

# Решённые и нерешённые вопросы цереброваскулярной патологии при сахарном диабете

М.М. Танащян, К.В. Антонова, О.В. Лагода, А.А. Шабалина

ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва, Россия

За последние десятилетия подтверждён значительный вклад сахарного диабета 2-го типа (СД2) в развитие и прогрессирование цереброваскулярной патологии (ЦВП). Цель работы — представить результаты многолетних исследований, характеризующие в целом решённые вопросы коморбидности ЦВП и СД2, и поставить ряд вопросов, которые предстоит ещё уточнить.

**Материалы и методы.** Из большого массива данных были отобраны для включения в анализ результаты обследования 824 пациентов с ЦВП. Проблема ишемических инсультов была изучена у 250 пациентов: 128 больных СД2 (в возрасте 63 [54; 74] лет) и 122 пациентов без СД2 (62 [52; 71] года), а группу с хронической ЦВП составили 574 человека: 300 больных с СД2 (62 [56; 69] года) и 274 пациента без СД2 (63 [57; 68] года). Результаты ангиореconstructивного лечения атеросклеротического стеноза сонных артерий были оценены у 170 пациентов, из них у 72 пациентов с СД2. Группа контроля была представлена 86 лицами без ЦВП (возраст 60 [54; 63] лет). В широкий спектр проведённых клинических и лабораторно-инструментальных обследований входили оценка общесоматического и неврологического статуса, нейропсихологическое, нейровизуализационные, биохимические, гемореологические и гемостазиологические исследования.

**Результаты.** СД2 оказывает значимое влияние на неврологические, нейропсихологические, когнитивные и функциональные нарушения, а также на исход острых и хронических ЦВП, прогрессирование атеросклеротического поражения церебральных сосудов, изменений вещества мозга и крови. В настоящее время не решены вопросы качества гликемического контроля, длительности хронической гипергликемии в реализации нейрокогнитивных и структурных изменений головного мозга. Требуется изучения роль негликемических изменений, в том числе влияние ряда медиаторов на сосудистые и нейродегенеративные механизмы поражения вещества головного мозга.

**Заключение.** Полученные результаты определяют широкий круг нерешённых вопросов и подчёркивают необходимость как возможных изменений ряда клинических алгоритмов, так и продолжения углублённых исследований проблемы ЦВП, ассоциированной с СД2.

**Ключевые слова:** цереброваскулярные заболевания; сахарный диабет 2-го типа; атеросклероз брахиоцефальных артерий; когнитивные нарушения; гемореология; биохимия

**Источник финансирования.** Авторы заявляют об отсутствии внешних источников финансирования при проведении исследования.

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

**Адрес для корреспонденции:** 125367, Москва, Волоколамское шоссе, д. 80. ФГБНУ «Научный центр неврологии». E-mail: kseniya.antonova@mail.ru. Антонова К.В.

**Для цитирования:** Танащян М.М., Антонова К.В., Лагода О.В., Шабалина А.А. Решённые и нерешённые вопросы цереброваскулярной патологии при сахарном диабете. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии.* 2021; 15(3): 5–14.

DOI: <https://doi.org/10.54101/ACEN.2021.3.1>

Поступила 27.04.2021 / Принята в печать 05.07.2021

## Resolved and unresolved issues of cerebrovascular disease in diabetes mellitus

Marine M. Tanashyan, Kseniya V. Antonova, Olga V. Lagoda, Alla A. Shabalina

Research Center of Neurology, Moscow, Russia

Significant contribution of type 2 diabetes mellitus (T2DM) to the development and progression of cerebrovascular disease (CVD) has been confirmed over the past few decades. The aim of this article is to present the results of many years of research, summarizing generally resolved problems in CVD and T2DM comorbidity, as well as raising several issues that still need to be clarified.

**Materials and methods.** The assessment results of 824 patients with CVD were selected from a large body of data for inclusion in the analysis. Ischaemic stroke was analysed in 250 patients: 128 patients with T2DM (aged 63 [54; 74] years) and 122 patients without T2DM (62 [52; 71] years). The group with chronic CVD consisted of 574 people: 300 patients with T2DM (62 [56; 69] years) and 274 patients without T2DM (63 [57; 68] years). The results of surgery for carotid artery stenosis were evaluated in 170 patients, including 72 patients with T2DM. The control group consisted of 86 persons without CVD (60 [54; 63] years). A wide range of clinical, laboratory and imaging assessments included physical and neurological examinations, neuropsychological tests, blood chemistry, haemorrhological and haemostasis tests, as well as neuroimaging studies.

**Results.** T2DM has a significant effect on neurological, neuropsychological, cognitive and functional impairments, as well as on the outcome of acute and chronic CVD, progression of intracranial atherosclerotic lesions, and changes in cerebral and vascular tissue. The impact of the quality of glycaemic control and duration of chronic hyperglycaemia on neurocognitive and structural brain changes has not been completely determined yet. The role of non-glycaemic changes, including influence of several mediators on the vascular and neurodegenerative mechanisms of cerebral tissue damage, warrants further study.

**Conclusion.** The obtained results identify a wide range of unanswered questions and emphasize the need for both possible changes to several clinical algorithms and for ongoing in-depth studies of CVD associated with T2DM.

**Keywords:** cerebrovascular disease; type 2 diabetes mellitus; carotid atherosclerosis; cognitive disorders; hemorheology; biochemistry

**Source of funding.** This study was not supported by any external sources of funding.

**Conflict of interest.** The authors declare no apparent or potential conflicts of interest related to the publication of this article.

**For correspondence:** 125367 Moscow, Volokolamskoye shosse, 80. Research Center of Neurology. E-mail: kseniya.antonova@mail.ru. Antonova K.V.

**For citation:** Tanashyan M.M., Antonova K.V., Lagoda O.V., Shabalina A.A. [Resolved and unresolved issues of cerebrovascular disease in diabetes mellitus]. *Annals of clinical and experimental neurology*. 2021; 15(3): 5–14. (In Russ.)

DOI: <https://doi.org/10.54101/ACEN.2021.3.1>

Received 27.04.2021 / Accepted 05.07.2021

## Введение

Проблема острой и хронической цереброваскулярной патологии (ЦВП) вышла за рамки сугубо медицинской и приобретает всё большее социально-экономическое значение в современном обществе. Несмотря на обнадеживающие данные о снижении заболеваемости ишемическим инсультом (ИИ), накопление факторов риска и старение населения способствуют увеличению вероятности развития хронических нарушений мозгового кровообращения на протяжении всей жизни. Средний глобальный пожизненный риск ИИ увеличился с 22,8% в 1990 г. до 24,9% в 2016 г., относительное увеличение составило 8,9% (95% ДИ 6,2–11,5%) [1]. Одним из наиболее значимых факторов риска ЦВП является сахарный диабет 2-го типа (СД2), рост заболеваемости которым носит характер эпидемии, наращивающей глобальные и региональные расходы на здравоохранение [2]. СД2 увеличивает вероятность возникновения ИИ в наибольшей степени у больных трудоспособного возраста старше 65 лет, что определяет социальное звучание такого клинического дуэта [3]. Треть больных ИИ страдает СД2, который связан с госпитальной и долгосрочной летальностью, осложнениями и риском повторного ИИ [4, 5]. Кроме того, стрессорная гипергликемия, которая определяется у части больных без анамнеза СД2, может быть ассоциирована с увеличением выраженности неврологического дефицита и смертности в течение 1 года после ИИ [6]. Вопросы клинического значения такого явления, его генеза и дифференциальной диагностики продолжают обсуждаться.

В структуре причин смерти больных СД2 в России по состоянию на 2017 г. ЦВП уступает первое место хронической сердечной недостаточности и составляет 12,17% [7], существенно превосходя по частоте инфаркт миокарда (4,46%), тогда как в 1998 г. на долю инфаркта миокарда приходилось 15,4% смертей больных СД2, а ИИ являлся причиной гибели больных в 16,8% случаев [8].

Такое изменение основных причин смерти больных СД2 является отражением в том числе гетерогенности и многокомпонентности ИИ, что требует уточнения его ведущих патогенетических вариантов и возможности коррекции множества факторов риска.

