

УДК 616.379-008.64:616.831-005

ТОВАЖНЯНСКАЯ Е.Л., ДУБИНСКАЯ О.И., БЕЗУГЛАЯ И.О., НАВРУЗОВ М.Б.  
Кафедра неврологии Харьковского национального медицинского университета  
Научно-практический медицинский центр ХНМУ

## НАРУШЕНИЕ АУТОРЕГУЛЯЦИИ МОЗГОВОГО КРОВотоКА КАК ФАКТОР РАЗВИТИЯ МОЗГОВЫХ ДИСЦИРКУЛЯЦИЙ ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ 2-го ТИПА

**Резюме.** При исследовании 67 больных сахарным диабетом 2-го типа было определено, что нарушение ауторегуляции мозгового кровотока при диабете играет важную патогенетическую роль в формировании мозговых дисциркуляций и развитии диабетической энцефалопатии.

**Ключові слова:** сахарный диабет 2-го типа, цереброваскулярный резерв, мозговые дисциркуляции, диабетическая энцефалопатия.

Сосудистые заболевания головного мозга остаются одной из острейших и глобальных медико-социальных проблем, наносящих огромный экономический ущерб обществу. В Украине львиная доля (95 %) цереброваскулярных заболеваний (ЦВЗ) принадлежит хроническим нарушениям мозгового кровообращения, рост частоты встречаемости которых в основном и предопределяет увеличение распространенности ЦВЗ в нашей стране. Тенденция к постарению населения планеты и увеличение в популяции основных факторов риска развития сосудистых заболеваний головного мозга (артериальная гипертензия (АГ), болезни сердца, сахарный диабет (СД), гиперхолестеринемия, гиподинамия, курение и другие) обуславливают дальнейший рост ЦВЗ на ближайшие десятилетия [1–5].

Известно, что важнейшим независимым фактором риска развития всех форм ЦВЗ является сахарный диабет — одно из самых распространенных заболеваний среди людей среднего и пожилого возраста. СД поражает в среднем от 1,2 до 13,3 % населения планеты и является причиной около 4 млн смертей ежегодно во всем мире. Наиболее часто в структуре СД (90–95 %) встречается сахарный диабет 2-го типа. По оценкам Всемирной организации здравоохранения, число лиц, страдающих сахарным диабетом, в мире составляет более 190 млн, а к 2025 году эта цифра возрастет до 330 млн. В Украине на сегодняшний день зарегистрировано более 1 млн пациентов, страдающих сахарным диабетом. Однако данные эпидемиологических исследований показали, что истинное число больных в 2–2,5 раза выше [2–5].

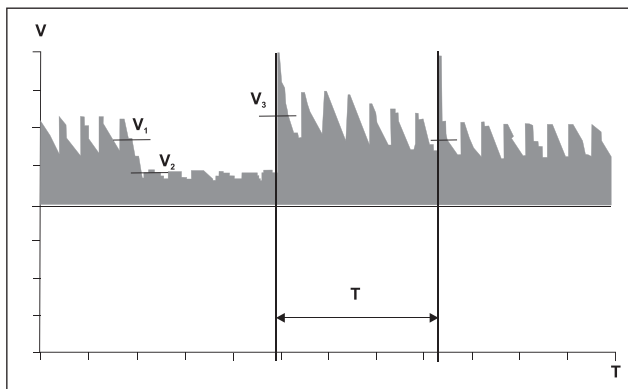
На основании проведенных широкомасштабных исследований было установлено, что СД повышает риск развития мозгового инсульта в 2–6 раз, транзиторных

ишемических атак — в 3 раза по сравнению с таковым риском в общей популяции. Кроме того, СД отводится важная роль в формировании хронической прогрессирующей недостаточности мозгового кровообращения — диабетической энцефалопатии (ДЭ) и сосудистой деменции. Риск развития сердечно-сосудистых катастроф значительно увеличивается при сочетании СД с другими факторами риска (АГ, дислипидемия, ожирение), что нередко наблюдается у данной когорты пациентов [3, 5–8].

Патогенетическую основу развития ЦВЗ у больных с диабетом обуславливает генерализованное поражение при СД мелких сосудов (микроангиопатия), сосудов среднего и крупного калибра (макроангиопатия). В результате развивается так называемая диабетическая ангиопатия, наличие и выраженность которой определяют течение и прогноз заболевания. Установлено, что изменения в мелких сосудах (артериолах, капиллярах, венах) носят специфический для СД характер, а в крупных — расцениваются как ранний и распространенный атеросклероз [2–4, 9, 10].

