

ЦЕРЕБРОВАСКУЛЯРНАЯ ПАТОЛОГИЯ У БОЛЬНЫХ РЕЗИСТЕНТНОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ В СОЧЕТАНИИ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА



© А.Ю. Фальковская*, В.Ф. Мордовин, А.Е. Сухарева, И.В. Зюбанова, М.А. Манукян, В.А. Личикаки, Е.И. Цой, А.М. Гусакова, Н.В. Дорожкина

Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, Томск

ОБОСНОВАНИЕ. Сахарный диабет (СД) и артериальная гипертензия (АГ) относятся к независимым детерминантам риска мозгового инсульта, а их сочетание многократно повышает частоту церебральных осложнений. Выявление факторов, связанных с развитием доклинических повреждений головного мозга, может изменить терапевтическую стратегию предупреждения развития мозговых катастроф. Тем не менее, данных по этому вопросу для больных СД в сочетании с резистентной АГ (РАГ) по-прежнему недостаточно.

ЦЕЛЬ. Изучить характер церебрососудистых изменений по данным магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга у больных СД 2 типа (СД2) в сочетании с РАГ и выявить факторы, вовлеченные в их развитие.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. В одноцентровое наблюдательное одномоментное одновыборочное неконтролируемое исследование включены 46 больных СД2 с РАГ. Анализировали данные МРТ головного мозга (1,5 Тесла) с измерениями индекса Эванса (ИЭ), общеклинические и лабораторные показатели (глюкоза, инсулин, С-пептид, лептин, резистин, альдостерон, высокочувствительный С-реактивный белок (вчСРБ), фактор некроза опухоли альфа (ФНО-альфа), инсулиноподобный фактор роста-1 (ИПФР-1)), офисное и среднесуточное артериальное давление (АД), периферическую и церебральную вазореактивность (тест с гипервентиляцией и задержкой дыхания).

РЕЗУЛЬТАТЫ. Наиболее частыми МРТ-изменениями были расширения желудочков (45%) и субарахноидальных пространств (65%), повреждения белого вещества (ПБВ) фокального характера (52%) и в перивентрикулярной области (ПВО) (89%). Выявлены множественные прямые корреляционные взаимосвязи показателей углеводного обмена (гликированный гемоглобин, глюкоза, инсулин, С-пептид) со степенью ПБВ в ПВО, плотностью МРТ-сигнала от базальных ядер и значениями ИЭ. Уровни адипокинов имели прямую связь с поперечным размером хиазмальной цистерны и значениями ИЭ (для резистина), а также с плотностью МРТ-сигнала от базальных ядер и с увеличением ИЭ (для лептина). Увеличение значений ИЭ было дополнительно взаимосвязано с возрастанием уровня ИПФР-1. Уровень альдостерона коррелировал с поперечным размером III желудочка. Повышение концентраций ФНО-α и вчСРБ сопровождалось увеличением плотности МРТ-сигнала в ПВО. Нарушение цереброваскулярной реактивности было связано с повышением плотности МРТ-сигнала в ПВО и выраженностью косвенных признаков атрофии головного мозга (увеличение ИЭ, расширение цистерн, боковых желудочков). Снижение периферической вазореактивности ассоциировалось с увеличением значений ИЭ и расширением III желудочка. Прямых корреляционных связей выраженности структурных изменений головного мозга с показателями АД не обнаружено.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Для сочетания СД2 с РАГ характерна высокая частота повреждения белого вещества и расширения ликворных пространств, выраженность которых коррелирует с тяжестью метаболических, нейрогормональных и гемодинамических расстройств в отсутствие прямой связи со степенью повышения АД.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: сахарный диабет; резистентная артериальная гипертензия; МРТ головного мозга; церебрососудистая патология, цитокины, адипокины, вазореактивность

CEREBROVASCULAR DISORDERS IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS AND RESISTANT HYPERTENSION

© Alla Yu. Falkovskaya*, Victor F. Mordovin, Anna E. Sukhareva, Irina V. Zyubanova, Musheg A. Manukyan, Valeriya A. Lichikaki, Ekaterina I. Tsoi, Anna M. Gusakova, Natalya V. Dorozhkina

Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia

BACKGROUND: Diabetes mellitus (DM) and hypertension are risk factors for cerebral stroke, which are exacerbated by the combination of these diseases. Identifying the factors involved in the development of subclinical brain damage could change the therapeutic strategy for protecting the brain.

AIM: to study severity of MRI- signs of brain damage and to identify factors associated with their development in patients with type 2 diabetes and RHTN.

MATERIALS AND METHODS: 46 patients with type 2 DM and RHTN were included in a single-center observational uncontrolled study. Patients underwent brain MRI (1.5 Tesla) with calculation of Evans's index (EI), clinical and lab examinations (HbA_{1c}, glucose, insulin, C-peptide, leptin, resistin, TNF- α , hsCRP, blood aldosterone, insulin-like growth factor-1 (IGF-1)), measurement of the office and ambulatory blood pressure (BP), assessment of peripheral and cerebral vasoreactivity (test with hyperventilation and breath holding).

RESULTS: The most frequent MR brain changes were white matter lesions (WML) in periventricular region (PVR) (89%), focal WML (52%) and expansion both of the ventricles (45%) and subarachnoid spaces (65%). Multiple direct correlations were revealed between parameters of carbohydrate metabolism with the degree of WML in PVR and the density of the MR-signal in the basal nucleus (BN), as well as with EI. Adipokines had a direct relationship with the size of the chiasmatic cistern and IE (for resistin), as well as with the density of the MR signal from the BN and IE (for leptin), that was also directly related to the IGF-1 level. The aldosterone level positively correlated with the size of III ventricle. An increase in TNF- α and hsCRP was accompanied by an increase in the density of the MR-signal in the PVR. Impairment of cerebrovascular reactivity is associated with an increase in the density of the MR-signal in PVR and with indirect signs of cerebral atrophy (increase in EI, the size of cisterns and lateral ventricles). Impairment of peripheral vasoreactivity had direct relationship with EI and the expansion of the III ventricle. There were no direct correlations between the severity of MR-sings of brain damage and BP levels.

