

# ПОКАЗАТЕЛИ УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА И РИСК ГИПОГЛИКЕМИИ

## У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2-ГО ТИПА И ИШЕМИЧЕСКИМИ ЦЕРЕБРОВАСКУЛЯРНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ

У пациентов с сахарным диабетом 2-го типа (СД2) отмечается активное течение атеросклероза, повышен риск инсульта и когнитивных нарушений. Роль в развитии когнитивного снижения может играть цереброваскулярная или нейродегенеративная патология, метаболические расстройства, гипогликемические эпизоды.

**Цель работы:** оценка показателей углеводного обмена и выявление гипогликемических состояний у пациентов с СД2 и ишемическими цереброваскулярными заболеваниями.

**Материалы и методы.** Обследовано 99 пациентов: 46 (46,5%) мужчин и 53 (53,5%) женщины, средний возраст  $64 \pm 8,3$  лет. Из них 46 больных с дисциркуляторной энцефалопатией (ДЭ) и 53 – с перенесенным ишемическим инсультом.

**Результаты.** У пациентов отмечены когнитивные изменения. У всех больных имелись признаки атеросклероза магистральных артерий головы, выраженные стенозы отмечены у 42,4%, а множественные атеросклеротические изменения – у 39,4% больных. Длительность заболевания СД2 составила  $8,4 \pm 6$  лет, HbA1c –  $7,8 \pm 1,9\%$ . Гипогликемии отмечены на фоне сахароснижающей терапии у 15% больных, у 7 из них – нераспознаваемые. У пациентов с гипогликемическими эпизодами длительность заболевания и частота снижения СКФ были значимо выше.

**Выводы.** Ишемические цереброваскулярные заболевания у больных СД2 протекают на фоне атеросклероза магистральных артерий головы, артериальной гипертензии, нарушения функции почек и сопровождаются риском ятрогенной гипогликемии. Гипогликемические состояния чаще развиваются при увеличении продолжительности заболевания СД2 и снижении скорости клубочковой фильтрации. Целесообразно регулярное определение глюкозы крови с целью уменьшения риска гипогликемических состояний.

**Ключевые слова:** сахарный диабет, ишемические цереброваскулярные заболевания, контроль гликемии.

K.V. ANTONOVA<sup>1</sup>, PhD in medicine, M.M. TANASHYAN<sup>1</sup>, MD, Professor, T.I. ROMANTSOVA<sup>2</sup>, MD, O.V. LAGODA<sup>1</sup>, PhD in medicine, A.A. SHABALINA<sup>1</sup>

<sup>1</sup> The scientific center of neurology, Moscow

<sup>2</sup> Sechenov First Moscow State Medical University

CARBOHYDRATE METABOLISM AND HYPOGLYCEMIA RISK IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS AND ISCHEMIC CEREBROVASCULAR DISEASES

In patients with Type 2 diabetes mellitus 2 (DM2) the active course of atherosclerosis, increased risk of stroke and cognitive impairment are observed. The cerebrovascular or neurodegenerative disorders, metabolic disorders, hypoglycemic episodes can play the part in the development of cognitive impairment.

**Objective:** to evaluate carbohydrate metabolism and identification of hypoglycemic conditions for patients with T2DM and ischemic cerebrovascular disease.

**Materials and methods.** 99 patients were studied, among them 46 (46.5 per cent) men and 53 (53,5%) women, average age  $64 \pm 8.3$  years. Of these 46 patients with dyscirculatory encephalopathy (DE) and 53 - with a history of ischemic stroke.

**Results.** Patients showed cognitive changes. All patients had evidence of atherosclerosis of the main arteries of the head, significant stenoses were observed in 42.4 per cent, and multiple atherosclerotic changes – 39.4% of the patients. The T2DM disease duration was  $8.4 \pm 6$  years, HbA1c – a  $7.8 \pm 1.9$  percent. Hypoglycemia is marked on the background antidiabetic therapy in 15% of patients, 7 of them are unrecognizable. In patients with hypoglycemic episodes of disease duration and frequency of reduced GFR was significantly higher.

**Conclusions.** Ischemic cerebrovascular disease in DM2 patients takes place on the background of atherosclerosis of the main arteries of the head, hypertension, renal dysfunction and are accompanied by the risk of iatrogenic hypoglycemia. Hypoglycemic states often develop with increasing duration of the disease of type 2 diabetes and reduction of the glomerular filtration rate. It is recommendable to regularly control blood glucose to reduce the risk of hypoglycemic conditions.