Патогенез микроангиопатии (в том числе *vasa nervorum*) при диабете связан с образованием аутоантител к гликозилированным белкам сосудистых стенок, накоплением в сосудистой стенке липопротеидов низкой плотности, активизацией процессов перекисного окисления липидов и увеличением образования свободных радикалов, подавлением синтеза простаглицина и дефицитом оксида азота, обладающих антиагрегантным и сосудорасширяющим действием.

Развитие дислипидемии на фоне повышения проницаемости сосудистой стенки за счет ее структурных нарушений, связанных с гликозилированием белковых молекул, усилением процессов перекисидации, дефицитом NO



**Рисунок 1. Схема проведения компрессионного теста (по Б.В. Гайдар и соавт., 2000):  $V_1$  — исходная средняя линейная скорость кровотока в СМА;  $V_2$  — средняя линейная скорость кровотока в СМА во время компрессии ОСА;  $V_3$  — средняя линейная скорость кровотока в СМА после прекращения компрессии ОСА;  $T$  — длительность гиперемического ответа**

и др., приводит к формированию атеросклеротических бляшек, поражающих магистральные сосуды (макроангиопатия). При этом диабетическая макроангиопатия не имеет специфических отличий от атеросклеротических изменений сосудов у людей без СД. Однако установлено, что атеросклероз при СД развивается на 10–15 лет раньше, чем у лиц без него, и затрагивает большинство артерий, что объясняется метаболическими нарушениями, предрасполагающими к сосудистым поражениям [4, 5, 9, 10]. Кроме того, более широкой распространенности атеросклеротического процесса при СД способствует и развитие микроангиопатий.

В свою очередь, прогрессирование микро- и макроангиопатий приводит к снижению эндоневрального кровотока и тканевой гипоксии. Развивающаяся при этом дисгемическая гипоксия переключает энергетический метаболизм нервной ткани на малоэффективный анаэробный гликолиз. В результате в нейронах снижается концентрация фосфокреатина, возрастает содержание лактата (продукт анаэробного окисления глюкозы), развиваются энергетический дефицит и лактоацидоз, что приводит к структурно-функциональным нарушениям в нейронах, клиническим результатом чего является развитие диабетической энцефалопатии. Диабетическая энцефалопатия — стойкая церебральная патология, возникающая под воздействием хронической гипергликемии, метаболических и сосудистых нарушений, клинически проявляется неврологическими синдромами и психопатологическими расстройствами. Установлено, что важную роль в развитии хронических нарушений мозгового кровообращения при СД играют также эндотелиальная дисфункция, нарушение ауторегуляции мозгового кровотока, повышение вязкости и агрегационных свойств крови [5, 6, 10, 11].

Известно, что адекватное функционирование процессов ауторегуляции мозгового кровотока способно компенсировать гемодинамический дефицит, обусловленный различными причинами, за счет сочетанной работы анатомических и функциональных источников

компенсации. По мнению ряда авторов, низкие показатели цереброваскулярной реактивности ассоциируются с повышенным риском развития острых и хронических нарушений мозгового кровообращения [12–15]. Ауторегуляция церебрального кровообращения обеспечивается комплексом миогенных, метаболических и нейрогенных механизмов. Миогенный механизм связан с реакцией мышечного слоя сосудов на уровень внутрисосудистого давления — так называемый эффект Остроумова — Бейлиса. При этом церебральный кровоток поддерживается на постоянном уровне при условии колебания среднего артериального давления (АД) в диапазоне от 60–70 до 170–180 мм рт.ст. за счет способности сосудов реагировать: на повышение системного АД — спазмом, на снижение — дилатацией. При снижении АД менее 60 мм рт.ст. или подъеме выше 180 мм рт.ст. появляется зависимость «АД — мозговой кровоток», за которой следует «срыв» ауторегуляции церебрального кровообращения. Метаболический механизм ауторегуляции опосредован тесной связью кровоснабжения головного мозга с его метаболизмом и функцией. Метаболическими факторами, обуславливающими интенсивность кровоснабжения мозга, являются уровни  $\text{PaCO}_2$ ,  $\text{PaO}_2$  и продуктов метаболизма в артериальной крови и ткани мозга. Снижение нейронального метаболизма приводит к снижению уровня мозгового кровотока. Таким образом, ауторегуляция мозгового кровотока — легкоуязвимый процесс, который может нарушаться при резком повышении или снижении АД, гипоксии, гиперкапнии, прямом токсическом действии экзо- и эндотоксинов на мозговую ткань, в том числе хронической гипергликемии и каскада патологических процессов, которые она инициирует. В этом случае срыв ауторегуляции является составной частью патологического процесса при СД, на основе которого формируются хронические нарушения церебральной гемодинамики и диабетическая энцефалопатия. А оценка состояния цереброваскулярного резерва имеет важное прогностическое-диагностическое значение для форм ЦВЗ диабетического генеза [12–15].