Отмечаемое в последние десятилетия увеличение доли хронической сосудистой патологии головного мозга ассоциировано в первую очередь с повышением риска сосудистых когнитивных расстройств при наличии СД2 на 50% [9], что подчёркивает важность изучения и этой стороны проблемы СД2 в ангионеврологии.

Обрисованная выше важнейшая коморбидность современности, вносящая значительный вклад в ухудшение здоровья населения, является предметом пристального изучения в Научном центре неврологии. С начала 2000-х гг. был проведён комплекс научных исследований с большим количеством задач, включающих изучение влияния СД2 на:

- клинические проявления ИИ — тяжесть и динамику неврологических нарушений, прогноз восстановления и функционального исхода;
- клинические проявления хронической ЦВП (ХЦВП);
- выраженность когнитивных нарушений;
- процесс атеросклеротического поражения брахиоцефальных артерий;
- гематовазальные и гемореологические характеристики;
- состояние основных биомаркёров ЦВП — крови, сердца, сосудов, мозга и др.;
- возможности антигипергликемической терапии;
- результаты тромболитического, антиагрегантного, гиполипидемического, нейрометаболического, ангиореконструктивного лечения;
- другие стороны клинических и диагностических характеристик ЦВП.

## Материалы и методы

Из большого массива данных были отобраны для включения в анализ результаты обследования 824 пациентов с ЦВП.

Проблема острой ЦВП — ИИ была изучена при обследовании 250 пациентов: 128 больных СД2 (из них 69 (53,9%) мужчин) в возрасте 63 [54; 74] года и 122 пациента без СД2 (из них 65 (53,3%) мужчин) в возрасте 62 [52; 71] года.

В рамках изучения проблемы ХЦВП при СД2 были обследованы 574 человека, из них 300 больных с СД2 (в том числе 132 (44%) мужчин) в возрасте 62 [56; 69] лет и 274 пациента без СД (в том числе 104 (38%) мужчин) в возрасте 63 [57; 68] лет.

Результаты ангиореконструктивного лечения гемодинамически значимого атеросклеротического стеноза сонных артерий были оценены у 170 пациентов, из них у 72 пациентов с СД2 (в том числе 54 (75%) мужчины) в возрасте 66 [59; 71] лет и 98 больных без СД (в том числе 69 (70,4%) мужчин) в возрасте 64 [58; 69] лет.

Группа контроля была представлена 86 лицами без ЦВП (из них 36 (42%) мужчин) в возрасте 60 [54; 63] лет.

В широкий спектр проведённых клинических и лабораторно-инструментальных обследований входили:

- 1) оценка общесоматического и неврологического статуса, в том числе с использованием:
  - Шкалы инсульта Национальных институтов здоровья (NIHSS);
  - Скандинавской шкалы инсульта;
  - Модифицированной шкалы Рэнкина (mRs);
- 2) нейропсихологическое исследование:
  - Монреальская шкала оценки когнитивных функций (MoCa-тест);
  - тест рисования часов;
  - тест последовательного соединения цифр и букв;
  - тест повторения цифр в прямом и обратном порядке;
  - батарея тестов для оценки лобной дисфункции;
  - госпитальная шкала тревоги и депрессии;
  - тест на беглость речи;
- 3) биохимические исследования:
  - определение глюкозы венозной крови (на биохимическом анализаторе) и капиллярной крови (глюкометром), гликированного гемоглобина (HbA1c), конечных продуктов гликирования, вычисление индекса триглицериды/глюкоза ( $\text{In} [\text{триглицериды натошак, мг/дл} \times \text{глюкоза плазмы натошак, мг/дл}]$ );
  - показатели гемореологии, гемостаза и функции эндотелия (в том числе агрегация тромбоцитов и эритроцитов, деформируемость и плотность агрегатов последних);
- 4) инструментальные исследования:
  - нейровизуализационные — магнитно-резонансная томография головного мозга и цветное дуплексное сканирование брахиоцефальных артерий;
  - нейрофизиологические — когнитивные вызванные потенциалы (P300).

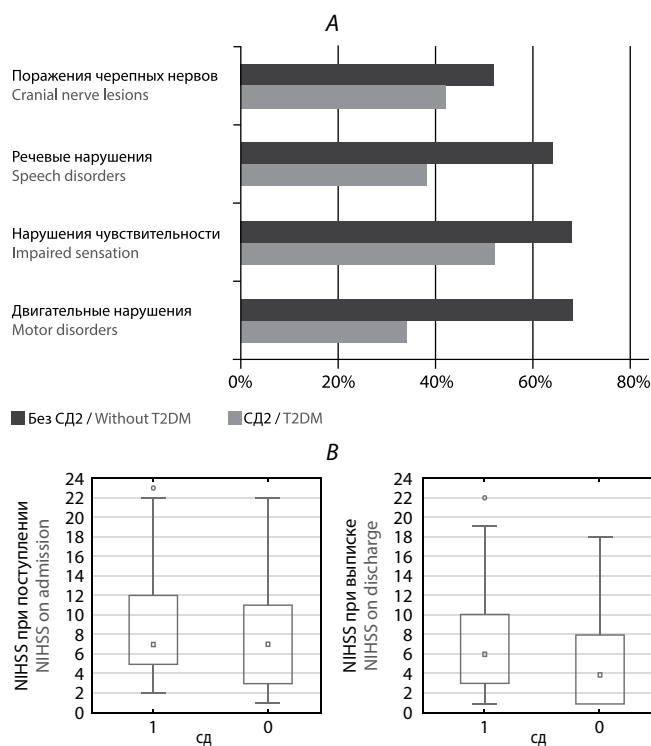
В процессе статистической обработки полученных результатов использованы следующие методы:

- тесты Крускала–Уоллиса и Манна–Уитни для сравнения групп по количественному признаку;
- двусторонний точный критерий Фишера и критерий  $\chi^2$  для сравнения групп по качественным признакам;
- метод ранговой корреляции Спирмена для анализа связи двух количественных признаков;
- методы ROC-анализа и вычисление статистических характеристик тестов для прогностических моделей.

## Результаты (Решенные вопросы)

Представленный ниже блок результатов можно в целом охарактеризовать как решенные вопросы, однако и они имеют целый ряд подвопросов, которые предстоит уточнить.

Сравнительное изучение неврологических нарушений у пациентов с острым ИИ не выявило существенных отличий между группами пациентов с и без наличия СД2 исходно на момент поступления в стационар (результат оценки по шкале NIHSS составил 7 [5; 12] и 7 [3; 11] баллов;  $p = 0,34$ ), однако восстановление в группе больных с СД2 протекало хуже. Несмотря на проведенное унифицированное лечение в соответствии с клиническими рекомендациями и стандартами, приведшее в целом к уменьшению неврологических нарушений, доля пациентов с зафиксированной положительной динамикой была выше в группе без СД2, а результат оценки по шкале NIHSS статистически значимо был хуже при СД2 (6 [4; 10] против 4 [1; 8];



**Рис. 1. Восстановление пациентов с ИИ в зависимости от наличия СД2.** А — доля больных, продемонстрировавших клиническое улучшение; В — результаты оценки по шкале NIHSS при поступлении и в конце лечения.

**Fig. 1. Recovery of patients with ischaemic stroke depending on the presence of T2DM.** А — percentage of patients who showed clinical improvement; В — NIHSS scores on admission and at the end of treatment.

$p = 0,03$ ). Отмечены и другие неблагоприятные воздействия СД2 при ИИ (рис. 1).

Лучшие результаты восстановления неврологических симптомов сопровождались также и лучшими показателями функциональной независимости — так, у больных без СД2 — 2 [0; 3] балла, тогда как у пациентов с СД2 — 3 [1; 4] балла ( $p = 0,02$ ). При этом результата 0–2 балла достигли 46,4% больных с СД2 и 71,7% больных без диабета.

Важнейшим вопросом определения тактики лечения и профилактики повторных нарушений мозгового кровообращения является вопрос патогенетического происхождения инсульта. При определении ведущих механизмов развития ИИ среди обследованных больных были отмечены различия в зависимости от наличия СД2. При СД2 чаще был зафиксирован атеротромботический подтип ИИ (61,7% случаев), другие идентифицируемые подтипы ИИ распределялись следующим образом: кардиогенный эмболический — 21,1% пациентов, лакунарный — 12,5%, гемодинамический — 4,7%. У пациентов без СД2 отмечены другие варианты преобладающего патогенеза ИИ. Так, кардиогенный эмболический и атеротромботический механизмы привели к развитию острого нарушения мозгового кровообращения с равной частотой — 37,7% ( $p = 0,036$ ), лакунарный ИИ отмечен у 18% пациентов, гемодинамический — у 4,9%, по типу гемореологической микроокклюзии — у 1,6%. При этом следует отметить у пациентов с СД2 практически 100% охват артериальной гипертензией.