CONCLUSION: The combination of type 2 DM with RHTN is characterized by a high frequency of WML and liquorodynamics disturbances, which related with metabolic, neurohormonal and hemodynamic factors in the absence of a direct relationship with the degree of BP increase.

KEYWORDS: *diabetes mellitus; resistant hypertension; brain MRI; cerebrovascular disease, cytokines, adipokines, vasoreactivity*

ОБОСНОВАНИЕ

Острые нарушения мозгового кровообращения занимают 2-е место среди всех причин смерти больных сахарным диабетом (СД) [1] и влекут за собой колоссальные экономические потери [2]. По данным метаанализа 102 проспективных исследований, включавшего 689 782 пациента, наличие СД 2 типа (СД2) ассоциировано с повышением риска ишемического инсульта в 2,27 раза, геморрагического — в 1,5 раза, неклассифицированного — в 1,84 раза [3]. До 80% больных СД страдают артериальной гипертензией (АГ) [4], что сопровождается двукратным возрастанием частоты мозговых катастроф [5].

Современные возможности магнитно-резонансной томографии (МРТ) позволили визуализировать ранние доклинические изменения органов-мишеней [6], включая церебрососудистые повреждения [7], которые предшествуют развитию мозговых инсультов и деменции и являются наиболее перспективными с точки зрения терапевтических вмешательств и влияния на прогноз. К таковым относятся повреждения белого вещества (ПБВ), немые ишемические очаги (лакунарные инфаркты и фокальные ПБВ), микрокровоизлияния и атрофия головного мозга [8].

Немаловажно, что для АГ и СД2 характерно развитие нарушений ликвородинамики в виде увеличения объемов желудочков мозга и субарахноидальных пространств. Подобные ликвородинамические расстройства могут вызывать компрессию тканей головного мозга избыточным количеством жидкости и его атрофию. С другой стороны, расширение ликворных пространств может носить заместительный характер вследствие первичной утраты вещества головного мозга, что позволяет считать их косвенным признаком церебральной атрофии [9].

У больных с сочетанием АГ и СД2 наиболее значимой причиной возникновения патологии головного мозга счи-

тается прогрессирующее ухудшение его кровоснабжения. Ограниченность анастомозов и коллатералей, питающих кортикальные и перивентрикулярные области (ПВО), обуславливает особую уязвимость этих регионов к снижению мозгового кровотока на фоне макро- и микроциркуляторных нарушений, а также к перепадам артериального давления (АД). Дополнительное значение в повышении риска церебральных осложнений у данной категории больных имеет развитие нейродегенерации, вызванной гипергликемией, гиперинсулинемией, а также ятрогенной гипогликемией и нарушением тканевой утилизации глюкозы [10].

Следует отметить, что накопленные к настоящему времени данные о ранних структурно-функциональных изменениях головного мозга относятся к общей группе больных с СД2 в сочетании с АГ, без учета тяжести последней. Тем не менее, данные о характере МРТ-признаков церебральных повреждений и факторах, связанных с их прогрессированием в селективной группе больных СД2 с резистентными формами АГ (РАГ), до сих пор отсутствуют. Вместе с тем, учитывая неуклонное увеличение распространенности СД2 и АГ [1, 11], выявление этих факторов представляется весьма актуальным, поскольку может стать основой таргетной терапии.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучить характер церебрососудистых изменений по данным МРТ головного мозга у больных СД2 в сочетании с РАГ и выявить факторы, вовлеченные в их развитие.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Место и время проведения исследования

Место проведения. Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, Томск, Россия.

Время исследования. Набор данных проводили в отделе артериальных гипертензий с марта 2010 г. по декабрь 2018 г.

Исследуемая популяция: больные СД2 в сочетании с РАГ. Критерии включения: 1) лица обоего пола от 18 до 80 лет; 2) РАГ; 3) СД2; 3) подписанное информированное согласие. Критерии исключения: 1) псевдорезистентность; 2) вторичная АГ; 3) СД 1 типа; 4) уровень гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) >10%; 5) расчетная скорость клубочковой фильтрации (рСКФ) <30 мл/мин/1,73 м²; 6) беременность; 7) перенесенные менее года назад острые сосудистые осложнения; 8) нестабильная стенокардия; 9) хроническая сердечная недостаточность выше II функционального класса по классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца (NYHA); 10) тяжелые сопутствующие заболевания; 11) прием препаратов, влияющих на уровень АД (нестероидных противовоспалительных средств, симпатомиметиков, пероральных контрацептивов и др.).

Дизайн исследования: одноцентровое наблюдательное одномоментное одновыборочное неконтролируемое исследование.

Методы

Диагноз РАГ подтверждали на основании сохранения АД более 140/90 мм рт. ст., несмотря на прием 3 и более антигипертензивных препаратов, включая диуретик, после исключения псевдорезистентности и вторичных форм АГ, кроме синдрома обструктивного апноэ сна. Для выявления вторичных форм АГ в соответствии со стандартами медицинской практики выполняли комплексное лабораторно-инструментальное обследование с оценкой нейроэндокринного профиля (альдостерон, ренин, кортизол плазмы, тиреоидная панель, метанефрины и норметанефрины суточной мочи) и данных визуализирующих методов исследования (МРТ, ультразвуковое сканирование) сосудов (аорта, почечные артерии), почек, надпочечников.

