

С.Н. Янишевский, С.Ю. Голохвастов, Н.В. Цыган,
Н.В. Куц, А.Ю. Полушин, Т.М. Саруханов

Использование ультразвуковых методик для диагностики церебральной микроангиопатии у больных сахарным диабетом 2 типа

Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург

Резюме. Приведены данные возможности диагностики микроангиопатии у больных сахарным диабетом 2 типа при помощи ультразвуковой доплерографии магистральных сосудов головы и шеи. Дан анализ ультразвуковым методикам диагностики для верификации сосудистых осложнений сахарного диабета 2 типа со стороны внутренних органов. Определено среднее время и выявлены биохимические предикторы развития микрососудистых осложнений в головном мозге больных сахарным диабетом 2 типа без сопутствующей артериальной гипертензии. Установлены риски развития микроангиопатических осложнений по данным доплерографического исследования магистральных артерий головы и шеи в зависимости от изменений биохимических показателей крови. Показано, что у больных сахарным диабетом 2 типа требуется тщательный контроль дислипидемии для профилактики развития микроангиопатии. Определена прямая зависимость очагового поражения белого вещества головного мозга от изменений ультразвуковых индексов при сахарном диабете 2 типа. Показано, что использование простых неинвазивных методик ультразвуковой диагностики кровотока в магистральных артериях головы и шеи позволит на ранних сроках выявлять развивающиеся микроангиопатические осложнения сахарного диабета 2 типа и корректировать профилактические мероприятия.

Ключевые слова: сахарный диабет 2 типа, церебральная микроангиопатия, ультразвуковая доплерография, атеросклероз, дислипидемия, нефропатия, ретинопатия, полиневропатия.

Введение. Сахарный диабет 2 типа (СД 2) остается серьезной проблемой современного мира, количество пациентов неуклонно увеличивается и по данным Всемирной диабетологической ассоциации достигает 330 млн человек в мире. Лидерами остаются три страны – Китай, Индия, Соединенные Штаты Америки. В России, по данным Всемирной диабетологической ассоциации, около 12,8 млн пациентов страдает СД 2. Основными причинами инвалидизации и смерти при СД 2 являются сосудистые поражения. Исследование Copenhagen city heart study, включившее 13105 пациентов, показало двукратное увеличение риска развития инфаркта миокарда и трехкратное увеличение риска развития мозгового инсульта, двукратное увеличение смертности у пациентов, страдающих СД 2, независимо от других известных факторов риска [3]. Доказано участие классических факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний (артериальная гипертензия, курение, дислипидемия), а также диабет-ассоциированных факторов риска (уровень гликемии, длительность течения диабета и его осложнений, инсулиновая резистентность и гиперинсулинемия) в развитии недостаточности мозгового кровообращения [12]. Сосудистое ремоделирование, включающее в том числе и церебральные сосуды, состоит из двух процессов: атеросклероза крупных артерий и артериосклероза – болезни малых сосудов, известной как микроангиопатия, проявляющейся похожими

морфологическими изменениями в других сосудистых зонах – почках, сетчатке глаз и периферической нервной системе [9].

Среди мозговых сосудов состояние малых сосудов и их участие в патогенезе цереброваскулярной болезни имеет важный клинический интерес. В клинической практике широко применяются инструментальные методики исследования, позволяющие объективизировать сосудистые осложнения сахарного диабета, связанные с поражением почек, сетчатки и периферических нервов. Однако устойчивых знаний о церебральной ангиопатии в отсутствие выраженных признаков стеноокклюзирующего поражения магистральных артерий головы и шеи нет. Одной из широкодоступных и неинвазивных методик исследования сосудов головы является ультразвуковая доплерография. Оценка полученных результатов обычно ограничивается анализом скоростных показателей потоков крови и их симметричности, имеющих важное, но не исключительное значение. В некоторых исследованиях изучали изменения сосудистой реактивности у больных диабетом, но пациенты, включенные в исследование, обычно имели дополнительные сосудистые факторы риска, влияющие на состояние мозговой гемодинамики и сосудистого ремоделирования, например артериальную гипертензию [10, 11]. Среди многих осложнений диабета хорошо изучены атеросклероз и артериолосклероз, которые влияют на

кровоснабжение головного мозга и могут быть непосредственными причинами ишемических инсультов у больных СД 2. Вовлечение в патологический процесс малых сосудов также усиливает гипоксию головного мозга и вызывает предрасположенность к развитию лакунарных некрозов ткани мозга. Подобные изменения сосудов можно диагностировать при помощи ультразвуковой доплерографии. Повышение индексов PI и RI в ВСА и СМА отражает нарушение эластических свойств артерий и повышение периферического сопротивления в исследуемых сосудах. Пациенты с измененными гемодинамическими индексами имеют большую опасность развития инсульта [13].

