ratio). Пациент выполняет 6 дыхательных циклов/мин в течение 1 мин. Оценивается разница между максимальной и минимальной ЧСС. Норма: ≥ 15 уд/мин; патология: ≤ 10 уд/мин.

2. Проба Вальсальвы. Натуживание на выдохе при давлении 40 мм рт. ст. в течение 15 с. Рассчитывается коэффициент Вальсальвы (отношение R-R_{макс} к R-R_{мин}). Норма: $\geq 1,21$; патология: $\leq 1,20$.

3. Тест 30:15. Коэффициент отношения R-R на 30-м к R-R на 15-м ударе после перехода из горизонтального в вертикальное положение. Норма: $\geq 1,04$; патология: $\leq 1,00$.

4. Ортостатическая проба. Снижение систолического АД в течение 3 мин после вставания. Норма: < 10 мм рт. ст.; патология: ≥ 30 мм рт. ст.

5. Изометрическая проба (проба с изометрическим сжатием кисти). Прирост диастолического АД при максимальном сжатии динамометра в течение 5 мин. Норма: ≥ 16 мм рт. ст.; патология: ≤ 10 мм рт. ст.

Тесты 1–3 отражают состояние парасимпатической (вагусной) регуляции; тесты 4–5 — симпатической иннервации сердца и сосудов.

Классификация и стадирование КАН. Стадирование КАН выполнено в соответствии с критериями Торонтского консенсуса (Toronto Consensus Panel, 2011) [5]: нет КАН — все тесты в норме; возможная КАН — 1 патологический тест; определённая КАН — ≥ 2 патологических тестов; тяжёлая КАН — определённая КАН в сочетании с ортостатической гипотензией. Для основного анализа «КАН-позитивной» считалась группа с определённой и тяжёлой КАН (≥ 2 патологических теста). Дополнительно выраженность КАН анализировалась как порядковая переменная — суммарное число патологических тестов из пяти (от 0 до 5), что обеспечивает более широкое распределение значений и более высокую статистическую устойчивость по сравнению с бинарной классификацией.

Статистическая обработка. Статистический анализ проводился в IBM SPSS Statistics v.26 и Python 3.12. Нормальность распределения непрерывных переменных проверялась критерием Шапиро–Уилка. Данные представлены как $M \pm SD$ (при нормальном распределении) или $Me [Q1-Q3]$ (при ненормальном). Для сравнения независимых групп использовались критерий Стьюдента или U-критерий Манна–Уитни; для категориальных переменных — критерий χ^2 Пирсона или точный критерий Фишера. Для оценки взаимосвязей между степенью КАН и непрерывными предикторами применялся ранговый коэффициент корреляции Спирмена (r_s).

Для выявления независимых клинических и метаболических детерминант более выраженной КАН применялась многомерная порядковая логистическая регрессия (модель пропорциональных шансов) с зависимой переменной — числом патологических тестов Юинга (0–5 степеней). В качестве потенциальных предикторов были априорно выбраны возраст, пол, длительность сахарного диабета, уровень HbA1c, индекс массы тела, триглицериды, холестерин липопротеинов низкой плотности, наличие артериальной гипертензии и статус курения — на основании биологической обоснованности и данных литературы. Результаты регрессионного анализа представлены в виде отношений шансов (ОШ) с 95% доверительными интервалами (ДИ). Критический уровень значимости для всех видов анализа — $p < 0,05$ (двусторонний).

Результаты. Исходная характеристика пациентов. В исследование включены 106 пациентов с СД2: 60 мужчин (56,6%) и 46 женщин (43,4%). Средний возраст составил $54,5 \pm 9,5$ лет (диапазон 27–76 лет). Длительность СД варьировала от впервые выявленного до 18 лет (в среднем $7,4 \pm 4,5$ лет). Средний уровень HbA1c по группе составил $9,2 \pm 2,3\%$ (данные доступны для 84 пациентов): у 18,9% HbA1c был $< 7,5\%$, у 17,9% — 7,5–9,0%, у 43,4% — $> 9,0\%$. Дистальная симметричная полинейропатия нижних

конечностей выявлена у 87,7% обследованных. Клинико-лабораторная характеристика выборки приведена в таблице 1.

