

*На правах рукописи*

**АНТОНОВА КСЕНИЯ ВАЛЕНТИНОВНА**

**ЦЕРЕБРОВАСКУЛЯРНАЯ ПАТОЛОГИЯ  
ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ 2 ТИПА:  
ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ И ВАРИАНТЫ ТЕЧЕНИЯ**

Специальности:

14.01.11 – Нервные болезни

14.01.02 – Эндокринология

**АВТОРЕФЕРАТ**  
диссертации на соискание ученой степени  
доктора медицинских наук

Москва – 2020

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

**Научные консультанты:**

доктор медицинских наук, профессор,  
член-корреспондент РАН

**Танашиян Маринэ Мовсесовна**

доктор медицинских наук, профессор

**Романцова Татьяна Ивановна**

**Официальные оппоненты:**

**Федин Анатолий Иванович**, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой неврологии факультета дополнительного профессионального образования Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования "Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова" Министерства здравоохранения Российской Федерации.

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

**Аметов Александр Сергеевич**, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой эндокринологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования "Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования" Министерства здравоохранения Российской Федерации.

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

**Защита диссертации состоится:** « \_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 2020 года в \_\_\_\_ : \_\_\_\_ часов на заседании диссертационного совета Д 001.006.01 при ФГБНУ НЦН по адресу: 125367, город Москва, Волоколамское шоссе, дом 80.

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

Автореферат разослан « \_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 2020 года.

Учёный секретарь  
диссертационного совета Д 001.006.01,  
кандидат медицинских наук

**Кузнецова Полина Игоревна**

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### Актуальность и степень разработанности темы исследования

Цереброваскулярная патология, нарушения мозгового кровообращения (НМК) являются важнейшей медико-социальной проблемой, занимают лидирующие позиции по заболеваемости и смертности населения, характеризуются высокой летальностью и являются причиной стойкой утраты трудоспособности (Пирадов М.А., 2018).

К важнейшим факторам риска инсульта относится сахарный диабет (СД) (Virani S., 2020). Численность больных СД в Российской Федерации составляет 9 млн человек, при этом не менее половины случаев СД не диагностированы (Дедов И.И., 2019; IDF, 2019). Наличие СД увеличивает риск инсульта в 1,8-6,23 раз, что способствует большему распространению СД среди пациентов с инсультом (Мисникова И.В., 2011; Sarwar N., 2010; Khoury J.C., 2013; Chen R., 2016; Vangen-Lønne A.M., 2017). Острые НМК (ОНМК) являются второй по частоте причиной смерти среди больных СД 2 типа (СД2) (Дедов И.И., 2018).

Цереброваскулярные заболевания (ЦВЗ) развиваются у 21% больных СД2 уже за первые шесть лет заболевания (Weng W., 2016). Повышенный уровень гликированного гемоглобина ( $HbA_{1c}$ ) относится к наиболее значимым предикторам НМК (Rawshani A., 2018). Гипергликемия, как стрессорная, так и обусловленная СД, очень широко распространена (до 2/3 больных НМК) (Reshi R., 2017) и ассоциирована с повышением летальности (Doğan N.O., 2016) и худшими клиническими исходами (Williams L.S., 2002).

Специфические механизмы, определяющие ухудшение течения НМК при СД, исследованы недостаточно. Изучение НМК у больных СД требует учета этиологического разнообразия ишемических инсультов (ИИ), что позволило бы определить как причины неудач от интенсификации сахароснижающей терапии в предотвращении инсульта, так и обозначить категории пациентов наибольшего риска. Существенно реже факторов риска исследуется восстановление больных СД после ИИ, при этом учитывается наличие СД (Щепанкевич Л.А., 2014; Янишевский С.Н., 2014; Bailey R.R., 2020) и уровень гликемии (Бондарь И.А., 2015 и 2018; Zhao L., 2019). Недостаточно данных о влиянии хронической гипергликемии до развития ИИ на его течение и прогноз у больных СД2. Эффект накопления конечных продуктов гликирования (КПГ) при ЦВЗ на клиническом материале не изучен. Вопросы диагностики СД и прогностической роли впервые выявленного СД2 у больных ИИ не решены.

Хронические ЦВЗ рассматриваются как фактор риска ИИ, сопровождаются развитием и прогрессированием неврологических и психических расстройств, социальной дезадаптацией и инвалидизацией (Федин А.И., 2015). При большом количестве исследований, посвященных инсультам при СД, хронические формы ЦВЗ изучены в существенно меньшей степени. В основном определяется роль СД в повышении риска прогрессирования атеросклероза, церебральной микроангиопатии и когнитивных нарушений (Chatterjee S., 2016; Umemura T., 2017; Biessels G.J., 2018).

Изменения гемостаза играют важную роль в развитии цереброваскулярных заболеваний (Танащян М.М., 2007). Известна ассоциация протромботических изменений крови и СД (Северина А.С., Шестакова М.В., 2004). Однако взаимосвязь гликемических и негликемических параметров с процессами, играющими важную роль в реализации цереброваскулярной патологии – тяжестью атеросклеротического поражения сонных артерий и изменениями в системе гемостаза, у больных ЦВЗ и СД2 не определена.

Современная сосудистая хирургия располагает широкими возможностями профилактики ишемических НМК у больных с каротидным атеросклерозом (Saw J., 2014). Вместе с тем распространение нейровизуализационных методик высокого разрешения способствовало накоплению данных о возможности возникновения периоперационных острых очагов ишемии (ООИ), нередко протекающих бессимптомно (Танащян М.М., 2017). Особенности формирования периоперационных изменений вещества головного мозга у пациентов с СД2 не изучены.

### **Цель исследования**

Изучить особенности цереброваскулярных заболеваний у больных с сахарным диабетом 2 типа.

### **Задачи исследования**

1. Проанализировать влияние СД2 на клинические проявления острых и хронических НМК и определить факторы, влияющие на их прогноз при сочетанной патологии. Определить ведущие патогенетические механизмы развития НМК при СД2.
2. Оценить влияние длительности СД2 и состояния углеводного обмена (глюкозы, HbA1c, конечных продуктов гликирования) на структуру острых и хронических ЦВЗ.
3. Проанализировать взаимосвязь выраженности атеросклеротического поражения брахиоцефальных артерий с метаболическими нарушениями при острых и хронических НМК у больных СД2.
4. Изучить взаимосвязь изменений параметров гемостаза с показателями углеводного обмена при острых и хронических ЦВЗ у больных СД2.
5. Выявить особенности состояния вещества головного мозга при проведении ангиореконструктивных вмешательств на сонных артериях у больных СД2.
6. Разработать алгоритм оценки течения ЦВЗ при СД2 с использованием метаболических параметров.

### **Научная новизна**

Научная новизна диссертационного исследования заключается в комплексном исследовании факторов, способствующих развитию и прогрессированию цереброваскулярной патологии при СД2.

1. Впервые в практике отечественного здравоохранения проведен комплексный анализ развития острых и хронических ЦВЗ у больных СД2, в том числе с рассмотрением профилактики НМК при проведении ангиореконструктивных вмешательств на внутренней сонной артерии (ВСА).

2. Определены ведущие патогенетические механизмы развития ишемических НМК у больных с СД2, установлена роль параметров углеводного обмена в развитии не только структурных изменений брахиоцефальных артерий (БЦА), но и формировании условий для развития протромботических изменений и реализации сосудистой мозговой катастрофы.
3. Показана возможность оценки течения инсульта у больных СД2 и восстановления утраченных неврологических функций в зависимости не только от наличия, но и выраженности и длительности нарушений углеводного обмена. Установлена прогностическая роль СД2, впервые диагностированного одновременно с развитием острого НМК.
4. Впервые у пациентов российской популяции с ЦВЗ показана значимость индекса триглицериды-глюкоза как маркера атеросклеротического поражения сонных артерий.
5. Впервые у больных с острыми и хроническими формами ЦВЗ в формировании изменений системы гемостаза показана роль не только гликемии, как показателя краткосрочной оценки качества гликемического контроля, но и параметров более долговременной оценки изменений углеводного обмена: HbA<sub>1c</sub> и КПГ.
6. Определено прогностическое значение уровня HbA<sub>1c</sub> как фактора риска поражения вещества головного мозга у больных с ЦВЗ при проведении ангиореконструктивных вмешательств на сонных артериях.
7. Оптимизирован подход к ведению пациентов с ЦВЗ с целью своевременной диагностики СД, обеспечения адекватного гликемического контроля и прогнозирования нарастания церебральной дисфункции.

### **Теоретическая и практическая значимость работы**

В работе показано, что даже непродолжительный анамнез СД2 (менее 5-ти лет) способствует атеросклеротическому поражению сонных артерий и развитию ЦВЗ. Установлено, что ведущую роль в реализации ИИ у больных СД2 играет атеротромбоз. У лиц с хроническими ЦВЗ степень и распространенность атеросклеротического поражения брахиоцефальных артерий возрастают по мере увеличения длительности заболевания СД2. Определено, что впервые выявленный СД2 составляет более трети случаев СД2 среди больных с ИИ. Обнаружена высокая частота первичной диагностики диабета среди больных СД2 с хроническими ЦВЗ – около 20%.

Показано, что недостаточный гликемический контроль до развития ИИ у больных с СД2 определяет худший прогноз функционального статуса. Определены факторы риска неблагоприятного прогноза ИИ: атеротромботический подтип, исходный уровень неврологического дефицита по шкале NIHSS  $\geq 7$  баллов, повышение уровня С-реактивного белка (СРБ), а также значения HbA<sub>1c</sub>  $\geq 7\%$  и глюкозы  $\geq 7$  ммоль/л.

Обнаружено, что у больных ЦВЗ с сопутствующим СД2 изменения параметров гемореологии и системы гемостаза связаны не только с уровнем глюкозы плазмы, но и значениями HbA<sub>1c</sub> и КПГ.

Продемонстрирована возможность прогнозирования повреждения вещества головного мозга при проведении профилактических ангиореконструктивных вмешательств в зависимости от уровня  $HbA_{1c}$ .

Разработан и интегрирован в клиническую деятельность алгоритм выявления СД и оценки качества гликемического контроля у больных НМК, который не только позволяет проводить дифференциальную диагностику нарушений углеводного обмена в остром периоде инсульта, но и прогнозировать риск клинического ухудшения.

Впервые проведена оценка эффекта глюкозолипотоксичности при острых и хронических ЦВЗ и показана ассоциация индекса триглицериды-глюкоза с наличием и выраженностью атеросклеротического поражения ВСА.

Результаты данной работы будут способствовать дальнейшим исследованиям в этом направлении для разработки методов снижения риска развития и прогрессирования ЦВЗ у больных СД2.

### **Методология и методы исследования**

Диссертационная работа является научным исследованием в сфере сохранения здоровья населения и улучшения качества жизни человека, выполненным на базе ФГБНУ Научный центр неврологии.

Гипотеза исследования: разнообразие клинико-метаболических изменений у больных СД2 может оказывать влияние на развитие и течение цереброваскулярной патологии. В соответствии с поставленными задачами, в различных когортах пациентов с использованием системного подхода осуществлены исследования, определяющие значение для цереброваскулярной патологии гликемических и негликемических факторов у больных сахарным диабетом 2 типа. Объектом исследования явились пациенты с острыми и хроническими ишемическими ЦВЗ, больные, перенесшие ангиореконструктивные операции на сонных артериях, а также здоровые лица контрольной группы. Клинические методы обследования испытуемых включали антропометрическое исследование, оценку неврологического статуса, тестирование по ряду шкал. Из лабораторно-инструментальных методов в работе были использованы: биохимические исследования, в том числе с вычислением суррогатных индексов, дуплексное сканирование брахиоцефальных артерий (БЦА) и магнитно-резонансная томография (МРТ).

### **Основные положения, выносимые на защиту**

1. В структуре патогенетических подтипов ишемических ЦВЗ при наличии сопутствующего СД2 превалируют инсульты атеротромботического генеза.
2. Атеросклеротическое поражение брахиоцефальных артерий, выраженность и распространенность которого ассоциирована с длительностью заболевания СД2, может приводить к ранней реализации ишемических НМК даже при недавно диагностированном СД2.
3. Сахарный диабет 2 типа, в том числе качество предшествовавшего гликемического контроля, оказывает влияние на клиническое течение

цереброваскулярной патологии. Впервые выявленный сахарный диабет 2 типа нередко сопровождается развитием острых и хронических ЦВЗ.

4. Наличие СД2 у больных с острыми и хроническими формами ЦВЗ способствует протромботическим изменениям, которые коррелируют с накоплением конечных продуктов гликирования.

5. Состояние углеводного обмена перед ангиореконструкцией атеросклеротического стеноза сонных артерий влияет на риск развития острых периоперационных очагов ишемии мозга у больных СД2.

### **Личный вклад автора**

Автором выполнена оценка состояния научной проблемы с использованием литературных данных, сформулированы цель и задачи диссертационного исследования. Автором лично осуществлялось клиническое ведение всех пациентов с СД2, сбор и фиксация материала путем обработки сведений историй болезни, ведение базы данных, их анализ и статистическая обработка. На основании литературных источников автором интерпретированы полученные результаты, сформулированы научные выводы, положения, практические рекомендации и алгоритмы ведения пациентов СД2 с ЦВЗ.

### **Степень достоверности и апробация результатов исследования**

Достоверность научных положений, практических выводов и рекомендаций в работе обеспечены всесторонним подходом к изучению проблемы исследования, достаточным количеством наблюдений, четкой постановкой цели и задач, использованием в работе современных лабораторных, нейровизуализационных и клинических методов исследования, применением адекватных, в соответствии с поставленными задачами, методов статистического анализа. Результаты исследования согласуются с опубликованными результатами по теме исследования, а также содержат новые данные.

Диссертация апробирована и рекомендована к защите на заседании сотрудников 1-го, 2-го, 3-го, 5-го неврологических отделений, отделения анестезиологии-реанимации с палатами реанимации и интенсивной терапии, научно-консультативного отделения с лабораторией нейроурологии, отделения нейрореабилитации и физиотерапии, отделения лучевой диагностики, лаборатории гемореологии, гемостаза и фармакокинетики с клинической лабораторной диагностикой, лаборатории ультразвуковых исследований, лаборатории клинической нейрофизиологии Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научный центр неврологии» (Протокол № 3 от 19.05.2020 г.).

Основные результаты работы доложены на Всероссийских и международных конференциях и конгрессах, в том числе за последние 3 года: III Всероссийский эндокринологический конгресс с международным участием "Инновационные технологии в эндокринологии" (Москва, Россия, 2017); 26th European Stroke Conference (Берлин, Германия, 2017); 27th European Stroke Conference (Афины, Греция, 2018); Объединенный Международный Конгресс «Open Issues in

Thrombosis and Hemostasis 2018» и IX Всероссийской Конференции по клинической гемостазиологии и гемореологии COITH'18 (Санкт-Петербург, Россия, 2018); 7th World Congress on Controversies to Consensus in Diabetes, Obesity and Hypertension (CODHy) (Сорренто, Италия, 2019); VIII (XXVI) Национальный конгресс эндокринологов с международным участием «Персонализированная медицина и практическое здравоохранение» (Москва, Россия, 2019).

Результаты диссертационного исследования внедрены в работу клинических отделений и в учебный процесс в курсе подготовки клинических ординаторов ФГБНУ НЦН.

### **Объем и структура диссертации**

Диссертация изложена на 278 листах машинописного текста и состоит из введения, главы обзора литературы, 3 глав результатов собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы. Библиографический список содержит 81 работу отечественных и 294 работ зарубежных авторов, приведен список публикаций автора, подготовленных по теме диссертации. Работа иллюстрирована 45 таблицами и 39 рисунками.

### **Публикации**

По теме диссертации опубликована 41 печатная работа, из них 13 статей в журналах, включенных в перечень российских рецензируемых научных журналов и изданий для опубликования основных научных результатов диссертаций, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации. Получен 1 патент на изобретение.

### **МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**

Данное исследование состояло из изучения трех основных аспектов проблемы ЦВЗ у больных СД2.

1. Влияние СД2 на течение и прогноз острого ИИ.
2. Особенности хронических ЦВЗ (ХЦВЗ) при СД2.
3. Профилактика НМК у пациентов с СД2.

В рамках первого аспекта изучено влияние СД2 на течение острого ИИ с оценкой влияния качества гликемического контроля на восстановление нарушенных неврологических функций и прогноз инсульта; исследованы взаимосвязи состояния системы гемостаза и маркеров углеводного обмена.

Второй аспект был посвящен изучению роли СД2 в основных этиопатогенетических механизмах развития хронических ишемических ЦВЗ: макрососудистого поражения и изменений гемореологии и системы гемостаза,

Третьим аспектом исследования явилась проблема профилактики НМК у пациентов с СД2 при проведении вмешательств по поводу атеросклероза ВСА.

Всего обследован 621 пациент с острыми и хроническими ишемическими ЦВЗ. В качестве группы контроля привлечены результаты исследования 86 человек без клинических признаков цереброваскулярной патологии. Общая характеристика обследованных групп пациентов приведена в таблице 1.

Таблица 1 – Характеристика обследованных пациентов

	ИИ, n=166				Хронические ЦВЗ, n=291		Вмешательства на ВСА, n=164		Гр. контроля, n=86
	Основная, n=145		ТЛТ, n=21		группа 3, СД2, n=186	группа 4, без СД, n=105	группа 5, СД2, n=66	группа 6, без СД, n=98	
	группа 1 ИИ+СД2, n=87	группа 2 без СД, n=58	подгруппа 1 ИИ+СД2, n=11	подгруппа 2 ИИ без СД, n=10					
Возраст, лет	63 [55; 71]	60,2 [51; 70]	62 [59; 71]	62 [58; 70]	63 [58; 69]	63 [58; 68]	66,5 [59; 71]	64 [58; 69]	61,5 [55; 69]
Пол, (n,%) мужчины женщины	45 (52%) 42 (48%)	31 (53%) 27 (47%)	6 (54%) 5 (46%)	6 (60%) 4 (40%)	85 (45,7%) 101 (54,3%)	39 (37,1%) 66 (62,9%)	50 (75,8%) 16 (24,2%)	72 (73,5%) 26 (26,5%)	36 (41,9%) 50 (58,1%)
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	32,7 [29; 36]	29 [27; 31]	31 [29; 34]	29,2 [27; 33,7]	30,9 [28; 34]	29 [27; 34,6]	30,4 [28; 34]	28 [26,2;30]	26 [24,7; 29]
Анамнез СД2, годы	5 [0; 8]	-	4 [1;7]	-	5 [1;10]	-	7 [2;10]	-	-
НбА <sub>1с</sub> , %	7,8 [6,8; 9,6]	-	7,9 [6,8; 9,6]	-	7,3 [6,7; 8,4]	-	7,7 [6,2; 9]	-	-

Примечание: данные представлены в виде медианы Me [Q1; Q3] или n (%)

Общим критерием включения для всех участников исследования было наличие добровольного информированного согласия на участие в исследовании.