Целью настоящего исследования явилось определение роли нарушения вазомоторной реактивности сосудов мозга в формировании диабетической энцефалопатии и разработка путей ее коррекции.

## Материалы и методы

Было обследовано 67 больных с СД 2-го типа в стадии субкомпенсации и диабетической энцефалопатией в возрасте от 48 до 61 года и длительностью диабета от 4 до 11 лет, находившихся на лечении в неврологическом отделении Научно-практического медицинского центра ХНМУ. У 24 (35,8 %) больных была установлена легкая степень СД, у 32 (47,8 %) — средняя степень тяжести, у 11 (16,4 %) пациентов — тяжелая форма СД. 45,6 % обследованных пациентов в качестве гипогликемической терапии получали инсулинотерапию, 54,4 % больных — таблетированные сахароснижающие препараты.

Состояние церебральной гемодинамики и сосудистой реактивности артерий мозга изучалось по стандартным методикам с использованием датчиков частотой 2, 4,

8 МГц на аппарате «Спектрмед-300» (Россия). Алгоритм исследования состояния церебральной гемодинамики и вазомоторной реактивности включал:

— исследование магистральных артерий головы и интракраниальных артерий методами экстра- и интракраниальной доплерографии с определением скоростных характеристик кровотока, индексов пульсации и циркуляторного сопротивления;

— исследование вазомоторной реактивности по результатам компрессионного теста. Известно, что кратковременная пальцевая компрессия общей сонной артерии (ОСА) на шее приводит к снижению перфузионного давления и развитию преходящего гиперемического ответа после прекращения компрессии, что позволяет рассчитать ряд показателей, характеризующих резервы ауторегуляции. Пациентам (с отсутствием стенозирующего поражения сонных артерий) проводили 5–6-секундную компрессию ОСА с прекращением компрессии в фазу диастолы. Регистрировали среднюю линейную скорость кровотока (ЛСК) в средней мозговой артерии (СМА) до компрессии ипсилатеральной ОСА —  $V_1$ , во время компрессии —  $V_2$ , после прекращения компрессии —  $V_3$ , а также время восстановления исходной ЛСК —  $T$  (рис. 1). С помощью полученных данных рассчитывали коэффициент овершута (КО) по формуле:  $КО = V_3/V_1$  [15].

Полученные данные были статистически обработаны с использованием пакета прикладных статистических программ Statistica 6.0. Рассчитывались средние значения показателей и ошибки средних. В качестве критерия значимости различия выборок использовались параметрические и непараметрические критерии Стьюдента и Уилкоксона. Различия признавались достоверными при  $p < 0,05$ .

## Результаты исследования и их обсуждение

В ходе клинико-неврологического обследования больных с СД 2-го типа диабетическая энцефалопатия I степени была диагностирована у 29 пациентов (43,3 %), диабетическая энцефалопатия II степени — у 38 больных (56,7 %). Ведущими неврологическими синдромами у обследованных были: цефалгический синдром (96,5 % случаев); статико-координаторные нарушения (86,1 %); психоэмоциональные расстройства от эмоциональной лабильности до депрессивных синдромов (89,5 %); когнитивная дисфункция (89,5 %); внутричерепная гипертензия (84,2 %), пирамидная недостаточность по центральному типу (49,1 %), полиневропатический синдром (96,5 %), нарушение сна (66,7 %) и др. Цефалгический синдром в большинстве случаев (в 87,7 %) имел сосудистый генез