Таблица 1. Исходная клинико-лабораторная характеристика пациентов с СД2 (n=106)

Показатель	Значение
Мужчины / Женщины, n (%)	60 (56,6%) / 46 (43,4%)
Возраст, лет	54,5 ± 9,5
Длительность СД2, лет	7,4 ± 4,5
ИМТ, кг/м ²	28,3 ± 4,5
Окружность талии, см	99,8 ± 12,4
САД / ДАД лёжа, мм рт. ст.	131,6±21,0 / 82,8±12,2
HbA1c, %	9,2 ± 2,3
Гликемия натощак, ммоль/л	9,6 ± 3,3
Постприандиальная гликемия, ммоль/л	12,6 ± 3,7
Общий холестерин, ммоль/л	5,1 ± 1,8
Триглицериды, ммоль/л	3,09 ± 2,90
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,03 ± 0,26
ХС ЛПНП, ммоль/л	3,03 ± 1,21
Артериальная гипертензия, n (%)	32 (30,2%)
Курение, n (%)	25 (23,6%)
Дистальная полинейропатия н/к, n (%)	93 (87,7%)

Примечание: данные представлены как $M \pm SD$ или n (%). ИМТ — индекс массы тела; САД/ДАД — систолическое/диастолическое артериальное давление; ХС ЛПВП/ЛПНП — холестерин липопротеинов высокой/низкой плотности.

Клиническая картина вегетативной дисфункции. Анализ опросника автономных симптомов показал широкую распространённость вегетативных расстройств в обследованной когорте (таблица 2). Ведущим симптомным доменом оказалась гастроинтестинальная дисфункция — жалобы на чувство раннего насыщения, тошноту, чередование запоров и диареи предъявили 54 пациента (50,9%). Нарушения потоотделения (гипо- или гипергидроз, особенно в дистальных отделах конечностей) выявлены у 40 больных (37,7%). Кардиоваскулярные симптомы, в том числе ощущение сердцебиения и непереносимость физических нагрузок, зафиксированы в 31,1% случаев; идентичную долю составили нарушения мочеиспускания. Нарушения зрительных рефлексов отмечались у 29,2%, а сексуальная дисфункция — у 25,5% пациентов.

Таблица 2. Частота выявления автономных симптомов по доменам (n=106)

Домен автономных симптомов	n	%
Гастроинтестинальная дисфункция	54	50,9
Нарушения потоотделения	40	37,7
Кардиоваскулярные симптомы	33	31,1
Нарушения мочеиспускания	33	31,1

Домен автономных симптомов	n	%
Нарушения зрительных рефлексов	31	29,2
Сексуальная дисфункция	27	25,5

Результаты кардиоваскулярных тестов Юинга. Результаты пяти кардиоваскулярных рефлекторных тестов представлены в таблице 3. Среди парасимпатических тестов наибольшую частоту патологических результатов показала проба Вальсальвы — 92,1% (93 из 101 обследованных), за ней следовали изометрическая проба — 89,4% (93/104) и проба с глубоким дыханием — 79,4% (81/102). Патологический тест 30:15 выявлен у 26,5% пациентов (27/102), что заметно реже, чем по двум другим парасимпатическим тестам. Ортостатическая гипотензия — маркёр симпатической недостаточности — констатирована у 20,8% больных (22/106). Таким образом, симпатические тесты демонстрировали существенно более низкую долю патологических результатов, чем парасимпатические, что соответствует представлению о последовательном вовлечении автономных структур по мере прогрессирования нейропатии.

Таблица 3. Частота патологических результатов тестов Юинга (n=106)

Тест Юинга	Звено ВНС	Обследовано, n	Патология, n (%)	Норма, n (%)
Проба Вальсальвы	Пс	101	93 (92,1)	8 (7,9)
Изометрическая проба	Сс	104	93 (89,4)	11 (10,6)
Проба с глубоким дыханием	Пс	102	81 (79,4)	21 (20,6)
Тест 30:15	Пс	102	27 (26,5)	75 (73,5)
Ортостатическая проба	Сс	106	22 (20,8)	84 (79,2)

Пс — парасимпатическое звено; Сс — симпатическое звено вегетативной нервной системы.