Цель исследования. Изучить изменения цереброваскулярных индексов и сосудистой реактивности у больных с диагностированным СД 2 без сопутствующей артериальной гипертензии.

Материалы и методы. В состав исследуемой группы были включены 47 пациентов, из них 19 мужчин и 28 женщин в возрасте $61,9 \pm 2,6$ лет, страдавших СД 2 без анамнеза артериальной гипертензии, чтобы избежать дополнительного влияния этого фактора риска на результаты доплерографии. Группу контроля составили 25 пациентов аналогичного возраста, не страдавших артериальной гипертензией и сахарным диабетом. Все пациенты исследуемой группы были разделены на 2 подгруппы: А1 и А2. В подгруппу А1 вошли пациенты с признаками макро- и микроагипатии – 23 (49%) человека (9 мужчин и 14 женщин), при этом 2 пациента имели только ретинопатию, 8 – сочетание ретинопатии и нефропатии, 13 – сочетанное поражение почек, сетчатки и периферической нервной системы. Подгруппа А2 состояла из 24 (51%) пациентов (10 мужчин

и 14 женщин), страдавших СД 2 без макрососудистых осложнений. Всем пациентам проводили ультразвуковую доплерографию магистральных артерий головы и шеи – внутренней сонной артерии (ВСА), и средней мозговой артерии (СМА). Оценивали скоростные показатели кровотока, индекс Гослинга (PI), определяющего жесткость и эластичность артерий, индекс Пурсело (RI), отражающий периферическое сопротивление, систолидиастолический индекс (ISD), оценивали цереброваскулярную реактивность (по данным пробы с задержкой дыхания и гипервентиляцией). Также всем пациентам выполняли биохимические анализы крови с оценкой уровня глюкозы, гликированного гемоглобина, фибриногена, холестерина, липопротеидов низкой плотности (ЛПНП). Нефропатию диагностировали при уровне белка более 0,3 г в суточном анализе мочи, ретинопатию – при осмотре окулистом, полиневропатию – по результатам осмотра неврологом. Всем пациентам выполняли магнитно-резонансную томографию (МРТ) головного мозга, подсчитывали количество очагов гиперинтенсивных на T1- и T2-взвешенных и негативных изображений и в последовательности FLAIR – Fluid attenuated inversion recovery (режим с подавлением сигнала свободной воды), очагов на МРТ диаметром более 0,5 см по одному из трех размеров. Статистический анализ результатов проводили по программе Statistica 6.0. Применяли корреляционный анализ Спирмена, непарный коэффициент Стьюдента, анализ ANOVA, подсчитывали отношение шансов (ОШ), анализировали время развития осложнений СД 2, используя регрессию Кокса. Выявление классифицирующих признаков, определяющих развитие макрососудистых осложнений осуществляли при помощи дискриминантного анализа.