Всем пациентам проводили МРТ головного мозга (аппарат Titan Vantage, Toshiba Medical 1,5 Тесла), толщина срезов — 3–5 мм. Исследование выполняли в трех плоскостях: аксиальной, сагиттальной и фронтальной. Использовали T1- и T2-режимы с импульсной последовательностью Spin-Echo. Параметры T1-взвешенных изображений в аксиальной и сагиттальной плоскостях: TR=450 мс, TE=15 мс, угол $\alpha=70^\circ$. Параметры T2-изображений в аксиальной плоскости: TR=6000 мс, TE=117 мс. По данным МРТ выявляли признаки внутричерепной гипертензии, нарушения ликвородинамики и участки цереброваскулярной ишемии (фокальные повреждения белого вещества и лакунарные инфаркты). К признакам внутричерепной гипертензии относили ПБВ в ПВО и расширение борозд больших полушарий головного мозга. Состояние ликвородинамики оценивали на основании измерения поперечных размеров тел, передних и задних рогов боковых желудочков, тела третьего желудочка и субарахноидального пространства фронтальных, парietальных и окципитальных областей в аксиальной плоскости в T2-режиме. Нормальными считали ширину боковых желудочков не более 1,5 см, а поперечного размера субарахноидальных пространств — не более 0,25 см. Для оценки утраты вещества головного мозга

рассчитывали индекс Эванса (ИЭ) (отношение расстояния между самыми латеральными участками передних рогов к максимальному расстоянию между внутренними пластинками костей черепа) [9]. Критерием атрофии головного мозга считали увеличение ИЭ $\geq 0,30$ [9]. К фокальным ПБВ головного мозга относили очаги гиперинтенсивности в режиме T2 без снижения интенсивности МРТ-сигнала в T1-изображениях (по типу локального отека при увеличении проницаемости сосудистой стенки) размерами от 3 до 15 мм. К лакунарным инфарктам относили очаговые изменения вещества головного мозга с гиперинтенсивным МРТ-сигналом в T2-режиме и гипоинтенсивным в T1 — признаки кистозной трансформации мозгового вещества размерами от 5 до 15 мм. Для выявления распространенности очагов ПБВ исследовали следующие области мозга: I — субкортикальная область (мозжечок, подкорковое белое вещество, кора); II — область базальных ганглиев (базальные ганглии, внутренняя капсула, таламус); III — область ствола мозга (продолговатый мозг, мост, ножки мозга). Дополнительно измеряли плотность МРТ-сигнала в проекции базальных ядер (головка хвостатого ядра, таламус и скорлупа с двух сторон). В зону измерения не включали лакунарные инфаркты, если таковые имели место быть. Распространенность и выраженность ПБВ в ПВО оценивали согласно пятиступенчатой классификации перивентрикулярного гиперинтенсивного сигнала, предложенной Н. Fukuda и М. Kitani в 1995 г. Первую степень диагностировали при наличии «колпаков» только на передних рогах латеральных желудочков на уровне базальных ядер; 2-ю — при распространении «колпаков» на оба передних и задних рога боковых желудочков или нерегулярном перивентрикулярном гиперинтенсивном сигнале в пределах внутренней (медиальной) половины белого вещества на уровне тел боковых желудочков; 3-й степени соответствовало распространение сигнала на другую половину белого вещества в любом регионе; 4-й — распространение на всю область белого вещества.

Лабораторные тесты включали определение уровня гликированного гемоглобина (HbA_{1c} ; ионообменный способ, наборы BIOCON, Germany); базального и постпрандиального уровней глюкозы (глюкозооксидантный метод), инсулина и С-пептида в сыворотке крови («Монобайд Инк», США); лептина, резистина крови (наборы Mediagnost, Германия); высокочувствительного С-реактивного белка (вчСРБ; наборы Biomerica, Германия); инсулиноподобного фактора роста 1 (ИПФР-1; наборы IGF-1 ELISA Kit, Immunodiagnostic Systems Ltd (IDS Ltd), Германия); альдостерона крови (наборы DBC, Канада); фактора некроза опухоли альфа (ФНО- α ; специализированные тест-системы фирмы «Вектор-Бест», Новосибирск). Количественное определение биохимических показателей осуществлялось методом иммуноферментного анализа согласно инструкциям производителей.

Офисное АД измеряли аускультативно-осциллометрическим методом по стандартной методике Н.С. Короткова; для суточного мониторинга АД использовали систему автоматического измерения АВРМ-04 (Meditech, Венгрия).

Оценку церебрального кровотока проводили по данным транскраниальной доплерографии средних мозговых артерий (СМА) по стандартной методике в режиме

транскраниального сканирования через темпоральный доступ (ультразвуковая диагностическая система экспертного класса, темпоральный датчик 2,5–4 мГц). Для определения вазореактивности СМА использовали пробу с задержкой дыхания и гипервентиляцией (30 с) Во время гиперкапнической пробы пациентов просили задерживать дыхание в течение 30 с или максимально долго при неспособности выдержать 30 с полностью (минимум 20 с). Скорости кровотока регистрировали сразу после окончания теста. Индекс гиперкапнии, или коэффициент реактивности на гиперкапническую нагрузку (К(+)), отражающий резерв вазодилатации, рассчитывали как отношение изменения пиковой скорости кровотока в ответ на задержку дыхания к исходному значению, выраженное в процентах. Коэффициент реактивности на гипоканию (К(-)), характеризующий резерв вазоконстрикции, вычисляли как отношение изменения пиковой скорости кровотока в ответ на гипервентиляцию к исходному значению, выраженному в процентах. Вазореактивность плечевой артерии (эндотелий-зависимую вазодилатацию) определяли по данным пробы с реактивной гиперемией, предложенной D. Celermajer и соавт. в 1992 г. Приверженность к лечению оценивали со слов пациента.