Частота и стадия КАН. На основании суммарного числа патологических кардиоваскулярных рефлекторных тестов проведено стадирование КАН согласно критериям Торонтского консенсуса (таблица 4). Полное отсутствие патологии всех пяти тестов зарегистрировано лишь у 1 пациента (0,9%). Возможная КАН (1 патологический тест) установлена у 6 больных (5,7%). Определённая КАН (≥ 2 тестов) — у 99 пациентов (93,4%), из которых у 22 (20,8%) одновременно имелась ортостатическая гипотензия, что соответствует тяжёлой стадии. Таким образом, суммарная доля пациентов с хотя бы одним патологическим тестом составила 99,1%.

Таблица 4. Распределение пациентов по стадиям КАН (n=106)

Стадия КАН	n	%
Нет КАН (0 патологических тестов)	1	0,9
Возможная КАН (1 патологический тест)	6	5,7
Определённая КАН (2–4 патологических теста)	77	72,6
Тяжёлая КАН (≥ 2 тестов + ортостатическая гипотензия)	22	20,8
КАН суммарно (определённая + тяжёлая)	99	93,4
Любая КАН (возможная + определённая + тяжёлая)	105	99,1

Детальное распределение по числу патологических тестов было следующим: 3 теста — у 50 пациентов (47,2%), что являлось наиболее распространённой конфигурацией; 4 теста — у 28 (26,4%); 2 теста — у 19 (17,9%); 1 тест — у 6 (5,7%); 5 тестов — у 2 (1,9%); 0 тестов — у 1 (0,9%).

Связь КАН с клинико-метаболическими показателями. Для анализа детерминант КАН пациенты были разделены на группу с определённой/тяжёлой КАН (≥ 2 патологических теста; n=99) и группу без выраженной КАН (0–1 тест; n=7). Сравнительный анализ представлен в таблице 5.

Таблица 5. Сравнение клинических и лабораторных характеристик пациентов в зависимости от наличия определённой КАН

Показатель	КАН+ (n=99)	КАН– (n=7)	p
Возраст, лет	54,8 $\pm$ 9,4	50,3 $\pm$ 11,1	0,27
Длительность СД2, лет	7,6 $\pm$ 4,6	5,3 $\pm$ 2,9	0,046
HbA1c, %	9,2 $\pm$ 2,3	9,3 $\pm$ 2,7	0,88
ИМТ, кг/м ²	28,4 $\pm$ 4,5	26,9 $\pm$ 4,1	0,41
Триглицериды, ммоль/л	3,14 $\pm$ 2,94	2,15 $\pm$ 1,60	0,038
ХС ЛПНП, ммоль/л	3,08 $\pm$ 1,22	2,40 $\pm$ 0,98	0,041
Артериальная гипертензия, n (%)	31 (31,3%)	1 (14,3%)	0,31
Курение, n (%)	24 (24,2%)	1 (14,3%)	0,53

Примечание: данные представлены как $M \pm SD$ или n (%). p — значимость различий между группами (критерий Стьюдента, U-критерий Манна-Уитни или точный критерий Фишера). ИМТ — индекс массы тела; ХС ЛПНП — холестерин липопротеинов низкой плотности.

Корреляционный анализ по Спирмену выявил умеренную положительную связь между длительностью диабета и суммарным числом патологических тестов Юинга ($r_s = 0,34$; $p < 0,001$). Уровень триглицеридов также положительно коррелировал с тяжестью КАН ($r_s = 0,22$; $p = 0,028$). Связь HbA1c с числом патологических тестов оказалась статистически незначимой ($r_s = 0,09$; $p = 0,37$); связь с наличием артериальной гипертензии также не достигла значимости. При стратификации пациентов по уровню HbA1c отмечалась тенденция к нарастанию числа патологических тестов в группе с HbA1c $> 9\%$ (n=46) по сравнению с группой HbA1c $< 7,5\%$ (n=19), однако вследствие небольшого размера подгрупп и неравномерного распределения эта разница не достигла уровня статистической значимости.