Таблица 1

Сравнение изучаемых показателей у пациентов, страдающих и не страдающих СД 2

Показатель	Подгруппа		Группа контроля (В)	p при межгрупповом сравнении, t-test		
	А1	А2		А1–А2, <p	А1–В, <p	А2–В, <p
Возраст, лет	$62,5 \pm 2,6$	$61,3 \pm 2,5$	$59,2 \pm 2,3$	0,12	0,10	0,83
Длительность диабета, лет	$9,5 \pm 2,4$	$5,1 \pm 1,0$	Нет	<0,05	<0,05	<0,05
Глюкоза, ммоль/л	$6,0 \pm 0,4$	$5,8 \pm 0,3$	$4,9 \pm 0,5$	0,09	<0,05	0,21
RI ВСА, у.е.	$0,75 \pm 0,11$	$0,59 \pm 0,17$	$0,58 \pm 0,09$	<0,05	<0,05	0,28
RI СМА, у.е.	$0,82 \pm 0,16$	$0,62 \pm 0,15$	$0,60 \pm 1,10$	<0,05	<0,05	0,06
PI ВСА, у.е.	$1,07 \pm 0,14$	$0,86 \pm 0,17$	$0,73 \pm 0,11$	<0,05	<0,05	<0,05
PI СМА, у.е.	$1,12 \pm 0,11$	$0,88 \pm 0,16$	$0,76 \pm 0,13$	<0,05	<0,05	<0,05
Гликированный гемоглобин, %	$5,3 \pm 0,4$	$5,2 \pm 0,3$	$4,8 \pm 0,3$	0,29	0,06	0,3
Фибриноген, г/л	$5,6 \pm 0,4$	$4,1 \pm 0,4$	$3,8 \pm 0,5$	<0,05	<0,05	<0,05
Холестерин, ммоль/л	$6,9 \pm 0,8$	$5,8 \pm 0,8$	$4,4 \pm 0,6$	<0,05	<0,05	<0,05
ЛПНП, ммоль/л	$4,5 \pm 0,5$	$3,8 \pm 0,4$	$3,0 \pm 0,5$	<0,05	<0,05	<0,05
САД, мм рт. ст.	$131 \pm 4,3$	$128 \pm 4,5$	$128 \pm 3,2$	0,12	0,62	0,77
ДАД, мм рт. ст.	$82 \pm 3,9$	$83 \pm 2,8$	$82 \pm 3,6$	0,11	0,77	0,09
Количество очагов по данным МРТ	5	2	0	<0,05	<0,05	<0,05

Результаты и их обсуждение. Установлено, что продолжительность диабета в подгруппе А1 составила $10,2 \pm 2,0$ лет, в подгруппе А2 – $5,1 \pm 1,0$ лет ($p < 0,001$). Во всех подгруппах пациентов не было обнаружено достоверных различий в отношении тощачковой гликемии, гликированного гемоглобина, систолического и диастолического артериального давления (табл. 1).

Контрольные изменения доплерографических индексов ($PI > 1$, $RI > 0,7$) в ВСА и СМА наблюдались у 19 (82,6%) пациентов подгруппы А1 по сравнению с 2 (8,3%) пациентами подгруппы А2. В подгруппе А1 у 21 (91,3%) пациента имелись признаки нефропатии и у 18 (85,7%) из них были изменены (выше референсных значений) доплерографические показатели в ВСА и СМА, что может указывать на процессы сосудистого ремоделирования в организме больных СД 2.

Выявлено, что 36 (76,6%) пациентов исследуемой группы регулярно принимали сахароснижающие препараты, 43 (91,5%) пациента – антиагреганты, 38 (80,9%) пациентов – различные ингибиторы фосфодиэстеразы с дилатирующим воздействием на микроциркуляторное звено (пациентов), 5 (6,4%) человек – статины.

Выявлены достоверные ($p < 0,05$) умеренные ($0,5 < r < 0,7$) и сильные корреляционные связи ($r > 0,7$) длительности течения СД 2 и наличия диабетической ретинопатии и нефропатии, измененными доплерографическими индексами PI и RI, концентрацией липопротеидов низкой плотности, фибриногена плазмы и количеством очагов при МРТ головного мозга (табл. 2).

Показано, что предикторами развития микроциркуляторных расстройств у пациентов, страдающих СД 2 явились длительность диабета более 8 лет ($ОШ=2,36$, $p < 0,05$), концентрация фибриногена плазмы более 4,0 г/л ($ОШ=4,55$, $p < 0,05$), протеинурия ($ОШ=2,1$, $p < 0,05$). Статистически значимое расчетное ОШ при нормальной концентрации ЛПНП равно 1,07. При введении поправки на целевую концентрацию ЛПНП у пациентов, страдающих СД в соответствии с международными рекомендациями NCEP-III (Национальная образовательная программа по холестерину) и Национальными рекомендациями по лечению дислипидемий [2] ОШ

значимо увеличивается и равняется 5,52 ($p < 0,001$). Следовательно, наличие дислипидемии оказывает существенное влияние на развитие микроангиопатии при СД. Выявлено, что микроциркуляторные расстройства, диагностируемые при помощи ультразвуковой диагностики, развиваются в среднем через 7 лет после начала диабета ($p < 0,05$).