**Место проведения исследования:** ФГБНУ Научный центр неврологии.

**Перспективное исследование влияния СД2 на течение и прогноз ишемического инсульта.**

Критерии включения: подтвержденный ИИ; возраст от 40 до 80 лет.

Критерии не включения: поступление в стационар позднее чем через 24 часа от развития острой неврологической симптоматики; геморрагический инсульт; декомпенсация сердечно-сосудистой недостаточности; нестабильная стенокардия; острый инфаркт миокарда; артериальное давление (АД) свыше 220/120 мм. рт. ст. и другие соматические заболевания в стадии декомпенсации или обострения; наличие СД 1 типа и других специфических типов СД; психические заболевания в анамнезе или на момент обследования.

Критерии исключения: наличие тромбоза вен и синусов мозга; перевод в другой стационар до завершения периода лечения.

Из 166 пациентов с ИИ в группу 1 вошли 87 больных с СД 2 типа, в группу 2 – 58 пациентов с ИИ без СД, сопоставимых по возрасту ( $p=0,06$ ) и полу ( $p=0,867$ ). Подгруппы больных, получавших тромболитическую терапию (ТЛТ): подгруппа 1 – 11 больных с ИИ+СД2; подгруппа 2 – 10 больных ИИ без СД.

Основной исход исследования: результаты оценки по следующим шкалам: Шкала инсульта Национального института здоровья (NIHSS), Скандинавская шкала инсульта, модифицированная шкала Рэнкина, индекс повседневной активности Бартель.

**Одномоментное исследование влияния СД2 на развитие макрососудистого поражения брахиоцефальных артерий, изменения свертывающей и противосвертывающей системы крови и клинические проявления хронических цереброваскулярных заболеваний.**

Критерии включения: наличие хронических ЦВЗ – хроническая ишемия головного мозга или перенесенные ИИ в анамнезе вне острого периода ИИ (не ранее полугода); возраст от 40 до 80 лет.

Критерии не включения: нарастание сердечно-сосудистой недостаточности; нестабильная стенокардия; острый инфаркт миокарда; АД свыше 220/120 мм. рт. ст. и наличие других соматических заболеваний в стадии декомпенсации или обострения; наличие СД 1 типа и других специфических типов СД, острая метаболическая декомпенсация; психические заболевания в анамнезе или на момент обследования. В исследование был включен 291 пациент с ХЦВЗ: 186 больных с СД2 (группа 3), 105 пациентов без СД (группа 4), группы были сопоставимы по возрасту ( $p=0,198$ ) и полу ( $p=0,226$ ). Клиническая характеристика больных представлена в Таблице 1.

При оценке глюкозолипотоксичности с использованием индекса триглицериды-глюкоза (ИТГ) и атеросклеротического поражения ВСА использовались дополнительные критерии не включения: указания на перенесенное НМК любой этиологии (ишемического и геморрагического генеза) в анамнезе, наличие ИБС или атеросклероза артерий нижних конечностей.

Критерии включения для группы контроля: возраст от 50 до 80 лет.

Критерии невключения для группы контроля: указания на перенесенное НМК любой этиологии (ишемического и геморрагического генеза) в анамнезе, наличие ИБС или атеросклероза артерий нижних конечностей; наличие цереброваскулярного заболевания.

Изучение прогностической ценности индекса ИТГ было проведено путем оценки результатов обследования 120 пациентов с атеросклерозом ВСА из групп 3 и 4, отобранных на основании отсутствия НМК и других ССЗ в анамнезе, возраст 63 [56;70] лет, 70 женщин (58,3%), 50 (41,7%) мужчин, из них 64 пациента с СД2, а также лиц без ЦВЗ и без атеросклеротических бляшек в ВСА (группа контроля), всего 86 человек, возраст 61,5 [55;69] лет ( $p=0,099$ ), 50 (58,1%) женщин, 36 (41,9% мужчин) ( $p=0,977$ ).

**Перспективное исследование риска возникновения симптомной и асимптомной ишемии головного мозга у больных СД2 после каротидной реваскуляризации.**

Критерии включения: пациенты, поступившие в стационар для проведения хирургического лечения атеросклеротического стеноза ВСА; стеноз ВСА: симптомный – у больного в течение последних 6 мес. имело место нарушение мозгового кровообращения в бассейне гемодинамически значимого стеноза, и асимптомный – на ипсилатеральной (по отношению к стенозу) стороне головного мозга клинические симптомы церебральной или ретинальной ишемии отсутствуют.

Критерии невключения: стеноз, обусловленный гиперплазией интимы, рестеноз после операций; наличие противопоказаний к вмешательству.

Общая выборка из 164 пациентов была разделена на группы: пациенты с СД2 ( $n=66$ ), больные без СД ( $n=98$ ). Группы были сопоставимы по возрасту ( $p=0,180$ ) и полу ( $p=0,805$ ). В зависимости от вида проведенного лечения внутри групп произведено разделение пациентов на подгруппы открытого (КЭАЭ) и эндоваскулярного вмешательства (КАС). До вмешательства и через 24 ч после него проводились общеклинический и неврологический осмотр, оценка неврологического статуса и визуализация головного мозга (МРТ).

Основной исход исследования: развитие острого ИИ и/или образование острых очагов ишемии в веществе мозга по данным диффузионно-взвешенной магнитно-резонансной томографии (ДВ-МРТ).

**Объем обследования.** Всем пациентам проведено физикальное обследование, неврологическое обследование, общеклинические и биохимические исследования. Анализ результатов оценки когнитивных функций проведен у 105 пациентов с хроническими ЦВЗ и СД2 и 105 больных без СД в группах 3 и 4, соответственно. Всем пациентам с ИИ в первые сутки от момента поступления в стационар проводили лабораторную диагностику с получением результатов в течение 20 минут от момента взятия крови, но не позже 40 минут от момента поступления пациента. Определяли следующие лабораторные показатели: общеклинический анализ крови, стандартный биохимический профиль с определением уровня гликемии, липидного спектра. В первые сутки определены:

СРБ, агрегация тромбоцитов (АТ) и коагулограмма. Исследование АДФ - и адреналин - индуцированной агрегации тромбоцитов (АДФ-АТ и Адр-АТ) и коагулограмма выполнены у 436 больных при поступлении в стационар, из них у 89 больных острыми НМК в ходе острого периода инсульта – повторно.

Исследование уровня КПП проведено в крови у 224 пациентов с острыми (n=64) и хроническими ЦВЗ (n=160). В качестве сравнения были привлечены результаты определения показателей углеводного обмена лиц из группы контроля (n=23). Определение HbA<sub>1c</sub> выполнено всем больным групп 1 и 3, а также 80 пациентам группы 4. Вычисление ИТГ проведено обследованным больным групп 1-4, и лицам группы контроля. Всем больным выполнялся общий анализ мочи, включающий определение кетонурии.

Всем больным с ЦВЗ проводилось дуплексное сканирование брахиоцефальных артерий. МРТ головного мозга проводилось всем больным с ИИ, 105 пациентам группы 3 и всем пациентам групп 4-6.

### **Методы исследования**

Общеклиническое обследование включало сбор жалоб, анамнеза, изучение имеющейся медицинской документации, физикальный осмотр. При сборе анамнеза учитывались АГ, перенесенные ранее НМК, ИБС, перенесенные инфаркты миокарда, нарушение сердечного ритма (фибрилляция предсердий), курение; уточнялась принимаемая до госпитализации терапия.

Индекс массы тела был рассчитан по формуле: ИМТ (кг/м<sup>2</sup>) = масса (кг)/рост<sup>2</sup>(м<sup>2</sup>). Всем больным СД оценивался тип заболевания, по данным анамнеза – длительность заболевания СД2. Диагноз СД устанавливался в соответствии с критериями ВОЗ (ВОЗ, 1999–2013). У пациентов со значениями гликемии, соответствующими критериям СД исходно при HbA<sub>1c</sub> <6,5%, диагностика СД была отложена, выполнена позже в конце острого периода НМК при стабилизации состояния.

Диагноз острого НМК был установлен на основании анамнеза, данных неврологического осмотра и подтвержден при МРТ. Подтип ИИ был установлен согласно критериям TOAST и критериям Научного центра неврологии. Пациентам с ИИ при поступлении и в конце госпитального периода (на третьей неделе от развития острой очаговой неврологической симптоматики) оценивался неврологический дефицит и его динамика по следующим шкалам: NIHSS, Скандинавская шкала инсульта, модифицированная шкала Рэнкина, индекс повседневной активности Бартель исходно и в конце госпитального периода (на третьей неделе от возникновения неврологической симптоматики).

Оценка по шкале NIHSS проведена с диапазоном значений от 0 до 36 баллов (норма 0 баллов). Интерпретация результатов: при суммарном результате менее 7 баллов – легкий инсульт; 7-13 баллов – инсульт средней степени тяжести; от 14 баллов – тяжелый инсульт. При оценке с использованием Скандинавской шкалы инсульта определялось: значительное улучшение состояния больных – регресс неврологической симптоматики по Скандинавской шкале на  $\geq 10$  баллов; умеренное улучшение – уменьшение <10 баллов; незначительное улучшение – отсутствие или

минимальное изменение неврологической симптоматики (на 1-2 балла). Для оценки функционального исхода инсульта применена валидизированная модифицированная шкала Рэнкина (Rankin, mRS) Результат оценки  $\geq 3$  баллов соответствует потребности в постоянной посторонней помощи (уходе). При оценке уровня независимости и активности в повседневной жизнедеятельности использовали индекс Бартель.

Неврологическое обследование включало оценку выраженности основных клинических симптомов и синдромов: двигательных, чувствительных, координаторных, зрительных, речевых и др. Диагноз хронических ЦВЗ (ранее дисциркуляторная энцефалопатия по классификации НИИ неврологии, 1985 г.) устанавливался при наличии основного сосудистого заболевания (атеросклероз, АГ) и рассеянных очаговых неврологических симптомов в сочетании с субъективными и объективными симптомами (головная боль, головокружение, шум в голове, снижение памяти, работоспособности и интеллекта).

Нейропсихологическое обследование осуществлялось специалистом-нейропсихологом с использованием Монреальской шкалы оценки когнитивных функций (MoCA), батареи исследования лобных функций, теста рисования часов, теста последовательного соединения цифр и букв. Психоэмоциональные расстройства оценивались по Госпитальной шкале тревоги и депрессии (Hospital Anxiety and Depression Scale – HADS).

**Лабораторные исследования** были проведены на базе лаборатории гемореологии, гемостаза и фармакокинетики (с клинической лабораторной диагностикой) ФГБНУ Научного центра неврологии (руководитель к.м.н. Шабалина А.А.). Образцы крови были получены при кубитальной венопункции. Пробы венозной крови натощак брали не менее чем через 12 часов после последнего приема пищи.

Все биохимические показатели, а также уровень  $HbA_{1c}$  определяли на автоматическом биохимическом анализаторе Konelab 30I (Финляндия) с использованием наборов реагентов фирмы Randox (Великобритания). Уровень глюкозы определяли гексокиназным методом, креатинин (по Яффе), мочевины (уреазный метод), общий холестерин (ОХС), триглицериды, липопротеины высокой плотности (ЛПВП) и липопротеины низкой плотности (ЛПНП) измерялись на автоматическом биохимическом анализаторе Konelab 30 I с электродным блоком (Финляндия) с использованием реактивов фирмы Randox (Англия).  $HbA_{1c}$  определяли иммунотурбодиметрическим методом.

Всем больным с острыми НМК вне зависимости от наличия СД в анамнезе проводилось определение уровня гликемии непосредственно при поступлении в стационар, а при выявлении гипергликемии – далее в динамике. Исследование  $HbA_{1c}$  проводилось всем больным с ИИ в первые сутки заболевания при выявлении гликемии от 6,1 ммоль/л при поступлении. С целью выявления гипогликемических эпизодов всем пациентам группы 3 выполнено исследование гликемии 4 раза в течение второго дня от поступления в стационар: натощак, перед основными приемами пищи и на ночь.

Исследование уровня конечных продуктов гликирования (КПГ) в сыворотке/плазме крови проведено твердофазным иммуноферментным методом (ELISA) сэндвич-типа (реагенты Cloud Clone Corporation (США)).

Индекс ИТГ (индекс триглицериды-глюкоза), применяемый для оценки инсулинорезистентности, рассчитывался по формуле:  $\ln [(триглицериды \text{ натошак (ммоль/л)} \times 88,495575) \times (глюкоза \text{ плазмы натошак (ммоль/л)} \times 18,018018)] / 2$  ( $\ln$  – натуральный логарифм). Нормальным считалось значение  $<4,5$ ; значения:  $\geq 4,5$  соответствовали инсулинорезистентности. Единицы измерения не представлены.

Скорость клубочковой фильтрации (СКФ) была рассчитана по формуле СКД-ЕРІ. Уровень С-пептида (использован при расчете индекса инсулинорезистентности Homeostasis Model Assessment НОМА2) определяли на автоматическом иммунохемилюминисцентном анализаторе IMMULITE 2000 (Siemens, США). Индекс НОМА2 был рассчитан с использованием НОМА Calculator v2.2.2.

Агрегацию тромбоцитов определяли на лазерном агрегометре Биола (Россия) при воздействии АДФ в конечной концентрации 2 мкмоль/л (АДФ-АТ) и адреналина в концентрации 2 мкмоль/л (Адр-АТ), а также на импедансном агрегометре Multiplate (Германия). Показатели свертывающей, противосвертывающей систем крови, фибринолиза и функции эндотелия определяли на автоматических коагулометрах ACL 9000 и ACL Elite Pro (США), с использованием реагентов фирмы Instrumentation Laboratory (США). Для контроля качества проведения исследований использовались контрольные плазмы двух уровней значимости с высоким и низким уровнями соответствующих показателей. Уровень фибриногена измеряли методом Клауса, активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), протромбиновый индекс, содержание D-димера определяли методом латексной агглютинации. Общую фибринолитическую активность (ФА) определяли по разнице в концентрации фибриногена в образцах до и после инкубации, в течение которой происходит деградация фибрина под действием пламина (по Bidwell E.). С учетом гематокрита исследуемой крови и количества форменных элементов, выпавших из сгустка, вычисляли индекс фибринолиза (ИФ) в процентах.

Проводилось полуколичественное определение уровня кетоновых тел с помощью тестовых полосок в моче.

### **Инструментальные методы исследования**

Нейровизуализационные исследования проводились в отделении лучевой диагностики ФГБНУ Научного центра неврологии (руководитель д.м.н. Кротенкова М.В.). Всем больным с острыми НМК наличие, локализация и характер очаговых изменений головного мозга сосудистого генеза определялись с помощью МРТ. Исследование проводили в стандартных режимах с использованием T2, T1, T2d-f, ДВИ. При проведении МРТ (Magnetom Symphony 1,5 Тл, SIEMENS, Germany) уточнялся характер инсульта, величина и распространенность очаговых изменений мозга. Больным с хроническими ЦВЗ оценивали наличие очаговых изменений вещества головного мозга, степень расширения ликворных пространств головного мозга. Анализ результатов изображений выполнялся согласно критериям Wardlaw JM. et al., 2013. Выявление очагов ишемии мозга при проведении

ангиореконструктивных операций проводили на томографе Magnetom Verio, SIEMENS (Germany) 3 Тесла методом диффузионно-взвешенных изображений (с коэффициентом диффузионного взвешивания  $b=1000$ ).

Ультразвуковые исследования проводились в лаборатории ультразвуковой диагностики ФГБНУ Научный центр неврологии (руководитель д.м.н. Чечеткин А.О.) Для диагностики атеросклеротического поражения БЦА проводили цветное дуплексное сканирование на ультразвуковом приборе Philips iU22 (США). Проводилась оценка толщины комплекса интима-медиа (КИМ) и определялись наличие атеросклеротической бляшки (АСБ) и степень стеноза.

### **Описание медицинского вмешательства**

Все пациенты с острыми НМК были госпитализированы в острейший период и получали лечение в соответствии с протоколом медицинской помощи при ИИ. В случае поступления в пределах окна терапевтических возможностей при отсутствии противопоказаний проводилась тромболитическая терапия.

При исследовании влияния СД2 на течение хронических ЦВЗ в данном исследовании пациенты были обследованы до начала медицинского вмешательства по поводу сосудистого заболевания головного мозга.

Вмешательства для профилактики инсульта были рекомендованы симптомным пациентам со стенозом просвета ВСА более 50% или асимптомным – со стенозом более 70%. КЭАЭ выполнялась у всех пациентов по классической методике. КАС выполнена на биплановом аппарате «Innova – 3131», «GE». Диагностическую рентгеноконтрастную ангиографию выполняли по стандартной методике с использованием трансфеморального доступа по Сельдингеру до и после проведения стентирования. В качестве систем противоэмболической защиты головного мозга использовали ловушки фильтрующего типа фирмы Boston Scientific (США) и Fiber-Net (Италия). Для стентирования сонных артерий использовали саморасширяющиеся конусные нитиноловые стенты фирмы INVATEC (Италия), без покрытия. Интраоперационно совместно с проведением анестезиологического пособия, медикаментозно обеспечивались выбранный целевой уровень АД, а также тщательный контроль с поддержанием центральной гемодинамики на всех этапах операции, периоперационное управление гликемией.

Сахароснижающую терапию проводили в соответствии с алгоритмами оказания медицинской помощи больным СД. Эпизодом гипогликемии у больных СД2, считался уровень глюкозы плазмы  $\leq 3,9$  ммоль/л. Пациенты с хроническими ЦВЗ на момент обследования получали сахароснижающую терапию в том же режиме, как и до госпитализации. Последующая коррекция сахароснижающей терапии выполнялась по показаниям и в анализ включена не была.

## Этическая экспертиза

Исследование прошло экспертную оценку и было одобрено локальным этическим комитетом ФГБНУ «Научный центр неврологии» (протокол № 11/14 от 19 ноября 2014 г.).

## Статистическая обработка данных

Статистический анализ проводился с помощью программного обеспечения STATISTICA 10.0 (TIBCO Software Inc.).