**Keywords:** diabetes mellitus, ischemic cerebrovascular disease, glycemic control.

Достижения современной ангионеврологии позволили уменьшить количество больных с развитием ургентных состояний, что явилось одной из причин роста в общей популяции лиц с различными проявлениями хронических цереброваскулярных заболеваний (ХЦВЗ), характеризующихся про-

грессирующим нарастанием неврологических и психических расстройств с развитием социальной дезадаптации и/или инвалидизации больного. Число пациентов с явлениями хронической ишемии мозга в нашей стране неуклонно растет, составляя не менее 700 на 100 тыс. населения [1]. Подтверждением сосудистого генеза ког-

нитивных расстройств, развивающихся при ишемических цереброваскулярных заболеваниях, служат изменения, выявляемые при магнитно-резонансной томографии головного мозга (МРТ): мелкие «немые» инфаркты, перивентрикулярный лейкоареоз и микрокровоизлияния.

В основе лакунарных инфарктов и лейкоареоза лежат одни и те же изменения микроциркуляторного русла. Микрокровоизлияния также часто являются признаками микроангиопатии. Они локализируются в глубоких отделах белого вещества и подкорковых ядрах. В основе их появления лежит амилоидоз и фибриноидный некроз сосудистой стенки. У больных с СД2 в сравнении с больными с другими факторами риска выявляется достоверно более выраженный лейкоареоз и выше частота лакунарных инфарктов. Данный факт свидетельствует о негативном влиянии хронической гипергликемии на состояние белого вещества полушарий большого мозга, что реализуется через механизмы как непосредственного повреждения вещества мозга, так и поражения сосудов [2, 3].

Атеросклероз артерий брахиоцефального ствола и церебральные микроангиопатии являются проявлением системного сосудистого повреждения при СД. Как показали результаты исследования, посвященного распространенности сосудистой патологии среди лиц с СД, цереброваскулярная патология выявляется в 14,6% случаев [4]. Длительное прогрессирующее течение атеросклеротического поражения сонных и позвоночных артерий приводит к нарастающей гипоперфузии головного мозга и, как следствие, развитию различных проявлений неврологической симптоматики [5]. Прогрессирование стеноза в артериях закономерно относится к одному из факторов риска развития инсульта [6]. При сравнительном анализе клинических данных и морфологической структуры атеросклеротических бляшек каротидного синуса (удаленных при каротидной эндартерэктомии) было установлено, что у пациентов с СД2 чаще развивается критический атеросклеротический стеноз и отмечается активное течение атеросклероза внутренней сонной артерии [7].

***Подтверждением сосудистого генеза когнитивных расстройств, развивающихся при ишемических цереброваскулярных заболеваниях, служат изменения, выявляемые при магнитно-резонансной томографии головного мозга***

Гипергликемия, безусловно, играет роль в развитии когнитивной дисфункции, но непосредственно с ней удается связать лишь умеренный, преимущественно нейродинамический, когнитивный дефицит [8]. Кроме того, показано, что повышение содержания конечных продуктов гликирования ассоциировано с развитием когнитивных нарушений [9]. По-видимому, большее значение в развитии когнитивного снижения может играть цереброваскулярная или нейродегенеративная патоло-

гия, ускоряемая метаболическими расстройствами, характерными для СД, а также гипогликемические эпизоды. Гипогликемия, в том числе связанная с передозировкой инсулина и оральных гипогликемических средств, – один из важнейших факторов, способствующих снижению внимания и скорости психомоторных процессов. Наличие эпизодов тяжелой гипогликемии (ниже 2,5 ммоль/л) существенно повышает риск развития деменции: при однократном эпизоде в 1,4 раза, а при повторных – в 2,4 раза [10].

***Гипогликемия, в том числе связанная с передозировкой инсулина и оральных гипогликемических средств, – один из важнейших факторов, способствующих снижению внимания и скорости психомоторных процессов***

С другой стороны, наличие цереброваскулярного заболевания, неврологический дефицит и нарушения в когнитивной сфере могут ухудшать возможности поддержания адекватного гликемического контроля.

**Цель работы:** оценка показателей углеводного обмена и выявление гипогликемических состояний у пациентов с СД2 и ишемическими цереброваскулярными заболеваниями с атеросклеротическим поражением сонных артерий.

**ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ**

В одномоментное когортное исследование включили 99 пациентов с ишемическими цереброваскулярными заболеваниями на фоне СД2, находившихся на лечении в ФГБНУ «Научный центр неврологии». В работе представлен анализ результатов комплексного обследования 46 (46,5%) мужчин и 53 (53,5 %) женщин, средний возраст пациентов составил  $64 \pm 8,3$  (58–72) лет. Из них у 46 (46,5%) больных с дисциркуляторной энцефалопатией (ДЭ) и у 53 (53,55) больных с перенесенными нарушениями мозгового кровообращения по ишемическому типу один инсульт в анамнезе был отмечен у 37 (37,4%), а повторные острые нарушения мозгового кровообращения (НМК) – два и более – у 16 больных.

Все пациенты на момент включения в исследование находились вне острого периода ишемического инсульта (не менее полугодя после перенесенного НМК). В исследование не включались больные, имевшие тяжелое психическое заболевание, требующее лечения в психиатрическом стационаре; хроническое или тяжелое инфекционное заболевание; онкологическое заболевание; печеночную недостаточность.