Огромное значение в содружестве ЦВП и СД2 имеют различные дисметаболические нарушения, определяемые по биомаркерам крови. При оценке метаболических параметров обследованных больных отмечена дислипидемия, однако статистически значимые различия по уровню липопротеинов низкой плотности и триглицеридов между пациентами в зависимости от наличия СД2 не выявлены.

Повышенные показатели традиционных параметров углеводного обмена, ожидаемые у лиц с СД2 (уровень HbA1c при поступлении у больных с СД2 — 7,8 [6,8; 9,6]%; глюкоза крови 9,1 [7,1; 12] ммоль/л — у пациентов с ИИ и СД2 и 5,6 [5,1; 6,1] ммоль/л — у больных с ИИ без СД2) сопровождалась с увеличением уровня циркулирующих конечных продуктов гликирования: 650 [580; 750] нг/мл против 410 [360; 495] нг/мл соответственно ( $p < 0,001$ ). При этом во всех группах больных с ЦВП (как с СД2, так и без такового) уровень конечных продуктов гликирования превосходил результаты, полученные у лиц без ЦВП ( $p < 0,001$ ), что, несомненно, требует патобиохимического уточнения.

Обнаружена значимая взаимосвязь хронической гипергликемии с неврологическими и функциональными нарушениями. Так, получены следующие статистически значимые взаимосвязи уровня HbA1c с количеством баллов по шкале NIHSS исходно ( $r = 0,3$ ), по завершении госпитального периода с результатами оценки по mRs ( $r = 0,32$ ) и Скандинавской шкале инсульта ( $r = -0,24$ ).

При оценке риска неблагоприятного исхода ИИ (по mRs  $\geq 3$ ) для уровня HbA1c  $\geq 7$  отношение шансов составило 5,7 (95% ДИ 1,87–17,38;  $p = 0,002$ ). Показано, что худший прогноз в ходе госпитального периода лечения у больных СД2 зависит от уровня HbA1c  $\geq 7\%$  при оценке по NIHSS ( $p = 0,016$ ), Скандинавской шкале инсульта ( $p = 0,003$ ) и mRs ( $p = 0,002$ ).

Одним из актуальных вопросов изучаемой коморбидности является выявляемость СД2. Показано, что на момент развития инсульта впервые диабет установлен у 38,3% пациентов (медиана возраста больных 64,5 [59; 71] года), которые имели уровень HbA1c 8,3% [7,0; 10,3].

При рутинном контроле у 15% обследованных с СД2 отмечались гипогликемические эпизоды. При рассмотрении взаимодействия этих состояний с выраженностью неврологического дефицита (с использованием Скандинавской шкалы инсульта) худшие показатели выявлены у больных ИИ на фоне СД2 — 43 балла [36; 45] против 53 баллов [37; 60] ( $p = 0,033$ ). Таким образом, как гипергликемия, так и гипогликемические эпизоды ухудшают течение инсульта.

Течение хронической ЦВП на фоне СД2 также проявляется более выраженной неврологической, когнитивной и эмоциональной-волевой симптоматикой (рис. 2).

Так, обнаружены более низкие значения результатов MoCa-теста у больных с СД2 — 24 [22; 27] баллов против 26 [24; 28] баллов у пациентов с ХЦВП без СД2, а также большие значения баллов при оценке депрессии (8 [5; 9,4] против 6,5 [3,8; 9,6] баллов;  $p < 0,05$ ). Это сопровождается частым снижением слухо-речевой памяти в виде отсроченного воспроизведения слов, нарушениями в сфере управляющих функций, инертностью психических процессов, снижением общей психической активности.

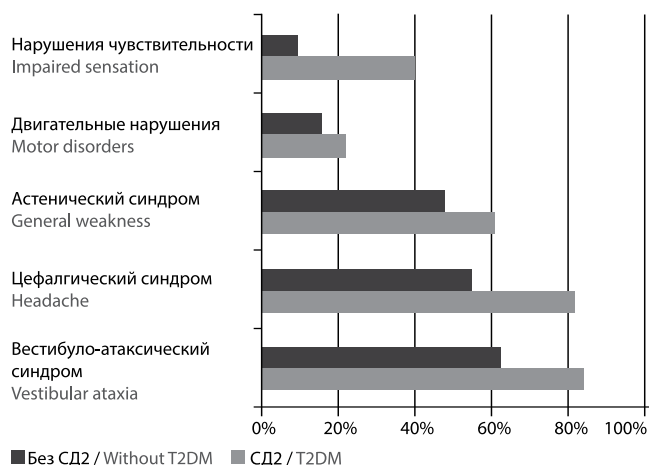


Рис. 2. Выраженность неврологических нарушений у обследованных пациентов в зависимости от наличия СД2.

Fig. 2. Severity of neurological impairment in the study group depending on the presence of T2DM.

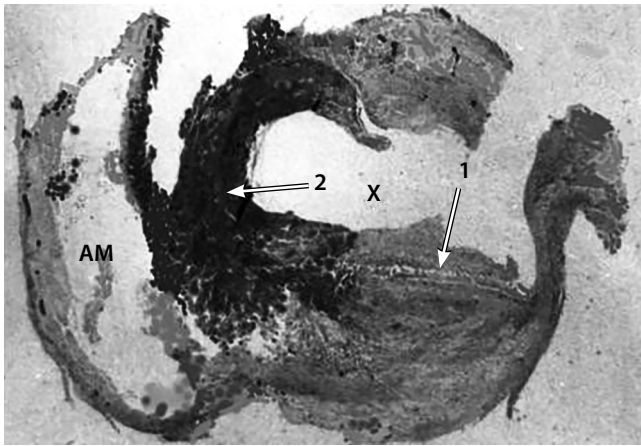
Среди пациентов с ХЦВП доля лиц с впервые выявленным в ходе активного диагностического поиска СД2 с уровнем HbA1c 7,2% [6,8; 7,8] и глюкозы плазмы натощак 7,3% [6,9; 8,0] ммоль/л составила 20%. Полученные результаты подчеркивают необходимость уточнения характера нарушения углеводного обмена у пациентов с сосудистой патологией головного мозга при выявлении уровня гликемии натощак в предиабетическом диапазоне в ходе рутинного биохимического исследования.

Атеросклероз церебральных сосудов является важнейшей характеристикой готовности сосудистой системы к развитию инсульта. Преобладающий атеротромботический генез инсульта при СД2 подтверждается в 96,9% случаев атеросклеротическим поражением брахиоцефальных артерий, причём стенозы внутренней сонной артерии высоких градов (от 70%) выявлены в 23% случаев при наличии СД2 и у 10,9% больных без СД2 ( $p = 0,0001$ ).

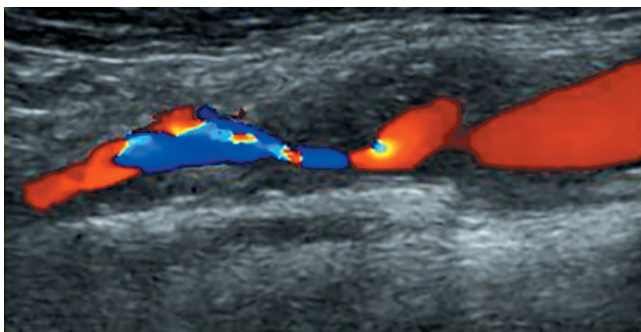
Гемодинамически значимые стенозы внутренней сонной артерии от 70% сопровождали 28% больных ИИ с впервые выявленным СД2 и 39% пациентов с ХЦВП. Таким образом, протекающий в течение неопределённого времени недиагностированный и, соответственно, неконтролируемый СД2 сопровождался развитием и ускоренным прогрессированием атеросклеротического поражения брахиоцефальных артерий, что способствует течению ЦВП и реализации острого нарушения мозгового кровообращения.