Статистический анализ

Статистический анализ полученных данных проводили с использованием пакета программ Statistica 10.0 for

Windows. Согласие с нормальным законом распределения признаков проверяли с помощью критерия Шапиро–Уилка. Непрерывные переменные при нормальном распределении представлены в виде средней величины и стандартного отклонения ($M \pm SD$) при отсутствии нормального распределения — в виде медианы (Me) и интерквартильного размаха (Q25; Q75 — 25-й и 75-й процентиля). Категориальные переменные отражены количественно и в процентном отношении. Применяли коэффициент парных корреляций Пирсона. Критическим уровнем значимости p считали 0,05.

Этическая экспертиза

Исследование было одобрено комитетом по биоэтической этике НИИ кардиологии Томского НИМЦ (выписка из протокола № 139 от 18.11.2015).

РЕЗУЛЬТАТЫ

В исследование были включены 46 больных СД2 в сочетании с РАГ, клиническая характеристика которых представлена в табл. 1. Следует отметить, что окклюзирующее поражение сонных артерий в данной группе отсутствовало, частота фибрилляции предсердий как возможной причины тромбоэмболических осложнений была невысока (16%), и все эти пациенты принимали оральные антикоагулянты.

Таблица 1. Клиническая характеристика пациентов ($M \pm SD$, Me (Q25; Q75), n (%))

Показатели	n=46
Возраст, годы	60,3±7,9
Пол (ж)	27 (59)
Известная продолжительность АГ, годы	22 (15; 33)
Известная продолжительность СД, годы	10 (5; 14)
Индекс массы тела, кг/м ²	34,9±6,1
Ишемическая болезнь сердца	28 (62)
Мозговой инсульт в анамнезе	7 (15)
Гипертрофия левого желудочка	43 (95)
Фибрилляция предсердий	5 (16)
Абдоминальное ожирение	38 (82)
Атеросклероз каротидных артерий	35 (78)
Средняя степень стеноза сонных артерий, %	20 (15; 30)
Офисное АД (систолическое/диастолическое), мм рт.ст.	169,0±16,4/89,0±14,7
Гликемия натощак, ммоль/л	8,9±2,7
HbA _{1c} , %	7,4±1,3
рСКФ (формула СКD-EPI), мл/мин/1,73 м ²	72,2±21,8
Частота приема статинов, %	100
Количество антигипертензивных препаратов, n	4,4±1
Бета-блокаторы	78
Ингибиторы АПФ/сартаны	98
Диуретики	95
Антагонисты кальция	63

Примечание. АГ — артериальная гипертензия; HbA_{1c} — гликированный гемоглобин; АД — артериальное давление; СКФ — скорость клубочковой фильтрации; АПФ — ангиотензинпревращающий фермент.

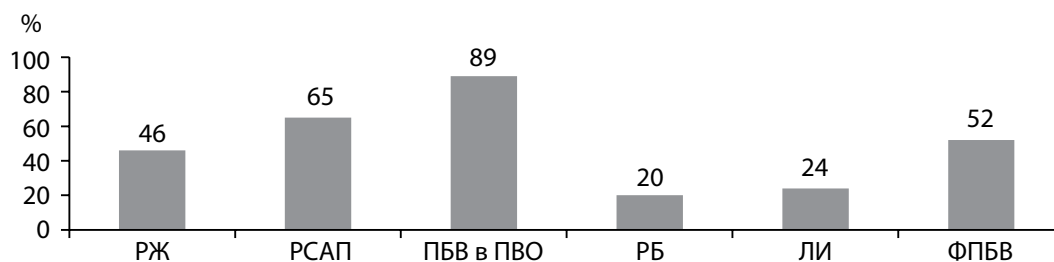


Рисунок 1. Частота встречаемости МРТ-признаков цереброваскулярных изменений у больных резистентной артериальной гипертензией в сочетании с сахарным диабетом 2 типа.

Примечание. РЖ — расширение желудочков; РСАП — расширение субарахноидальных пространств; ПБВ в ПВО — повреждение белого вещества в перивентрикулярной области; РБ — расширение борозд; ЛИ — лакунарные инфаркты; ФПБВ — фокальные повреждения белого вещества.

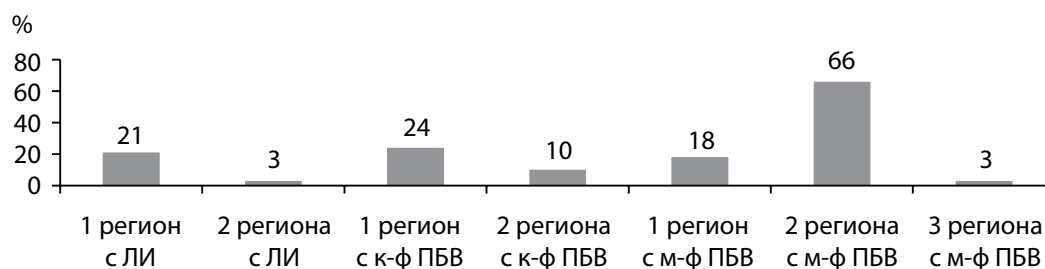


Рисунок 2. Частота лакун и фокальных повреждений белого вещества головного мозга в зависимости от количества занимаемых ими регионов.