Многомерная порядковая логистическая регрессия. Модель пропорциональных шансов построена на выборке из 86 пациентов с полными данными по всем 9 предикторам. Зависимая переменная — степень КАН (0 = нет КАН → 4 = очень тяжёлая, по числу патологических тестов). Описательная статистика предикторов по степеням КАН приведена в таблице 6, результаты регрессионного анализа — в таблице 7.

Таблица 6. Характеристика предикторов в группах с различной степенью КАН ($M \pm SD$ или %)

Переменная	КАН 0 (нет, n=28)	КАН 1 (лёгкая, n=4)	КАН 2 (умерен., n=8)	КАН 3 (тяжёлая, n=17)	КАН 4 (оч. тяжёлая, n=29)
Возраст, лет	49,5±11,7	39,5±11,9	50,9±14,7	50,0±11,4	54,0±10,1
Пол (женщины), %	32,1	25,0	37,5	52,9	48,3
Длительность СД, лет	6,7±5,0	7,2±3,3	9,4±6,4	9,1±5,2	8,8±4,6
HbA1c, %	10,0±3,3	10,0±3,9	10,3±4,3	9,4±2,8	8,6±3,0
ИМТ, кг/м ²	26,6±3,3	28,2±6,2	26,6±4,9	28,1±5,2	27,9±5,5
Триглицериды, ммоль/л	2,0±1,4	2,8±1,6	2,5±1,4	2,3±1,7	2,6±1,7
ХС ЛПНП, ммоль/л	3,1±1,1	2,2±1,1	3,7±1,6	3,0±1,1	2,9±1,2
АГ, %	46,4	25,0	37,5	64,7	48,3
Курение, %	35,7	25,0	37,5	23,5	34,5

Примечание: M — среднее, SD — стандартное отклонение. Тренд по степеням КАН (ANOVA или χ^2) был статистически значим только для HbA1c ($p=0,031$); для остальных переменных $p>0,10$. АГ — артериальная гипертензия; ХС ЛПНП — холестерин липопротеинов низкой плотности.

Таблица 7. Результаты многомерной порядковой логистической регрессии: детерминанты степени КАН

Предиктор	β	SE	ОШ	95% ДИ	p	Знач.
Возраст, лет	0,0147	0,0195	1,015	[0,977; 1,054]	0,452	—
Пол (женский)	0,8248	0,5465	2,281	[0,782; 6,659]	0,131	—
Длительность СД, лет	0,0634	0,0429	1,065	[0,980; 1,159]	0,140	—
HbA1c, %	-0,1504	0,0697	0,860	[0,751; 0,986]	0,031	*
ИМТ, кг/м ²	0,0506	0,0476	1,052	[0,958; 1,155]	0,288	—
Триглицериды, ммоль/л	0,1421	0,1420	1,153	[0,873; 1,522]	0,317	—
ХС ЛПНП, ммоль/л	-0,2012	0,1796	0,818	[0,575; 1,163]	0,263	—
АГ (наличие)	0,3248	0,4372	1,384	[0,587; 3,260]	0,458	—
Курение (наличие)	0,7815	0,5619	2,185	[0,726; 6,573]	0,164	—

Примечание: β — коэффициент регрессии на исходной шкале предикторов; SE — стандартная ошибка; ОШ — отношение шансов; 95% ДИ — 95% доверительный интервал; * $p<0,05$; — не значимо. Базовая категория зависимой переменной — степень

КАН 0 (отсутствие). Показатели качества подгонки модели: $N=86$; $LR\chi^2(9)=14,51$; $p=0,105$; McFadden $R^2=0,060$; Nagelkerke $R^2=0,165$; AIC=255,0.