Таким образом, изменения доплерографических индексов наблюдались в основном у пациентов с осложнениями СД 2 (82,6%). При этом у всех пациентов исследуемой группы с длительностью течения СД 2 более 7 лет отмечалось изменение цереброваскулярной реактивности за счет снижения резерва вазодилатации. Полученные данные согласуются с данными других исследователей, так К. Lee et al. [10] обнаружил изменения индекса резистивности у 65% пациентов с СД 2. J. Shen et al. [14] показали, что PI у пациентов с асимптоматическим диабетом значительно выше, чем в группе здоровых. Причем повышение значения PI значимо коррелирует с наличием нефропатии и ретинопатии. На этом основании авторы сделали вывод о значимости изменений PI в диагностике макро- и микрососудистых осложнений у больных СД 2. I. Tkac et al. [16] изучив изменение ультразвуковых индексов у пациентов, перенесших инсульт или транзиторную ишемическую атаку, выявили значительное увеличение PI во всех интракраниальных артериях в группе больных СД. Авторы описали такое значительное повышение сосудистого сопротивления в головном мозге как признак серьезного нарушения мозгового кровотока.

По данным МРТ головного мозга у пациентов с измененными доплерографическими показателями и осложнениями СД 2 достоверно ($p < 0,05$) чаще встречаются лакунарные и малые глубинные инфаркты в белом веществе головного мозга. Высокая сила корреляции между осложнениями СД 2 и изменениями PI и RI позволяет относить данные изменения к системному сосудистому поражению. В исследовании S. Lipperra et al. [11] была обнаружена взаимосвязь между повышением сосудистого сопротивления в каротидном бассейне и развитием диабетической пролиферативной ретинопатии, а уже упомянутое исследование К. Lee et al. [10] выявило сильную корреляцию между высокими значениями PI в сосудах головного мозга и нефропатией. Протеинурия и микроальбуминурия, сопутствующие СД 2, сами по себе являются независимыми факторами риска развития мозгового инсульта [6, 8, 15]. Структурной причиной значительного изменения доплерографических индексов при диабете могут служить изменение базальной пластинки сосудов, утолщение комплекса интима-медиа и пролиферация эндотелия [15]. Эндотелиальной дисфункции обычно предшествуют гипергликемия, инсулиновая резистентность, дислипидемия [1, 4, 7].

Выявленные достоверные ($p < 0,05$) сильные ($r > 0,7$) прямые корреляционные взаимосвязи между признаками церебральной микроангиопатии и концентраци-

Таблица 2
Результаты корреляционного анализа доплерографических индексов и исследуемых показателей

Показатель	r	p<
Длительность диабета, лет	0,74	0,05
Концентрация ЛПНП плазмы, ммоль/л	0,65	0,05
Концентрация фибриногена плазмы, г/л	0,76	0,05
Наличие нефропатии	0,78	0,05
Наличие ретинопатии	0,75	0,05
Наличие полиневропатии	0,65	0,05
Количество очагов на МТР (tirm)	0,76	0,05

ей фибриногена и липопротеидов низкой плотности требуют правильного принятия решений в тактике лечения больных СД 2. Одним из возможных условий прогрессирования церебральной микроангиопатии на фоне подобных метаболических нарушений является низкая приверженность больных СД 2 к терапии статинами либо недостижение рекомендованных целевых цифр концентрации ЛПНП.

Заключение. Допплерографическое исследование является достаточно корректным для диагностики церебральной микроангиопатии у больных СД 2, позволяющим оценить системность нарушения микроциркуляции, прогнозировать развитие осложнений СД 2 и корректировать проводимую терапию диабета и сопутствующей патологии.

