

**А.Ю. Фальковская, В.Ф. Мордовин,
Н.В. Белокопытова, В.Ю. Усов, Г.В. Семке,
Т.Е. Сулова**

E-mail: alla@cardio.tsu.ru

ЦЕРЕБРОВАСКУЛЯРНАЯ ПАТОЛОГИЯ У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ, АССОЦИИРОВАННОЙ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2-ГО ТИПА

ГУ НИИ кардиологии Томского научного центра
СО РАМН, Россия

ВВЕДЕНИЕ

Сахарный диабет (СД) является независимым фактором риска деменции и инсульта [1], тогда как сочетание СД с артериальной гипертензией (АГ) повышает вероятность инсульта в 4,5 раза [2]. Важно отметить, что в случае его развития больные с сочетанием АГ и СД имеют более чем 9-кратный риск летального исхода [2], а среди выживших пациентов весьма высока вероятность постинсультной деменции и повторного инсульта [3, 4]. Кроме того, у больных СД реже развиваются транзиторные ишемические атаки, что свидетельствует о том, что процессы церебральной ишемии при СД в большинстве случаев необратимы и имеют законченный характер [5]. С учетом неуклонного роста новых случаев сахарного диабета ожидаемое увеличение церебральных осложнений в виде мозгового инсульта и деменции представляет собой важную социально-экономическую проблему.

Поскольку больные с сочетанием АГ и СД имеют набор факторов риска, входящих в понятие метаболического синдрома, каждый из этих факторов может вносить свой вклад в развитие церебрососудистых осложнений. При этом повышение риска церебральных осложнений при сочетании СД и АГ реализуется через многочисленные механизмы, включая выраженную морфологическую и функциональную неполноценность мелких сосудов, протромботические изменения, неблагоприятное влияние на липидный и углеводный обмен [6]. Использование нейровизуализирующих методов исследования позволяет выявлять ранние доклинические структурные изменения головного мозга, предшествующие возникновению мозговых катастроф и являющиеся потенциально обратимыми. Вместе с тем особенности ранних цереброваскулярных изменений у больных с сочетанием АГ и СД, а также вклад отдельных компонентов метаболического синдрома в их формирование остаются недостаточно изученными.

Задачи исследования. Выявление особенностей ранних структурных церебральных изменений по

данным МРТ у больных АГ в сочетании с СД в сравнении с больными АГ без нарушений углеводного обмена, определение роли метаболических изменений, нарушений профиля АД и эндотелиальной дисфункции в развитии ранних признаков сосудистой патологии головного мозга.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В соответствии с поставленными задачами было проведено сравнительное исследование МРТ-признаков дисциркуляторной энцефалопатии (ДЭ) у больных с сочетанием АГ и СД (основная группа, n=51) и пациентов с АГ без нарушений углеводного обмена, сопоставимых по поло-возрастному составу (контрольная группа, n=152), обследованных ранее на базе отделения артериальных гипертензий (табл. 1). Критериями исключения из исследования были тяжелая, вторичная и злокачественная АГ, злоупотребление алкоголем, состояние после острых сосудистых осложнений менее 6 месяцев, нестабильная стенокардия, выраженные нарушения ритма и проводимости сердца, тяжелое течение СД, сопутствующие заболевания, требующие медикаментозной коррекции.

Таблица 1

Клиническая характеристика обследованных больных (M±m)

| Показатели | Больные АГ+СД (n=51) | Больные АГ (n=152) |
|--------------------------------------|----------------------|----------------------|
| Возраст, годы | 51,7±6,4 | 47,9±6,1 (p=0,19) |
| Стаж АГ, годы | 9,3±0,9 | 12,4±6,73* |
| Стаж СД, годы | 4,5±0,5 | – |
| Индекс массы тела, кг/м ² | 39,9±0,6 | – |
| Гликемия натощак, ммоль/л | 7,4±0,4 | – |
| НbA1, % | 8,9±0,2 | – |
| Общий холестерин сыворотки ммоль/л | 6,3±0,2 | 6,01±0,96 |
| Офисное САД, мм рт. ст. | 161,6±1,6 | 177,5±20,5* |
| Офисное ДАД, мм рт. ст. | 94,3±1,3 | 111,1±10,8* |

Примечание: * – различия между группами статистически значимы при уровне p<0,05.