Всем пациентам проводились общесоматический и неврологический осмотр, общеклинические и биохимические исследования.

Для диагностики ожирения и определения его степени применяли индекс массы тела (ИМТ), индекс Кетле. По показателю ИМТ определяли степень ожирения согласно критериям ВОЗ 1997 г.

**Таблица 1. Характеристика обследованных пациентов**

| Показатель  | Пациенты с ЦВЗ и СД2 (n = 99) |
|---|-------------------------------|
| Средний возраст, лет                                      | 64 ± 8,3                      |
| Пол   |                               |
| • мужчины   | 46 (46,5%)                    |
| • женщины   | 53 (53,5%)                    |
| Клинические проявления цереброваскулярной недостаточности |                               |
| • ДЭ  | 46 (46,5%)                    |
| • НМК   | 53 (53,5%)                    |
| ИМТ, кг/м <sup>2</sup>                                    | 31,04 ± 5,5                   |
| Наличие АГ  | 99 (100%)                     |
| Курение   | 15,15%                        |
| Длительность заболевания СД2                              | 8,4 ± 6 лет                   |
| HbA1c, %  | 7,8 ± 1,9                     |
| Глюкоза плазмы натощак, ммоль/л                           | 7,7 ± 2,5                     |

Для оценки изменения вещества мозга больным выполнялась магнитно-резонансная томография (МРТ) (Magnetom Symphony, Siemens). Для диагностики атеросклеротического поражения магистральных артерий головы цветное дуплексное сканирование (Toshiba Viamo) магистральных артерий головы (МАГ) с помощью линейного датчика частотой 5,5–12 МГц.

Исходя из основной цели исследования, у всех пациентов определялись следующие показатели: глюкоза (гексокиназным методом), гликированный гемоглобин (иммунотурбодиметрическим методом) на автоматическом биохимическом анализаторе Konelab 30i.

Всем пациентам выполнено исследование гликемии 4 раза в течение второго дня от поступления в стационар. Определение гликемии проводилось натощак, перед основными приемами пищи и на ночь (постабсорбтивный уровень глюкозы венозной крови). Все пациенты получали сахароснижающую терапию в виде таблетированных препаратов или препаратов инсулина в том режиме как и до госпитализации. После оценки показателей углеводного обмена проводилась коррекция указанной фармакотерапии при необходимости.

О функциональном состоянии почек судили по скорости клубочковой фильтрации (СКФ), для расчета которой использовали формулу MDRD (мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>), поскольку имеются сообщения о ее преимуществе у пациентов с избыточным весом и ожирением [11–13].

Для исследования состояния высших корковых функций были применены нейропсихологические тесты. Когнитивный статус оценивался по шкалам: краткая шкала оценки психического статуса (MMSE) и Монреальская шкала оценки когнитивных функций (MoCA). Тест MoCA известен как более чувствительный при нарушениях, обусловленных инсультом и сосудистыми когнитивными расстройствами [14].

Статистический анализ проводился с использованием программы MS Excel (Microsoft), а математическая обработка – при помощи пакета программ STATISTICA 8,0. Итоговые значения приведены в формате  $M \pm SD$  (среднее арифметическое  $\pm$  среднее квадратическое отклонение). Различия считались статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

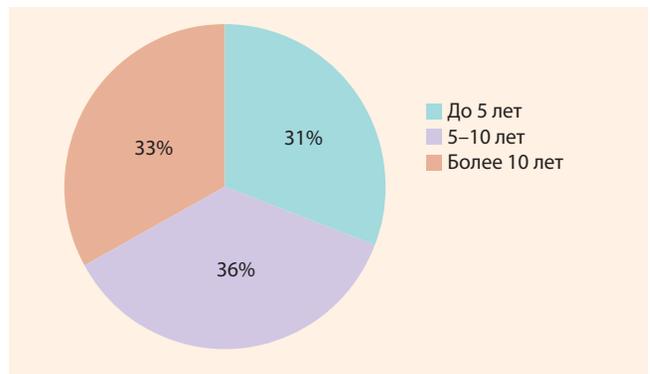
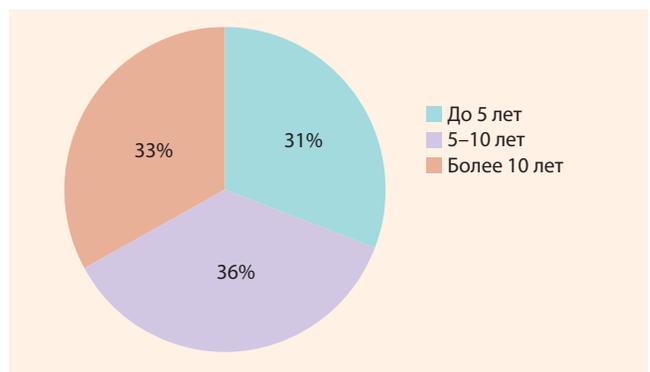
## РЕЗУЛЬТАТЫ

Основные параметры обследованных пациентов представлены в *таблице 1*.