Результаты дуплексного сканирования брахиоцефальных артерий, свидетельствующие о наличии более грубых нарушений сосудистой стенки при СД2, были подтверждены в ходе морфологического исследования атеросклеротических бляшек, удалённых при каротидной эндартерэктомии. Чаще отмечены фиброно-атероматозные бляшки с тонкой покрышкой, некротическим ядром и кровоизлиянием в бляшку, кальцификацией, что определяет больший риск деструкции и дистальной эмболии (рис. 3).

Отдельной страницей ЦВП на стыке ангионеврологии и диабетологии является изучение состояния пациентов после ангиореконструктивных вмешательств на брахио-



A



B

**Рис. 3. Атеросклеротические бляшки больных СД2.**

A — морфологическое исследование биоптата удалённой при каротидной эндартерэктомии атеросклеротической бляшки. AM — атероматоз; 1 — фиброз; 2 — кальциноз; X — просвет артерии; B — нестабильная гипоэхогенная атеросклеротическая бляшка в правом каротидном синусе с субтотальным стенозированием просвета.

**Fig. 3. Atherosclerotic plaques in patients with T2DM.**

A — morphological study of an atherosclerotic plaque biopsy removed during carotid endarterectomy. AM — atheromatosis; 1 — fibrosis; 2 — calcification; X — arterial lumen; B — an unstable hypoechoic atherosclerotic plaque in the right carotid sinus with subtotal lumen stenosis.

цефальных артериях. Катамнестическое наблюдение выявило неблагоприятное течение в виде рестенозов в сочетании с активацией воспаления при коморбидной ситуации [10, 11]. Результаты проведённого нами ранее исследования подтверждают, что СД2 является распространённым заболеванием среди пациентов с каротидным стенозом, подвергающихся оперативному вмешательству: в группе каротидной ангиопластики со стентированием распространённость СД2 составляла 45%, в группе каротидной эндартерэктомии — 38% [12]. Нередко периоперационный период ангиореконструкции осложняется ишемией головного мозга, однако в наших исследованиях не было подтверждено увеличение риска возникновения бессимптомных ишемических очагов при СД2. При оценке влияния состояния углеводного обмена по результатам построения модели множественной логистической регрессии выявлено, что риск увеличивался при повышении HbA1c ( $p = 0,0314$ ).

Рассмотрение такого показателя как инсулинорезистентность, играющего значимую роль в развитии ангиопатии преимущественно крупных артерий, с использованием

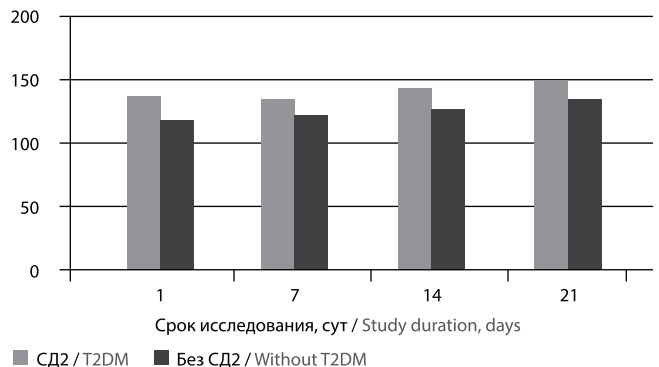
индекса триглицериды/глюкоза выявило её сопоставимый уровень как при острых, так и при хронических формах ЦВП (5,1 [4,9; 5,3] против 5 [4,8; 5,3],  $p = 0,56$ ). Повышенный уровень индекса триглицериды/глюкоза в качестве проатерогенного маркера от 5,3 может свидетельствовать о большей агрессивности атеросклеротического процесса брахиоцефальных артерий у больных СД2 и наличии значимого стеноза ( $p < 0,001$ ).

Важнейшим, а в ряде случаев решающим пусковым моментом в развитии ЦВП являются изменения гемореологии и гемостаза [13]. При этом вклад и роль СД2 в их проявлениях освещён не в полной мере. В таблице приведены результаты оценки изменений показателей гемореологии и гемостаза у пациентов с различным течением ЦВП.

В целом обращает на себя внимание разница в значениях агрегационных характеристик тромбоцитов как в остром, так и в хроническом периоде ЦВП с их повышением у пациентов с СД2. Аналогичная тенденция с превышением значений при СД2 отмечена и для результатов определения уровня D-димера, что подтверждает более активное внутрисосудистое тромбообразование, причём эта разница более внушительна при остром ИИ. Ещё одним фактом в пользу активации тромбообразования при наличии СД2 являются полученные значения фактора Виллебранда, который играет ведущую роль в адгезии тромбоцитов к повреждённому эндотелию и усиливает этот процесс (таблица; рис. 4).

Увеличение прочности эритроцитарных агрегатов, свидетельствующее о повышении агрегации эритроцитов, и снижение их деформируемости, более значимое при остром инсульте на фоне СД2, характеризует влияние последнего на изменения микрореологических характеристик крови при ЦВП. При хронизации ЦВП эритроциты более активно включаются в тромбообразование, что проявляется нарастанием прочности эритроцитарных агрегатов по сравнению не только с нормой, но и с острым периодом ИИ.

Соответственно выявленным изменениям подтверждено влияние нарушений углеводного обмена на гемостазиологические и гемореологические свойства при ЦВП. В проведённых нами исследованиях у пациентов с острым ИИ отмечена статистически значимая зависимость уровня фибриногена ( $r = 0,29$ ), индекса фибринолиза ( $r = -0,30$ )



**Рис. 4. Динамика изменений фактора Виллебранда (%) у больных острым ИИ.**

**Fig. 4. Changes in von Willebrand factor (%) in patients with acute ischemic stroke.**

Показатели гемореологии и гемостаза (Me [Q<sub>1</sub>; Q<sub>3</sub>])

Haemorheology and haemostasis parameters (Me [Q<sub>1</sub>; Q<sub>3</sub>])

Показатель Parameter	Нормальные значения Normal values	Больные ИИ без СД2 Patients with ischaemic stroke and T2DM	Больные ИИ и СД2 Patients with ischaemic stroke	Больные ХЦВП без СД2 Patients with chronic CVD and T2DM	Больные ХЦВП и СД2 Patients with chronic CVD without T2DM
Гематокрит Haematocrit	35–45	42 [38; 44]	43 [39; 44]	41 [37; 42]	41 [37; 43]
Фибриноген, г/л Fibrinogen, g/l	2,2–4,0	4,1 [3,5; 4,6]	4,6 [3,9; 5,1] $p_1 < 0,05$	3,9 [3,6; 4,4]	4,0 [3,5; 4,6]
Агрегация тромбоцитов при воздействии адреналина, % Epinephrine-induced platelet aggregation, %	37–43	29 [22; 40]	40 [29; 43] $p_1 < 0,05$	39 [34; 46]	42 [32; 54]
Агрегация тромбоцитов при воздействии АДФ, % ADP-induced platelet aggregation, %	40–45	34 [24; 41]	42 [28; 47] $p_1 < 0,05$	35 [25; 37]	43 [32; 52] $p_1 < 0,05$
D-димер, нг/мл D-dimer, ng/ml	<300	250 [210; 520]	468 [312; 610] $p_1 < 0,05$	235 [180; 270]	290 [210; 330] $p_1 < 0,05$ $p_2 < 0,001$
Антиген фактора Виллебранда, % von Willebrand factor antigen, %	90–117	123 [110; 149]	138 [118; 169] $p_1 < 0,05$	118 [110; 141]	129 [117; 156] $p_1 < 0,05$
Фибринолитическая активность, % Fibrinolytic activity, %	16–19	16 [14; 19]	14 [12; 16] $p_1 < 0,001$	17 [14; 19]	15 [13; 18] $p_1 < 0,05$ $p_2 < 0,05$
Индекс фибринолиза Fibrinolysis index	0,8–1,2	0,7 [0,6; 0,9]	0,5 [0,3; 0,7] $p_1 < 0,001$	0,8 [0,6; 0,9]	0,7 [0,5; 0,9] $p_2 < 0,05$
Антитромбин III, % Antithrombin III, %	71–115	108 [99; 117]	111 [92; 119]	112 [101; 129]	110 [98; 121]
Деформируемость эритроцитов, max Erythrocyte deformability, max	0,41–0,45	0,40 [0,37; 0,42]	0,37 [0,35; 0,39] $p_1 < 0,05$	0,41 [0,37; 0,44]	0,37 [0,34; 0,41] $p_1 < 0,05$
Прочность эритроцитарных агрегатов (γ-dis/c) Red blood cell aggregates strength (γ-dis/sec)	180–300	252 [195; 315]	276 [205; 338]	361 [332; 398]	375 [324; 405] $p_1 < 0,05$ $p_2 < 0,05$

Примечание.  $p_1$  — по сравнению с больными с тем же диагнозом без СД2;  $p_2$  — по сравнению с больными ИИ и СД2.