Количественные признаки описывались с помощью среднего, стандартного отклонения, медианы и квартилей, а также минимального и максимального значений. Качественные данные представлялись в виде абсолютных частот и процентов. Для сравнения групп по количественному признаку использовались непараметрические тесты Крускала-Уоллиса и Манна-Уитни при неподтвержденных необходимых предпосылках для параметрического анализа. Для сравнения групп по качественным признакам использовались двусторонний точный критерий Фишера и тест хи-квадрат. Для выявления значимых прогностических факторов использовались методы логистической регрессии с расчетом отношений шансов (ОШ) и доверительных интервалов для ОШ, кроме того, для построения и тестирования прогностических моделей также применялись методы ROC-анализа и вычисление статистических характеристик тестов (чувствительность, специфичность, прогностическая точность, отношения правдоподобия). Характеристики качественных и пороговых значений количественных переменных оценивались по максимальной суммарной чувствительности и специфичности модели, достижению баланса между чувствительностью и специфичностью, а также по точности и правдоподобию с использованием таблиц сопряженности.

Для оценки взаимосвязи количественных признаков между собой рассчитывался коэффициент корреляции Спирмена. В случае множественности сравнений контроль ошибки первого рода осуществлялся посредством использования апостериорных тестов или с помощью поправки Бонферрони. Критический уровень значимости принимался равным 0,05, для статистики Вальда в модели множественной логистической регрессии – 0,1.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### 1. Ишемические нарушения мозгового кровообращения у больных сахарным диабетом 2 типа

С целью изучения влияния СД2 на особенности течения острых и хронических ЦВЗ проведено исследование выраженности клинических проявлений, неврологических нарушений; выполнена оценка взаимосвязи с анамнестическими, антропометрическими данными, показателями гемореологии и системы гемостаза; определены маркеры углеводного и липидного метаболизма. Клиническая характеристика групп 1-4 представлена в Таблице 2.

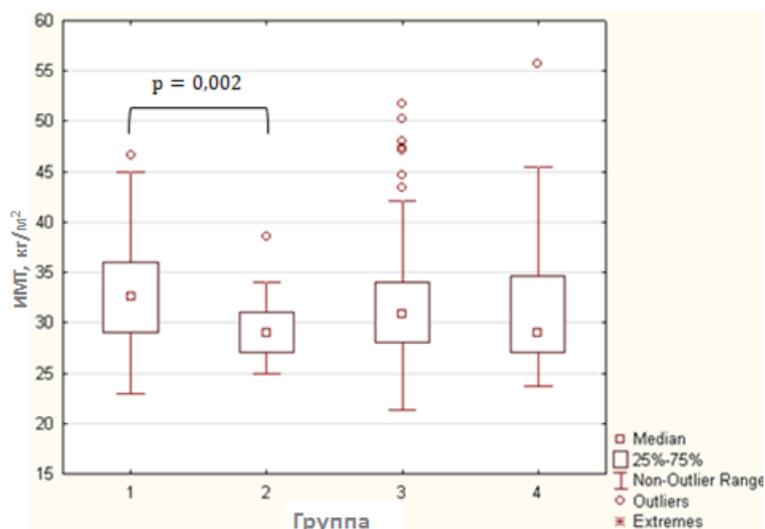
**Таблица 2** – Клиническая характеристика обследованных больных с острыми и хроническими ЦВЗ

	ИИ+СД2, n=87	ИИ без СД, n=58	p1	ХЦВЗ+СД2, n=186	ХЦВЗ без СД, n=105	p2	p3	p4
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	32,7 [29;36]	29 [27; 31]	<b>0,002</b>	30,9 [28;34]	29 [27;34,6]	0,068	0,133	0,631
АГ	87 (100%)	51 (87,9%)	<b>0,001</b>	186 (100%)	105 (100%)	1	1	<b>0,001</b>
ИБС	48 (55,2%)	24 (41,4%)	0,127	56 (30%)	17 (16,2%)	<b>&lt;0,001</b>	<b>0,001</b>	0,165
ФП	27 (31,0%)	27 (46,6%)	0,057	21 (11,3%)	8 (7,6%)	0,674	<b>0,001</b>	<b>&lt;0,001</b>
ХСН	65 (74,7%)	39 (67,2%)	0,326	119 (63,9%)	59 (56,2%)	0,196	0,076	0,646

Примечание: данные представлены в виде медианы Me [Q1; Q3] или n (%). Критический уровень значимости после применения поправки Бонферрони – 0,0125. p1 - уровень значимости различий между больными ИИ в зависимости от наличия СД2; p2 - уровень значимости различий между больными хроническими ЦВЗ в зависимости от наличия СД2; p3 - уровень значимости различий между больными ИИ+СД2 и хроническими ЦВЗ+СД2; p4 - уровень значимости различий между больными ХЦВЗ+СД2 и больными ИИ без СД

Анализ структуры факторов риска инсульта среди обследованных больных выявил различия между пациентами в зависимости от наличия СД2.

Во всех обследованных группах ЦВЗ сопровождалась повышенной массой тела. Наибольшие значения ИМТ были зафиксированы у больных с ИИ на фоне СД2 и составили 32,7 [29; 36] кг/м<sup>2</sup> (Рисунок 1).



**Рисунок 1** – Результаты оценки ИМТ у больных с острыми и хроническими ЦВЗ  
Данные представлены в виде: медиана (□), 25–75 перцентиль (□), 10–90 перцентиль (┌ и ┐), выбросы °, экстремальные значения\*

У всех 100% больных СД2 в группах 1 и 3 была отмечена АГ. ИБС и нарушения ритма сердца (фибрилляция предсердий, ФП) чаще зафиксированы у пациентов с острым инсультом. При сравнении больных с СД2 в зависимости от формы заболевания – острое или хроническое ЦВЗ, была отмечена большая частота ФП в группе с ИИ.

Атеросклероз БЦА чаще выявлялся у больных с ИИ при наличии СД2, чем у пациентов с ИИ без СД. Наличие в анамнезе перенесенных ранее НМК также чаще отмечено у больных СД2 (Таблица 3).

Полученные нами результаты соотносятся с данными исследований, показавших значение таких факторов риска инсульта, ассоциированных с СД2, как инсулинорезистентность и повышение ИМТ, а также артериальная гипертензия (АГ) и ФП. Кроме того, подтверждена ассоциация СД2 с риском повторного инсульта.

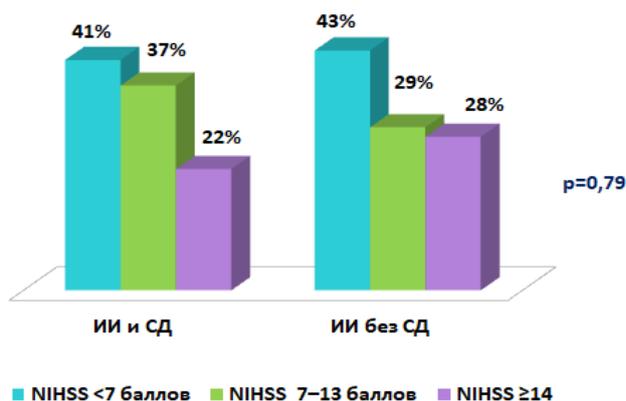
**Таблица 3** – Факторы риска и догоспитальный статус больных с острыми НМК

Показатель	ИИ+СД2, n=87	ИИ без СД, n=58	p
Семейный анамнез НМК	27 (31,0 %)	22 (37,9 %)	0,389
Степень: АГ (n, %): 1	2 (2,3 %)	1 (1,7 %)	0,725
2	30 (34,5 %)	22 (38 %)	
3	55 (63,2 %)	35 (60,3 %)	
Атеросклероз БЦА (n, %)	84 (96,5 %)	48 (82,8 %)	<b>0,048</b>
Сочетание АГ и атеросклероза БЦА	84 (96,5 %)	48 (82,8 %)	<b>0,048</b>
Прием гипотензивной терапии	72 (82,8 %)	49 (84,5 %)	0,787
Прием статинов	31 (35,6 %)	16 (27,6 %)	0,313
Прием антиагрегантов	55 (63,2 %)	43 (74,1 %)	0,169
Прием оральных антикоагулянтов	4 (4,6 %)	3 (5,2 %)	0,869
Оценка mRS >2 (на догоспитальном этапе)	9 (10,3 %)	5 (8,6 %)	0,734
Перенесённые НМК ранее	38 (43,7 %)	6 (10,3 %)	<b>&lt;0,001</b>
Курение, (n, %)	14 (16,1%)	13 (22,4%)	0,341
СКФ менее 60 мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>	32 (36,8 %)	19 (32,8 %)	0,621

Примечание: данные представлены в виде медианы Ме [Q1; Q3] или n (%)

### *Клиническое течение ишемического инсульта у больных СД 2 типа*

По результатам оценки в первые сутки ИИ в группах 1 и 2 чаще отмечен инсульт легкой степени тяжести (при оценке по NIHSS <7 баллов). Отличия между группами исходно не достигали уровня статистической значимости (p=0,79). (Рисунок 2).



**Рисунок 2** – Тяжесть инсульта у больных ИИ в зависимости от наличия СД2

При поступлении в стационар у пациентов с тяжелым инсультом в группе 1 ИИ+СД2 нарушение сознания было диагностировано у 10 (11,5%) пациентов: кома – у 1 больного, 3 пациента находились в сопоре, у 6 пациентов наблюдалось оглушение; в группе 2 ИИ без СД среди больных с тяжелым инсультом нарушение сознания отмечалось у 7 (12,1%) пациентов: кома в 1 случае, сопор отмечался у 2 больных, оглушение у 4 больных.

Определение ведущего патогенетического подтипа ИИ выявило статистически значимое преобладание инсульта атеротромботического генеза у больных с СД2 (в 62,1% случаев); у больных без СД атеротромботический и кардиоэмболический варианты ИИ встречались с равной частотой (37,9%) (Таблица 4).

**Таблица 4** – Подтипы ишемического инсульта

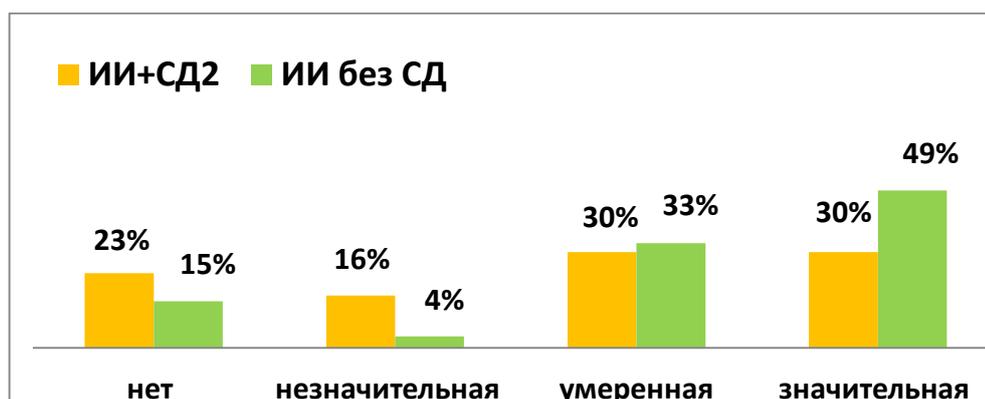
Подтип ИИ (n, %)	Группа 1 ИИ+СД2, n=87	Группа 2 ИИ без СД, n=58	p
Атеротромботический	54 (62,1%)	22 (37,9%)	<b>0,036</b>
Кардиоэмболический	18 (20,7%)	22 (37,9%)	
Лакунарный	11 (12,6%)	11 (19%)	
Гемодинамический	4 (4,6%)	3 (5,2%)	

Выраженность неврологической симптоматики при поступлении в стационар была сопоставима в группах. По завершении курса лечения выявлены лучшие результаты у больных без СД (Таблица 5, рисунок 3).

**Таблица 5** – Выраженность неврологических нарушений у больных ИИ

Показатель		Группа 1 ИИ+СД2	Группа 2 ИИ без СД	p
NIHSS, баллы	при поступлении	7 [5; 12]	7 [3; 11]	0,332
	после лечения	6 [4; 10]	4 [1; 7]	<b>0,025</b>
	динамика	-1,5 [-2,5; -1]	-2 [-4; -2]	<b>0,012</b>
Скандинавская шкала инсульта, баллы	при поступлении	44 [28; 53]	44 [26; 52]	0,773
	после лечения	48 [35; 58]	56 [49; 60]	<b>0,036</b>
	динамика	4 [1; 14]	8,5 [3; 14]	<b>0,037</b>

Примечание: данные представлены в виде медианы Ме [Q1; Q3]



**Рисунок 3** – Характер динамики неврологического дефицита в зависимости от наличия СД2 с оценкой по Скандинавской шкале инсульта

При использовании оценки по Скандинавской шкале инсульта отмечена более выраженная положительная динамика в группе больных без СД. Отсутствие улучшения или нарастание неврологического дефицита чаще встречалось у больных с СД2. Значительная положительная динамика (10 и более баллов) в группе ИИ+СД2 была у 30,2% пациентов против 49,1% в группе ИИ без СД, (p=0,037) (учитывались данные выживших пациентов). В числе обследованных

больных зафиксировано 4 летальных исхода: 1 пациент в группе 1 (отек головного мозга) и 3 пациента в группе 2 (отек мозга в 2 случаях, тромбоэмболия легочной артерии у 1 больного).

Важнейшей характеристикой течения острых НМК является функциональный исход. При оценке по модифицированной шкале Рэнкина (mRS) в конце курса лечения также лучшие результаты отмечены в группе пациентов без СД; учитывались как выжившие, так и умершие пациенты (Таблица 6).

**Таблица 6** – Оценка нарушений жизнедеятельности больных ИИ

Показатель	Группа 1 ИИ+СД2	Группа 2 ИИ без СД	p
Индекс Бартель			
исходно	52,5 [20; 80]	75 [5; 90]	0,980
после лечения	70 [50; 90]	85 [80; 100]	<b>0,007</b>
динамика	12,5 [0; 27,5]	10 [5; 20]	0,980
Модифицированная шкала Рэнкина			
после лечения	3 [1; 4]	2 [0; 3]	<b>0,019</b>

Примечание: данные представлены в виде медианы Ме [Q1; Q3]

В конце периода наблюдения  $\geq 3$  баллов по mRS отмечено у 50,6% больных группы 1 ИИ+СД2 и у 29,3% в группе 2 ИИ без СД. Результат в 0 баллов к концу лечения выявлен у 6,9% больных СД2 и 32,8% больных без СД (Рисунок 4).



**Рисунок 4** – Распределение пациентов в группах ИИ по mRS

Количество очагов поражения вещества мозга и их размеры, выявленные при нейровизуализации, в группах статистически значимо не отличалась (Таблица 7). Пациенты обеих групп ИИ были сопоставимы по латерализации и локализации очаговых изменений. У пациентов группы 1 и 2 в преобладающем числе наблюдений (77,0 % и 77,6%) был выявлен один очаг поражения головного мозга, преобладали очаги малого и среднего размера. К обширным были отнесены инфаркты, которые распространялись на весь бассейн артерий данной сосудистой системы; к большим – инфаркты, распространяющиеся на весь бассейн одной из церебральных артерий, а также крупные инфаркты, распространяющиеся на бассейны нескольких ветвей церебральных артерий; к средним – инфаркты, локализующиеся в пределах бассейна отдельных ветвей этих артерий; к малым – инфаркты величиной от нескольких мм до 1 см.

**Таблица 7** – Количество очагов поражения вещества мозга и их размеры (МРТ – визуализация) у пациентов с ИИ

Показатель	ИИ+СД2, n=87	ИИ без СД, n=58	p
Количество очагов: 1 2 и более	67 (77,0%) 20 (23,0%)	45 (77,6%) 13 (22,4%)	1
Малые глубинные инфаркты	48 (55,2%)	31 (53,4%)	0,273
Средние инфаркты	19 (21,8%)	14 (24,1%)	
Большие инфаркты	18 (20,7%)	8 (13,8%)	
Обширные инфаркты	2 (2,3%)	5 (8,6%)	

### *Состояние брахиоцефальных артерий у пациентов с ИИ и СД2*

При дуплексном ультразвуковом исследовании БЦА были оценены частота, степень и распространённость атеросклеротического процесса в обследованной когорте больных. У больных СД2 развитие ИИ происходило на фоне наличия атеросклеротического поражения при более частом присутствии значимого стеноза ВСА (Таблица 8). Распространённость атеросклеротического процесса с вовлечением различных бассейнов была выражена больше у пациентов ИИ+СД2.

**Таблица 8** – Атеросклероз БЦА у больных с ИИ

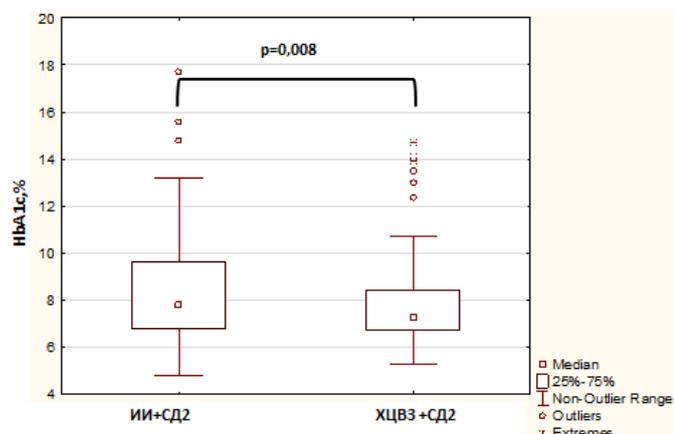
Параметры	ИИ+СД2, n=87	ИИ без СД, n=58	p
Наличие признаков АС	84 (96,5%)	48 (82,8%)	<b>0,007</b>
Выраженность АС			
Утолщение КИМ	5 (5,7%)	9 (15,5%)	<b>0,008</b>
Стеноз ВСА до 30%	13 (14,9%)	16 (27,6%)	
Стеноз ВСА от 30% до 50%	25 (28,7%)	10 (17,2%)	
Стеноз ВСА от 50% до 70%	17 (19,5%)	6 (10,3%)	
Стеноз ВСА от 70% и окклюзия	24 (27,6%)	7 (12,1%)	
Стеноз ВСА от 60% и выше	41 (47,1%)	13 (22,4%)	<b>0,003</b>
Распространённость АС			
Одностороннее поражение ВСА	25 (28,7%)	21 (36,2%)	<b>0,006</b>
Двустороннее поражение ВСА	30 (34,5%)	22 (37,9%)	
Поражение ВСА и ПА	29 (33,3%)	5 (8,6%)	

### *Метаболические параметры у больных с цереброваскулярной патологией*

Развитие инсульта у больных СД2 происходило на фоне повышения уровня HbA<sub>1c</sub>, гипергликемии, дислипидемии и повышения такого маркера воспаления, как СРБ. Помимо классических метаболических показателей нами были исследованы индекс триглицериды-глюкоза и уровень циркулирующих КПГ, которые также были выше у больных ИИ при наличии СД2 (Таблицы 9 и 10). Кетонурии у обследованных пациентов выявлено не было.