Примечание. ЛИ — лакунарные инфаркты; ПБВ — повреждения белого вещества; к-ф — крупнофокальные; м-ф — мелкофокальные.

Сахароснижающая терапия у 70% пациентов включала метформин, его комбинацию с инсулином использовали 16% больных, частота приема препаратов сульфонилмочевины, так же как и диетотерапии, составила 7%. Статины принимали все обследованные пациенты.

Частота церебральных повреждений по данным МРТ отражена на рис. 1, согласно которому преобладающими изменениями были ПБВ в перивентрикулярной зоне. У более половины больных было документировано наличие фокальных ПБВ и расширение субарахноидальных пространств.

Лакунарные инфаркты и крупнофокальные ПБВ занимали, как правило, 1 регион, тогда как мелкофокальные повреждения носили более распространенный характер и в большинстве случаев выявлялись одновременно в двух регионах (рис. 2).

Частота увеличения ИЭ, являющегося признаком церебральной атрофии, составила 36,4%.

Для оценки связи МРТ-признаков церебральных повреждений с клиническими и лабораторно-инструментальными данными был проведен корреляционный анализ. Установлено, что повышение плотности МРТ-сигнала от базальных ядер было взаимосвязано с метаболическими нарушениями — увеличением кон-

центрации в крови лептина, постпрандиальных уровней глюкозы, инсулина и С-пептида, базальной инсулинемией (табл. 2).

Увеличение средней плотности МРТ-сигнала в ПВО ассоциировалось с ростом концентрации ФНО- α ($r=0,55$; $p=0,011$) и недостаточным ответом кровотока в СМА на гиперкапнию ($r=-0,66$; $p=0,021$), а повышение максимальной его плотности коррелировало с увеличением уровня вЧСРБ ($r=0,64$; $p=0,045$). Степень выраженности ПБВ в ПВО напрямую зависела от уровней базальной гликемии ($r=0,35$; $p=0,020$) и HbA_{1c} ($r=0,37$; $p=0,041$).

Для МРТ-признаков нарушения ликвородинамики также были характерны связи с уровнями биохимических маркеров и со снижением вазореактивности. Так, поперечный размер хиазмальной цистерны имел прямую связь с концентрацией резистина крови ($r=0,43$; $p=0,030$), а поперечный размер III желудочка — со значениями альдостерона ($r=0,51$; $p=0,013$). Увеличение поперечного размера III желудочка, кроме того, было взаимосвязано с нарушением периферической вазореактивности ($r=-0,60$; $p=0,014$). Расширение хиазмальной цистерны ассоциировалось с недостаточной реакцией кровотока СМА на гиперкапнию ($r=-0,66$; $p=0,026$) и с избыточным ответом на гипервентиляцию ($r=0,67$; $p=0,042$).

Таблица 2. Корреляционные взаимосвязи плотности МРТ-сигнала в области базальных ядер с лабораторными показателями

Лабораторные показатели	Головка хвостатого ядра	Скорлупа	Таламус
Постпрандиальная гликемия	$r=0,48$; $p=0,030$	$r=0,48$; $p=0,025$	$r=0,46$; $p=0,040$
Базальный инсулин	$r=0,52$; $p=0,007$	$r=0,52$; $p=0,007$	$r=0,48$; $p=0,012$
Постпрандиальный инсулин	$r=0,53$; $p=0,014$	$r=0,54$; $p=0,011$	$r=0,52$; $p=0,017$
Постпрандиальный С-пептид	$r=0,47$; $p=0,031$	$r=0,49$; $p=0,023$	$r=0,46$; $p=0,037$
Лептин	$r=0,41$; $p=0,020$	$r=0,40$; $p=0,027$	$r=0,36$; $p=0,048$

Таблица 3. Значимые корреляционные взаимосвязи индекса Эванса с клинико-инструментальными и лабораторными показателями

Показатели	ИЭ
HbA _{1c}	r=0,58; p=0,030
ИПФР-1	r=0,89; p=0,015
Резистин	r=0,58; p=0,030
Коэффициент гиперкапнии СМА	r=-0,65; p=0,030
Эндотелий-зависимая вазодилатация плечевой артерии	r=-0,77; p=0,002
Пиковая линейная скорость кровотока СМА	r=0,83; p=0,010
Средняя линейная скорость кровотока СМА	r=0,84; p=0,001

Увеличение линейных размеров тела и рогов боковых желудочков (БЖ), а также длины квадригеминальной цистерны мозга (КЦ) коррелировало с недостаточной реакцией СМА на гиперкапнию ($r=-0,64$; $p=0,025$ для тела БЖ; $r=-0,60$; $p=0,039$ для рогов БЖ; $r=-0,61$; $p=0,045$ для КЦ).

Значения ИЭ напрямую коррелировали с комплексом метаболических маркеров, снижением периферической и церебральной вазореактивности (в тесте с гиперкапнией), а также с увеличением исходной скорости кровотока по СМА (табл. 3).

Корреляционных взаимосвязей выраженности структурных изменений головного мозга с показателями АД, клинико-демографическими данными выявлено не было.

ОБСУЖДЕНИЕ

Клиническая характеристика обследованных нами больных отражает типичный фенотип пациента с СД2 в сочетании с РАГ, для которого характерны средний возраст более 60 лет, длительное течение АГ, высокая частота ожирения и периферического атеросклероза [12], что в определенной степени позволяет экстраполировать полученные нами результаты на целевую популяцию.