Note.  $p_1$  — compared to patients with the same diagnosis without T2DM;  $p_2$  — compared to patients with ischaemic stroke and T2DM.

и D-димера от значений HbA1c ( $r = 0,36$ ). У больных с ХЦВП уровень HbA1c влиял на содержание фибриногена ( $r = 0,34$ ) и фибринолитическую активность ( $r = -0,31$ ). Однако наибольшее значение в изменении исследованных параметров отмечено при повышении уровня циркулирующих конечных продуктов гликирования (рис. 5). Для этого показателя были выявлены различной силы связи: у больных с ИИ — со значениями D-димера ( $r = 0,49$ ), фибринолитической активности ( $r = -0,58$ ), индекса фибринолиза ( $r = -0,41$ ), агрегации тромбоцитов при воздействии АДФ ( $r = 0,41$ ) и адреналина ( $r = 0,39$ ); при ХЦВП — также с результатами определения фибриногена ( $r = 0,27$ ), фибринолитической активности ( $r = -0,32$ ), индекса фибринолиза ( $r = -0,28$ ), D-димера ( $r = 0,24$ ).

Следующей достаточно неожиданной находкой явились результаты оценки влияния конечных продуктов гликирования на изменения параметров гемостаза у пациентов с ЦВП без СД2 (взаимосвязь с показателями фибриноли-

тической активности ( $r = -0,59$ ), индекса фибринолиза ( $r = -0,45$ ), D-димера ( $r = -0,35$ ).

Процесс развития сосудистой патологии мозга финиширует поражением самого вещества головного мозга — как морфологическим, так и функциональным. Современные возможности нейровизуализации позволяют рассматривать морфологию структур мозга практически в режиме реального времени. Прогрессирование изменений сосудистой стенки с вовлечением экстра- и интракраниальных артерий и нарушением микроциркуляции обуславливает развитие очагового и диффузного поражения вещества мозга с формированием типичных для микроангиопатии поражений мозга: лакун диаметром 3 мм и более в таламусе, внутренней капсуле и варолиевом мосту, диффузного поражения подкоркового белого вещества с развитием его гиперинтенсивности при МРТ, расширения желудочковой системы и субарахноидальных пространств мозга (рис. 6).

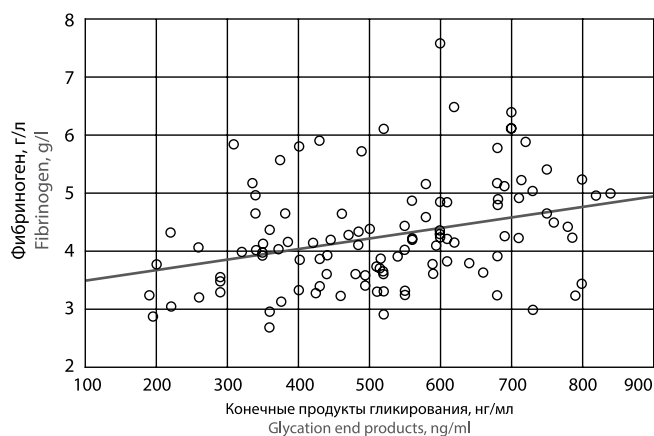


Рис. 5. Взаимосвязь уровней фибриногена и конечных продуктов гликирования у больных с ЦВП и СД2.

Fig. 5. The relationship between the levels of fibrinogen and glycation end products in patients with CVD and T2DM.

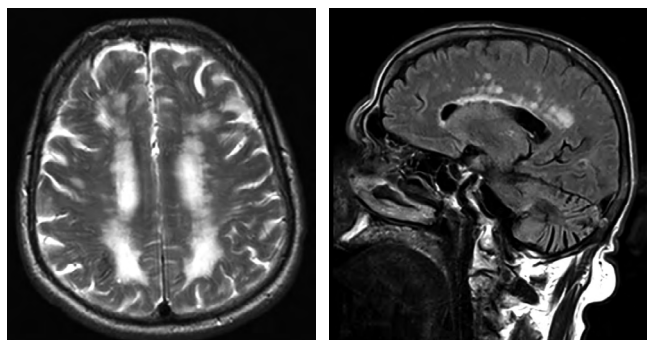


Рис. 6 Множественные сосудистые очаги (А), гиперинтенсивность белого вещества и расширение желудочковой системы (В) у пациента с СД2 (по данным МРТ головного мозга).

Fig. 6. Multiple vascular lesions (A), white matter hyperintensities and ventricular dilatation (B) in a patient with T2DM (on brain MRI).

Нейрофизиологические изменения, отражающие в первую очередь когнитивный фон при коморбидном СД2, определены при исследовании вызванных когнитивных потенциалов в виде увеличения времени возникновения пика Р300 и снижения его амплитуды. При внутригрупповой оценке обнаружены различия латентности пика у пациентов с ХЦВП без СД2 в зависимости от наличия перенесённых ранее нарушений мозгового кровообращения ( $p < 0,05$ ).

### Обсуждение (Нерешённые вопросы)

Подытоживая основные наши наблюдения за пациентами с ЦВП, можно отметить, что при наличии СД2 чаще:

- прогрессирует атеросклеротическое поражение церебральных сосудов;
- нарастает протромбогенное состояние крови и сосудистой стенки;
- выявляются «симптомные» пациенты при одинаковом количестве наблюдений;
- развиваются острые нарушения мозгового кровообращения, в том числе происходит клиническая манифестация асимптомного стеноза;
- развивается послеоперационный рестеноз;
- выявляются когнитивные нарушения.

Вместе с тем из всех сердечно-сосудистых заболеваний ведущей причиной смерти больных с сахарным диабетом остаётся ИИ [7], что отчасти объясняется сложностями профилактики инсульта в связи с многообразием и поливалентностью его патогенеза. Выявленное преобладание атеротромботического подтипа ИИ у больных СД2 подчёркивает проблему макрососудистого поражения и, соответственно, необходимость интенсификации мер профилактики сердечно-сосудистых заболеваний атеросклеротического генеза.

Одним из возможных поисков для решения проблемы вышеуказанной коморбидности является рассмотрение генетической гетерогенности пациентов с СД2, которая играет определённую роль в развитии различных форм ЦВП. Генетическая предрасположенность к СД2 и высокий уровень HbA1c связаны с более высоким риском любого ИИ. Подобные ассоциации были также отмечены для атеросклеротического поражения сонных артерий, маркёров поражения белого вещества и атрофии головного мозга. Инсулинорезистентность связана с инсультом крупных артерий и мелких сосудов, тогда как предрасположенность к дисфункции  $\beta$ -клеток — с инсультом мелких сосудов, внутримозговым кровоизлиянием, меньшим объёмом серого вещества и общим объёмом мозга [14].

По-прежнему часто сахарный диабет впервые выявляется у пациентов с острыми нарушениями мозгового кровообращения — по данным литературы в 5–33% [4]. Более того, у лиц без соответствующего анамнеза впервые выявленный диабет, диагностируемый по результатам перорального глюкозотолерантного теста, увеличивает риск смерти от инсульта [15]. Полученные нами результаты демонстрируют модель, в которой персистирующая неопределённо долгое время, неконтролируемая гипергликемия способствует эскалации атерогенеза, развитию значимых стенозов брахиоцефальных артерий и реализации сосудистой катастрофы.

Однако проблема дифференциальной диагностики стрессовой гипергликемии и СД2 в клинической практике не решена. Предложенные нами меры в виде оперативного исследования HbA1c у больных с ИИ позволят в короткий срок выполнить диагностику и оценить прогноз восстановления и функционального исхода. Это определяет обоснованность и необходимость включения оценки HbA1c в алгоритм обследования больных с ИИ.