**Таблица 1. Гемодинамические показатели кровотока по магистральным артериям головы и интракраниальным артериям в покое**

| Сосуды     | ЛСК (см/с)   |               |             | Pi, усл.ед.   |               |             | Ri, усл.ед.  |               |             |
|------------|--------------|---------------|-------------|---------------|---------------|-------------|--------------|---------------|-------------|
|            | ДЭ I степени | ДЭ II степени | Контроль    | ДЭ I степени  | ДЭ II степени | Контроль    | ДЭ I степени | ДЭ II степени | Контроль    |
| ВСА правая | 40,2 ± 5,8*  | 35,1 ± 5,8**  | 53,2 ± 6,4  | 1,30 ± 0,12*  | 1,50 ± 0,14** | 0,85 ± 0,21 | 0,77 ± 0,16* | 0,96 ± 0,20** | 0,55 ± 0,16 |
| ВСА левая  | 41,4 ± 5,9*  | 35,9 ± 6,1**  | 51,9 ± 5,9  | 1,30 ± 0,11** | 1,60 ± 0,13** | 0,83 ± 0,19 | 0,79 ± 0,13* | 0,99 ± 0,21** | 0,53 ± 0,15 |
| СМА правая | 48,7 ± 6,2*  | 40,1 ± 5,7**  | 62,4 ± 11,3 | 0,98 ± 0,12** | 1,12 ± 0,11** | 0,56 ± 0,14 | 0,67 ± 0,14* | 0,78 ± 0,15** | 0,50 ± 0,10 |
| СМА левая  | 47,1 ± 6,8*  | 42,4 ± 7,1**  | 65,2 ± 10,7 | 0,94 ± 0,09** | 1,10 ± 0,12** | 0,57 ± 0,14 | 0,64 ± 0,09* | 0,81 ± 0,11** | 0,51 ± 0,09 |
| ПА правая  | 27,2 ± 4,7*  | 21,7 ± 5,6**  | 37,6 ± 7,8  | 0,89 ± 0,13*  | 1,12 ± 0,13** | 0,78 ± 0,11 | 0,63 ± 0,10* | 0,81 ± 0,09** | 0,52 ± 0,08 |
| ПА левая   | 29,1 ± 3,7*  | 20,6 ± 4,6**  | 38,0 ± 8,7  | 0,91 ± 0,11*  | 1,09 ± 0,14** | 0,74 ± 0,10 | 0,70 ± 0,13* | 0,87 ± 0,15** | 0,52 ± 0,07 |
| ОА         | 36,6 ± 4,8*  | 31,2 ± 5,3**  | 46,0 ± 5,6  | 0,79 ± 0,20*  | 0,97 ± 0,18** | 0,54 ± 0,19 | 0,76 ± 0,14* | 1,09 ± 0,15** | 0,56 ± 0,09 |

**Примечания:** \* —  $p < 0,05$  по отношению к показателю в контроле; \*\* —  $p < 0,01$  по отношению к показателю в контроле.

**Таблица 2. Гемодинамические показатели кровотока по интракраниальным артериям при проведении компрессионной пробы**

| Гемодинамические показатели | ДЭ I степени | ДЭ II степени | Контроль    |
|-----------------------------|--------------|---------------|-------------|
| $V_1$ СМА (см/с)            | 47,7 ± 6,2*  | 40,8 ± 5,7**  | 63,8 ± 9,7  |
| $V_2$ СМА (см/с)            | 26,4 ± 1,4** | 23,3 ± 1,6**  | 31,8 ± 3,4  |
| $V_3$ СМА (см/с)            | 57,6 ± 5,7** | 46,1 ± 4,9**  | 86,8 ± 7,1  |
| КО                          | 1,21 ± 0,07* | 1,13 ± 0,04** | 1,36 ± 0,09 |
| T (с)                       | 10 ± 2*      | 14 ± 3**      | 6 ± 2       |

**Примечания:** \* —  $p < 0,05$  по отношению к показателю в контроле; \*\* —  $p < 0,01$  по отношению к показателю в контроле.

(головные боли носили давящий характер, височную или лобно-височную локализацию, усиливались при смене метеоусловий и психоэмоциональном перенапряжении) или смешанный генез в комбинации с внутричерепной гипертензией (цефалгии распирающего характера с чувством давления изнутри на глазные яблоки и симптомами гиперестезии). Частым неврологическим синдромом при диабетической энцефалопатии были когнитивные нарушения легкой (27–26 баллов по шкале MMSE) и умеренной степени выраженности (25–24 балла по шкале MMSE). Следует отметить, что частота и выраженность объективной симптоматики у обследованных нарастали по мере прогрессирования тяжести диабетической энцефалопатии. Соматическое обследование больных с СД выявило сопутствующую артериальную гипертензию, преимущественно 2-й степени (86 % случаев), длительность которой составляла в среднем  $12,3 \pm 3,5$  года; гиперхолестеринемию (82,5 %); избыточный вес (40,4 %).