Для оценки состояния больных применялись общеклинические методы исследования. По данным суточного мониторирования АД (СМАД) на компьютерной системе АВРМ-04 (Meditech, Hungary), у всех обследованных больных измеряли его среднесуточные, среднедневные и средненочные значения, оценивали показатель «нагрузки» АД (%) по частоте превышения его уровня более 140/90 мм рт. ст. в дневное время и более 120/80 мм рт. ст. ночью.

Забор крови из локтевой вены осуществлялся утром натощак после 12-часового голодания и через 2 часа после завтрака. Определение базального и постпрандиального (через 2 часа после завтрака) уровня глюкозы в сыворотке крови проводили с использованием наборов Bioson (Germany). Содержание общего холестерина (ОХС) и триацилглицеролов (ТГ), холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП) в сыворотке крови определяли с помощью наборов той же фирмы. Содержание гликозилированного гемоглобина A_1 в крови определяли ионообменным методом с использованием тест-систем Bioson (Germany).

Магнитно-резонансную томографию (МРТ) проводили на аппарате Magnetom-OPEN, (Siemens AG, Германия), имеющем резистивный магнит с силой магнитного поля 0,2 Тесла. Исследование проводили в трёх плоскостях: аксиальной, сагитальной и фронтальной, в режимах T_1 и T_2 . T_1 и T_2 -взвешенные изображения получали при использовании импульсной последовательности Spin-Echo. Для T_1 -взвешенных изображений, выполненных в аксиальной, параллельно орбитомеатальной линии и сагитальной плоскостях, применяли параметры: TR=450 ms, TE=15 ms, угол $\alpha=70^\circ$. Изображения в режиме T_2 , проводимые в аксиальной плоскости, имели следующие параметры: TR=6000 ms, TE=117 ms. Толщина срезов составляла 6 мм.

Анализ томограмм заключался в определении наличия МРТ-признаков внутричерепной гипертензии (ВЧГ), нарушения ликвородинамики (НЛД) и участков цереброваскулярной ишемии. Для оценки МРТ-изменений использовалась балльная система – при наличии признака присуждался 1 балл, при его отсутствии – 0. Признаками ВЧГ являлись: перивентрикулярный отек (ПВО), расширение борозд коры головного мозга и нарушение дифференциации белого и серого веществ головного мозга. Для оценки степени распространенности и выраженности ПВО использовалась 5-ступенчатая классификация оценки перивентрикулярного гиперинтенсивного сигнала, предложенная Fukuda H., Kitani M. [7].

Нарушение ликвородинамики определялось по линейным размерам ликворопроводящих структур, включавшим в себя измерение в аксиальной плоскости в режиме T_2 поперечных размеров тел, передних и задних рогов боковых желудочков, тела третьего желудочка и субарахноидального пространства во фронтальных, парietальных и окципитальных областях. За нормальные размеры структур головного мозга принимались данные группы здоровых лиц по результатам исследования Н.Н. Абрамовой [8], где в норме ширина боковых желудочков не превышала 1,5 см, а поперечный размер субарахноидальных пространств составлял не более 0,25 см. К очагам цереброваскулярной ишемии относили фокальные повреждения белого вещества и лакунарные инфаркты.

Для изучения состояния эндотелиальной функции оценивали активность фактора Виллебранда (vWF) в плазме крови, периферическую и церебральную вазореактивность, а также суточную экскрецию микроальбумина с мочой.

Содержание фактора vWF фактора Виллебранда проводили иммуноферментным методом (Technoclonе, Austria). За нормативный, по данным клинико-диагностической лаборатории ГУ НИИ кардиологии ТНЦ СО РАМН, принимали уровень ФВ в пределах 50-150%.

Пробу с реактивной гиперемией (РГ) с оценкой эндотелийзависимой вазодилатации (ЭЗВД) плечевой артерии, предложенной Celermajer D. и соавторами, проводили на УЗ-системе Acuson 128 XP 10 (США) с использованием линейного датчика 7 МГц. Дополнительно рассчитывали чувствительность эндотелия к напряжению сдвига и проводили пробу с нитроглицерином [9].