Полученные нами результаты подтверждают влияние гипергликемии и повышения уровня HbA1c на прогноз инсульта. В ходе наших исследований также показано, что и гипогликемия может влиять на восстановление в конце госпитального периода. Согласно данным исследования SHINE, у пациентов с острым ИИ и гипергликемией в первые 72 ч интенсивное лечение с целевыми значениями глюкозы крови не выше 7,2 ммоль/л против традиционных подходов к коррекции с удержанием гликемии в диапазоне ниже 10 ммоль/л не показало преимуществ при оценке функционального исхода через 90 дней. Интенсивное вмешательство было прекращено досрочно более чем у 11% больных, преимущественно по причине гипогликемии: тяжёлые гипогликемические состояния были отмечены только в группе интенсивного лечения. Результаты данного исследования не поддерживают интенсивный гликемический контроль у пациентов в остром периоде ИИ [16], а согласно результатам Г.И. Ижбульдиной и соавт. отмечено

но увеличение риска летального исхода ИИ в случае развития гипогликемии [17]. Более того, согласно результатам И.А. Бондарь и соавт., не только гипогликемия, но и однократный уровень глюкозы ниже 6 ммоль/л у больных острым ИИ ухудшает клиническое восстановление [18]. Таким образом, целевой диапазон гликемии в остром периоде ИИ остаётся предметом обсуждения и ставит вопрос кратности определения гликемии (гипогликемии) больным с ИИ, который в настоящее время также не решён.

Интересен и вопрос о накоплении конечных продуктов гликирования у лиц с ЦВП без СД2. Очевидно, что он происходит не глюкозозависимо, а определяется преимущественно экзогенным поступлением, что активизирует вопрос о роли и значимости углеводных аномалий, связанных не только с уровнем глюкозы крови.

Тромболитическая терапия драматически улучшает прогноз больных ИИ, но при наличии СД2 и неудовлетворительных показателях углеводного обмена результаты лечения хуже. Риск геморрагической трансформации повышен у больных СД2. Полученные нами ранее данные о худших результатах системной тромболитической терапии при СД2 [19] соотносятся с результатами исследований, показавших, что повышение уровня глюкозы крови связано с увеличением риска геморрагической трансформации, недостаточной реканализацией, менее благоприятными результатами лечения в целом [4, 20, 21]. Показательно, что уровень гликемии от 7 ммоль/л уже является независимым предиктором неэффективности тромболитической терапии [22]. Влияние мероприятий по коррекции повышенного уровня глюкозы крови при проведении системного тромболитического лечения на прогноз ИИ на настоящий момент также определено нечетко.

Традиционное представление о поражении крупных сосудов, которое относилось к диабетическим макроангиопатиям, сменилось концепцией, в которой СД2 представляет собой модель ускоренного старения и определяет эскалацию атерогенеза. Влияние СД2 на прогрессирование атеросклероза не подлежит сомнению, но поиск проатерогенных негликемических факторов с последующим определением возможности их коррекции является актуальным с учётом эпидемического роста заболеваемости СД2.

*Применение инновационных классов сахароснижающей терапии может влиять на риск развития ИИ, но не позволяет улучшить его исходы.* Подавляющее большинство традиционных и инновационных препаратов для лечения СД2 не позволяет снизить риск развития ИИ [23]. Назначение агонистов рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 является частью современной профилактики сердечно-сосудистых событий у больных СД2 при недостаточном эффекте метформина [24]. Терапия семаглутидом в течение 2 лет у

пациентов с высоким риском сердечно-сосудистых заболеваний (большинство включённых в исследование пациентов имели сердечно-сосудистые заболевания в анамнезе) статистически значимо снизила риск нефатального инсульта (отношение рисков (ОР) 0,61; 95% ДИ 0,38–0,99;  $p = 0,04$ ). Применение дулаглутида в течение 5,4 года привело к снижению риска развития инсульта в рамках как первичной, так и вторичной профилактики (ОР 0,76, 95% ДИ 0,62–0,94;  $p = 0,010$ ), но не позволило улучшить функциональный исход [25].

*Нерешённость проблемы ХЦВП при СД2.* ХЦВП при СД2 изучена недостаточно. Преимущественно исследования касаются нейровизуализационных феноменов и когнитивных нарушений при СД2. Показано, что субклинические или бессимптомные инфаркты в целом ассоциированы со снижением когнитивных функций [26]. Удивительно, но, несмотря на чётко установленную роль СД2 как фактора риска поражения сосудов, логистический регрессионный анализ подходящих исследований показывал, что его роль в развитии лакунарных инфарктов может быть меньше, чем предполагалось [27]. Семнадцать исследований показали различные результаты, при этом ОР составил от 0,38 (95% ДИ 0,05–2,60) [28] до 3,26 (95% ДИ 1,09–9,77) [29]. Более поздние работы подтвердили повышенный риск последующего нарушения когнитивных функций вплоть до деменции при СД2 у пациентов с лакунарными инфарктами, выявляемыми в среднем возрасте (ОР 2,56; 95% ДИ 1,23–5,31) [30].

Проведённые нами ранее исследования показали большую выраженность изменений вещества мозга и когнитивных нарушений у пациентов с ХЦВП и СД2 [10, 12].

Проблема немых инфарктов — как субкортикальных, которые изучены в большей степени, так и кортикальных, которые мало освещены, — на фоне СД2 остаётся недостаточно изученной.

Вопросы качества гликемического контроля, длительности хронической гипергликемии в реализации нейрокогнитивных и структурных изменений головного мозга не решены. Более того, в настоящее время требует изучения и роль в генезе указанных нарушений не только повышенных концентраций глюкозы, но и негликемических механизмов, ассоциированных с СД2, — влияние ряда медиаторов, секретируемых кишечником, мышцами и адипоцитами, на сосудистые и нейродегенеративные механизмы поражения вещества головного мозга.

Полученные нами результаты определяют широкий круг новых нерешённых вопросов и подчёркивают необходимость продолжения углублённых исследований проблемы ЦВП, ассоциированной с СД2, в том числе с целью возможных изменений ряда клинических алгоритмов.

## Список источников

1. GBD 2016 Lifetime Risk of Stroke Collaborators, Geigin V.L., Nguyen G. et al. Global, regional, and country-specific lifetime risks of stroke, 1990 and 2016. *N Engl J Med.* 2018;379(25):2429–2437. DOI: 10.1056/NEJMoa1804492. PMID: 30575491.
2. Williams R., Karuranga S., Malanda B. et al. Global and regional estimates and projections of diabetes-related health expenditure: results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 9<sup>th</sup> edition. *Diabetes Res Clin Pract.* 2020;162:108072. DOI: 10.1016/j.diabres.2020.108072. PMID: 32061820.

## References

1. GBD 2016 Lifetime Risk of Stroke Collaborators, Geigin V.L., Nguyen G. et al. Global, regional, and country-specific lifetime risks of stroke, 1990 and 2016. *N Engl J Med.* 2018;379(25):2429–2437. DOI: 10.1056/NEJMoa1804492. PMID: 30575491.
2. Williams R., Karuranga S., Malanda B. et al. Global and regional estimates and projections of diabetes-related health expenditure: results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 9<sup>th</sup> edition. *Diabetes Res Clin Pract.* 2020;162:108072. DOI: 10.1016/j.diabres.2020.108072. PMID: 32061820.