Нарушение церебральной гемодинамики у больных с СД 2-го типа по данным доплерографического исследования характеризовалось снижением скорости кровотока в ВСА на 24,5 и 33,9 %, в СМА — на 25,4 и 34,5 %, в ПА — на 24,3 и 44,7 %, в ОА — на 21,7 и 32,6 % (при ДЭ I и II степени соответственно) по отношению к показателям в контрольной группе. Также были выявлены признаки повышения сосудистого тонуса во всех исследованных сосудах по данным повышения индекса пульсации (Pi) и циркуляторного сопротивления (Ri) в среднем в 1,5 и 1,3 раза при ДЭ I степени и в 1,8 и 1,75 раза — при ДЭ II степени. Гемодинамических значимых стенозов магистральных артерий головы у обследованных больных не было выявлено ни в одном случае (их наличие было критерием исключения из исследования в силу опасности проведения компрессионных проб).

Снижение возможностей коллатерального кровотока (анатомического звена церебрального сосудистого резерва) у обследованных пациентов с диабетической энцефалопатией I и II степени подтверждалось депрессией относительно контрольных показателей остаточной скорости кровотока в СМА ( $V_2$ ) в момент компрессии ипсилатеральной ОСА на 19,3 и 28,1 % соответственно. Это отражало нарушение проходимости перфорирующих и соединительных артерий, возможно, в результате их вторичной облитерации как проявление атеросклеротической и диабетической ангиопатии. Снижение коэффициента овершута у больных с диабетической энцефалопатией I и II степени относительно контроля на 11,6 и 16,9 % соответственно свидетельствовало о напряжении функционального звена цереброваскулярной реактивности, в частности, ее миогенного компонента вследствие нарушения при СД структуры сосудистой стенки и ее тонуса. Выявленное увеличение в 1,7 и 2,3 раза времени восстановления скорости кровотока до исходной отражало нарушение метаболического контура сосудистой реактивности как проявление общих дисметаболических процессов, развивающихся в организме при СД, — нарушения полиолового пути окисления глюкозы, избыточного накопления сорбитола и прооксидантов, развития гиперлипидемии, дефицита де-

прессорных факторов, необратимого гликозилирования белков, в том числе белков стенок сосудов [4, 6, 8, 11].

Следует отметить, что выявленное ухудшение гемодинамических показателей и показателей цереброваскулярной реактивности у больных с СД 2-го типа находилось в прямо пропорциональной зависимости от степени тяжести диабетической энцефалопатии, что свидетельствовало о патогенетической роли нарушения ауторегуляции мозгового кровотока в развитии мозговых дисциркуляций и формировании энцефалопатического синдрома при СД 2-го типа.

Таким образом, нарушение церебральной гемодинамики и снижение реактивности сосудов головного мозга у пациентов с СД 2-го типа являются патогенетической основой формирования диабетической энцефалопатии. Учитывая тесную связь гемодинамических и обменных нарушений при СД, а также их комплексную роль в патогенезе развития цереброваскулярных и неврологических осложнений сахарного диабета, в схемы терапии диабетической энцефалопатии необходимо включать препараты комплексного действия, способные улучшить состояние цереброваскулярной реактивности, уменьшить явления вазоспазма в церебральных сосудах и нормализовать метаболические процессы в организме, что позволит улучшить состояние пациентов с СД и качество их жизни.