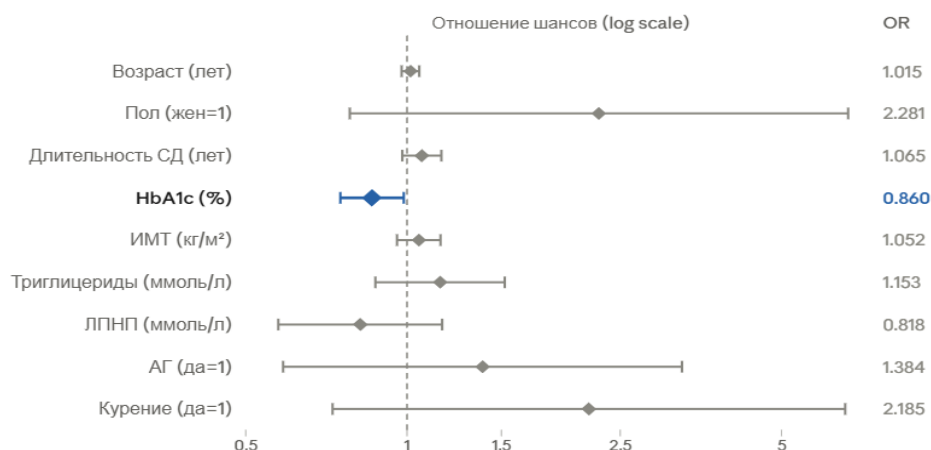


Рисунок 1. Отношения шансов (ОШ) и 95% доверительные интервалы предикторов степени КАН по результатам многомерной порядковой логистической регрессии (логарифмическая шкала).

Единственным статистически значимым независимым предиктором степени КАН в многомерной модели явился уровень HbA1c ($\beta=-0,1504$; ОШ=0,860; 95% ДИ [0,751; 0,986]; $p=0,031$): при увеличении HbA1c на 1% шансы принадлежности к более высокой степени КАН снижались в среднем на 14% при фиксации остальных ковариат. Направление этой ассоциации обсуждается в разделе «Обсуждение».

Ряд предикторов не достиг порога статистической значимости, однако демонстрировал клинически релевантные тенденции: женский пол (ОШ=2,281; 95% ДИ [0,782; 6,659]; $p=0,131$), длительность СД (ОШ=1,065 на каждый год; 95% ДИ [0,980; 1,159]; $p=0,140$) и курение (ОШ=2,185; 95% ДИ [0,726; 6,573]; $p=0,164$). Возраст, ИМТ, триглицериды, ХС ЛПНП и артериальная гипертензия не показали значимой независимой ассоциации со степенью КАН в данной модели, что может объясняться частичным перекрытием дисперсии между коррелированными предикторами (например, возрастом и длительностью СД), а также ограниченным объёмом выборки. Псевдо-показатели объяснённой дисперсии (McFadden $R^2=0,060$; Nagelkerke $R^2=0,165$) и пограничная общая значимость модели ($LR\chi^2(9)=14,51$; $p=0,105$) указывают на умеренную объясняющую способность модели, что ожидаемо для клинической выборки данного объёма и закономерно требует подтверждения на более крупных когортах.

Обсуждение. Главным результатом настоящей работы является высокая частота определённой КАН — 93,4% — при применении полной батареи тестов Юинга. Этот показатель находится на верхней границе диапазона, сообщаемого в литературе (17–90%), и его интерпретация требует учёта нескольких методологических факторов, а не отражает аномально высокую истинную распространённость КАН в популяции пациентов с СД2.

Во-первых, обследованная когорта была сформирована преимущественно из пациентов стационарного и амбулаторного профиля специализированного эндокринологического центра, то есть лиц с относительно длительным анамнезом диабета, неудовлетворительным гликемическим контролем (средний HbA1c 9,2%) и значимой сопутствующей сердечно-сосудистой и метаболической отягощённостью. Такой состав выборки мог сместить результаты в сторону более тяжёлых форм КАН по сравнению с общей популяцией больных СД2 (selection bias).