3. Khoury J.C., Kleindorfer D., Alwell K. et al. Diabetes mellitus: a risk factor for ischemic stroke in a large biracial population. *Stroke*. 2013;44(6):1500–1504. DOI: 10.1161/STROKEAHA.113.001318. PMID: 23619130.
4. Lau L.H., Lew J., Borschmann K. et al. Prevalence of diabetes and its effects on stroke outcomes: A meta-analysis and literature review. *J Diabetes Investig*. 2019;10(3):780–792. DOI: 10.1111/jdi.12932. PMID: 30220102.
5. Szlachetka W.A., Pana T.A., Tiamkao S. et al. Impact of diabetes on complications, long term mortality and recurrence in 608,890 hospitalised patients with stroke. *Glob Heart*. 2020;15(1):2. DOI: 10.5334/gh.364. PMID: 32489775.
6. Li J., Quan K., Wang Y. et al. Effect of stress hyperglycemia on neurological deficit and mortality in the acute ischemic stroke people with and without diabetes. *Front Neurol*. 2020;11:576895. DOI: 10.3389/fneur.2020.576895. PMID: 33071954.
7. Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К. и др. Сахарный диабет в Российской Федерации: распространенность, заболеваемость, смертность, параметры углеводного обмена и структура сахароснижающей терапии по данным Федерального регистра сахарного диабета, статус 2017 г. *Сахарный диабет*. 2018;21(3):144–159. DOI: 10.14341/DM9686.
8. Сундов Ю.И., Дедов И.И., Кудрякова С.В. Государственный регистр сахарного диабета: эпидемиологическая характеристика инсулиннезависимого сахарного диабета. *Сахарный диабет*. 1998;1(1):41–43.
9. Chatterjee S., Peters S.A., Woodward M. et al. Type 2 diabetes as a risk factor for dementia in women compared with men: a pooled analysis of 2.3 million people comprising more than 100,000 cases of dementia. *Diabetes Care*. 2016;39(2):300–307. DOI: 10.2337/dc15-1588. PMID: 26681727.
10. Танащян М.М., Лагода О.В. Структурно-функциональные изменения сердечно-сосудистой системы у больных с ишемическими цереброваскулярными заболеваниями на фоне метаболического синдрома. *Клиническая фармакология и терапия*. 2012;21(5):59–62.
11. Танащян М.М., Максюткина Л.Н., Лагода О.В. и др. Цереброваскулярные заболевания и каротидный атеросклероз: биомаркеры воспаления и коагуляции. *Клиническая неврология*. 2013;(3):16–24.
12. Танащян М.М., Скрялев С.И., Антонова К.В., Медведев Р.Б. Каротидная реваскуляризация у больных сахарным диабетом 2 типа. Значение хронической гипергликемии. *Ангиология и сосудистая хирургия*. 2017;23(4):99–106.
13. Суслина З.А., Танащян М.М., Ионова В.Г. Ишемический инсульт: кровь, сосудистая стенка, анти тромботическая терапия. М., 2005.
14. Georgakis M.K., Harshfield E.L., Malik R. et al. Diabetes mellitus, glycemic traits and cerebrovascular disease: a mendelian randomization study. *Neurology*. 2021;96(13):e1732–e1742. DOI: 10.1212/WNL.0000000000011555. PMID: 33495378.
15. Hyvärinen M., Qiao Q., Tuomilehto J. et al. Hyperglycemia and stroke mortality: comparison between fasting and 2-h glucose criteria. *Diabetes Care*. 2009;32(2):348–354. DOI: 10.2337/dc08-1411. PMID: 19017775.
16. Johnston K.C., Bruno A., Pauls Q. et al. Intensive vs standard treatment of hyperglycemia and functional outcome in patients with acute ischemic stroke: The SHINE randomized clinical trial. *JAMA*. 2019;322(4):326–335. DOI: 10.1001/jama.2019.9346. PMID: 31334795.
17. Ижбульдина Г.И., Новикова Л.Б. Гипергликемия и ишемический инсульт: особенности клинического течения у больных сахарным диабетом 2 типа. *Фарматека*. 2019;26(4):56–60. DOI: https://dx.doi.org/10.18565/pharmateca.2019.4.56-60.
18. Бондарь И.А., Краснопевцева И.П. Влияние уровня гликемии на динамику восстановления неврологического статуса при остром нарушении мозгового кровообращения у больных сахарным диабетом. *Сибирский медицинский вестник*. 2018;(2):3–7.
19. Domashenko M.A., Maksimova M.Yu., Gafarova M.E et al. Personalized approaches to reperfusion therapy of ischemic stroke. *Human Physiology*. 2018;44(8):869–874. DOI: 10.1134/S0362119718080030.
20. Saqqur M., Shuaib A., Alexandrov A.V et al. The correlation between admission blood glucose and intravenous rt-PA-induced arterial recanalization in acute ischemic stroke: a multi-centre TCD study. *Int J Stroke*. 2015;10(7):1087–1092. DOI: 10.1111/ijis.12517. PMID: 26332252.
21. Jiang Y., Liu N., Han J. et al. Diabetes mellitus/poststroke hyperglycemia: a detrimental factor for tPA thrombolytic stroke therapy. *Transl Stroke Res*. 2021;12(3):416–427. DOI: 10.1007/s12975-020-00872-3. PMID: 33140258.
22. Vanacker P., Heldner M.R., Seiffge D. et al. ASTRAL-R score predicts non-recanalisation after intravenous thrombolysis in acute ischaemic stroke. *Thromb Haemost*. 2015; 113(5):911–917. DOI: 10.1160/TH14-06-0482. PMID: 25589216.
23. Bonnet F., Scheen A.J. Impact of glucose-lowering therapies on risk of stroke in type 2 diabetes. *Diabetes Metab*. 2017;43(4):299–313. DOI: 10.1016/j.diabet.2017.04.004. PMID: 28522196.
24. Arnett D.K., Blumenthal R.S., Albert M.A. et al. 2019 ACC/AHA Guideline on the primary prevention of cardiovascular disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on clinical practice guidelines. *Circulation*. 2019;140(11):e596–e646. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000678. PMID: 30879355.
25. Gerstein H.C., Hart R., Colhoun H.M. et al. The effect of dulaglutide on stroke: an exploratory analysis of the REWIND trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2020;8(2):106–114. DOI: 10.1016/S2213-8587(19)30423-1. PMID: 31924562.
26. Lei C., Deng Q., Li H., Zhong L. Association between silent brain infarcts and cognitive function: a systematic review and meta-analysis. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2019;28(9):2376–2387. DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2019.03.036. PMID: 31285116.
3. Khoury J.C., Kleindorfer D., Alwell K. et al. Diabetes mellitus: a risk factor for ischemic stroke in a large biracial population. *Stroke*. 2013;44(6):1500–1504. DOI: 10.1161/STROKEAHA.113.001318. PMID: 23619130.
4. Lau L.H., Lew J., Borschmann K. et al. Prevalence of diabetes and its effects on stroke outcomes: A meta-analysis and literature review. *J Diabetes Investig*. 2019;10(3):780–792. DOI: 10.1111/jdi.12932. PMID: 30220102.
5. Szlachetka W.A., Pana T.A., Tiamkao S. et al. Impact of diabetes on complications, long term mortality and recurrence in 608,890 hospitalised patients with stroke. *Glob Heart*. 2020;15(1):2. DOI: 10.5334/gh.364. PMID: 32489775.
6. Li J., Quan K., Wang Y. et al. Effect of stress hyperglycemia on neurological deficit and mortality in the acute ischemic stroke people with and without diabetes. *Front Neurol*. 2020;11:576895. DOI: 10.3389/fneur.2020.576895. PMID: 33071954.
7. Dedov I.I., Shestakova M.V., Vikulova O.K. et al. [Diabetes mellitus in Russian Federation: prevalence, morbidity, mortality, parameters of glycaemic control and structure of glucose lowering therapy according to the Federal Diabetes Register, Status 2017]. *Sakharnyy diabet*. 2018;21(3):144–159. DOI: 10.14341/DM9686. (In Russ.)
8. Sunsov Yu.I., Dedov I.I., Kudryakova S.V. [State register of diabetes mellitus: epidemiological characteristics of non-insulin dependent diabetes mellitus]. *Sakharnyy diabet*. 1998;1(1):41–43. (In Russ.)
9. Chatterjee S., Peters S.A., Woodward M. et al. Type 2 diabetes as a risk factor for dementia in women compared with men: a pooled analysis of 2.3 million people comprising more than 100,000 cases of dementia. *Diabetes Care*. 2016;39(2):300–307. DOI: 10.2337/dc15-1588. PMID: 26681727.
10. Tanashyan M.M., Lagoda O.V. [Structure and function of cardiovascular system in patients with ischemic cerebrovascular diseases and metabolic syndrome]. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya*. 2012;21(5):59–62. (In Russ.)
11. Tanashyan M.M., Maksyutkina L.N., Lagoda O.V. et al. [Cerebrovascular disease and carotid atherosclerosis: biomarkers of inflammation and coagulation]. *Klinicheskaya neurologiya*. 2013;(3):16–24. (In Russ.)
12. Tanashyan M.M., Skrylev S.I., Antonova K.V. et al. [Carotid revascularization in type 2 diabetes mellitus. Significance of chronic hyperglycaemia]. *Angiologiya i sosudistaya khirurgiya*. 2017;23(4):99–106. (In Russ.)
13. Suslina Z.A., Tanashyan M.M., Ionova V.G. [Ischemic stroke: blood, vascular wall, antithrombotic therapy]. Moscow, 2005. (In Russ.)
14. Georgakis M.K., Harshfield E.L., Malik R. et al. Diabetes mellitus, glycemic traits and cerebrovascular disease: a mendelian randomization study. *Neurology*. 2021;96(13):e1732–e1742. DOI: 10.1212/WNL.0000000000011555. PMID: 33495378.
15. Hyvärinen M., Qiao Q., Tuomilehto J. et al. Hyperglycemia and stroke mortality: comparison between fasting and 2-h glucose criteria. *Diabetes Care*. 2009;32(2):348–354. DOI: 10.2337/dc08-1411. PMID: 19017775.
16. Johnston K.C., Bruno A., Pauls Q. et al. Intensive vs standard treatment of hyperglycemia and functional outcome in patients with acute ischemic stroke: The SHINE randomized clinical trial. *JAMA*. 2019;322(4):326–335. DOI: 10.1001/jama.2019.9346. PMID: 31334795.
17. Izhbul'dina G.I., Novikova L.B. [Hyperglycemia and ischemic stroke: clinical features in patients with type 2 diabetes mellitus]. *Farmateka*. 2019;26(4):56–60. DOI: https://dx.doi.org/10.18565/pharmateca.2019.4.56-60. (In Russ.)
18. Bondar I.A., Krasnopetseva I.P. Influence of glycemia level on dynamics of recovery of neurological status at stroke in patients with diabetes mellitus. *Sibirskiy meditsinskiy vestnik*. 2018;(2):3–7. (In Russ.)
19. Domashenko M.A., Maksimova M.Yu., Gafarova M.E et al. Personalized approaches to reperfusion therapy of ischemic stroke. *Human Physiology*. 2018;44(8):869–874. DOI: 10.1134/S0362119718080030.
20. Saqqur M., Shuaib A., Alexandrov A.V et al. The correlation between admission blood glucose and intravenous rt-PA-induced arterial recanalization in acute ischemic stroke: a multi-centre TCD study. *Int J Stroke*. 2015;10(7):1087–1092. DOI: 10.1111/ijis.12517. PMID: 26332252.
21. Jiang Y., Liu N., Han J. et al. Diabetes mellitus/poststroke hyperglycemia: a detrimental factor for tPA thrombolytic stroke therapy. *Transl Stroke Res*. 2021;12(3):416–427. DOI: 10.1007/s12975-020-00872-3. PMID: 33140258.
22. Vanacker P., Heldner M.R., Seiffge D. et al. ASTRAL-R score predicts non-recanalisation after intravenous thrombolysis in acute ischaemic stroke. *Thromb Haemost*. 2015; 113(5):911–917. DOI: 10.1160/TH14-06-0482. PMID: 25589216.
23. Bonnet F., Scheen A.J. Impact of glucose-lowering therapies on risk of stroke in type 2 diabetes. *Diabetes Metab*. 2017;43(4):299–313. DOI: 10.1016/j.diabet.2017.04.004. PMID: 28522196.
24. Arnett D.K., Blumenthal R.S., Albert M.A. et al. 2019 ACC/AHA Guideline on the primary prevention of cardiovascular disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on clinical practice guidelines. *Circulation*. 2019;140(11):e596–e646. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000678. PMID: 30879355.
25. Gerstein H.C., Hart R., Colhoun H.M. et al. The effect of dulaglutide on stroke: an exploratory analysis of the REWIND trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2020;8(2):106–114. DOI: 10.1016/S2213-8587(19)30423-1. PMID: 31924562.
26. Lei C., Deng Q., Li H., Zhong L. Association between silent brain infarcts and cognitive function: a systematic review and meta-analysis. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2019;28(9):2376–2387. DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2019.03.036. PMID: 31285116.