Наше исследование стало одним из первых, оценивших характер церебрососудистой патологии у селективной группы больных СД2 в сочетании с тяжелыми формами АГ. Согласно полученным результатам, частота МРТ-признаков церебральных повреждений у данной категории пациентов оказалась достаточно высокой. В большей степени это касается ПБВ в ПВО, которые, согласно накопленным данным, тесно связаны с риском мозгового инсульта и когнитивными нарушениями [8]. Расширения ликворных пространств определялись более чем у половины обследованных пациентов. Обращало на себя внимание и то, что почти у трети больных, согласно значениям ИЭ, имели место косвенные признаки атрофии головного мозга.

Нами впервые были изучены связи МРТ-признаков повреждений головного мозга с лабораторно-инструментальными показателями у больных СД2 в сочетании с РАГ. О сложном и комплексном механизме формирования структурных церебральных изменений свидетельствует отсутствие прямой связи повреждений мозговой ткани с уровнем АД, продолжительностью СД и АГ, а также иными клинико-демографическими данными. Вместе с тем выраженность ПБВ и значений ИЭ напрямую зависела от состояния углеводного обмена. Ранее A. Schneider и соавт. также документировали ассоциацию ПБВ с уровнем HbA_{1c} [13]. В работе N. Ogata и соавт.

была описана корреляция глобальной мозговой атрофии и ПБВ с уровнем постпрандиальной гликемии [14]. Негативное влияние гипергликемии на мозговую ткань связывают с образованием супероксидных анионов и свободных радикалов, а также накоплением конечных продуктов гликирования [10].

Рост постпрандиальных уровней глюкозы, инсулина и С-пептида, а также базальной инсулинемии в нашем исследовании был взаимосвязан с повышением плотности МРТ-сигнала от базальных ядер, отвечающих за планирование и осуществление сложных двигательных программ, когнитивные функции и формирование эмоций.

Установленная нами связь расширения III желудочка мозга с уровнем альдостерона может быть следствием участия последнего в оксидативном стрессе и ускоренном сосудистом старении [15], которые сопровождаются атрофией мозговой ткани. Кроме того, по сообщениям R. Clime и соавт. [16], одним из факторов развития церебральной атрофии у больных СД2 является абдоминальное ожирение, что может быть обусловлено адипокиновым дисбалансом и стимуляцией лептином альдостероновых рецепторов [17], большей степенью инсулинорезистентности, а также повышенным образованием конечных продуктов гликирования. Эту гипотезу подтверждают выявленные нами взаимосвязи интенсивности МРТ-сигнала в области базальных ядер с уровнем лептина, а также корреляция ИЭ с плазменной концентрацией резистина.

Микрососудистая патология и эндотелиальная дисфункция являются одними из ведущих звеньев патогенеза цереброваскулярных осложнений [10, 18] вследствие развития атеросклероза и его атеротромботических осложнений. Дополнительное значение имеют повышение проницаемости гематоэнцефалического барьера с утратой иммунологической толерантности к тканям мозга и проникновение в них цитотоксических субстанций, вызывающих нейрональное повреждение и нейродегенерацию [18]. По данным нашей работы, нарушение периферической и церебральной вазореактивности ассоциировалось с косвенными признаками утраты вещества головного мозга в виде увеличения ИЭ, расширения III желудочка и повышения интенсивности МРТ-сигнала в ПВО.

В настоящее время особо значимую роль в церебральном повреждении придают хроническому низкоинтенсивному воспалению [17]. Согласно нашим результатам, повышение уровней ФНО- α и vсРБ сопровождалось возрастанием интенсивности МРТ-сигнала в ПВО. Негативное влияние ФНО- α на ткани головного мозга связывают с его способностью вызывать вазоконстрикцию

и редуцию мозгового кровотока, а также нарушать тканевой гомеостаз и целостность гематоэнцефалического барьера [19].

Что касается выявленной нами связи увеличения ИЭ с ускорением мозгового кровотока, можно предположить, что эти гемодинамические изменения служат отражением механизма отрицательной обратной связи и направлены на улучшение мозговой перфузии.

Отсутствие прямой связи церебральных повреждений с уровнем АД у больных РАГ в сочетании с СД2 может быть обусловлено прежде всего тем, что метаболические нарушения при СД2 существенно изменяют патофизиологию церебральных осложнений [10]. Вполне вероятно, что при длительном течении АГ выраженность повреждения головного мозга определяется уже не столько уровнем АД, сколько теми изменениями гемодинамики, которые сопутствуют АГ и усугубляются наличием СД2. Так, негативное влияние повышенной гемодинамической нагрузки на стенку питающих мозг артерий в отношении тканей головного мозга может реализоваться через эндотелиальную дисфункцию и ее тромботические осложнения, разрежение сосудистого русла, развитие атеросклероза, а также повышение сосудистой жесткости, усиливающей гидродинамическое воздействие пульсирующего кровотока на микрососудистое русло церебральных артерий [15].

Клиническая значимость результатов

Наши данные позволили выявить факторы, связанные с выраженностью МРТ-признаков церебрального повреждения, которые могут в перспективе стать основой таргетной терапии.

Ограничения исследования: небольшой размер выборки, оценка приверженности к лечению по данным опроса.

Направления дальнейших исследований

В дальнейшем изучении нуждается возможность замедления прогрессирования церебральных осложнений или их обратного развития под воздействием противовоспалительной и метаболической терапии. Перспективным лечебным направлением для больных резистентной

АГ может стать использование инвазивных вмешательств. Это в большей степени касается ренальной денервации, для которой доказано наличие противовоспалительных и нейромодулирующих эффектов [20].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, для сочетания СД2 с РАГ характерна высокая частота ПБВ и расширения ликворных пространств, выраженность которых коррелирует с тяжестью метаболических, нейрогормональных и гемодинамических расстройств в отсутствие прямой связи со степенью повышения АД.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источник финансирования. Исследование выполнено за счет средств Гос. задания НИИК Томского НИМЦ, гос. регистрация: АААА-А15-115123110026-3 от 31.12.2015.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с содержанием настоящей статьи.