Во-вторых, использование фиксированных, не скорректированных по возрасту пороговых значений тестов Юинга могло привести к гипердиагностике КАН, особенно у пациентов старших возрастных групп, поскольку вариабельность сердечного ритма физиологически снижается с возрастом независимо от наличия диабетического поражения нервных волокон. Сопоставимо высокие показатели распространённости КАН приводятся в работах, включавших госпитализированных пациентов или лиц с множественными осложнениями СД [6, 10], что подтверждает значимость состава выборки для интерпретации частоты КАН.

Несмотря на это, внутренняя согласованность полученных результатов подтверждает их биологическую правдоподобность. Паттерн распределения патологических тестов характеризовался отчётливым преобладанием парасимпатической дисфункции: наибольшая частота нарушений отмечена в пробе Вальсальвы (92,1%) и пробе с глубоким дыханием (79,4%), тогда как маркёр симпатической недостаточности — ортостатическая гипотензия — выявлялся существенно реже (20,8%). Такое распределение соответствует установленной в литературе последовательности прогрессирования КАН: согласно концепции «умирающего назад» (dying-back axonopathy), длинные и тонкие миелинизированные парасимпатические волокна, иннервирующие синоатриальный узел, поражаются раньше симпатических путей вследствие их большей метаболической уязвимости; симпатическая дисфункция присоединяется позже и маркирует более тяжёлую стадию заболевания [8, 11]. Примечательно, что тест 30:15, также отражающий парасимпатическую функцию, демонстрировал значимо меньшую долю патологических результатов (26,5%) по сравнению с пробой Вальсальвы и пробой с глубоким дыханием — вероятно, вследствие более низкой чувствительности данного теста, что согласуется с рядом ранее опубликованных наблюдений [4].

Выявленная ассоциация тяжести КАН с длительностью диабета ($r_s = 0,34$; $p < 0,001$; $7,6 \pm 4,6$ года в группе КАН+ против $5,3 \pm 2,9$ года в группе КАН-; $p = 0,046$) закономерна и согласуется с концепцией кумулятивного метаболического повреждения нервной ткани. Хроническая гипергликемия запускает взаимосвязанные патохимические каскады — активацию полиолового пути, накопление конечных продуктов гликирования, оксидативный стресс и митохондриальную дисфункцию, — результирующие в прогрессирующей аксональной дегенерации [8]. Иными словами, степень вегетативного поражения определяется не только актуальным уровнем гликемии, но и интегральной «гликемической нагрузкой» за весь период болезни, которая в рамках поперечного исследования наиболее адекватно аппроксимируется именно длительностью диабета.

Отсутствие значимой связи числа патологических тестов с уровнем HbA1c ($r_s = 0,09$; $p = 0,37$) и контринтуитивное направление эффекта HbA1c в многомерной модели (ОШ=0,860; $p = 0,031$) заслуживают отдельного комментария. Поскольку HbA1c отражает лишь усреднённый гликемический профиль последних 2–3 месяцев, он закономерно не охватывает многолетнюю кумулятивную гликемическую нагрузку, более тесно связанную с тяжестью нейропатии. Отрицательное направление ассоциации в регрессионной модели наиболее вероятно объясняется смещением выживаемости (survival bias), типичным для поперечных исследований в специализированных центрах: пациенты с уже сформировавшейся тяжёлой КАН и длительным диабетом нередко получают более интенсивную сахароснижающую терапию и находятся под более пристальным наблюдением, что приводит к относительно лучшим показателям HbA1c на момент обследования, не отражая истинной динамики гликемического контроля на протяжении болезни. Дополнительный вклад может вносить и феномен «истощения» инсулинового ответа при длительном течении СД и сопутствующем диабетическом

гастропарезе, снижающем эффективное всасывание углеводов. Полученный результат не следует интерпретировать как указание на то, что хороший гликемический контроль способствует развитию КАН: он скорее иллюстрирует ограниченность одномоментного измерения HbA1c как маркера кумулятивного риска и фундаментальное ограничение поперечного дизайна для оценки причинно-следственных связей.