27. Fanning J.P., Wong A.A., Fraser J.F. The epidemiology of silent brain infarction: a systematic review of population-based cohorts. *BMC Med.* 2014;12:119. DOI: 10.1186/s12916-014-0119-0. PMID: 25012298.
28. Kwon H.M., Kim B.J., Lee S.H. et al. Metabolic syndrome as an independent risk factor of silent brain infarction in healthy people. *Stroke.* 2006;37(2):466–470. DOI: 10.1161/01.STR.0000199081.17935.81. PMID: 16373631.
29. Fukuda K., Takashima Y., Hashimoto M. et al. Early menopause and the risk of silent brain infarction in community-dwelling elderly subjects: the Sefuri Brain MRI Study. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2014;23:817–822. DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2013.07.005. PMID: 24045081.
30. West N.A., Windham B.G., Knopman D.S. et al. Neuroimaging findings in midlife and risk of late-life dementia over 20 years of follow-up. *Neurology.* 2019;92(9):e917–e923. DOI: 10.1212/WNL.0000000000006989. PMID: 30659141.

### Информация об авторах

*Танашиан Маринэ Мовсесовна* — д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, зам. директора по научной работе, руководитель 1-го неврологического отделения ФГБНУ НЦН, [orcid.org/0000-0002-5883-8119](https://orcid.org/0000-0002-5883-8119)

*Антонова Ксения Валентиновна* — д.м.н., в.н.с 1-го неврологического отделения ФГБНУ НЦН, [orcid.org/0000-0003-2373-2231](https://orcid.org/0000-0003-2373-2231)

*Лагода Ольга Викторовна* — к.м.н., с.н.с. 1-го неврологического отделения ФГБНУ НЦН, [orcid.org/0000-0001-7562-4991](https://orcid.org/0000-0001-7562-4991)

*Шабалина Алла Анатольевна* — к.м.н., в.н.с., рук. лаб. гемореологии, гемостаза и фармакокинетики с клинической лабораторной диагностикой ФГБНУ НЦН, [orcid.org/0000-0001-9604-7775](https://orcid.org/0000-0001-9604-7775)

**Вклад авторов.** Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

27. Fanning J.P., Wong A.A., Fraser J.F. The epidemiology of silent brain infarction: a systematic review of population-based cohorts. *BMC Med.* 2014;12:119. DOI: 10.1186/s12916-014-0119-0. PMID: 25012298.
28. Kwon H.M., Kim B.J., Lee S.H. et al. Metabolic syndrome as an independent risk factor of silent brain infarction in healthy people. *Stroke.* 2006;37(2):466–470. DOI: 10.1161/01.STR.0000199081.17935.81. PMID: 16373631.
29. Fukuda K., Takashima Y., Hashimoto M. et al. Early menopause and the risk of silent brain infarction in community-dwelling elderly subjects: the Sefuri Brain MRI Study. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2014;23:817–822. DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2013.07.005. PMID: 24045081.
30. West N.A., Windham B.G., Knopman D.S. et al. Neuroimaging findings in midlife and risk of late-life dementia over 20 years of follow-up. *Neurology.* 2019;92(9):e917–e923. DOI: 10.1212/WNL.0000000000006989. PMID: 30659141.

### Information about the authors

*Marine M. Tanashyan* — D. Sci. (Med.), Prof., Corresponding member of RAS, Deputy Director for science, Head, 1st Neurological department, Research Center of Neurology, Moscow, Russia, [orcid.org/0000-0002-5883-8119](https://orcid.org/0000-0002-5883-8119)

*Kseniya V. Antonova* — D. Sci. (Med.), leading researcher, 1st Neurological department, Research Center of Neurology, Moscow, Russia, [orcid.org/0000-0003-2373-2231](https://orcid.org/0000-0003-2373-2231)

*Olga V. Lagoda* — Cand. Sci. (Med.), senior researcher, 1st Neurological department, Research Center of Neurology, Moscow, Russia, [orcid.org/0000-0001-7562-4991](https://orcid.org/0000-0001-7562-4991)

*Alla A. Shabalina* — Cand. Sci. (Med.), leading researcher, Head, Laboratory of hemorheology, hemostasis and pharmacokinetics (with clinical laboratory diagnostics), Research Center of Neurology, Moscow, Russia, [orcid.org/0000-0001-9604-7775](https://orcid.org/0000-0001-9604-7775)

**Author contribution.** All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published.