Участие авторов. Фальковская А.Ю. — концепция и дизайн исследования; сбор и обработка материалов; анализ полученных данных, написание текста; Мордовин В.Ф. — концепция и дизайн исследования, консультативная помощь, проверка критически важного интеллектуального содержания; Сухарева А.Е. — сбор и обработка материалов МРТ головного мозга, проверка критически важного интеллектуального содержания; Зюбанова И.В. — сбор и обработка материалов, проверка критически важного интеллектуального содержания; Манукян М.А. — сбор и обработка материалов, проверка критически важного интеллектуального содержания; Гусакова А.М. — сбор и обработка материалов лабораторных тестов, проверка критически важного интеллектуального содержания; Цой Е.И. — обработка материалов, проверка критически важного интеллектуального содержания; Дорожкина Н.В. — сбор и обработка материалов лабораторных тестов, проверка критически важного интеллектуального содержания. Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К., и др. Атлас регистра сахарного диабета Российской Федерации. Статус 2018 г. // *Сахарный диабет*. — 2019. — Т. 22. — №25. — С. 4-61. [Dedov II, Shestakova MV, Vikulova OK, et al. Atlas of Diabetes Register in Russian Federation, status 2018. *Diabetes mellitus*. 2019;22(25):4-61. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/DM12208>
2. Дедов И.И., Калашникова М.Ф., Белоусов Д.Ю., и др. Анализ стоимости болезни сахарного диабета 2 типа в Российской Федерации: результаты Российского многоцентрового наблюдательного фармакоэпидемиологического исследования ФОРСАЙТ-СД2 // *Сахарный диабет*. — 2017. — Т. 20. — №6. — С. 403-419. [Dedov II, Kalashnikova MF, Belousov DY, et al. Cost-of-Illness Analysis of Type 2 Diabetes Mellitus in the Russian Federation: Results from Russian multicenter observational pharmacoepidemiologic study of diabetes care for patients with type 2 diabetes mellitus (FORSAIT-T2DM). *Diabetes mellitus*. 2017;20(6):403-419. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/DM9278>
3. Emerging Risk Factors Collaboration, Sarwar N, Gao P, Seshasai SR, et al. Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. *Lancet*. 2010;375(9733):2215-2222. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)60484-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)60484-9)
4. Colosia AD, Palencia R, Khan S. Prevalence of hypertension and obesity in patients with type 2 diabetes mellitus in observational studies: a systematic literature review. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2013;6:327-338. doi: <https://doi.org/10.2147/DMSO.S51325>
5. Zhang Y, Jiang X, Bo J, et al. Risk of stroke and coronary heart disease among various levels of blood pressure in diabetic and nondiabetic Chinese patients. *Journal of Hypertension*. 2018;36(1):93-100. doi: <https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000001528>
6. Рюмшина Н.И., Баев А.Е., Фальковская А.Ю. и др. МРТ сосудистой стенки с парамагнитным контрастным усилением в оценке терапевтического воздействия радиочастотной абляции симпатических сплетений почечных артерий при лечении резистентной артериальной гипертензии // *Медицинская визуализация*. — 2019. — №1. — С. 56-64. [Ryumshina NI, Baev A, Falkovskaya AY, et al. MRI with paramagnetic contrast enhancement of the arterial vascular wall in follow-up control of therapeutic effect in resistant arterial hypertension treated with radiofrequency ablation of sympathetic plexus of the renal arteries. *Medical Visualization*. 2019;(1):56-64. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.24835/1607-0763-2019-1-56-64>