У больных ИИ+СД2 медиана HbA<sub>1c</sub> составила 7,8 [6,8;9,6]%, среднее 8,4±2,4%, что сочеталось с гипергликемией: медиана 9,1 [7,1;12] ммоль/л, среднее значение 10,1±3,9 ммоль/л (от 3,9 до 26,3 ммоль/л). У больных с хроническими ЦВЗ и СД2 медиана HbA<sub>1c</sub> составила 7,3 [6,7;8,4] %, среднее значение 7,7±1,7 %; гликемии натощак: медиана 7,4 [6,3;8,4] ммоль/л, среднее значение 7,9 ммоль/л (от

2,9 до 26,2 ммоль/л). При сравнении групп 1 и 3 с СД2: ИИ и хронические ЦВЗ, отмечено, что развитие инсульта произошло на фоне худшего гликемического контроля – повышения уровня HbA<sub>1c</sub> (Рисунок 5).



**Рисунок 5** – Уровень HbA<sub>1c</sub> у пациентов с СД2 в зависимости от формы ЦВЗ.

Развитие ИИ сопровождалось инсулинорезистентностью: значения ИТГ были повышены у больных как с СД2, так и без СД, и составили 5 [4,8; 5,2] и 4,7 [4,6; 4,9], соответственно. При определении показателей липидного обмена отмечено, что НМК происходило на фоне повышения общего холестерина (ОХС) и ЛПНП.

**Таблица 9** – Биохимические параметры больных с ишемическими ЦВЗ

	Группа 1 ИИ+СД2	Группа 2 ИИ без СД	p1	Группа 3 ХЦВЗ+ СД2	Группа 4 ХЦВЗ без СД	p2	p3	p4
Глюкоза, ммоль/л	9,1 [7,1;12]	5,6[5,1;6,1]	<b>&lt;0,001</b>	7,4 [6,3;8,4]	5,6 [5,3; 6]	<b>0,001</b>	<b>&lt;0,001</b>	<b>&lt;0,001</b>
HbA <sub>1c</sub> , %	7,8 [6,8;9,6]	-	-	7,3 [6,7;8,4]	5,6 [5,4;5,9]	<b>&lt;0,001</b>	<b>0,008</b>	-
ОХС, ммоль/л	6,3 [5,6;7,5]	6,6 [5,9;7,1]	0,909	6 [4,7;7]	5,9 [4,9;6,7]	0,583	0,095	<b>0,004</b>
ЛПНП, ммоль/л	2,8 [2,3;3,6]	2,9 [2,3;3,1]	0,89	2,4 [1,7;3,2]	2,1 [1,3;3,0]	0,196	0,017	<b>&lt;0,001</b>
ЛПВП, ммоль/л	2 [1,5;2,3]	1,7 [1,5;2,2]	0,254	1,6 [1,3;2]	2,1 [1,7;2,4]	<b>&lt;0,001</b>	<b>0,001</b>	<b>0,063</b>
ТГ, ммоль/л	1,5 [1,1;2,3]	1,5 [1,1;1,8]	0,501	1,9 [1,3;2,9]	1,4 [1; 2,2]	<b>0,004</b>	<b>0,001</b>	<b>&lt;0,001</b>
ИТГ	5 [4,8; 5,2]	4,7[4,6;4,9]	<b>&lt;0,001</b>	5 [4,8;5,2]	4,7 [4,5;4,8]	<b>&lt;0,001</b>	0,557	<b>&lt;0,001</b>

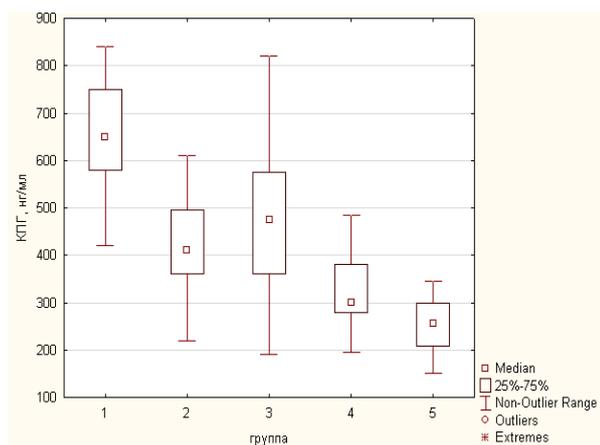
Примечание. Данные представлены в виде медианы Me [Q1; Q3] или n (%). Критический уровень значимости после применения поправки Бонферрони – 0,0125. p1 - уровень значимости различий между больными с ИИ в зависимости от наличия СД2; p2 - уровень значимости различий между больными ХЦВЗ в зависимости от наличия СД2; p3 - уровень значимости различий между больными ИИ+СД2 и ХЦВЗ+СД2; p4 - уровень значимости различий между больными ХЦВЗ+СД2 и больными ИИ без СД

Уровень циркулирующих КПГ исследован у пациентов с ЦВЗ и в группе контроля. Значения КПГ у больных ИИ+СД2 были максимальными и превышали таковые у больных ИИ без СД и пациентов с ХЦВЗ и СД2. В группе контроля уровень КПГ составил 255 [210; 300] нг/мл и был значимо ниже при сравнении со всеми группами больных ЦВЗ (Таблица 10, Рисунок 6).

**Таблица 10** – Уровень циркулирующих КПГ

	ИИ+СД2	ИИ без СД	ХЦВЗ+СД2	ХЦВЗ без СД	гр. контроля	p
КПГ, нг/мл	650 [580; 750]	410 [360; 495]	475 [360; 575]	300 [280; 380]	255 [210; 300]	<b>p&lt;0,001</b>
л	## <b>p&lt;0,001</b>	#p<0,001 <b>###p&lt;0,001</b>	**p<0,001	*p<0,001 <b>***p&lt;0,001</b>		

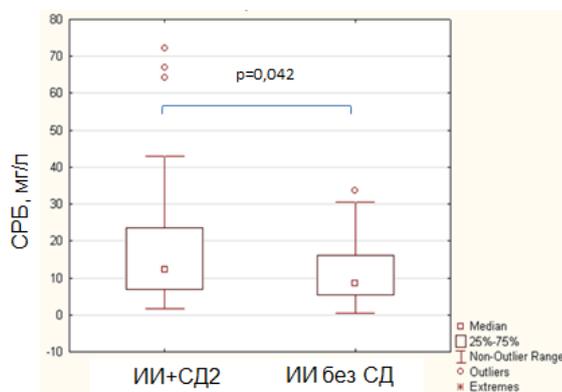
Примечание: p – уровень значимости при сравнении групп. Критический уровень значимости после применения поправки Бонферрони– 0,0083. # –уровень значимости различий между группами ИИ+СД2 и ИИ без СД; ## –между группой с ИИ+СД2 и группой контроля; ### –между группой ИИ без СД и группой контроля. \* –между группами ХЦВЗ + СД2 и ХЦВЗ без СД; \*\* – между группой ХЦВЗ + СД2 и группой контроля, \*\*\* –между группой ХЦВЗ без СД и группой контроля



**Рисунок 6** – Уровень циркулирующих КПГ у больных с ЦВЗ.

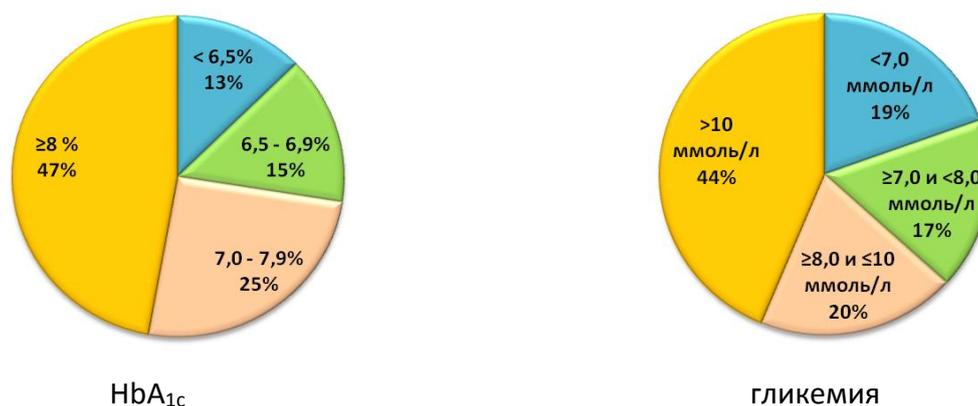
1- ИИ+СД2; 2 - ИИ без СД; 3 - ХЦВЗ +СД2; 3 - ХЦВЗ без СД; 5 – группа контроля.

СРБ – чувствительный маркер воспаления и тканевого повреждения, был существенно выше в группе больных ИИ+СД2 (медиана 12,2 [6,8; 23,6] мг/л против 8,5 [5,4; 16] мг/л у пациентов с ИИ без СД, p=0,042 (Рисунок 7).



**Рисунок 7** – Результаты определения СРБ (мг/л) у больных с ИИ

Разделение больных группы ИИ+СД2 по уровню HbA1c и гликемии выявило повышение уровня HbA1c  $\geq 7\%$  суммарно у 72,4% пациентов (Рисунок 8).



**Рисунок 8** – Распределение пациентов ИИ + СД2 по уровню HbA<sub>1c</sub> и гликемии

Длительность заболевания СД2 составила 5 [0;8] лет для всех пациентов группы 1. Длительность  $<5$  лет отмечена у 17 (19,6%),  $\geq 5$  и  $\leq 10$  лет – у 22 (25,3%),  $>10$  лет – у 15 (17,2%) больных группы 1. Среди обследованных пациентов с ИИ и СД2 было 33 (37,9%) больных с не диагностированным ранее СД2. Диагноз СД2 пациентам был впервые поставлен уже после развития ИИ. У 6 (6,9%)% больных со стойкой гипергликемией в конце острого периода НМК диагностирован впервые выявленный СД2 с уровнем HbA<sub>1c</sub>  $<6,5\%$ . Показательно, что дебют СД совпал с острым НМК.

Длительность анамнеза выявленного ранее СД2 составила 7,5 [5; 10] лет. Из числа больных с известным ранее СД2 анамнез  $<5$  лет отмечался у 31,5% больных,  $\geq 5$  и  $\leq 10$  лет – у 40,7% больных,  $>10$  лет – у 27,8% больных с известным анамнезом СД2. Скорость СКФ менее 60 мл/мин/1,73м<sup>2</sup> отмечена у 32 (36,8 %); медиана в группе составила 63,3 [52,5; 75,5] мл/мин/1,73м<sup>2</sup>. Из числа пациентов с выявленным ранее СД2, сахароснижающую терапию получали 50 (92,6%) больных, а 4 (7,4%) не принимали препараты. В целом из группы 1 перед развитием инсульта терапию по поводу диабета принимали 50 (57,5%) больных, остальные 42,5% не лечились.

Был проведен анализ взаимосвязи параметров метаболизма глюкозы больных групп 1 и 3 (Таблица 11).

**Таблица 11** – Оценка взаимосвязи клинико-метаболических маркеров у больных ЦВЗ и СД2. Коэффициент ранговой корреляции Спирмена

Показатель	Возраст, лет	Длительность СД2	Гликемия	HbA <sub>1c</sub>	КПГ
<b>ИИ+СД2/ХЦВЗ+СД2</b>					
Длительность СД2, лет	0,180	–	0,098	<b>0,356*</b>	0,165
Гликемия, ммоль/л	-0,144	0,098	–	<b>0,519*</b>	0,180
HbA <sub>1c</sub> , %	0,058	<b>0,356*</b>	<b>0,519*</b>	–	<b>0,299*</b>
КПГ, нг/мл	0,078	0,165	0,180	<b>0,299*</b>	–
<b>Хронические ЦВЗ+СД2</b>					
Возраст, лет	–	0,09	<b>-0,19*</b>	<b>-0,20*</b>	-0,12
Длительность СД2, лет	0,09	–	0,09	0,14	0,15
Гликемия, ммоль/л	<b>-0,19*</b>	0,09	–	<b>0,67*</b>	<b>0,57*</b>
HbA <sub>1c</sub> , %	<b>-0,20*</b>	0,14	<b>0,67*</b>	–	<b>0,69*</b>
КПГ, нг/мл	-0,12	0,15	<b>0,57*</b>	<b>0,69*</b>	–

Примечание: \* – уровень статистической значимости (p)  $<0,05$

Выявлена связь между уровнем гликемии и  $HbA_{1c}$  в группе ИИ+СД2 ( $r=0,519$ ), что подтверждает развитие ИИ на фоне хронической гипергликемии, а не стрессовой. У пациентов с хроническими ЦВЗ и СД2 уровень КПП ожидаемо был напрямую связан с уровнем гликемии ( $r=0,57$ ) и с  $HbA_{1c}$  ( $r=0,69$ ).

### ***Влияние СД2 на состояние гемореологии и системы гемостаза у больных с ЦВЗ***

В ходе настоящего исследования получены статистически значимые различия по результатам оценки содержания фибриногена, D-димеров, ФА, ИФ, активности плазминогена и уровня тканевого активатора плазминогена (t-РА) у больных с острыми и хроническими ЦВЗ в зависимости от наличия СД2 (Таблица 12). При исследовании АДФ- и адреналин- индуцированной агрегации тромбоцитов (АТ) выявлено, что у пациентов с ЦВЗ и СД2 уровень АТ был выше, чем в группах без СД, но при этом значительно не превышал референсных значений.

Уровень фибриногена был существенно повышен у пациентов с ИИ и СД2. Во всех обследованных группах больных ЦВЗ отмечено угнетение фибринолиза с максимальной выраженностью изменений в группе ИИ и СД2. Наименьшие значения фибринолитической активности (ФА), индекса фибринолиза (ИФ) активности плазминогена зафиксированы у больных ИИ на фоне СД2. Наименьшие значения t-РА отмечены в группах ИИ, но различия достигли наибольшей значимости при сравнении групп хронических ЦВЗ. Наибольшие изменения выявлены при исследовании уровня D-димера на фоне СД2: медиана 467,5 [310; 610] нг/мл у больных СД2 и ИИ, 280 [200; 332] нг/мл у больных с хроническими ЦВЗ, в то время как у пациентов ИИ без СД – 250 [210; 520] нг/мл.

При исследовании тромбоцитарного звена гемостаза среди обследуемых пациентов групп с хроническими ЦВЗ отмечено, что агрегация тромбоцитов у больных с СД2 была выше, чем у пациентов без СД. У больных с хроническими ЦВЗ и СД2 было выявлено снижение фибринолитических свойств крови, ФА и ИФ были значимо ниже, чем в группе больных ХЦВЗ без СД.

### ***Взаимосвязь изменений параметров гемореологии и системы гемостаза с показателями углеводного обмена у больных ЦВЗ и СД2***

Проведен анализ связи изменений в системе гемостаза у больных ЦВЗ и СД2 с характеристиками углеводного обмена. (Таблица 13). У больных ИИ и СД2 отмечена прямая связь уровня D-димера с показателями  $HbA_{1c}$  и КПП. Уровень КПП находился в значимой обратной взаимосвязи с показателями фибринолиза, и в прямой – с АТ. При оценке влияния параметров углеводного обмена на гемостаз и гемореологию у пациентов с хроническими формами ЦВЗ выявлена связь между уровнем D-димеров и гликемии, обратная корреляционная взаимосвязь ФА и  $HbA_{1c}$ , и прямая – фибриногена с гликемией и  $HbA_{1c}$ . Повышение уровня КПП сопровождалось повышением уровня фибриногена и D-димеров, а также снижением ФА и ИФ. Выявлена и взаимосвязь ИМТ с параметрами гемостаза: прямая зависимость между значениями ИМТ и D-димера и ( $r=0,29$ ), Адр-АТ ( $r=0,17$ ); обратная корреляционная зависимость ИМТ с ФА ( $r=-0,25$ ) и ИФ ( $r=-0,18$ ).

**Таблица 12** – Параметры гемостаза у обследованных групп больных в зависимости от формы ЦВЗ и наличия СД2

Показатель	Группа 1 ИИ+СД2	Группа 2 ИИ без СД	p1	Группа 3 ЦВЗ и СД2	Группа 4 ЦВЗ без СД	p2	p3	p4	Референс- ный диапазон
АДФ–АТ, %	44 [29; 47]	35 [24; 42]	0,031	43[34;52]	34,5 [27;37]	<0,001	0,460	<b>&lt;0,001</b>	40-46
Адр–АТ, %	41,5 [29; 44]	29 [22; 40]	0,041	43[33;54]	40 [35;46]	0,121	0,468	<b>&lt;0,001</b>	37-43
Гематокрит, %	41 [38; 44]	42 [40; 44]	0,371	40 [37;42]	40 [37;42]	0,930	<b>&lt;0,001</b>	<b>0,011</b>	35-45
Фибриноген, г/л	4,5 [3,8; 5,1]	4,1 [3,6; 4,5]	<b>0,002</b>	4,0 [3,5;4,7]	4,1 [3,7;4,4]	0,208	<b>&lt;0,001</b>	0,364	2-4
АЧТВ, сек.	26,6 [24,9; 28,4]	28,4 [25,6; 31,3]	0,044	26,3 [24,1; 28,5]	26,6 [24,9; 28,1]	0,783	0,531	<b>0,001</b>	24-35
D-димер, нг/мл	467,5 [310; 610]	250 [210; 520]	<b>0,008</b>	280 [200; 332]	235[180;270]	0,012	<b>&lt;0,001</b>	0,202	<250
ФА, %	14 [11; 16]	16 [15; 19]	<b>&lt;0,001</b>	15 [13;17]	16,2 [14;18]	0,002	0,030	0,115	14-16
ИФ	0,5 [0,3; 0,7]	0,7 [0,6; 0,8]	<b>&lt;0,001</b>	0,7 [0,5;0,8]	0,8 [0,6;0,9]	0,015	<b>&lt;0,001</b>	1	0,9-1,2
Активность плазминогена, %	56 [47; 59]	65 [49; 69]	<b>0,002</b>	67 [62; 73]	76 [68; 83]	<b>0,002</b>	<b>0,003</b>	0,142	70-115
t-РА, нг/мл	0,75 [0,58; 0,81]	0,94 [0,69; 1,0]	0,016	0,98 [0,88;1,05]	1,15 [0,92;1,19]	<b>0,003</b>	0,022	0,034	0,82-2,2

Примечание. Данные представлены в виде медианы Me [Q1; Q3] или n (%).