Транскраниальную доплерографию средней мозговой артерии (СМА) проводили на аппарате HDI 5000 Sono CT (Philips, Германия) с помощью темпорального датчика 2,5-4 мГц по стандартной методике. Реактивность СМА оценивали по приросту пиковой систолической скорости кровотока в ответ на внутривенное введение АТФ из расчета 100 мг/кг веса.

Статистическую обработку материала осуществляли с помощью пакета прикладных программ STATISTICA, v. 5.0 (StatSoft. Inc, США). Гипотезу о нормальности распределения выборки проверяли с помощью теста Колмогорова-Смирнова. Данные представлены в виде $M \pm m$, где M – среднее арифметическое, m – стандартная ошибка среднего, $M \pm SD$, где SD – стандартное отклонение, и $Me(Q_{25}-Q_{75})$, где Me – медиана, Q_{25} – нижняя квартиль (квантиль уровня 0,25), Q_{75} – верхняя квартиль (квантиль уровня 0,75), p – достигнутый уровень значимости, n – объем выборки. Для выявления возможных взаимосвязей проводили корреляционный анализ с использованием непараметрического рангового критерия Спирмена и коэффициентов парных корреляций Пирсона. Межгрупповые различия выявляли с помощью критерия Вилкоксона. Статистическую значимость различий качественных признаков оценивали с помощью критерия согласия χ^2 . Для оценки индивидуального (независимого от других включенных в анализ факторов) вклада независимых переменных в вариабельность исследуемой величины был использован метод множественной линейной регрессии. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез в данном исследовании принимали равным 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ

По результатам анализа исходных МР-изображений структурные изменения головного мозга у пациентов основной группы наблюдались значимо чаще, чем в группе сравнения (рис. 1), несмотря на то

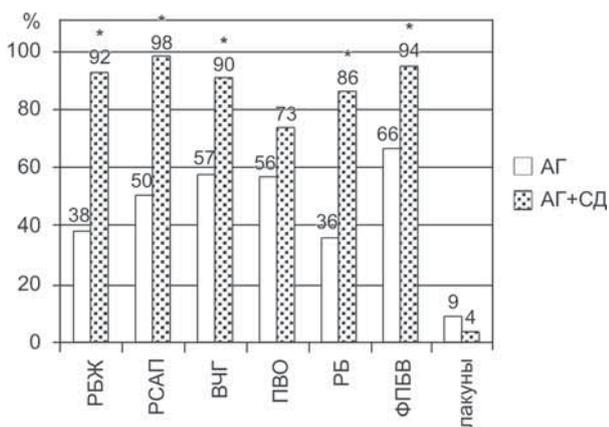


Рис. 1. Частота встречаемости МР-признаков цереброваскулярной патологии у больных АГ, ассоциированной с СД 2-го типа и больных АГ без СД.

Примечания: РБЖ – расширение боковых желудочков; РСАП – расширение субарахноидальных пространств; ВЧГ – внутричерепная гипертензия; ПВО – перивентрикулярный отек; РБ – расширение борозд; ФПБВ – фокальные повреждения белого вещества; лакуны – лакунарные инфаркты; * $p < 0,05$

что у пациентов с АГ без СД средние значения продолжительности АГ и уровня АД были статистически значимо выше.

С целью выявления факторов, связанных с формированием отдельных МРТ-признаков цереброваскулярной патологии, мы провели анализ каждого из исследуемых структурных изменений.

Согласно результатам линейного корреляционного анализа, уровень АД был взаимосвязан с выраженностью абсолютно всех МР-признаков цереброваскулярных изменений (табл. 2 и 3), при этом роль метаболических нарушений была определена для формирования ПВО и НЛД. Так, по результатам множественной линейной регрессии факторами, оказывающими независимое влияние на степень ПВО, помимо тяжести АГ (длительность АГ, САД-24, САД-ночь, пульсовое АД-24 (ПАД)) был уровень базальной гликемии и длительность СД (табл. 3). Линейные размеры ликворных пространств имели прямые корреляционные взаимосвязи с уровнем общего холестерина (ОХС) плазмы крови ($r=0,41$;