Все пациенты имели избыточную массу тела или ожирение, ИМТ составил  $31,04 \pm 5,5$  кг/м<sup>2</sup>.

Оценка состояния когнитивных функций при включении в исследование выявила снижение памяти и динамики психической деятельности у обследованных. Так, легкое снижение отмечено у 34 (34,3%), когнитивные нарушения умеренной степени у 49 (49,5%) больных, а тяжелой степени – у 14 (14,1%) больных, у 3 пациентов данных для оценки было недостаточно.

Артериальная гипертензия (АГ) отмечалась у всех 99 (100%) больных. Только у 12% больных, по данным анамнеза, длительность АГ составила менее 10 лет, у остальных 77 (77,7%) больных длительность артериальной гипертензии составила от 10 до 36 лет.

**Рисунок 1. Распределение пациентов по длительности заболевания СД2****Рисунок 2. Распределение больных по уровню HbA1c**

Положительно на вопрос о курении ответили 15 (15,15%) больных.

Длительность заболевания СД2 составила  $8,4 \pm 6$  лет. При этом историю заболевания до 5 лет имел 31 (31,31%) больной, от 5 до 10 лет – 35 (35,35%) пациентов и более 10 лет – 33 (33,33%) больных (рис. 1). Выявлена прямая корреляция между длительностью анамнеза СД2 и артериальной гипертензией (коэффициент корреляции Спирмена = 0,35,  $p = 0,000351$ ).

**По мере увеличения длительности заболевания СД2 частота случаев оперативного лечения по поводу стенозирующего атеросклероза МАГ увеличивалась ( $p < 0,05$ )**

Глюкоза плазмы натощак составила в среднем  $7,7 \pm 2,5$  ммоль/л ( $2,9-17,9$  ммоль/л).

Значения HbA1c в среднем составили  $7,8\% \pm 1,9$  ( $5,3-14,7\%$ ). Уровень HbA1c  $< 6,5\%$  имел 21 (21,2%) больной, в диапазоне  $6,5-6,9\%$  – 15 (15,1%),  $7,0-7,9\%$  – 28 (28,3%), свыше  $8\%$  – 35 (35,3%) (рис. 2).

Пациенты получали следующие виды лечения: только диетотерапию – 5 (5,05%) больных, монотерапию метформином – 24 (24,24%), препараты ингибиторов дипептидилпептидазы 4-го типа (ИДПП-4) в виде монотерапии или в сочетании с метформином – 11 (11,1%), препараты сульфаниламидов (гликлазид, глибенкламид, глимепирид) в виде монотерапии или в сочетании с метформином – 44 (44,4%), инсулинотерапию в различных режимах, в т.ч. в сочетании с пероральными сахароснижающими препаратами, – 15 (15,2%) пациентов. Уровень HbA1c у больных на диетотерапии составил  $6,5 \pm 1,4\%$ , у получавших монотерапию метформином –  $7,1 \pm 1,3\%$ , препараты ИДПП-4 –  $6,7 \pm 0,75\%$ , ПСМ –  $8,0 \pm 1,7\%$ , инсулинотерапию  $9,4 \pm 2,7\%$ .

По результатам дуплексного сканирования магистральных артерий головы все пациенты имели атеросклеротические изменения: от утолщения комплекса интима-медиа до стенозирующего атеросклероза и развития окклюзии артерий. При этом 42 (42,4%) больных имели выраженные стенозы от 50% сужения просвета артерии до ее окклюзии. У большинства больных 75 (75,8%) отмечалось вовлечение более одного бассейна. Двухсторонние атеросклеротические изменения в каротидной системе выявлены у 36 (36,4%) и сочетанное поражение как каротидной системы, так и с вовлечением артерий вертебро-базилярной системы (множественные атеросклеротические изменения) – у 39 (39,4%) пациентов (табл. 2).

Значительные атеросклеротические поражения сосудов головы явились показанием для проведения ангиореconstructивных операций, которые были выполнены у 23 (23,2%) больных, при этом двукратное оперативное вмешательство выполнено 4 больным и по 1 пациенту перенесли такие операции 3 и 4 раза. По мере увеличения длительности заболевания СД2 частота случаев оперативного лечения по поводу стенозирующего атеросклероза МАГ увеличивалась ( $p < 0,05$ ).

При определении гликемии в течение дня у 15 больных отмечены значения глюкозы крови  $< 3,9$  ммоль/л. У 8 из них снижение гликемии сопровождалось неспецифическими жалобами на слабость и головокружение, 7 пациентов дополнительных жалоб не предъявляли (из них 2 пациента имели в том числе и речевые нарушения).