Критический уровень значимости после применения поправки Бонферрони – 0,0125.

p - уровень статистической значимости различий: p1 - между пациентами ИИ в зависимости от наличия СД2 (группы 1 и 2); p2 - между больными хроническими ЦВЗ в зависимости от наличия СД2 (группы 3 и 4); p3 - между больными с ИИ+СД2 и хроническими ЦВЗ+СД2 (группы 1 и 3); p4 - между больными хроническими ЦВЗ + СД2 и больными ИИ без СД (группы 3 и 2)

**Таблица 13** – Связь клинических и лабораторных показателей с изменениями в параметрах гемостаза у больных с ЦВЗ и СД2

Показатель	Возраст	Длительность СД2	Гликемия	HbA <sub>1c</sub> , %	КПГ, нг/мл
<b>ИИ+СД2</b>					
Фибриноген г/л	-0,03	<b>0,33*</b>	<b>0,29*</b>	<b>0,29*</b>	0,18
D- димер, нг/мл	0,08	0,07	0,10	<b>0,36*</b>	<b>0,49*</b>
ФА, %	-0,01	-0,15	-0,17	-0,27	<b>-0,58*</b>
ИФ	0,01	-0,27	-0,20	<b>-0,30*</b>	<b>-0,41*</b>
АДФ-АТ, %	-0,01	-0,05	0,01	0,17	<b>0,41*</b>
Адр-АТ, %	-0,13	0,17	<b>0,38*</b>	0,15	<b>0,39*</b>
<b>Хронические ЦВЗ+СД2</b>					
Фибриноген, г/л	-0,10	0,03	<b>0,25*</b>	<b>0,34*</b>	<b>0,27*</b>
D- димер, нг/мл	0,11	-0,06	<b>0,23*</b>	0,16	<b>0,24*</b>
ФА, %	<b>0,23*</b>	-0,16	-0,17	<b>-0,31*</b>	<b>-0,32*</b>
ИФ	0,16	-0,16	-0,09	-0,10	<b>-0,28*</b>
АДФ-АТ, %	<b>0,20*</b>	-0,04	-0,10	-0,03	-0,14
Адр-АТ, %	<b>0,22*</b>	0,02	-0,12	-0,02	0,01

Примечание: данные представлены в виде коэффициентов корреляции Спирмена. \* – уровень статистической значимости  $p < 0,05$

### **Особенности течения ишемических инсультов у больных сахарным диабетом 2 типа. Значение гликемических и негликемических параметров**

При изучении влияния углеводного обмена на выраженность неврологических и функциональных нарушений были выявлены статистически значимые взаимосвязи (Таблица 14).

**Таблица 14** – Связь результатов оценки неврологического статуса по шкалам с параметрами углеводного обмена у больных ИИ с СД2

Показатель	Возраст	Длительность СД2	Глюкоза	HbA <sub>1c</sub> , %	КПГ, нг/мл
<b>NIHSS, баллы</b>					
Исходно	-0,05	0,08	0,01	<b>0,29*</b>	0,21
После лечения	0,00	-0,02	0,12	0,21	0,21
Динамика	0,01	0,12	0,21	-0,04	-0,14
<b>Скандинавская шкала инсульта, баллы</b>					
Исходно	-0,23	-0,18	-0,07	-0,09	-0,08
После лечения	<b>-0,37*</b>	<b>-0,37*</b>	-0,12	<b>-0,24*</b>	-0,06
Динамика	-0,06	<b>-0,25*</b>	-0,08	<b>-0,24*</b>	0,03
<b>Индекс Бартель, баллы</b>					
Исходно	-0,06	0,04	0,00	-0,21	<b>-0,43*</b>
После лечения	-0,14	-0,18	-0,06	-0,19	-0,32
Динамика	0,04	0,05	-0,15	0,08	0,31
<b>Шкала Рэнкина, баллы</b>					
После лечения	0,18	<b>0,31*</b>	0,11	<b>0,32*</b>	0,23

Примечание: данные представлены в виде коэффициентов корреляции Спирмена.

\* – уровень статистической значимости  $p < 0,05$

Возраст больного был связан с худшими результатами по Скандинавской шкале инсульта; длительность анамнеза СД2 была связана с меньшей динамикой по Скандинавской шкале инсульта и худшими результатами оценки по mRs (Таблица 14). Уровень  $HbA_{1c}$  находился в прямой взаимосвязи с числом баллов по шкалам NIHSS и Рэнкина, в обратной – по отношению к динамике и сумме баллов по Скандинавской шкале инсульта.

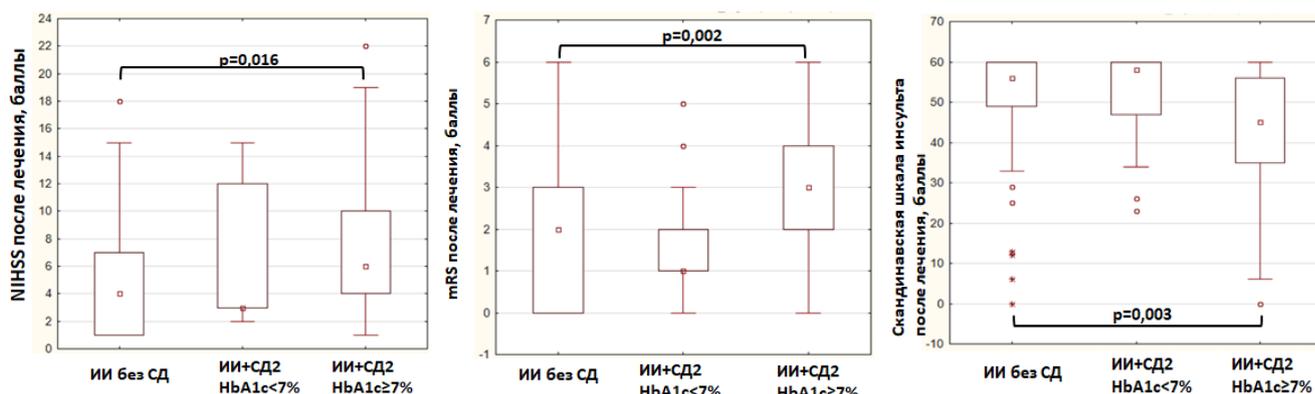
Для большинства больных СД2 современные рекомендации определяют целевой уровень  $HbA_{1c} < 7\%$  для уменьшения риска развития диабетических осложнений. Нами была проведена оценка неврологического дефицита и функциональный исход больных с уровнем  $HbA_{1c} < 7\%$  или  $\geq 7\%$  (Таблица 15).

**Таблица 15** –  $HbA_{1c}$ , неврологический дефицит и функциональный исход ИИ

Показатель	$HbA_{1c} < 7\%$	$HbA_{1c} \geq 7\%$	p
Скандинавская шкала инсульта, баллы			
При поступлении	43,5 [33; 50,5]	43 [28; 54]	0,793
После лечения	58 [47; 60]	45 [35; 56]	<b>0,006</b>
Динамика	9,5 [6,5; 16]	2 [0; 6]	<b>0,003</b>
Шкала Рэнкина, баллы			
После лечения	1 [1; 2]	3 [2; 4]	<b>&lt;0,001</b>

Примечание: данные представлены в виде медианы Me [Q1; Q3]

При разделении пациентов с ИИ и СД2 по уровню  $HbA_{1c}$  исходно не выявлены значимые различия в выраженности неврологического дефицита, но в конце лечения они отмечены по сумме баллов и динамике. Исход инсульта при оценке по шкале Рэнкина был лучше у больных с  $HbA_{1c} < 7\%$ , ( $p < 0,001$ ). Было выполнено сопоставление пациентов без СД с пациентами с СД2 с различным качеством гликемического контроля (Рисунок 9).



**Рисунок 9** – Результат оценки в конце госпитального периода по NIHSS, Скандинавской шкале инсульта и mRs. Парные сравнения подгрупп ИИ+СД2 в зависимости от уровня  $HbA_{1c} < 7\%$  или  $HbA_{1c} \geq 7\%$  и ИИ без СД

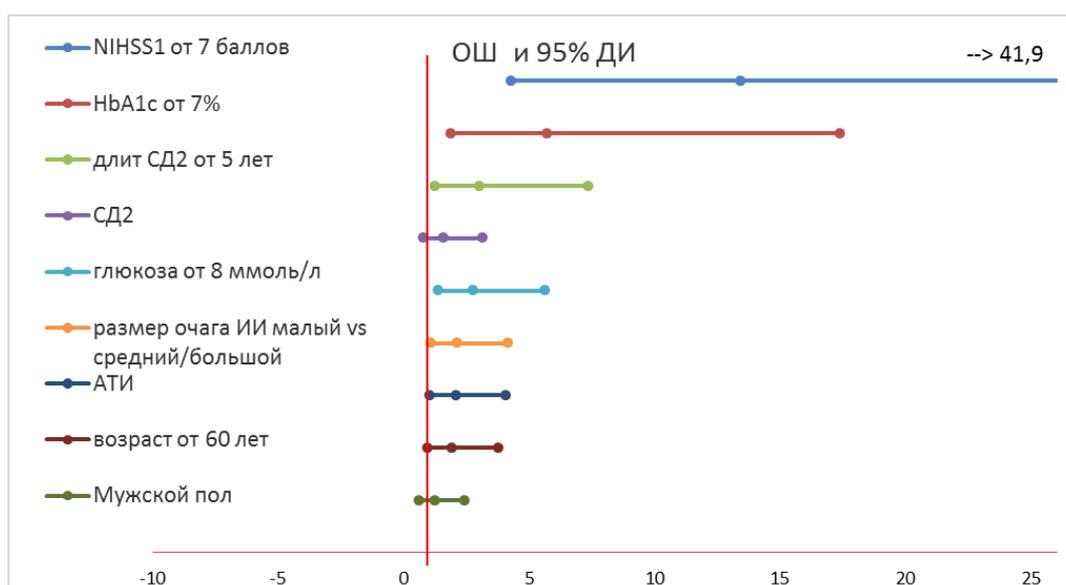
В ходе лечения отмечены эпизоды гипогликемии у 13 больных ИИ, из них лишь один случай клинически явный. При оценке неврологических и функциональных нарушений результат по Скандинавской шкале инсульта был

выше у пациентов без зафиксированной гипогликемии ( $p=0,033$ ), различия результатов оценки по NIHSS не достигли уровня статистической значимости

При разделении пациентов группы 1 в зависимости от известного ранее или впервые выявленного СД2 не отмечено значимых отличий по возрасту и подтипу ИИ. Медиана  $HbA_{1c}$  составила 7,2 [6,6; 8,3]% у больных с ранее выявленным СД2 и 8,3 [6,9; 10,2]% при впервые выявленном СД2, ( $p=0,099$ ). К концу госпитального периода отмечены худшие результаты по Скандинавской шкале инсульта (56 [44; 60] и 45 [34; 56],  $p=0,026$ ) и по mRS у больных с впервые выявленным СД2 (2 [1; 3] и 3 [2; 4],  $p=0,036$ ).

### ***Прогноз ишемического инсульта у больных сахарным диабетом 2 типа***

Нами был проанализирован риск наступления менее благоприятного исхода ИИ в зависимости от различных клинических и метаболических факторов (Таблица 16, Рисунок 10). При оценке риска наступления менее благоприятного исхода ИИ ( $mRS \geq 3$ ) выявлено, что наиболее значимым является исходно большая выраженность неврологических нарушений (число баллов по шкале NIHSS  $\geq 7$ ). Важные клинические характеристики инсульта – атеротромботический подтип, размеры очага – статистически значимо увеличивали шанс менее благоприятного исхода ИИ. Такие параметры СД2, как длительность заболевания,  $HbA_{1c}$ , уровень гликемии при поступлении явились статистически значимыми факторами, увеличивающими вероятность большей инвалидизации. Наличие АГ не показало значимой прогностической роли, что, вероятно, обусловлено высокой распространенностью этих состояний в обследованной когорте больных. Как отражение влияния воспаления, повышение значений СРБ продемонстрировало ухудшение прогноза ИИ. Кроме того, статистически значимым фактором худшего прогноза ИИ являлось наличие инсулинорезистентности, оцененное по ИТГ.



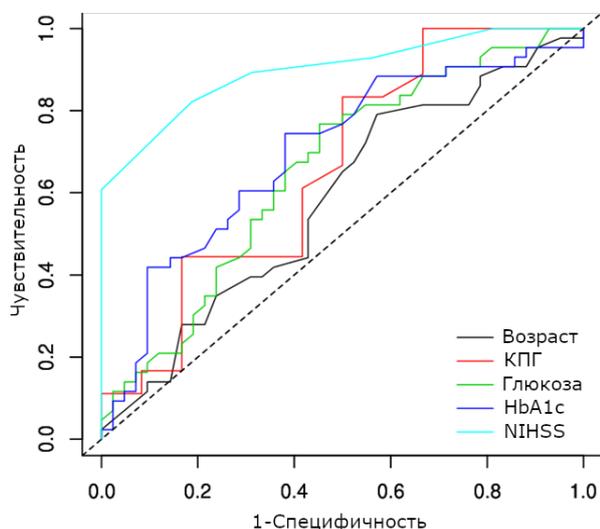
**Рисунок 10** – Факторы менее благоприятного исхода ИИ ( $mRS \leq 3$ )

**Таблица 16** – Отношение шансов риска менее благоприятного исхода в остром периоде ИИ ( $mRS \leq 3$ )

Показатель	ОШ	95% ДИ		p
Возраст 60 лет и выше	1,92	0,97	3,79	0,059
Мужской пол	1,25	0,64	2,44	0,506
Повторный инсульт	1,33	0,59	3,01	0,496
АГ	1,15	0,25	5,33	0,859
АТИ	<b>2,08</b>	<b>1,06</b>	<b>4,09</b>	<b>0,033</b>
КЭИ	<b>0,41</b>	<b>0,19</b>	<b>0,90</b>	<b>0,026</b>
Размер очага ИИ	<b>2,13</b>	<b>1,08</b>	<b>4,18</b>	<b>0,028</b>
NIHSS1 $\geq 7$	<b>13,43</b>	<b>4,30</b>	<b>41,94</b>	<b>&lt;0,001</b>
NIHSS1 $\geq 10$	<b>27,92</b>	<b>5,79</b>	<b>134,67</b>	<b>&lt;0,001</b>
Длительность СД $\geq 5$	<b>3,04</b>	<b>1,25</b>	<b>7,35</b>	<b>0,013</b>
Гликемия исходно $\geq 8$ ммоль/л	<b>2,79</b>	<b>1,38</b>	<b>5,63</b>	<b>0,004</b>
HbA <sub>1c</sub> $\geq 7$	<b>5,70</b>	<b>1,87</b>	<b>17,38</b>	<b>0,002</b>
Гликемия исходно $\geq 7$ ммоль/л	<b>2,29</b>	<b>1,16</b>	<b>4,53</b>	<b>0,017</b>
СКФ $\leq 60$	1,96	0,66	5,79	0,226
СРБ, мг/л	<b>1,04</b>	<b>1,00</b>	<b>1,08</b>	<b>0,041</b>
ИТГ	<b>1,99</b>	<b>1,12</b>	<b>3,55</b>	<b>0,019</b>

Примечание: данные представлены в виде отношения шансов (ОШ) и 95% доверительного интервала (ДИ). Представлены отношения шансов для указанного значения исследованных показателей, кроме: ОХС, ЛПВП, ТГ, фибриноген, СРБ, ИТГ, для которых результаты представлены для увеличения на 1 в единицах измерения.

При проведении ROC-анализа показано, что тяжесть инсульта по NIHSS (пороговый уровень 7 баллов), глюкоза при поступлении (пороговый уровень 8,1 ммоль/л) и HbA<sub>1c</sub>, (пороговые значения составили 7,5%) являются статистически значимыми предикторами менее благоприятного исхода инсульта у больных СД2. (Таблица 17, Рисунок 11). Наибольшая площадь под кривой была отмечена для тяжести неврологических нарушений, тогда как параметры гликемического контроля: уровень гликемии и HbA<sub>1c</sub> обладали меньшими прогностическими способностями.



**Рисунок 11** – ROC- кривые для клинико-лабораторных параметров: как предикторов исхода ИИ у больных СД2

**Таблица 17**– Прогноз исхода по модифицированной шкале Рэнкина  $\geq 3$  для больных ИИ+СД2. Результаты ROC-анализа

Предиктор	Площадь под кривой	Стандартная ошибка	95% ДИ	p	Пороговый уровень	Чувствительность	Специфичность
Возраст, лет	0,583	0,0627	0,46-0,71	0,188	60	79,1%	42,9%
Глюкоза, ммоль/л	0,656	0,0600	0,54-0,77	<b>0,009</b>	8,1	76,7%	54,8%
HbA <sub>1c</sub> , %	0,697	0,0581	0,58-0,81	<b>0,001</b>	7,5	74,4%	61,9%
КПГ нг/мл	0,662	0,1095	0,45-0,88	0,148	560	100%	33,3%
NIHSS, балл	0,897	0,0451	0,81-0,99	<b>&lt;0,0001</b>	7	82,1%	81,2%

**Тромболитическая терапия у пациентов с сахарным диабетом 2 типа**

Для оценки влияния СД2 на результаты лечения при использовании внутривенной тромболитической терапии проанализированы результаты лечения 21 пациента с ИИ (Таблица 18).

**Таблица 18** – Параметры пациентов с ИИ, получавших внутривенную тромболитическую терапию

Показатель	ИИ и СД2 (подгруппа 1) n=11	ИИ без СД (подгруппа 2) n=10
Возраст, годы	62 [59; 71]	62 [58; 70]
Подтип инсульта		
атеротромботический	5	4
кардиоэмболический	3	3
лакунарный	3	3
NIHSS, баллы	10 [8; 13]	10 [8; 14]
Гликемия, ммоль/л	9,2 [7; 12]	5,7 [5; 6,1]
HbA <sub>1c</sub> , %	7,9 [6,8; 9,6]	-
Длительность СД2, лет	4 [1; 7]	-
Отсутствие клинического улучшения	4 (36,4%)	2 (20%)

Примечание: данные представлены в виде медианы Me [Q1; Q3] или n (%)

Среди обследованных пациентов отмечено существенное различие значений глюкозы плазмы непосредственно перед проведением тромболитической терапии. Значения HbA<sub>1c</sub> у больных СД2 были повышены (медиана 7,9 [6,8; 9,6] %), а длительность заболевания составила 4 [1; 7] лет. Пациенты имели сопоставимый исходный уровень неврологического дефицита. Доля пациентов, ответивших на реперфузионное лечение (уменьшение выраженности неврологических нарушений на 6 и более баллов по шкале NIHSS или достижение уровня функциональной независимости по модифицированной шкале Рэнкина (0-1 балл)) была больше у лиц без СД. При этом у пациентов с СД2 введение тРА не привело к клиническому улучшению у 36,4 % пациентов, тогда как у больных без СД лишь в 20% случаев.