## Список литературы

1. Мищенко Т.С. Аналіз епідеміології цереброваскулярних захворювань в Україні // Судинні захворювання головного мозку. — 2010. — № 3. — С. 2-9.
2. Watkins P.J., Thomas P.K. Diabetes mellitus and the nervous system // J. Neurol. Neurosurg. Psychiatr. — 1998. — Vol. 65. — P. 620-633.
3. Всемирное руководство по сахарному диабету 2 типа // Укр. мед. вісник. — 2006. — № 3. — С. 5-10.
4. Маньковский Б.Н. Сахарный диабет и цереброваскулярные заболевания // Новости медицины и фармации. — 2007. — № 216. — С. 21-23.
5. Мищенко Т.С. Сахарный диабет и цереброваскулярные заболевания: взгляд невролога // Здоров'я України. — 2011. — № 1(15). — С. 39.
6. Kannel W.B., McGee D.L. Diabetes and cardiovascular disease: the Framingham Study // JAMA. — 1979. — 241. — 2035-2038.
7. Evans J.M., Wang J., Morris A.D. Comparison of cardiovascular risk between patients with type 2 diabetes and those who had a myocardial infarction: cross sectional and cohort studies // BMJ. — 2002. — Vol. 324. — P. 939-942.
8. Howard B.V., Rodrigues B.L., Bennett P.H. et al. Diabetes and Cardiovascular Disease: Writing Group I: epidemiology // Circulation. — 2002. — Vol. 105. — P. 132-137.
9. Балаболкин М.И. Диабетология. — М.: Медицина, 2000. — 672 с.
10. Ефимов А., Зуева Н., Скробонская Н. Диабетические ангиопатии: этиология и патогенез // Ліки України. — 2004, листопад. — С. 36-38.
11. Прихожан В.М. Поражение нервной системы при сахарном диабете (основы нейродиабетологии). — 2-е изд. — М.: Медицина, 1981. — 296 с.
12. Assessment of cerebrovascular reserve capacity in asymptomatic and symptomatic hemodynamically significant carotid stenosis and occlusions / L. Orosz, B. Fulesdi, F. Hoksbergen et al. // Surg. Neurol. — 2002. — Vol. 57. — P. 333-339.



13. Верецагин Н.В., Бархатов Д.Ю., Джибладзе Д.Н. К проблеме оценки цереброваскулярного резерва при атеросклеротическом поражении сонных артерий // Журн. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. — 1999. — № 2. — С. 57-64.

14. Assessment of blood flow velocity and diameter of the middle cerebral artery during the acetazolamide provocation test by use of transcranial doppler sonography and mr imaging / S.J. Schreiber,

S. Gottschalk, M. Weih et al. // AJNR. — 2000. — Vol. 21. — P. 1207-1211.

15. Гайдар Б.В., Свистов Д.В., Храпов К.Н. Полуколичественная оценка ауторегуляции кровоснабжения головного мозга в норме // Журн. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. — 2000. — № 6. — С. 38-41.

Получено 12.12.11 □

Товажнянська О.Л., Дубінська О.І.,  
Безугла І.О., Наврузов М.Б.  
Кафедра неврології Харківського національного  
медичного університету  
Науково-практичний медичний центр ХНМУ

**ПОРУШЕННЯ АВТОРЕГУЛЯЦІЇ  
МОЗКОВОГО КРОВОТОКУ ЯК ФАКТОР РОЗВИТКУ  
МОЗКОВИХ ДИСЦИРКУЛЯЦІЙ ПРИ ЦУКРОВОМУ  
ДІАБЕТІ 2-го ТИПУ**

**Резюме.** При дослідженні 67 хворих на цукровий діабет 2-го типу було визначено, що порушення ауторегуляції мозкового кровотоку при діабеті відіграє істотну патогенетичну роль у формуванні мозкових дисциркуляцій та розвитку діабетичної енцефалопатії.

**Ключові слова:** цукровий діабет 2-го типу, цереброваскулярний резерв, мозкові дисциркуляції, діабетична енцефалопатія.

Tovazhnyanska Ye.L., Dubinska O.I.,  
Bezugla I.O., Navruzov M.B.  
Chair of Neurology of Kharkiv National Medical University  
Desearch and Practical Centre of Kharkiv National Medical  
University, Kharkiv, Ukraine

**AUTOREGULATION DISORDERS  
OF CEREBRAL BLOOD FLOW AS A FACTOR  
OF CEREBRAL DYSCIRCULATIONS DEVELOPMENT  
AT DIABETES MELLITUS TYPE 2**

**Summary.** While examining 67 patients with diabetes mellitus type 2 there has been determined that autoregulation disorder of cerebral blood flow in diabetes plays main pathogenetic role in forming of cerebral dyscirculations and development of diabetic encephalopathy.

**Key words:** diabetes mellitus type 2, cerebrovascular reserve, cerebral dyscirculation, diabetic encephalopathy.