Необходимо отметить отсутствие тяжелых эпизодов гипогликемии. Гипогликемические состояния были ассоциированы с увеличением длительности заболевания СД2. Так, длительность СД2 у больных без отмеченных эпизодов гипогликемии составила 7,9 лет vs 11,3 лет у пациентов с гипогликемическими эпизодами ( $p = 0,026$ ). Зависимость от возраста выявлена не была. Уровень HbA1c составил в среднем  $7,56 \pm 2,13\%$  ( $5,6-14,7\%$ ). При детализации проводимой терапии выявлено, что гипогликемические состояния отмечались у больных, в основном получавших препараты сульфаниламидов – 11 (73,3%) и инсулинотерапию – 4 (26,6%) пациента.

На основании проведенных расчетов скорость клубочковой фильтрации (СКФ) у больных по группе в целом составила  $68,2 \pm 15,6$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>. Так, СКФ в диапазоне  $45-59$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> была отмечена у 22 (22,2%) больных, а менее  $45$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> – у 5 (5%) больных. При анализе результатов исследования почечной функции среди 15 больных, у которых были отмечены гипогликемические состояния, выявлено, что у 4 (26,6%) СКФ была в диапазоне  $45-59$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> и у 2 (13%) – менее  $45$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>. Частота снижения СКФ ниже  $60$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> у больных с гипогликемическими состояниями была выше, чем у пациентов без зафиксированных эпизодов гипогликемии ( $p < 0,005$ ).

## ОБСУЖДЕНИЕ

Наличие хронической сосудистой патологии мозга в сочетании с СД2 у пациента налагает на врача серьезную

**Таблица 2. Распределение больных по степени и распространенности атеросклеротического поражения МАГ**

| Состояние МАГ  | Больные СД2, % |
|--|----------------|
| Утолщение комплекса интима-медиа                               | 8 (8,1%)       |
| Наличие атеросклеротических бляшек, стеноз до 30%              | 20 (20,2%)     |
| Наличие атеросклеротических бляшек, стеноз от 30% до 50%       | 29 (29,3%)     |
| Наличие атеросклеротических бляшек, стеноз от 50% до 70%       | 16 (16,2%)     |
| Стеноз более 70%   | 26 (26,3%)     |
| Односторонние атеросклеротические изменения каротидной системы | 21 (21,2%)     |
| Двухсторонние атеросклеротические изменения каротидной системы | 36 (36,4%)     |
| Множественные изменения в обеих системах                       | 39 (39,4%)     |

ответственность при подборе терапии. В процессе лечения таких больных приходится сталкиваться с целым рядом ограничений. На фоне снижения когнитивных функций и способности к самообслуживанию появляются затруднения при соблюдении терапевтических рекомендаций и, что наиболее опасно, неспособность адекватно оценить симптомы гипогликемии и самостоятельно принять меры для купирования, а при афазии – сообщить о своих ощущениях окружающим. Как и в целом для больных пожилого возраста, для пациентов с цереброваскулярными заболеваниями основополагающим является принцип «не навреди», т. е. необходимость минимизировать риск гипогликемии.

**Частота снижения СКФ ниже 60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> у больных с гипогликемическими состояниями была выше, чем у пациентов без зафиксированных эпизодов гипогликемии (р < 0,005)**

Важнейшей причиной цереброваскулярной патологии на сегодняшний день признается атеросклероз и его осложнения – атеростеноз, атеротромбоз, атеротромбоэмболия, обуславливающие развитие до 80% всей сосудистой патологии головного мозга. Длительное течение сахарного диабета способствует прогрессированию атеросклероза, развитию инсульта [15, 16] и необходимости проведения оперативного вмешательства для профилактики острых повторных эпизодов цереброваскулярных заболеваний.

Анализ показателей углеводного обмена у обследованных нами больных показал, что пациенты с СД2 и ЦВЗ имеют различные результаты лечения. При том что уровень HbA1c в среднем составил  $7,8\% \pm 1,9$  (5,3–14,7%), достаточно низкие для этой возрастной группы значения HbA1c < 6,5% имели 21 (21,2%) больных, а существенно повышенные (более 8%) – 35 (35,3%) пациентов. Снижение гликемии от 3,9 ммоль/л в разное время суток отмечено у 15% пациентов, и только у половины из них были жалобы, которые могут быть расценены как симптомы гипогликемии. Надо отметить, что данные жалобы у пациента с наличием дисциркуляторной энцефалопатии могут быть ошибочно расценены как симптомы декомпенсации основного сосудистого заболевания и не связаны с принимаемыми сахароснижающими препаратами.

Как известно, диета играет важную роль в лечении СД2. Определенную роль в изменении уровня гликемии у пациентов, поступающих в стационар, могла сыграть смена привычного режима питания на госпитальный.