Несмотря на обследование небольшой выборки пациентов можно предположить, что наличие СД2, неудовлетворительный гликемический контроль

даже при достаточно небольшой продолжительности заболевания могут способствовать отсутствию эффекта от тромболитической терапии. Подобные результаты сопоставимы с описанными в литературе.

***Алгоритм выявления и дифференциальной диагностики нарушений углеводного обмена с возможностью определения прогноза у больных с острым инсультом***

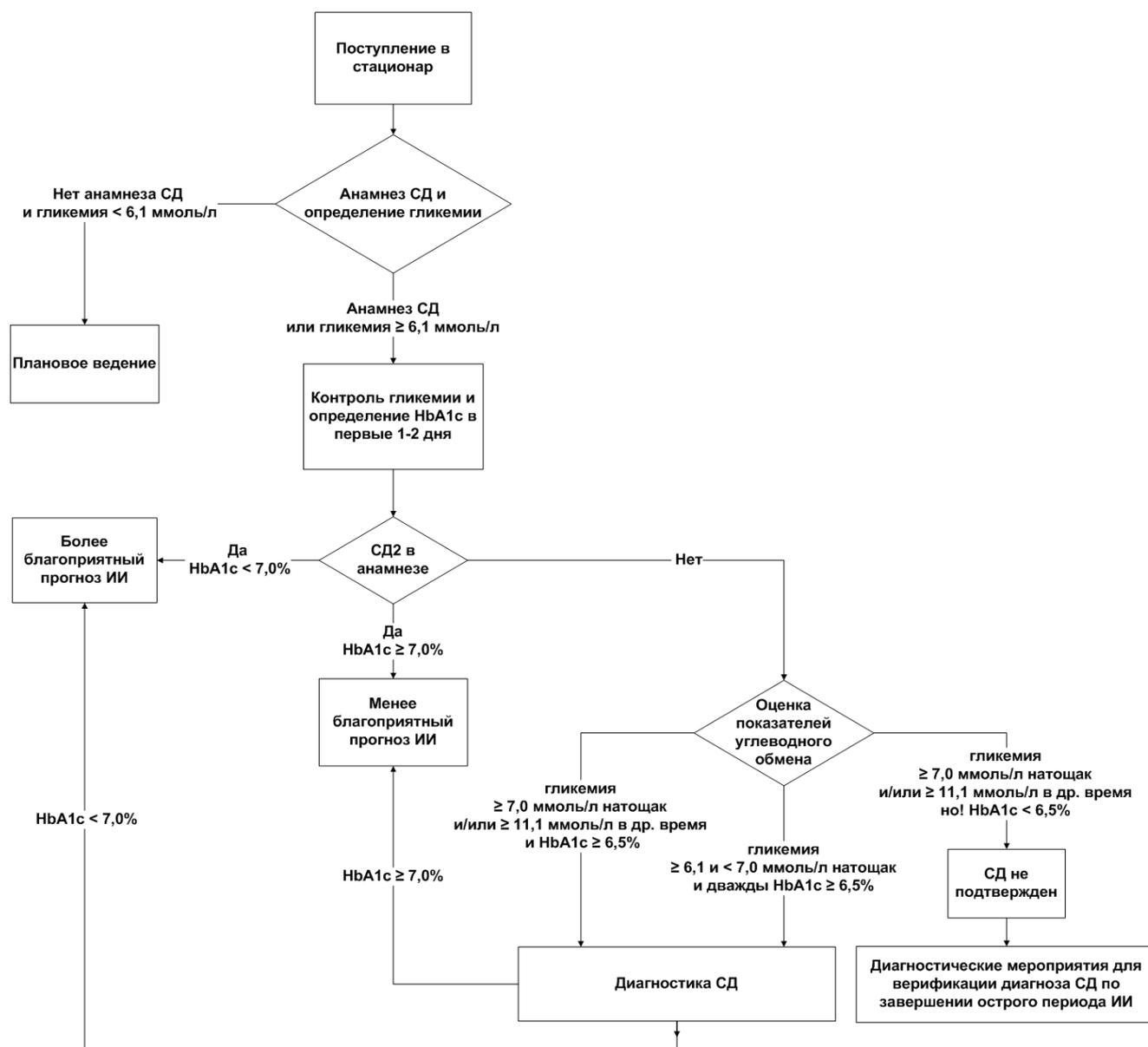
Настоятельная клиническая потребность определения алгоритма выявления и дифференциальной диагностики нарушений углеводного обмена с возможностью определения менее благоприятного прогноза инсульта вызвана высокой распространенностью гипергликемии среди пациентов с острыми НМК.

Данный алгоритм был первоначально разработан по результатам анализа данных исследования 52 пациентов с острыми НМК. С целью оценки эффективности предложенных мероприятий проведен последующий анализ результатов обследования 65 больных без СД в анамнезе. Уровень глюкозы при поступлении в стационар  $\geq 6,1$  ммоль/л (в диапазоне от 6,1 до 11,8 ммоль/л) отмечен у трети из них – 21 пациент. Выполнение данного алгоритма позволило у 7 (33,3%) из них верифицировать диагноз СД2, тогда как у 14 (66,7%) пациентов с гипергликемией диагноз СД не был подтвержден. В 10 случаях имело место стрессорное повышение гликемии с уровнем глюкозы  $\geq 7$  ммоль/л, что могло спровоцировать ошибочную диагностику СД. Отсутствие дополнительных диагностических мероприятий подвергает пациентов как риску гипердиагностики СД, так и недооценки значимости повышения гликемии у больного с ИИ без анамнеза СД.

Мероприятия, направленные на выявление и коррекцию дисгликемии следует начинать на этапе сбора жалоб и анамнеза с учетом клинической ситуации. Определение гликемии должно проводиться всем больным с острыми НМК при поступлении в стационар. Поскольку симптомы инсульта часто отмечаются сразу при пробуждении, а также получить достоверные данные у пациента с острым инсультом о том, принимал ли он пищу и когда, затруднительно, повышенными цифрами гликемии можно считать  $\geq 6,1$  ммоль/л (венозная плазма). При наличии анамнеза СД2 или обнаружении гипергликемии  $\geq 6,1$  ммоль/л, рекомендованы контроль гликемии и определение HbA1c в первые 1-2 дня, что позволяет своевременно диагностировать СД, оценить качество гликемического контроля перед развитием ИИ и прогнозировать течение инсульта (Рисунок 12).

*Показатели гликемии  $\leq 3,9$  ммоль/л у больных, получающих сахароснижающую терапию, следует расценивать как состояние, требующее неотложного вмешательства;* необходимо проведение мероприятий по купированию гипогликемического состояния.

*Пациенты с острыми НМК, получающие сахароснижающую терапию:* при проведении лечения учитывать риск бессимптомной гипогликемии у всех пациентов с острыми НМК, а не только имеющих следующие состояния или нарушения: критическое состояние, нарушение сознания, грубые речевые нарушения.



**Рисунок 12** – Алгоритм оценки углеводного обмена при ИИ: диагностика СД2 и оценка прогноза инсульта

## 2. Хронические цереброваскулярные заболевания у больных сахарным диабетом 2 типа

### *Клинико-метаболическая характеристика больных ХЦВЗ*

Основными сосудистыми заболеваниями у больных в обеих группах ХЦВЗ являлись сочетание атеросклероза и АГ. Пациенты с СД2 чаще имели в анамнезе ИИ. При оценке липидограммы отмечены повышенные уровни ОХС в обеих группах без различий по частоте приема статинов. Уровни ЛПНП были несколько выше у пациентов с СД, при этом показатели ЛПВП были значимо ниже, а триглицеридов – выше. При оценке СКФ не выявлено различий в группах больных с ХЦВЗ в зависимости от наличия СД2 (Таблица 19). Однако СКФ была ниже у больных ИИ+СД2, чем у ХЦВЗ+СД2: медиана составила 63,3 [52,5;75,5] мл/мин/1,73м<sup>2</sup> против 71,3 [61,1;82] мл/мин/1,73м<sup>2</sup>, соответственно (p=0,004).

**Таблица 19** – Клинико-метаболические параметры больных с ХЦВЗ

Параметры	ХЦВЗ и СД2, n =186	ХЦВЗ без СД, n=105	p
Перенесённые НМК	88 (47,3%)	34 (32,4%)	<b>0,014</b>
Вмешательства на БЦА	39 (21,0%)	18 (17,1%)	0,527
Прием статинов	85 (45,7%)	37 (35,2%)	0,081
Триглицериды, ммоль/л	1,9 [1,3; 2,9]	1,4 [1; 2,2]	<b>0,004</b>
Глюкоза плазмы, ммоль/л	7,4 [6,3; 8,4]	5,6 [5,3; 6]	<b>0,000</b>
ИТГ	5 [4,8; 5,2]	4,7 [4,5; 4,8]	<b>&lt;0,001</b>
ИР-НОМА2	2,6 [1,9;4,7]	1,9 [1,7;2,9]	<b>0,000</b>
СКФ, мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>	71,3 [61,1; 82]	71 [59,6; 80]	0,785

Примечание: данные представлены в виде медианы Ме [Q1; Q3] или n (%)

У всех обследованных пациентов групп 3 и 4 отмечались признаки поражения ЦНС в виде вестибуло-атактического, цефалгического, астенического и мнестического синдромов, а у пациентов, перенесших НМК, выявлены двигательные и чувствительные, координаторные, зрительные, речевые и другие нарушения различной степени выраженности. Результаты оценки когнитивных функций и психоэмоциональных расстройств у 105 пациентов с хроническими ЦВЗ и СД2 и 105 больных без СД в группах 3 и 4 представлены в Таблице 20.

**Таблица 20** – Результаты оценки когнитивных и психоэмоциональных нарушений у больных ЦВЗ

Шкала	ХЦВЗ +СД2, n=105	ХЦВЗ без СД, n=105
МоСА-тест, баллы	24,7 [23;25,9]	26 [24;28] *
Субъективные КН <sub>≥</sub> 26	38(36,2%)	56 (53,3%)
24-25	31 (29,5%)	30 (28,6%)
23-19	30 (28,6%)	14(13,3%)
18 и менее	6 (5,7%)	5 (4,8%)
Депрессия: ср. балл	7,6 [5,1;9,3]	6,4 [3,2;9,5]*
≥11 баллов	18 (17,1%)	3 (2,9%)*
Тревога: ср. балл	6,9 [2,8;9,3]	6,7 [3,2;9,0]
≥11 баллов	18 (17,1%)	16 (15,2%)

Примечание: данные представлены в виде медианы Ме [Q1; Q3] или n (%). \* – уровень статистической значимости p<0,05

По результатам нейропсихологического тестирования было показано, что у пациентов с хроническими ЦВЗ и СД2 результат оценки по шкале МоСА был ниже, чем у пациентов без СД (p<0,005). Доля пациентов с клинически выраженной депрессией и тревогой составила 17,1% среди больных СД2.

Ведущим симптомом нарушения когнитивных функций была недостаточность произвольной регуляции деятельности. Также отмечалось снижение общей психической активности, эпизодической памяти (при запоминании слов), снижение интеллектуальной гибкости (тест последовательного соединения букв и цифр), нарушение конструктивного праксиса (тест рисования часов) (Таблица 21). Результаты нейропсихологических тестов выявили характерные для энцефалопатии сосудистого генеза изменения: регуляторные нарушения, снижение памяти и нарушения кинетического праксиса.

**Таблица 21** – Результаты нейропсихологических тестов у больных ЦВЗ

Нейропсихологический тест	ХЦВЗ +СД2, n=105	ХЦВЗ без СД, n=105	p
Батарея тестов лобной дисфункции, баллы	16,2 [15,3; 17,9]	17 [16,5; 18,5]	<0,001
Тест последовательного соединения цифр и букв (сек.)	181 [140; 182]	162 [98; 149]	0,001
Тест рисования часов, баллы	8,2 [7,5; 8,9]	8,9 [8,1; 9,7]	<0,001

Примечание: данные представлены в виде медианы Me [Q1; Q3]

Для верификации и определения степени поражения вещества головного мозга было проведено МРТ исследование, выявившее признаки сосудистого поражения головного мозга. У пациентов с хроническими ЦВЗ+СД2 чаще встречались изменения в виде гиперинтенсивности белого вещества и расширения ликворных пространств (Таблица 22) при сопоставимом выявлении лакун.

**Таблица 22** – Нейровизуализационные феномены у больных хроническими ЦВЗ

Нейровизуализационные феномены	ХЦВЗ +СД2, n=105	ХЦВЗ без СД, n=105
Гиперинтенсивность белого вещества	45 (42,9%)	52 (49,5%)
1 стадия	29 (27,6%)	31 (29,5%)
2 стадия	31 (29,5%)*	-
3 стадия		
Лакуны	23 (21,9%)	21 (20%)
Расширение ликворосодержащего пространства, степень		
умеренная	35 (33,3%)	-
легкая	31 (29,5%)*	21 (20%)

Примечание: \* – уровень статистической значимости  $p < 0,05$

### ***Атеросклероз БЦА у больных с хроническими ЦВЗ и СД2***

Выполнена оценка выраженности атеросклероза ВСА в зависимости от наличия и длительности СД2 (Таблицы 23, 24). Частота выявления стенозов ВСА от 60% и 70% статистически значимо была выше у больных СД2. В обеих группах обследованных пациентов преобладало двустороннее поражение ВСА. Однако одновременное вовлечение и позвоночных артерий отмечено у больных СД2 почти в 30%, у пациентов без СД – в 10,5%. Таким образом, у больных хроническими ЦВЗ уже на этапе диагностики и непродолжительного анамнеза заболевания СД2 регистрируется атеросклеротическое поражение брахиоцефальных артерий, в том числе клинически значимое. Выраженность и распространенность атеросклероза БЦА возрастает с увеличением длительности заболевания СД2.

**Таблица 23**– Выраженность и распространенность атеросклеротического поражения БЦА у больных хроническими ЦВЗ в зависимости от наличия СД2

Параметры	ЦВЗ+СД2, n = 186	ЦВЗ без СД, n = 105	p
Атеросклероз БЦА	182 (97,8%)	101 (96,2%)	0,465
Выраженность атеросклеротического поражения			
Утолщение КИМ	26 (14%)	24 (22,9%)	0,103
АСБ, стеноз ВСА до 30%	43 (23,1%)	24 (22,9%)	
АСБ, стеноз ВСА от 30% до 50%	42 (22,6%)	23 (21,9%)	
АСБ, стеноз ВСА от 50% до 70%	29 (15,6%)	18 (17,1%)	
АСБ, стеноз ВСА от 70%	42 (22,6%)	12 (11,4%)	
АСБ, стеноз ВСА от 50% и выше	71 (38,2%)	30 (28,6%)	0,123
АСБ, стеноз ВСА от 60% и выше	67 (36,0%)	25 (23,8%)	<b>0,035</b>
Распространенность атеросклеротического поражения			
Одностороннее поражение ВСА	31 (16,7%)	24 (22,9%)	<b>0,002</b>
Двустороннее поражение ВСА	70 (37,6%)	42 (40,0%)	
Сочетанное поражение ВСА и ПА	55 (29,6%)	11 (10,5%)	

Примечание: данные представлены в виде n (%) или медианы Ме [Q1; Q3], мм.

**Таблица 24** – Выраженность и распространенность атеросклероза брахиоцефальных артерий в зависимости от длительности СД2 у пациентов с хроническими ЦВЗ

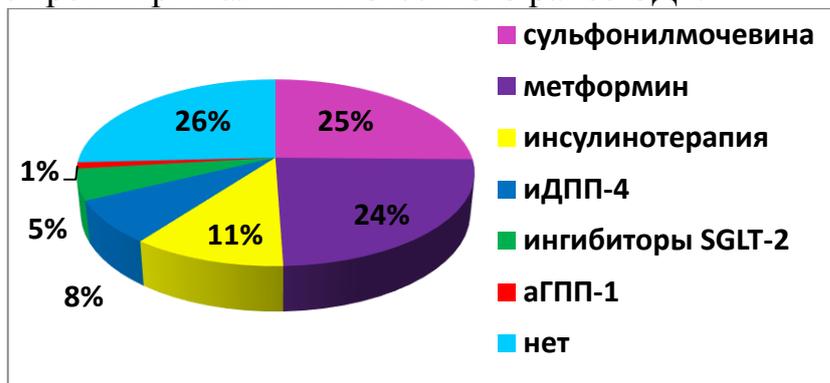
Степень поражения БЦА	Длительность СД2 у больных ЦВЗ			
	впервые выявлен n=39	<5 лет n=36	5-10 лет n=45	>10 лет n=38
Выраженность атеросклеротического поражения				
Утолщение КИМ	10 (25,6%)	3 (8,3%)	2 (4,4%)	4 (10,5%)
Стеноз ВСА до 30%	9 (23,1%)	8 (22,2%)	10 (22,2%)	6 (15,8%)
Стеноз ВСА от 30% до 50%	4 (10,3%)	6 (16,7%)	12 (26,7%)	13 (34,2%)
Стеноз ВСА от 50% до 70%	9 (23,1%)	10 (27,8%)	5 (11,1%)	4 (10,5%)
Стеноз ВСА от 70%	7 (17,9%)	8 (22,2%)	16 (35,6%)	11 (28,9%)
Распространенность атеросклеротического поражения				
Одностороннее поражение ВСА	10 (25,6%)	5 (13,9%)	4 (8,9%)	5 (13,2%)
Двустороннее поражение	13 (33,3%)	16 (44,4%)	18 (40%)	12 (31,6%)
Поражение ВСА и ПА	6 (15,4%)	11 (30,6%)	21 (46,7%)	17 (44,7%)

Примечание: данные представлены в виде n (%)

### ***Параметры углеводного обмена и гипогликемические состояния у больных с хроническими ЦВЗ и СД2***

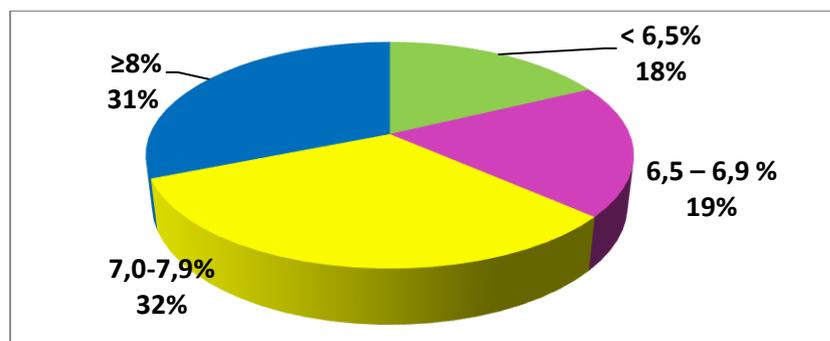
У обследованных нами пациентов развитие не только острого ИИ, но и хронических ЦВЗ произошло при небольшой продолжительности СД2. Длительность СД2 в целом по группе составила 5 [1;10] лет; продолжительность известного заболевания СД2: медиана – 6 [4; 10] лет. При этом впервые выявлен СД2 у 38 (20,4%) больных (с уровнем  $HbA_{1c}$  7,3 [6,8; 7,8]%), историю выявленного ранее СД2 < 5 лет имели 47 (25,3%) больных,  $\geq 5$  и <10 лет – 61 (32,8%) пациентов и  $\geq 10$  лет – 40 (21,5%) больных. Распределение больных по виду сахароснижающей терапии представлено на Рисунке 13. Самым частым вариантом было отсутствие

медикаментозного лечения – 48 человек (26%), при этом не знали о наличии СД2 38 больных, а 10 пациентов не принимали препараты перед госпитализацией неопределенное время при наличии известного ранее СД2.