Выявленные ассоциации КАН с гипертриглицеридемией ($r_s = 0,22$; $p = 0,028$; сравнение групп $p = 0,038$) и повышением ХС ЛПНП (сравнение групп $p = 0,041$) расширяют традиционно глюкоцентричный взгляд на патогенез диабетической нейропатии. Гипертриглицеридемия способна индуцировать липотоксическое повреждение *vasa nervorum*, усугублять эндотелиальную дисфункцию и стимулировать провоспалительные каскады, участвующие в аксональной дегенерации [9]. Эти данные согласуются с результатами исследований, рассматривающих дислипидемию как независимый фактор риска диабетической нейропатии [7, 13], и указывают на необходимость комплексной коррекции липидного профиля наряду с гликемическим контролем в стратегии профилактики КАН. В многомерной модели данные ассоциации не достигли статистической значимости ($p = 0,317$ и $p = 0,263$ соответственно), что, вероятно, отражает ограниченную мощность анализа при имеющемся объеме выборки, а не отсутствие биологически значимой связи.

Высокая доля гастроинтестинальных автономных симптомов (50,9%) — наиболее распространенный симптомный домен в данной когорте — подчеркивает системный, полиорганный характер вегетативного поражения при СД2. Это наблюдение имеет двойное клиническое значение: с одной стороны, диабетическая гастропатия существенно ухудшает качество жизни пациентов; с другой — может нарушать всасывание пероральных сахароснижающих препаратов, дополнительно дестабилизируя гликемический контроль и затрудняя ведение заболевания помимо собственно сердечно-сосудистых рисков [12].

Ограничения исследования. Ряд ограничений настоящей работы заслуживает отдельного обсуждения. Поперечный дизайн не позволяет установить причинно-следственные связи и определить временную последовательность между предикторами и развитием КАН. Одноцентровый характер выборки со значительной долей госпитализированных пациентов мог обусловить смещение отбора в сторону более тяжелых форм заболевания и ограничивает экстраполяцию результатов на общую популяцию больных СД2. Использование фиксированных, не скорректированных по возрасту пороговых значений тестов Юинга могло способствовать гипердиагностике КАН у пациентов старших возрастных групп. Малочисленность группы без выраженной КАН ($n = 7$) и неравномерное распределение пациентов по степеням тяжести (в частности, КАН 1: $n = 4$) существенно ограничивают статистическую мощность как межгрупповых сравнений, так и многомерной регрессионной модели ($N = 86$ в анализе с полными данными), что отражено в относительно широких доверительных интервалах оценок ОШ и пограничной общей значимости модели. Наконец, отсутствие данных спектрального анализа вариабельности сердечного ритма и сцинтиграфии миокарда с метайодбензилгуанидином (MIBG) не позволило в полной мере охарактеризовать степень симпатической денервации, а HbA1c, измеренный однократно, не отражает долгосрочную гликемическую вариабельность.

Перечисленные ограничения определяют направления дальнейших исследований: необходимы проспективные многоцентровые работы на репрезентативных популяционных выборках, с использованием возраст-скорректированных диагностических критериев, расширенных методов оценки автономной функции (включая спектральный анализ вариабельности сердечного

ритма) и более крупных групп сравнения, позволяющих повысить устойчивость многомерных регрессионных моделей.

Заключение. Кардиоваскулярная автономная нейропатия является высокочастотным осложнением сахарного диабета 2 типа: при использовании полной батареи тестов Юинга определённая КАН выявлена у 93,4% обследованных, а хотя бы один патологический тест зарегистрирован у 99,1% пациентов.

В структуре нарушений преобладало поражение парасимпатического звена вегетативной нервной системы (проба Вальсальвы — 92,1%, изометрическая проба — 89,4%, проба с глубоким дыханием — 79,4%), тогда как ортостатическая гипотензия — маркёр симпатической недостаточности — определялась у каждого пятого пациента (20,8%), что соответствует представлениям о стадийности прогрессирования КАН.

КАН достоверно ассоциировалась с длительностью диабета ($r_s = 0,34$; $p < 0,001$) и гипертриглицеридемией ($r_s = 0,22$; $p = 0,028$), а также с повышением ХС ЛПНП, что свидетельствует о полиэтиологическом характере вегетативного поражения, выходящего за рамки гипергликемии как единственного фактора риска. В многомерной модели независимым предиктором степени КАН явился уровень HbA1c, отрицательное направление эффекта которого отражает ограничения поперечного дизайна и обсуждено выше; пол, длительность СД и курение демонстрировали клинически значимые, но статистически не подтверждённые тенденции, вероятно вследствие ограниченного объёма выборки.