Снижение уровня глюкозы в крови имеет важное значение в возникновении нарушений функции центральной нервной системы. По-видимому, при недостаточном поступлении глюкозы головной мозг использует, кроме глюкозы, и эндогенный гликоген. Известно, что при развитии гипогликемии регистрируются разнообразные изменения на энцефалограмме (ЭЭГ) (хотя, по данным разных авторов, и отмечалось некоторое расхождение относительно пространственного расположения измене-

ний), которые сохраняются и после нормализации уровня глюкозы крови [17, 18]. Так, при снижении нормального уровня глюкозы в крови на ЭЭГ отмечается уменьшение выраженности альфа-ритма (замедление и снижение его амплитуды), усиление выраженности медленной активности в разных областях, причем наиболее выраженные изменения отмечаются в лобных отделах.

При детализации параметров обследованных нами пациентов, перенесших гипогликемический эпизод, было отмечено, что длительность заболевания была существенно выше, чем у больных без отмеченных гипогликемических состояний, и достигала в среднем 11 лет. В половине случаев у пациентов имели место нераспознаваемые гипогликемические состояния. Нежелательное снижение гликемии отмечено у больных, терапия которых включала препараты сульфонилмочевины и инсулинотерапию, а уровень HbA1c варьировал от 5,6 до 14,7%. Кроме того, у этих больных чаще отмечалось снижение скорости клубочковой фильтрации ниже 60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>. По данным литературы, снижение СКФ, особенно в сочетании с пожилым возрастом, наличием артериальной гипертензии и СД, является риском сердечно-сосудистых заболеваний, из которых большинство (69%) являлось цереброваскулярными [19], что и отмечено у обследованных нами пациентов. Надо отметить, что в целом по группе обследованных больных СКФ менее 60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> была выявлена у 27% пациентов, что требует особого внимания к этим больным, особенно при выборе сахароснижающей терапии.

**При детализации параметров обследованных нами пациентов, перенесших гипогликемический эпизод, было отмечено, что длительность заболевания была существенно выше, чем у больных без отмеченных гипогликемических состояний, и достигала в среднем 11 лет**

Таким образом, обследованные пациенты имели сочетанное мультисистемное поражение, проявляющееся в развитии ишемического поражения головного мозга, макроангиопатии – выраженного атеросклероза магистральных артерий головы и микрососудистого процесса на фоне СД2 и длительного течения артериальной гипертензии. У таких больных повышен риск не только сердечно-сосудистых заболеваний, но и гипогликемических состояний, в т. ч. и нераспознаваемых.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Ишемические цереброваскулярные заболевания у пациентов с СД2 часто протекают на фоне выраженного и распространенного атеросклероза магистральных артерий головы, артериальной гипертензии и сопровождаются нарушением функции почек.

У пациентов с цереброваскулярными заболеваниями отмечаются неоднородные значения показателей углеводного обмена.

Риск гипогликемии, в т. ч. и нераспознаваемой, у больных с цереброваскулярными заболеваниями высок.

Гипогликемические состояния у пациентов с цереброваскулярными заболеваниями чаще развиваются при увеличении продолжительности заболевания СД2 и снижении скорости клубочковой фильтрации.

**По данным литературы, снижение СКФ, особенно в сочетании с пожилым возрастом, наличием артериальной гипертензии и СД, является риском сердечно-сосудистых заболеваний, из которых большинство (69%) являлось цереброваскулярными [19], что и отмечено у обследованных нами пациентов**

У пациентов с СД2 достижение и поддержание уровня показателей углеводного обмена (глюкоза плазмы и HbA1c) осуществляется в соответствии с индивидуальными целями лечения. Высокие уровни HbA1c при неэффективности других методов требуют назначения инсулинотерапии, [20], что обуславливает необходимость более тщательного контроля гликемии. Ключевым положением при переводе на инсулинотерапию является необходимость обучить пациента или его родственников методам контроля [21]. При выборе в пользу препаратов сульфонилмочевин также следует учитывать риск гипогликемии и рекомендовать регулярное определение глюкозы крови.

Частота контроля определяется в зависимости от вида сахароснижающей терапии:

- на интенсифицированной инсулинотерапии: не менее 4 раз ежедневно;
- на пероральной сахароснижающей терапии и/или агонистах рецепторов ГПП-1 и/или базальном инсулине: не менее 1 раза в сутки в разное время + 1 гликемический профиль (не менее 4 р/сут) в неделю;
- на готовых смесях инсулина: не менее 2 р/сут в разное время + 1 гликемический профиль (не менее 4 р/сут) в неделю;
- на диетотерапии: 1 раз в неделю в разное время суток (ссылка на алгоритмы).