7. Усов В.Ю., Ярошевский С.П., Тюняева А.М., и др. Сочетанное применение количественной обработки Т2-взвешенных изображений и МРТ-кортикотометрии у пациентов с атеросклерозом сонных артерий для прогнозирования церебральных осложнений инвазивных и хирургических вмешательств // *Лучевая диагностика и терапия*. — 2018. — №4. — С. 48-56. [Usov WYu, Yaroshevsky SP, Tlyuniaeva AM, et al. Quantitative processing of T2-weighted cerebral MRI concomitant with thin-slice cortex measurements in patients with severe carotid atherosclerosis for prognosis of cerebral complications after invasive cardiovascular interventions. *Diagnostic radiology and radiotherapy*. 2018;4:48-56. (In Russ.)). doi: <https://doi.org/10.22328/2079-5343-2018-4-48-56>
8. Debette S, Schilling S, Duperron MG, et al. Clinical significance of magnetic resonance imaging markers of vascular brain injury: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Neurology*. 2019;76(1):81-94. doi: <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2018.3122>
9. Гребенников Д.А., Ситников Е.В., Ананьев В.К. Дифференциальная диагностика гидроцефалии и атрофии головного мозга // *Здравоохранение Дальнего Востока*. — 2017. — Т. 72. — №2. — С. 51-54. [Grebennikov DA, Sitnikov EV, Ananyev VK. Differential diagnosis of brain atrophy and hydrocephaly. *Public health of the Far East*. 2017;72(2):51-54. (In Russ.)].
10. Petrie JR, Guzik TJ, Touyz RM. Diabetes, hypertension, and cardiovascular disease: clinical insights and vascular mechanisms. *Canadian Journal of Cardiology*. 2018;34(5):575-584. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cjca.2017.12.005>
11. Zhou B, Carrillo-Larco RM, Danaei G, et al. Worldwide trends in hypertension prevalence and progress in treatment and control from 1990 to 2019: a pooled analysis of 1201 population-representative studies with 104 million participants. *The Lancet*. 2021;398(10304):957-980. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)01330-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)01330-1)
12. Mohammad A, Abujbara M, Alshraideh J, et al. The Prevalence of Resistant Hypertension Among Type 2 Diabetic Patients Attending the National Center for Diabetes, Endocrinology, and Genetics. *Journal of Endocrinology and Metabolism*. 2017;7(5):153-158. doi: <https://doi.org/10.14740/jem448e>
13. Schneider ALC, Selvin E, Sharrett AR, et al. Diabetes, prediabetes, and brain volumes and subclinical cerebrovascular disease on MRI: the atherosclerosis risk in communities neurocognitive study (ARIC-NCS). *Diabetes Care*. 2017;40:1514-1521. doi: <https://doi.org/10.2337/dc17-1185>
14. Ogama N, Sakurai T, Kawashima S, et al. Postprandial hyperglycemia is associated with white matter hyperintensity and brain atrophy in older patients with type 2 diabetes mellitus. *Front. Aging Neurosci*. 2018;10:273. doi: <https://doi.org/10.3389/fnagi.2018.00273>
15. Sun Z. Aging, arterial stiffness, and hypertension. *Hypertension*. 2015;(65):252-256. doi: <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.114.03617>
16. Climie RE, Moran C, Callisaya M, et al. Abdominal Obesity and Brain Atrophy in Type 2 Diabetes Mellitus. *PLoS One*. 2015;10(11):e0142589. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0142589>
17. Guzik TJ, Touyz RM. Oxidative stress, inflammation, and vascular aging in hypertension. *Hypertension*. 2017;70(4):660-667. doi: <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.117.07802>
18. Cuadrado-Godia E, Dwivedi P, Sharma S, et al. Cerebral small vessel disease: a review focusing on pathophysiology, biomarkers, and machine learning strategies. *Journal of Stroke*. 2018;20(3):302. doi: <https://doi.org/10.5853/jos.2017.02922>
19. Ni Y, Teng T, Li R, et al. TNF- α alters occludin and cerebral endothelial permeability: Role of p38MAPK. *PLoS One*. 2017;12(2):e0170346. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0170346>
20. Зюбанова И.В., Мордовин В.Ф., Пекарский С.Е., и др. Возможные механизмы отдаленных кардиальных эффектов ренальной денервации // *Артериальная гипертензия*. — 2019. — Т. 25. — №4. — С. 423-432. [Zyubanova IV, Mordovin VF, Pekarskiy SE, et al. Possible mechanisms of renal denervation long-term cardiac effects. *Arterial Hypertension*. 2019;25(4):423-432. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.18705/1607-419X-2019-25-4-423-432>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Фальковская Алла Юрьевна**, к.м.н. [Alla Yu. Falkovskaya, MD, PhD]; адрес: Россия, 634012, Томск, ул. Киевская, д. 111а [address: 111a, Kievskaya st., 634012 Tomsk, Russian Federation]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5638-3034>; eLibrary SPIN: 1418-2726; e-mail: alla@cardio-tomsk.ru

Мордовин Виктор Федорович, д.м.н., профессор [Victor F. Mordovin, MD, PhD, Professor];

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2238-4573>; eLibrary SPIN: 4948-0425, e-mail: mordovin@cardio-tomsk.ru

Сухарева Анна Евгеньевна, к.м.н. [Anna E. Sukhareva, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4807-3762>;

eLibrary SPIN: 7914-3111; e-mail: doctor-anyuta@mail.ru

Зюбанова Ирина Владимировна, к.м.н. [Irina V. Zyubanova, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6995-9875>;

eLibrary SPIN: 9032-8376; e-mail: ziv@cardio-tomsk.ru

Манукян Мушег Айкович, аспирант [Musheg A. Manukyan, MD, PhD student];

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3577-1895>; eLibrary SPIN: 3993-1733; e-mail: manukyan.musheg@yandex.ru

Личикаки Валерия Анатольевна, к.м.н. [Valerya A. Lichikaki, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4066-869X>;

eLibrary SPIN: 6551-7304; e-mail: manankovalera@mail.ru

Цой Екатерина Игоревна, к.м.н. [Ekaterina I. Tsoy, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9857-4368>;

eLibrary SPIN: 5739-0105; e-mail: tsoy@cardio-tomsk.ru

Гусакова Анна Михайловна, к.ф.н. [Anna M. Gusakova, PhD in Pharmacy];

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3147-3025>; eLibrary SPIN: 6513-2800; e-mail: anna@cardio-tomsk.ru

Дорожкина Наталья Викторовна [Natalya V. Dorozhkina, laboratory assistant]; e-mail: dorojkina.nataliya.ru

ЦИТИРОВАТЬ:

Фальковская А.Ю., Мордовин В.Ф., Сухарева А.Е., Зюбанова И.В., Манукян М.А., Личикаки В.А., Цой Е.И., Гусакова А.М., Дорожкина Н.В. Цереbrovasкулярная патология у больных резистентной артериальной гипертензией в сочетании с сахарным диабетом 2-го типа // *Сахарный диабет*. — 2022. — Т. 25. — №2. — С. 128-135. doi: <https://doi.org/10.14341/DM12779>

TO CITE THIS ARTICLE:

Falkovskaya AYU, Mordovin VF, Sukhareva AE, Zyubanova IV, Manukyan MA, Lichikaki VA, Tsoi EI, Gusakova AM, Dorozhkina NV. Cerebrovascular disorders in patients with type 2 diabetes mellitus and resistant hypertension. *Diabetes Mellitus*. 2022;25(2):128-135. doi: <https://doi.org/10.14341/DM12779>