Литература

1. Андреева, Н.В. Микроангиопатии у больных сахарным диабетом 2-го типа пожилого и старческого возраста: дис. ... канд. мед. наук / Н.В. Андреева. – 2006. – 126 с.
2. Кухачук, В.В. Рекомендации ЕОК/ЕОА по лечению дислипидемий / В.В. Кухачук // Рациональная фармакотерапия в кардиологии – 2012. – Прилож. № 1. – С. 2–63.
3. Almadal, T. The independent effect of type 2 diabetes mellitus on ischemic heart disease, stroke, and death: a population-based study of 13,000 men and women with 20 years of follow-up / T. Almadal [et al.] // Arch intern med. – 2004. – Vol. 164. – P. 1422–1426.
4. Cersosimo, E. Insulin resistance and endothelial dysfunction: the road map to cardiovascular diseases / E. Cersosimo, R. DeFronzo // Diabetes metab res rev. – 2006. – Vol. 22. – P. 423–436.
5. Fuller, J. Risk factors for cardiovascular mortality and morbidity: the WHO multinational study of vascular disease in diabetes / J. Fuller, L. Stevens, S. Wang. // Diabetologia. – 2001. – Vol. 44. – P. 54–64.
6. Gregorio, F. Microalbuminuria, brain vasomotor reactivity, carotid and kidney arterial flow in type 2 diabetes mellitus / F. Gregorio [et al.] // Diabetes nutr metab. – 2004. – Vol. 17. – P. 323–330.
7. Guerci, B. Endothelial dysfunction and type 2 diabetes. Part 1: physiology and methods for exploring the endothelial function / B. Guerci, A. Kearney-Schwartz, P. Bohme. // Diabetes metab. – 2001. – Vol. 27. – P. 425–434.
8. Guerrero-Romero, F. Proteinuria is an independent risk factor for ischemic stroke in non-insulin-dependent diabetes mellitus / F. Guerrero-Romero, M. Rodriguez-Moran. // Stroke. – 1999. – Vol. 30. – P. 1787–1791.
9. Karapanayiotides, T. Stroke patterns, etiology, and prognosis in patients with diabetes mellitus / T. Karapanayiotides, B. Piechowski-Jozwiak, G. Melle. // Neurology. – 2004. – Vol. 62. – P. 1558–1562.
10. Lee, K. Arterial pulsatility as an index of cerebral microangiopathy in diabetes / K. Lee, Y. Sohn, J. Baik. // Stroke. – 2000. – Vol. 31. – P. 1111–1115.
11. Lippera, S. Diabetic retinopathy and cerebral hemodynamic impairment in type II diabetes / S. Lippera [et al.] // Eur. J. ophthalmol. – 1997. – Vol. 7. – P. 156–162.
12. Mankovsky, B. Stroke in patients with diabetes mellitus / B. Mankovsky, D. Ziegler. // Diabetes metab res rev. – 2004. – Vol. 20. – P. 268–287.
13. Nakatou, T. Carotid haemodynamic parameters as risk factors for cerebral infarction in type 2 diabetic patients / T. Nakatou, K. Nakata, A. Nakamura. // Diabet. med. – 2004. – Vol. 21. – P. 223–229.
14. Shen, J. The application of transcranial Doppler in detecting diabetic cerebral macroangiopathy and microangiopathy / J. Shen, Y. Xue, Y. Zhang. // Diabetologia. – 2002. – Vol. 4. – P. 172–174.
15. Thomas, G. Albuminuria is a marker of increasing intracranial and extracranial vascular involvement in type 2 diabetic Chinese patients / G. Thomas, J. Lin, W. Lam. // Diabetologia. – Vol. 47. – P. 1528–1534.
16. Tkac, I. Increased intracranial arterial resistance in patients with type 2 diabetes mellitus / I. Tkac, M. Troscak, M. Javorsky. // Wien klin wochenschr. – 2001. – Vol. 113. – P. 870–873.
17. Zunker, P. Hyperinsulinism and cerebral microangiopathy / P. Zunker, A. Schick, H. Buschmann. // Stroke. – 1996. – Vol. 27. – P. 219–223.

S.N. Yanishevsky, S.Yu. Golokhvastov, N.V. Tsygan, N.V. Kuts, A.Yu. Polushin, T.M. Sarukhanov

Use of ultrasound techniques for diagnostics of cerebral microangiopathy in patients with type 2 diabetes

Abstract. The data of diagnostics of microangiopathy in sick type 2 diabetes mellitus using Doppler ultrasound of the brain's vessels is presented. The analysis of the ultrasonic diagnostic methods for the verification of vascular complications of type 2 diabetes in the internal organs was done. The average time has been determined and the biochemical predictors have been identified for the microvascular complications in the brain of patients with type 2 diabetes without concomitant hypertension. The odds ratios of microvascular complications, based on changes in blood chemistry parameters, were established according to the Doppler ultrasound of the brain's vessels. It is shown that for patients with type 2 diabetes careful monitoring dislipoproteinemia is required for the prevention of microvascular complications. The direct correlation of focal white matter lesions of the brain and changes ultrasonic indices in diabetes mellitus type 2 have been determined. It is shown that the use of simple non-invasive ultrasound blood flow in the arteries of the head and neck will detect the early stages of developing microvascular complications of type 2 diabetes and correct preventive measures.

Key words: type 2 diabetes, cerebral microangiopathy, Doppler ultrasound, atherosclerosis, dislipoproteinemia, nephropathy, retinopathy, polyneuropathy.

Контактный телефон: 8-911-9128236; e-mail yanishevsky@mail.ru