Результаты контроля гликемии используются самими пациентами с СД и врачами для принятия решений по поводу изменения образа жизни, включая планирование питания и физической активности, так и изменения лечения, например дозы вводимого инсулина [22]. Неверное определение гликемии может привести к изменению терапии, введению некорректной дозы инсулина и развитию гипо- или гипергликемии [23]. Поскольку результаты измерения гликемии могут оказывать влияние на принятие важных решений о лечении и управлении диабетом, жизненно важно, чтобы эти результаты были достоверными [23]. В этом плане преимущества имеют системы контроля гликемии, которые обеспечивают надежное получение точных результатов [24]. Множество факторов вносят вклад в точность определения глюкозы крови, начиная с аналитических факторов, таких как химические реагенты, используемые в

тест-полосках, до факторов, связанных с пациентом, таких как правильная техника использования прибора [25]. Ошибки в кодировании глюкометров могут привести к существенным ошибкам в вычислении доз инсулина. Чтобы избежать таких ошибок, пациентов нужно обучить правильно кодировать свои глюкометры или же использовать приборы с автоматическим кодированием, и, как показало исследование [26], это более точные глюкометры. Очевидно, для пациентов с двигательными нарушениями или когнитивными расстройствами простота использования прибора может быть решающим фактором при решении вопроса о возможности самоконтроля.

Точность измерения современных глюкометров регламентируется International Standards ISO 15197-2003, 15197-2013. С другой стороны, кроме аналитической точности, в случае использования устройства для самоконтроля на результат может влиять и техника пользователя [22]. Доказано, что простота использования системы мониторинга глюкозы не только обеспечивает удобство для пациента, но и позволяет минимизировать факторы, способствующие получению ошибочных результатов [27].

С учетом распространенности когнитивных нарушений и высоким риском гипогликемических состояний у больных с СД2 и ЦВЗ важно использование такой системы самоконтроля, которая не только проста в использовании, но и позволяет получать достоверный результат при низких значениях глюкозы крови, что имеет решающее значение при наличии нераспознаваемых гипогликемических состояний.

Интересны результаты оценки точности глюкометров без кодирования с использованием фермента флавинодениндинуклеотид – глюкоза дегидрогеназа (a flavin adenine dinucleotide–glucose dehydrogenase), устойчивого к действию неглюкозных сахаров и кислорода в комбинации с медиатором и использованием мультиимпульсной технологии в двух различных исследованиях. Указанный патентованный медиатор обеспечивает не только быстроту реакции с ферментом, но и позволяет минимизировать ошибки, которые могут быть связаны с условиями хранения и низкими концентрациями глюкозы.

**Нежелательное снижение гликемии отмечено у больных, терапия которых включала препараты сульфонилмочевин и инсулинотерапию, а уровень HbA1c варьировал от 5,6 до 14,7%**

Мультиимпульсная технология обеспечивает точность измерения за счет многократной оценки одного образца крови. Следует отметить, что аналитическая точность этих приборов была подтверждена в соответствии со стандартами International Organization for Standardization (ISO) 15197:2003 и ISO 15197:2013 со 100% попаданием результатов в допустимый диапазон при лабораторном исследовании, что даже превосходит требования ISO.

Одинаковые профили точности были получены при определении глюкозы крови как самими пациентами с СД, так и сотрудниками лаборатории. Как было отмечено выше, точность и простота являются наиболее важными качествами устройств самоконтроля гликемии. Так, исследованные системы соответствуют этим требованиям. Если лабораторный этап продемонстрировал аналитическую точность определения, то клиническое исследование подтвердило достоверность результатов при использовании пациентов с СД, не имевших ранее опыта использования такой системы. Кроме того, подавляющее большинство пользователей отметило удобство и простоту использования. Так, 96,8% респондентов отметили, что исследование гликемии является простым,

инструкция в руководстве пользователя понятны для 98,2%, а 99,5% пользователей сообщили, что понимают результаты тестирования [28]. Важно, что система обладает возможностью использования технологии «Второй шанс» и позволяет дополнительно нанести кровь на тест-полоску в случае ее недозаполнения. Это имеет значение при наличии у пациента тремора, а звуковой сигнал позволяет не пропустить запланированное определение гликемии.

Таким образом, удобство использования глюкометра может играть ключевую роль в возможности осуществления самоконтроля у больных сосудистыми заболеваниями мозга и, соответственно, в профилактике прогрессирующей цереброваскулярной патологии.