**Рисунок 13** – Распределение больных с хроническими ЦВЗ и с СД2 по виду сахароснижающей терапии

Представленность различных диапазонов значений  $HbA_{1c}$  отражена на рисунке 14.



**Рисунок 14** – Распределение больных с хроническими ЦВЗ и СД2 по уровню  $HbA_{1c}$

Гипогликемии (глюкоза  $\leq 3,9$  ммоль/л или симптоматические) отмечены у 24 больных: 13% от общего числа и 17,4% от числа пациентов, получавших сахароснижающую терапию. Тяжелых эпизодов гипогликемии отмечено не было. Зафиксированы 16 случаев гликемии  $\leq 3,9$  ммоль/л, из них 8 пациентов дополнительных жалоб не предъявляли (2 больных имели речевые нарушения). Отмечены 8 случаев симптоматической гипогликемии (жалобы при гликемии  $\geq 4,0$  ммоль/л). Возраст больных с гипогликемическими состояниями был выше (68 [61;74] лет, у больных без эпизодов гипогликемии – 63 [58;68] лет ( $p=0,032$ )), длительность анамнеза СД2 больше (10 [5,5;14] лет против 5 [1;8] лет ( $p<0,001$ )). Медиана значений  $HbA_{1c}$  у больных с зафиксированной гипогликемией составила 7,2 [6,5;8,5]% (от 5,6 до 14,7%). Гипогликемические состояния отмечены на фоне терапии: препараты сульфонилмочевины – 17 (70,8%), инсулинотерапия – 4 (16,7%) пациентов, остальные 3 пациента описывали симптомы, которые были расценены как гипогликемия на фоне приема метформина и/или иДПП-4. Частота снижения СКФ ниже 60 мл/мин/1,73м<sup>2</sup> у больных с гипогликемическими состояниями была выше, чем у пациентов без выявленной гипогликемии: 41,6% против 16% ( $p=0,004$ ).

### ***Инсулинорезистентность у больных с хроническими ЦВЗ***

Инсулинорезистентность (ИР), лежащая в основе метаболических нарушений и СД2, может быть ассоциирована с атеросклерозом и когнитивными нарушениями. Для оценки ИР в группах больных с хроническими ЦВЗ нами были использованы две модели: НОМА2–ИР и ИТГ. При исследовании уровня инсулинорезистентности по индексу НОМА2–ИР отмечено значимое его повышение у пациентов с СД2: медиана составила 2,6 [1,9; 4,7] против 1,9 [1,7; 2,9] у пациентов без СД, соответственно. Сходные результаты, свидетельствующие о наличии ИР с большей выраженностью у больных СД2, получены при использовании оценки ИР с помощью ИТГ. Индекс ИТГ как показатель метаболического неблагополучия, продемонстрировал сопоставимые повышенные значение при СД2, как у пациентов с острыми НМК, так и в случае хронических форм ЦВЗ. При этом отмечено, что и у пациентов без СД с острыми и хроническими ЦВЗ результат вычисления ИТГ соответствовал повышенным значениям, медиана составила 4,7 [4,6; 4,9] и 4,7 [4,5; 4,8], соответственно.

### ***Оценка глюкозолипотоксичности с использованием ИТГ и атеросклероз ВСА***

В связи с выявленным выраженным атеросклеротическим поражением БЦА у больных ЦВЗ, которое сопровождалось не только повышением гликемических параметров, но и повышением ИТГ, выполнено исследование прогностической ценности данного индекса. Проведен анализ результатов дуплексного сканирования БЦА и значений ИТГ у пациентов из групп 3 и 4 с хроническими ЦВЗ и атеросклерозом внутренних сонных артерий, (n=120), СД2 у 64 (53,3%) больных. Группу контроля составили 86 человек без атеросклеротических бляшек в ВСА и известных сердечно-сосудистых заболеваний, 10 (11,6%) обследованных с СД2 (Таблица 25). У лиц группы контроля медианные значения ИТГ составили 4,6 [4,45;4,7]. Среди больных с атеросклеротическим поражением БЦА чаще всего регистрировалось наличие атеросклеротической бляшки со стенозированием ВСА менее 60%, значения ИТГ были выше порога ИР – 4,5, медиана 4,9 [4,7; 5,2].

**Таблица 25** – Результаты лабораторных и инструментальных исследований больных с атеросклерозом ВСА и лиц группы контроля

Показатель	ЦВЗ, атеросклероз ВСА, n=120	Лица без АСБ в ВСА, (контроль), n=86	p
Глюкоза плазмы, ммоль/л	6,3 [5,5; 7,5]	5,5 [4,9; 6,2]	<0,001
ХС, ммоль/л	6,3 [5,1; 7,1]	4,7 [3,9; 5,2]	<0,001
ЛПНП, ммоль/л	2,5 [2,1; 3,4]	2,2 [0,9; 2,5]	0,012
Триглицериды, ммоль/л	1,9 [1,3; 2,9]	1,1 [0,9; 1,4]	<0,001
ИТГ	4,9 [4,7; 5,2]	4,6 [4,45; 4,7]	<0,001
АСБ, стеноз менее 60%	73 (61%)	–	–
АСБ, стеноз ВСА от 60%	25 (21%)	–	–

Примечание: данные представлены в виде медианы Me [Q1; Q3] или n (%)

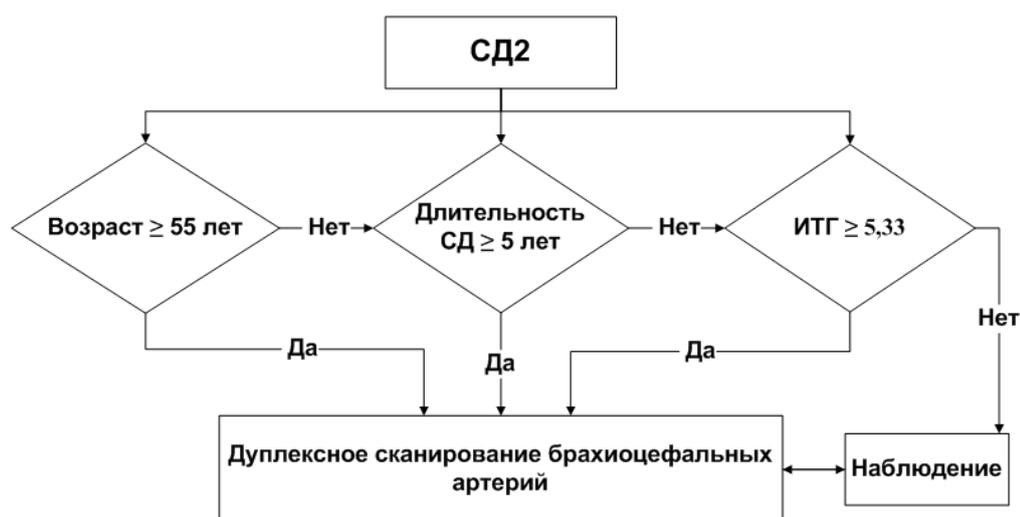
Для оценки прогностической роли ИТГ в выявлении значимого стеноза ВСА (от 60% просвета сосуда) был проведен ROC- анализ (Таблица 26 и Рисунок 15). В



**Таблица 26** – ИТГ как предиктор наличия атеросклеротических бляшек ВСА и значимого стеноза ВСА (результаты построения ROC-кривых)

Модель	Площадь под кривой	Стандартная ошибка	<i>P</i>	Пороговый уровень	Чувствительность	1-Специфичность
Наличие АСБ в ВСА для всех обследованных	0,759	0,033	<0,001	4,733	0,755	0,694
Стеноз ВСА от 60% для всех обследованных	0,823	0,034	<0,001	4,84	0,920	0,646
Наличие АСБ в ВСА при СД2	0,579	0,067	0,230	5,30	0,327	0,909
Стеноз ВСА от 60%, при СД2	0,821	0,062	<0,001	5,33	0,727	0,841
Наличие АСБ в ВСА без СД	0,7671	0,045	<0,001	4,71	0,674	0,826
Стеноз ВСА от 60% без СД	0,9153	0,028	<0,001	4,71	1	0,729

С учетом значимости своевременной диагностики стенозирующего атеросклероза БЦА, возрастной категории обследованных пациентов с острыми НМК и СД2 нижний квартиль – 55 лет, анамнеза СД на момент развития ИИ около 5-ти лет и полученных результатов взаимосвязи повышения ИТГ от 5,3 и значимого стеноза ВСА предложен следующий алгоритм отбора больных СД2 для дуплексного сканирования БЦА (Рисунок 16).



**Рисунок 16** – Алгоритм отбора больных СД2 для дуплексного сканирования брахиоцефальных артерий

### 3. Симптомная и асимптомная ишемия головного мозга у больных сахарным диабетом 2 типа после каротидной реваскуляризации

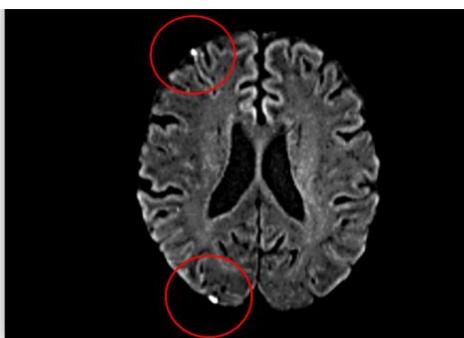
Для оценки риска ишемического повреждения головного мозга при проведении каротидной реваскуляризации были проанализированы 164 случая со стеноокклюзирующим поражением ВСА атеросклеротического генеза, в том числе 66 больных СД2. Было проведено исследование вещества головного мозга у всех прооперированных больных (Таблица 27, Рисунок 17).

Среди пациентов, перенесших КАС, у 3 больных без СД развился инсульт в бассейне прооперированной артерии (NIHSS 6 баллов). Статистически значимых отличий по частоте развития острых очагов ишемии (ОИ) в зависимости от СД2 при проведении КАС не получено. Среди пациентов с КЭАЭ в ближайшем периоперационном периоде у 3 больных группы СД2 диагностирован ИИ. Оценка по шкале NIHSS у одного больного составила 3 балла, у 2 больных – более 10 баллов. ОИ в веществе головного мозга были выявлены в 35,7% наблюдений. У пациентов без СД инсульты не были отмечены, а ОИ обнаружены в несколько меньшем числе случаев.

**Таблица 27** – Периоперационное повреждение мозга

Характеристики	Группа 5 СД2, (n=62)		Группа 6, без СД (n=98)	
	КАС (n=38)	КЭАЭ (n=28)	КАС (n=62)	КЭАЭ (n=36)
ИИ, n (%)	нет	3 (10,7%)	3 (4,8%)	нет
p1		p1=0,039		p1=0,182
p2			p2=0,068	
p3				p3=0,044
ОИ, n (%)	15 (39,8%)	10 (35,7%)	29 (46,8%)	7 (19,4%)
p1		p1=0,734		p1=0,007
p2			p2=0,421	
p3				p3=0,143

Примечание: данные представлены в виде медианы Me [Q1; Q3] или n (%); p1 –уровень значимости в группе между подгруппами; p2 – уровень значимости между больными с СД2 и без СД при проведении КАС; p3 – уровень значимости между больными с СД2 и без СД при проведении КЭАЭ



**Рисунок 17** – Острые очаги ишемии у больного СД2 по данным диффузионно-взвешенной магнитно-резонансной томографии через 24 ч КЭАЭ в корковом веществе лобной и теменной долей правого полушария большого мозга

Для анализа зависимости развития ОИ от нескольких факторов была построена модель множественной логистической регрессии. В таблице 28

приведены значимые кофакторы ( $p < 0,1$  для статистики Вальда): наличие СД2, вид вмешательства и уровень HbA<sub>1c</sub>.

**Таблица 28** – Результаты множественной логистической регрессии для ООИ

Независимая переменная	Коэф. регрессии $\beta$	Стандартн. ошибка	Z-статистика Вальда (H0: $\beta=0$ )	P (H0: $\beta=0$ )	ОШ	95% ДИ	
Свободный член	-4,818	1,964	-2,453	0,014	0,01	<0,001	0,380
СД2 /безСД	-1,826	0,696	-2,625	<b>0,009</b>	0,16	0,041	0,629
КЭА/КАС	-0,647	0,377	-1,718	<b>0,086</b>	0,52	0,250	1,095
HbA <sub>1c</sub>	0,547	0,254	2,152	<b>0,0314</b>	1,73	1,05	2,84

Примечание: Логарифм коэффициента правдоподобия=-96,57, R<sup>2</sup>=0,89, площадь под кривой=0,729. Процент корректно классифицированных случаев: 70,7%

На имеющихся данных в модели получен отрицательный коэффициент для фактора «наличие СД2», что не вполне ожидаемо, однако при этом больший уровень HbA<sub>1c</sub> приводит к увеличению вероятности возникновения ООИ. Также значимым (для  $p < 0,1$ ) фактором модели является вид вмешательства: выполнение КЭАЭ отличается более низкой вероятностью ООИ. Выполнено сопоставление исходных показателей углеводного обмена с результатами ДВ-МРТ у больных СД2 (Таблица 29).

**Таблица 29** – Показатели углеводного обмена и данные диффузионно-взвешенной МРТ больных СД2, подвергшихся КАС и КЭАЭ

ООИ	Гликемия натощак, ммоль/л			HbA <sub>1c</sub> , %		
	ООИ+	ООИ-	p	ООИ+	ООИ-	p
КАС (n=38)	8,0 [7,0; 9,5], n=15	7,4 [6,2; 8,6], n=23	0,09	7,8 [6,8; 8,8], n=15	6,7 [6,0; 8,2], n=23	<b>0,047</b>
КЭАЭ (n=28)	8,5 [6,8; 9,5], n=10	7,0 [6,0; 8,3], n=18	<b>0,029</b>	8,4 [7,3; 9,3], n=10	6,8 [6,2; 7,3], n=18	<b>0,023</b>

Примечание: данные представлены в виде медианы Me [Q1; Q3]

Анализ показателей углеводного обмена больных, перенесших КАС и КЭАЭ, продемонстрировал наличие предоперационных повышенных значений гликемии и HbA<sub>1c</sub> у пациентов с СД2 с развитием последующих ишемических изменений в веществе мозга. В ходе данного исследования отмечена высокая частота бессимптомного повреждения головного мозга при проведении вмешательств на ВСА. Полученные данные об уменьшении риска ООИ при наличии СД2 и увеличении такого риска лишь при повышении HbA<sub>1c</sub> свидетельствуют о том, что не столько наличие диагноза СД2, а неудовлетворительный гликемический контроль увеличивает риск сосудистых событий и отягощает прогноз.

## ВЫВОДЫ

1. Сахарный диабет 2 типа предопределяет неблагоприятное течение острых и хронических ЦВЗ. Значимыми предикторами худшего прогноза ишемического инсульта являются: уровень неврологического дефицита ( $\geq 7$  баллов по шкале NIHSS), атеротромботический подтип, повышение уровня СРБ, длительность анамнеза СД2, исходный уровень  $\text{HbA}_{1c} \geq 7\%$  и глюкозы  $\geq 7$  ммоль/л.

2. В гетерогенном спектре острых ишемических НМК у пациентов с сочетанным СД2 установлена ведущая патогенетическая роль атеротромботического механизма.

3. Цереброваскулярные заболевания могут развиваться при небольшой длительности заболевания СД2: так, у 20% больных с острой и у 25% больных с хронической цереброваскулярной патологией продолжительность анамнеза СД2 составляет менее 5 лет. Более того, недиагностированный ранее сахарный диабет сопровождает развитие острых и хронических НМК у больных СД2 в 38% и 20% случаев, соответственно.

4. Изменения параметров углеводного обмена (гипергликемия, повышение уровней  $\text{HbA}_{1c}$  и конечных продуктов гликирования) у больных с ишемическими ЦВЗ и СД2 более значимо выражены у пациентов с острыми НМК. Состояние углеводного обмена перед развитием ИИ влияет на восстановление неврологических и функциональных нарушений.

У пациентов с СД2 малосимптомные или нераспознаваемые гипогликемические состояния отмечаются у 15% больных с острыми НМК и у 13% пациентов при хронических НМК.

5. У больных ЦВЗ сахарный диабет 2 типа при любой длительности анамнеза часто сопровождается значимыми стенозами сонных артерий с возможной реализацией ишемических НМК. Выраженность и распространенность атеросклеротического поражения брахиоцефальных артерий ассоциированы с длительностью заболевания СД2. Индекс триглицериды-глюкоза является не только индикатором инсулинорезистентности, но и маркером атеросклероза ВСА.

6. Развитие ЦВЗ у больных сахарным диабетом 2 типа сопровождается выраженными протромботическими изменениями, имеющими наибольшую выраженность при остром инсульте. Ишемические НМК характеризует значительный параллелизм между активацией системы гемостаза (изменения агрегации тромбоцитов, уровня фибриногена, D-димера, фибринолитической активности, индекса фибринолиза) и показателями обмена углеводов (глюкоза плазмы,  $\text{HbA}_{1c}$  и конечные продукты гликирования).