С учётом преимущественно субклинического течения КАН и её доказанной прогностической значимости систематический скрининг с применением тестов Юинга должен быть включён в алгоритм обследования всех пациентов с СД2, начиная с момента постановки диагноза и далее с регулярными интервалами. Наряду с достижением целевых показателей гликемического контроля, коррекция дислипидемии и контроль артериального давления представляются неотъемлемыми компонентами комплексной стратегии профилактики и ведения КАН.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas, 10th ed. Brussels: IDF; 2021.
2. Поп-Бусуй Р., Болтон Э.Дж.М., Фельдман Э.Л. и др. Диабетическая нейропатия: позиционный документ Американской диабетической ассоциации (перевод и адаптация). Сахарный диабет. 2017;40(1):136–154. doi:10.2337/dc16-2042
3. Maser RE, Mitchell BD, Vinik AI, Freeman R. The association between cardiovascular autonomic neuropathy and mortality in individuals with diabetes: a meta-analysis. Diabetes Care. 2003;26(6):1895–1901. doi:10.2337/diacare.26.6.1895
4. Ewing DJ, Martyn CN, Young RJ, Clarke BF. The value of cardiovascular autonomic function tests: 10 years experience in diabetes. Diabetes Care. 1985;8(5):491–498. doi:10.2337/diacare.8.5.491
5. Spallone V, Ziegler D, Freeman R, et al. Cardiovascular autonomic neuropathy in diabetes: clinical impact, assessment, diagnosis, and management. Diabetes Metab Res Rev. 2011;27(7):639–653. doi:10.1002/dmrr.1239
6. Ziegler D, Gries FA, Spüler M, Lessmann F. The epidemiology of diabetic neuropathy. J Diabetes Complications. 1992;6(1):49–57.
7. Callaghan BC, Cheng HT, Stables CL, Smith AL, Feldman EL. Diabetic neuropathy: clinical manifestations and current treatments. Lancet Neurol. 2012;11(6):521–534. doi:10.1016/S1474-4422(12)70065-0
8. Feldman EL, Callaghan BC, Pop-Busui R, et al. Diabetic neuropathy. Nat Rev Dis Primers. 2019;5(1):41. doi:10.1038/s41572-019-0092-1

9. Tesfaye S, Boulton AJM, Dyck PJ, et al. Diabetic neuropathies: update on definitions, diagnostic criteria, estimation of severity, and treatments. *Diabetes Care*. 2010;33(10):2285–2293. doi:10.2337/dc10-1303
10. Vinik AI, Maser RE, Mitchell BD, Freeman R. Diabetic autonomic neuropathy. *Diabetes Care*. 2003;26(5):1553–1579. doi:10.2337/diacare.26.5.1553
11. Freeman R. Diabetic autonomic neuropathy. *Handb Clin Neurol*. 2014;126:253–278. doi:10.1016/B978-0-444-53480-4.00018-0
12. Ордоньес-Карраско Х.Л. и др. Гастроинтестинальная автономная дисфункция при сахарном диабете 2 типа. *World J Diabetes*. 2020;11(11):491–506.
13. Kempler P, Tesfaye S, Chaturvedi N, et al. Autonomic neuropathy is associated with increased cardiovascular risk factors: the EURODIAB IDDM Complications Study. *Diabet Med*. 2002;19(11):900–909. doi:10.1046/j.1464-5491.2002.00821.x
14. Vinik AI, Ziegler D. Diabetic cardiovascular autonomic neuropathy. *Circulation*. 2007;115(3):387–397. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.106.634949
15. Поп-Бусуй Р. Кардиальная автономная нейропатия при диабете: клиническая перспектива. *Diabetes Care*. 2010;33(2):434–441. doi:10.2337/dc09-1294