## ЛИТЕРАТУРА

- Сулина З.А., Румянцева С.А. Нейрометаболическая терапия хронической ишемии мозга. Методическое пособие. М., 2009.
- Сосудистые заболевания головного мозга и метаболический синдром. Руководство для врачей. Под редакцией Танашия М.М. 2017.
- Танашия М.М., Лагода О.В., Антонова К.В. Сосудистые заболевания головного мозга и метаболический синдром. М., 2011.
- Papa G, Degano CI, Iurato M et al. Macrovascular complication phenotypes in type 2 diabetic patients. *Cardiovascular Diabetology*, 2013, 12: 20.
- Сулина З.А., Танашия М.М., Лагода О.В. Атеросклероз и ишемические нарушения мозгового кровообращения. *Атеротромбоз*, 2009, 2(3): 60-67.
- Танашия М.М., Лагода О.В., Гулевская Т.С., Максюткина Л.Н., Раскуражев А.А. Прогрессирующий церебральный атеросклероз: клинические, биохимические и морфологические аспекты. *Ж. Анналы клинической и экспериментальной неврологии*, 2013, 4: 4-9.
- Карчевская В. А., Ануфриев П. Л., Гулевская Т. С., Танашия М. М. Структура атеросклеротических бляшек каротидного синуса у больных с ишемическими нарушениями мозгового кровообращения и сахарным диабетом 2 типа (исследование биоптатов). *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований*, 2010, 10: 35-36.
- Сосина В.Б. Когнитивные нарушения у больных сахарным диабетом. Автореф. дис. на соискание уч. ст. канд. мед. наук. М., 2010.
- Adams JN, Martelle SE, Raffield LM et al. Analysis of Advanced Glycation End Products in the DHS Mind Study. *J Diabetes Complications*, 2015, Nov 30.
- Cosentino F, Battista R, Scuteri A et al. Impact of Fasting Glycemia and Regional Cerebral Perfusion in Diabetic Subjects. *Stroke*, 2009, 40: 306-308. doi:10.1161/STROKEAHA.108.520627.
- Комитет экспертов Всероссийского научного общества кардиологов и Научного общества нефрологов России. Функциональное состояние почек и прогнозирование сердечно-сосудистого риска. *Кардиоваскул тер и проф*, 2008, 7(6 приложение 3): 1-20.
- Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, Greene T, Rogers N, Roth D. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *Ann Intern Med*, 1999 Mar 16, 130(6): 461-70.
- Попова И.Р., Торчинский Н.В., Драпкина О.М., Ивашкин В.Т. Оценка функционального состояния почек у пациентов с избыточной массой тела и ожирением. *Клиницист*, 2012, 2: 36-40.
- Hachinski V, Iadecola C, Petersen RC et al. National Institute of Neurological Disorders and Stroke Canadian Stroke Network vascular cognitive impairment harmonization standards. *Stroke*, 2006, 37: 2220-2241.
- Танашия М.М., Антонова К.В., Лагода О.В., Максимова М.Ю., Глебов М.В., Шабалина А.А. Острые нарушения мозгового кровообращения и сахарный диабет 2 типа. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*, 2014, 8(3): 4-8.
- Антонова К.В., Медведев Р.Б., Шабалина А.А., Лагода О.В., Танашия М.М. Нарушения углеводного обмена и церебральный атеросклероз у больных с ишемическими нарушениями мозгового кровообращения. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*, 2016, 10(1): 20-26.
- Snogdal LS, Folkestad L, Elsborg R, Remvig LS, Beck-Nielsen H, Thorsteinsson B, Jennum P, Gjerstad M, Juhl CB. Detection of hypoglycemia associated EEG changes during sleep in type 1 diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract*, 2012 Oct, 98: 91-7.
- Fabris C, Sparacino G, Sejling AS, Goljehani A, Duun-Henriksen J, Remvig LS, Juhl CB, Cobelli C. Hypoglycemia-related electroencephalogram changes assessed by multiscale entropy. *Diabetes Technol Ther*, 2014 Oct, 16(10): 688-94.
- Yuan J, Zou X-R, Han S-P et al. Prevalence and risk factors for cardiovascular disease among chronic kidney disease patients: results from the Chinese cohort study of chronic kidney disease (C-STRIDE). *BMC Nephrology*, 2017, 18: 23. doi:10.1186/s12882-017-0441-9.
- Балаболкин М.И., Петунина Н.А., Тельнова М.Э., Клебанова Е.М., Антонова К.В. Роль инсулиновой терапии в компенсации сахарного диабета. *ПМЖ*, 2007, 15(27): 2072-20178.
- Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой. 8-й выпуск. М.: 2017.
- Klonoff DC, Blonde L, Cembrowski G et al. Consensus report: the current role of self-monitoring of blood glucose in non-insulin-treated type 2 diabetes. *J Diabetes Sci Technol*, 2011, 5: 1529-1548.
- Hellman R. Glucose meter inaccuracy and the impact on the care of patients. *Diabetes Metab Res Rev*, 2012, 28: 207-209.
- Bode BW. The accuracy and interferences in self-monitoring of blood glucose. *US Endocr Rev*, 2007, 2: 46-48.
- Ginsberg BH. Factors affecting blood glucose monitoring: sources of errors in measurement. *J Diabetes Sci Technol*, 2009, 3: 903-913.
- Raine CH, Schrock LE, Edelman SV et al. Significant Insulin Dose Errors May Occur if Blood Glucose Results Are Obtained from Miscalibrated Meters. *Journal of Diabetes Science and Technology*, 2007, 1(2): 205-210.
- Raine CH: Self blood glucose measuring in the non-insulinrequiring diabetic patient – to test or not to test. *US Endocr Dis*, 2007, 2: 49-50.
- Caswell M, Frank J, Viggiani MT et al. Accuracy and User Performance Evaluation of a Blood Glucose Monitoring System. *Diabetes Technol Ther*, 2015, 3: 1-7.