7. У пациентов с СД2 риск интраоперационной ишемии при проведении ангиореконструктивных вмешательств на сонных артериях повышается в зависимости от уровня  $\text{HbA}_{1c}$ .

8. Разработан алгоритм выявления и дифференциальной диагностики нарушений углеводного обмена, позволяющий определить менее благоприятный прогноз ЦВЗ.

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При поступлении в стационар больным с острыми НМК с уровнем гликемии  $\geq 6,1$  ммоль/л целесообразно проводить определение уровня  $\text{HbA}_{1c}$  вне зависимости от наличия указаний на СД в анамнезе с целью диагностики, мониторинга СД и прогноза инсульта.

2. Наличие гипергликемии в острейшем периоде инсульта, не подтвержденное повышением  $\text{HbA}_{1c}$ , рекомендуется не считать основанием для диагностики СД. Дополнительные мероприятия для верификации диагноза при сохраняющейся гипергликемии следует проводить по мере стабилизации состояния пациента в конце или по завершении острого периода ИИ.

3. Показатели гликемии у пациентов с СД2 и ЦВЗ должны тщательно контролироваться как с целью оценки эффективности, проводимой сахароснижающей терапии, так и с целью выявления нераспознаваемой за счет нарушения высших корковых функций гипогликемии.

4. Повышение индекса триглицериды-глюкоза у лиц с СД2 может свидетельствовать об атеросклеротическом, в том числе асимптомном стенозировании брахиоцефальных артерий, что требует ультразвуковой верификации поражения сосудов.

5. Пациентам с СД2 при планировании каротидной ангиореконструкции целесообразно определение уровня  $\text{HbA}_{1c}$  для оценки риска послеоперационного повреждения вещества мозга.

## СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Танащян, М.М. Острые нарушения мозгового кровообращения и сахарный диабет 2 типа / М.М. Танащян, К.В. Антонова, О.В. Лагода, М.Ю. Максимова, М.В. Глебов, А.А. Шабалина // **Анналы клинической и экспериментальной неврологии**. – 2014. – Т. 8, № 3. – С. 4–8.
2. Антонова, К.В. Острые нарушения мозгового кровообращения: клиническое течение и прогноз у больных с сахарным диабетом 2 типа / К.В. Антонова, М.М. Танащян, Т.И. Романцова, М.Ю. Максимова // **Ожирение и метаболизм**. – 2016. – Т.13, № 2. – С. 20-24.
3. Антонова, К. В. Нарушения углеводного обмена и церебральный атеросклероз у больных с ишемическими нарушениями мозгового кровообращения / К. В. Антонова, Р. Б. Медведев, А. А. Шабалина, О. В. Лагода, М. М. Танащян // **Анналы клинической и экспериментальной неврологии**. – 2016. – Т. 10, № 1. – С. 20–26.
4. Антонова, К. В. Показатели углеводного обмена и риск гипогликемии у больных сахарным диабетом 2-го типа и ишемическими цереброваскулярными заболеваниями / К. В. Антонова, М. М. Танащян, Т. И. Романцова, О. В. Лагода, А. А. Шабалина // **Медицинский совет**. – 2017. – № 5. – С. 148–154.
5. Domashenko, M. A. Personified approaches to reperfusion therapy of ischemic stroke / M. A. Domashenko, M. Y. Maksimova, M. E. Gafarova, M. M. Tanashyan, K. V. Antonova, M. A. Piradov // **Human Physiology**. – 2018. – V. 44, №. 8. – P. 869-874.
6. Танащян, М. М. Каротидная реваскуляризация у больных сахарным диабетом 2 типа. Значение хронической гипергликемии / М. М. Танащян, С. И. Скрылев, К. В. Антонова, Р. Б. Медведев // **Ангиология и сосудистая хирургия**. – 2017. – Т. 23, № 4. – С. 99-106.

7. Танащян, М. М. Изменение показателей гемостаза при ишемическом инсульте: роль хронической гипергликемии / М. М. Танащян, А. А. Шабалина, К. В. Антонова, М. Ю. Максимова, М. В. Костырева, А. А. Никонов, Т. И. Романцова // **Тромбоз, гемостаз и реология.** — 2017. — № 1 (69) — С. 21-26.
8. Танащян, М. М. Состояние гемостаза и углеводного обмена у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа и цереброваскулярными заболеваниями / М. М. Танащян, К. В. Антонова, А. А. Шабалина, О. В. Лагода, Т. И. Романцова // **Тромбоз, гемостаз и реология.** — 2018. — № 4 (76). — С. 16-23.
9. Танащян, М. М. Симптомная и асимптомная ишемия головного мозга (по данным МРТ) у больных сахарным диабетом 2 типа после каротидной реваскуляризации / М. М. Танащян, К. В. Антонова, Р. Б. Медведев, С. И. Скрылёв, М. В. Кротенкова, Т. И. Романцова // **Сахарный диабет.** — 2019. — Т. 22, № 1. — С. 14-24.
10. Танащян, М. М. Восстановление после ишемического инсульта пациентов с сахарным диабетом 2 типа / М. М. Танащян, М. Ю. Максимова, К. В. Антонова, А. А. Раскуражев, Н. В. Шахпаронова, Т. И. Романцова // **Фарматека.** — 2019. — Т. 26, № 3. — С. 65–70.
11. Антонова, К. В. Состояние углеводного обмена и развитие цереброваскулярной патологии у больных сахарным диабетом 2 типа / К. В. Антонова, М. М. Танащян, М. Ю. Максимова, Н. В. Шахпаронова, Т. И. Романцова // **Фарматека.** — 2019. — № 4. — С. 61–67.
12. Танащян, М. М. Цереброваскулярные заболевания и глюколипотоксичность / М. М. Танащян, К. В. Антонова, А. А. Раскуражев, О. В. Лагода, А. А. Шабалина, Т. И. Романцова // **Анналы клинической и экспериментальной неврологии.** — 2020. — Т14, №1. — С. 17–24.
13. Антонова, К. В. Гемостаз у лиц с сахарным диабетом 2-го типа и ожирением при острой и хронической цереброваскулярной патологии / К. В. Антонова, М. М. Танащян, А. А. Шабалина, М. Ю. Максимова, О. В. Лагода, Н. В. Шахпаронова, Е. В. Ройтман, В. А. Аннушкин // **Тромбоз, гемостаз и реология.**— 2020. — № 2 (82). — С. 60-67.
14. Пат. Российская Федерация. Способ прогнозирования асимптомного повреждения вещества головного мозга при ангиореконструктивных операциях на сонных артериях / Танащян М.М., Антонова К.В., Медведев Р.Б., Скрылев С.И., Кротенкова М.В., Романцова Т. И. Заявитель и патентообладатель Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научный центр неврологии». — № RU 2711414 С1 от 17.01.2020.
15. Танащян, М. М. Сосудистые заболевания головного мозга и метаболический синдром / М. М. Танащян, К. В. Антонова, М. А. Домашенко, Р. Н. Коновалов, О. В. Лагода, А. А. Раскуражев. — М: "АСТ 345", 2017. — 334 с.
16. Танащян, М. М. Цереброваскулярная патология и метаболический синдром: монография / М. М. Танащян, О. В. Лагода, К. В. Антонова // М: "АСТ 345", 2019. — 376 с.
17. Пирадов, М. А. Цереброваскулярная патология: профилактика, терапия, нейропротекция: учебно-методическое пособие Школы Научного центра неврологии (ФГБНУ НЦН) по сосудистым заболеваниям мозга; альманах № 4 / М. А. Пирадов, М. М. Танащян, М. Ю. Максимова, М. А. Домашенко, О. В. Лагода, К. В. Антонова, А. А. Раскуражев; под ред. М. А. Пирадова. — М.: Медиа Менте, 2017. — 178 с.
18. Антонова, К. В. Гликемический контроль у больных с цереброваскулярными заболеваниями и сахарным диабетом 2 типа / К. В. Антонова, М. М. Танащян, М. Ю. Максимова, А. А. Шабалина, Т. И. Романцова // Клиническая фармакология и терапия. — 2016. — Т. 25, № 5. — С. 40-44.

19. Танащян, М. М. Когнитивная дисфункция у пациентов с цереброваскулярными заболеваниями и нарушениями углеводного обмена / М. М. Танащян, О. В. Лагода, К. В. Антонова, А. А. Раскуражев, А. В. Чацкая // Клиническая фармакология и терапия. — 2017. — Т. 26, № 5. — С. 25–30.
20. Танащян, М. М. Цереброваскулярная патология, метаболический синдром и сахарный диабет: тактика ведения пациентов: методические рекомендации / М. М. Танащян, О. В. Лагода, К. В. Антонова – М.: Медиа Сфера, 2014. – 32 с.
21. Танащян, М. М. Сосудистые заболевания головного мозга и метаболический синдром: методические рекомендации / М. М. Танащян, О. В. Лагода, К. В. Антонова – М.: Научный центр неврологии РАМН, 2011. — 24 с.
22. Антонова, К. В. Ведение пациентов с острыми нарушениями мозгового кровообращения и гипергликемией: диагностика, мониторинг, цели и методы коррекции / К. В. Антонова, М. М. Танащян, М. Ю. Максимова, О. В. Лагода, А. А. Шабалина – М.: ФГБНУ НЦН, 2017. – 37 с.
23. Антонова, К. В. Основные принципы выявления и коррекции нарушений углеводного обмена при ОНМК / К. В. Антонова, Т. И. Романцова, О. В. Лагода и соавт. // Медицина. – 2016. – № 1. – С. 52–57.
24. Танащян, М. М. Гемовазальные взаимодействия у больных с метаболическим синдромом / М. М. Танащян, Н. Г. Омельченко, С. В. Орлов, О. В. Лагода, К. В. Антонова, А. В. Кудухова // В сб.: X Всероссийский съезд неврологов в Нижнем Новгороде – Нижний Новгород, 2012 – С. 163-163.
25. Tanashyan, M. Progression of cerebral atherosclerosis in patients with ischemic cerebrovascular disease, metabolic syndrome and diabetes mellitus type 2 / M. Tanashyan, R. Medvedev, K. Antonova, A. Shabalina, O. Lagoda, T. Romantsova // Cerebrovasc Dis. — 2017. — Vol. 43, S1. — P. 100–100.
26. Antonova, K. Chronic hyperglycemia and changes of hemostasis in patients with ischemic stroke and diabetes mellitus type 2 / K. Antonova, M. Tanashyan, R. Medvedev, M. Maksimova, A. Shabalina, A. Nikonov, T. Romantsova, M. Kostyreva. // Cerebrovasc Dis. – 2017. – Vol. 43, S1 /17. – P. 46–46.
27. Танащян, М. М. Течение острых нарушений мозгового кровообращения у больных сахарным диабетом 2 типа / М. М. Танащян, К. В. Антонова, М. Ю. Максимова, А. А. Никонов, Т. И. Романцова. // Сборник тезисов III Национального конгресса «Неотложные состояния в неврологии». — М., 2015. — С. 66.
28. Танащян, М. М. Состояние углеводного обмена у больных с острыми нарушениями мозгового кровообращения и сахарным диабетом 2 типа. Материалы III Национального конгресса Неотложные состояния в неврологии. Москва / М. М. Танащян, К. В. Антонова, М. Ю. Максимова, А. А. Никонов, Т. И. Романцова // Сборник тезисов III Национального конгресса «Неотложные состояния в неврологии». – М., 2015. – С. 62-61
29. Танащян, М. М. Когнитивные нарушения у больных с хронической цереброваскулярной патологией на фоне метаболического синдрома / А. В. Чацкая, О. С. Корепина, В. В. Гнездицкий, М. М. Танащян, К. В. Антонова, А. А. Шабалина, Р. Н. Коновалов // Материалы Всероссийской научно-практической конференции, посвященной 155-летию кафедры нервных и душевных болезней Военной медицинской академии им С. М. Кирова Актуальные проблемы современной неврологии и психиатрии (20-21 ноября 2015 г.). – Санкт-Петербург, 2015. - С. 191–192.
30. Antonova, K. Glycated haemoglobin level as a predictor of acute stroke outcome cerebrovascular disease / K. Antonova, M. Tanashyan, T. Romantsova, M. Maksimova, A.

- Nikonov, R. Medvedev // Cerebrovascular Disease. European Stroke Conference 25th Conference, Venice, April 2016: Abstract e-Book. — V.41. — 2016. — P. 296–296.
31. Танащян, М. М. Хроническая гипергликемия и изменения гемостаза при ишемическом инсульте у больных сахарным диабетом 2 типа / М. М. Танащян, К. В. Антонова, Т. И. Романцова, М. Ю. Максимова, А. А. Шабалина, А. А. Никонов // III Всероссийский эндокринологический конгресс с международным участием "Инновационные технологии в эндокринологии". — М., 2017. — С. 177–178.
  32. Антонова, К. В. Атеросклеротическое поражение магистральных артерий головы у больных с ишемическими цереброваскулярными заболеваниями на фоне сахарного диабета 2 типа и ожирения / К. В. Антонова, М. М. Танащян, Т. И. Романцова, Р. Б. Медведев, А. А. Шабалина, О. В. Лагода. // III Всероссийский эндокринологический конгресс с международным участием "Инновационные технологии в эндокринологии". — М., 2017. — С. 162–163.
  33. Лагода, О. В. Состояние сердечно-сосудистой системы и вещества мозга у больных с цереброваскулярной патологией и метаболическим синдромом / О. В. Лагода, К. В. Антонова, А. В. Наминов, О. Г. Червякова, М. М. Танащян. // Материалы III Национального конгресса Кардионеврология. — Т. 1— М., 2018. — С. 100–100.
  34. Tanashyan, M. Hemostasis in patients with cerebrovascular diseases and type 2 diabetes mellitus/ М. Tanashyan, К. Antonova, A. Shabalina, O. Lagoda, T. Romantsova// The Book Of Abstracts The Congress on Open Issues in Thrombosis and Hemostasis 2018 jointly with 9 Russian Conference on Clinical Hemostasiology and Hemorheology - 2018.- P. 275-276.
  35. Medvedev, R. Brain substance after angiurgical operations on carotid arteries in patients with type 2 diabetes / R. Medvedev, S. Skrylev, К. Antonova, M. Tanashyan // Cerebrovascular Diseases. — V. 45, S1. — Switzerland, 2018. — P. 156–156.
  36. Танащян, М. М. Цереброваскулярная патология на фоне метаболического синдрома: клинические наблюдения / М. М. Танащян, А. А. Раскуражев, О. В. Лагода, А. А. Шабалина, К. В. Антонова // Нервные болезни. — 2013. — № 4. — С. 56–60.
  37. Антонова К. В. Психические расстройства в клинике эндокринных заболеваний / К. В. Антонова // Рус. мед. журн. — 2006. — Т.14, №26. — С. 1889-1894.
  38. Танащян, М. М. Основные патогенетические механизмы развития сосудистой патологии мозга при атеросклерозе и метаболическом синдроме: поиск путей коррекции / М. М. Танащян, О. В. Лагода, К. В. Антонова, А. А. Раскуражев // Анналы клинической и экспериментальной неврологии. — 2016. — Т. 10, № 2.— С. 5-10.
  39. Танащян, М. М. Хронические цереброваскулярные заболевания и метаболический синдром: подходы к патогенетической терапии когнитивных нарушений / М. М. Танащян, О. В. Лагода, К. В. Антонова, Р. Н. Коновалов // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. — 2016. — Т. 116, № 9. — С. 106–110.
  40. Домашенко, М. А. Персонализация подходов к реперфузионной терапии ишемического инсульта / М. А. Домашенко, М. Ю. Максимова, М. Э. Гафарова, М. М. Танащян, К. В. Антонова, М. А. Пирадов // Анналы клинической и экспериментальной неврологии. — 2017. — Т. 11, № 1. — С. 7-13.
  41. Tanashyan, M. M. Chronic cerebrovascular diseases on the background of metabolic syndrome: New approaches to treatment / М. М. Tanashyan, О. V. Lagoda, К. V. Antonova // Neuroscience and Behavioral Physiology. — 2014. — Vol. 44, №. 2. — P. 163–168.

**СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ**

АГ	– артериальная гипертензия
аГПП-1	– агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1
АД	– артериальное давление
Адр-АТ	– адреналин-индуцированная агрегация тромбоцитов
АДФ-АТ	– АДФ индуцированная агрегация тромбоцитов
АСБ	– атеросклеротическая бляшка
АЧТВ	– активированное частичное тромбопластиновое время
БЦА	– брахиоцефальные артерии
ВСА	– внутренняя сонная артерия
ДВ- МРТ	– диффузионно-взвешенная магнитно-резонансная томография
ИБС	– ишемическая болезнь сердца
иДПП-4	– ингибиторы дипептидилпептидазы 4 типа
ИИ	– ишемический инсульт
ИМТ	– индекс массы тела
иНГЛТ-2	– ингибитор натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа
ИТГ	– индекс триглицериды–глюкоза
ИФ	– индекс фибринолиза
КАС	– каротидная ангиопластика со стентированием
КИМ	– комплекс «интима -медиа»
КПГ	– конечные продукты гликирования
КЭАЭ	– каротидная эндартерэктомия
ЛПВП	– липопротеины высокой плотности
ЛПНП	– липопротеины низкой плотности
МРТ	– магнитно -резонансная томография
ОНМК	– острое нарушение мозгового кровообращения
ООИ	– острые очаги ишемии
ОХС	– общий холестерин
ОШ	– отношение шансов
СД/СД2	– сахарный диабет /сахарный диабет 2 типа
СКФ	– скорость клубочковой фильтрации
СМ	– сульфонилмочевина
СРБ	– С- реактивный белок
ССЗ	– сердечно–сосудистые заболевания
ТГ	– триглицериды
ТЛТ	– тромболитическая терапия
ФА	– фибринолитическая активность
ФП	– фибрилляция предсердий
ХСН	– хроническая сердечная недостаточность
ЦВЗ	– цереброваскулярные заболевания
HbA <sub>1c</sub>	– гликированный гемоглобин
НОМА	– Homeostasis Model Assessment, модель оценки гомеостаза.
МоСА	– Монреальская шкала оценки когнитивных функций
mRS	– Modified Renkin Scale, модифицированная шкала Рэнкина
NIHSS	– National Institutes of Health Stroke Scale, шкала инсульта Национальных институтов здоровья
t-PA	– tissue plasminogen activator, тканевой активатор плазминогена