Таблица 2

Корреляционный анализ результатов СМАД МРТ-признаков ДЭ (ранговый коэффициент Спирмена)

| Показатель | Тело БЖ | САП -фронт. обл. | III желу- дочек | Объем желуд. системы | Количество регионов с ФПБВ |
|------------|---------|------------------|-----------------|----------------------|----------------------------|
| САД-24 | 0,43** | 0,44 ** | 0,47** | 0,42* | |
| ДАД-24 | 0,50** | 0,37** | 0,35* | | |
| САД-д | 0,34* | | 0,42** | | |
| ДАД-д | 0,40** | | 0,38** | | |
| ИВ САД-д | 0,42** | 0,49** | | 0,34* | |
| ИВ ДАД-д | 0,36* | | | | |
| САД-н | 0,45** | 0,45** | 0,42** | 0,45** | |
| ДАД-н | 0,41 ** | 0,33* | 0,29* | | |
| ИВ САД-н | 0,37** | | | | 0,44* |
| ИВ ДАД-н | 0,44** | | | | |

Примечание: * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$.

Таблица 3

Показатели СМАД и метаболические показатели, оказывающие независимое влияние на прогрессирование перивентрикулярного отека

| Показатели | Коэффициенты парциальной корреляции | p |
|-------------------|-------------------------------------|-------|
| Длительность АГ | 0,337 | 0,136 |
| Длительность СД | 0,523 | 0,006 |
| САД-24 | 0,478 | 0,013 |
| ПАД | 0,451 | 0,014 |
| САД-ночь | 0,780 | 0,003 |
| Базальная глюкоза | 0,363 | 0,034 |

$p=0,01$ для рогов боковых желудочков; $r=0,38$; $p=0,03$ для суммарного объема желудочковой системы). Кроме того, для ФПБВ значимыми были не только степень повышения АД, но и характер суточного профиля АД, и они статистически значимо чаще встречались у пациентов группы «нон-дишперов» по САД ($\chi^2=17,16$, $df=4$, $p=0,001$).

Нами выявлены взаимосвязи маркеров эндотелиальной дисфункции (ЭД) с большинством структурных изменений головного мозга. Согласно корреляционному анализу, количество регионов с фокальными повреждениями белого вещества (ФПБВ) было взаимосвязано с эндотелийзависимой вазодилатацией (ЭЗВД) плечевой артерии и чувствительностью эндотелия к напряжению сдвига ($r=-0,45$, $p=0,017$ и $r=-0,47$, $p=0,017$, соответственно), а также уровнем vWF ($r=0,38$, $p=0,038$). Аналогичные взаимосвязи были обнаружены между маркерами ЭД и проявлениями НЛД в виде расширения боковых желудочков (для чувствительности эндотелия к напряжению сдвига – $R=-0,348$, $p=0,016$, для ЭЗВД – $R=-0,288$, $p=0,047$, для vWF – $r=0,451$, $p=0,001$), а также отмечалась взаимосвязь снижения церебральной вазореактивности и увеличения линейных размеров САП ($R=-0,915$; $p=0,003$). Показатели ПВО были взаимосвязаны с уровнем vWF (для максимальных показателей ПВО $r=0,352$, $p=0,012$, для площади ПВО $r=0,278$, $p=0,049$ – справа и $r=0,306$; $p=0,030$ – слева). Кроме того, больные с ПВО имели более высокие значения микроальбуминурии, чем пациенты без ПВО, (49(27-98) и 19(4-51) мг/день, соответственно, $p < 0,05$).

ОБСУЖДЕНИЕ

Сочетание СД с АГ повышает риск инсульта в 4,5 раза, в случае его развития эти пациенты имеют более чем 9-кратную вероятность летального исхода в сравнении с больными без АГ и СД [2]. По нашим данным, у больных АГ, ассоциированной с СД, имели место более выраженные МР-признаки цереброваскулярной патологии, что может быть одной из причин повышенного риска инсульта у данной категории больных.

Больные с сочетанием АГ и СД имеют набор факторов риска, входящих в понятие метаболического синдрома, вместе с тем роль этих факторов в развитии ранней церебрососудистой патологии у больных с метаболическим синдромом остается недостаточно изученной.

Наиболее доказанным фактором риска мозгового инсульта является артериальная гипертензия [10], ассоциация которой с СД еще более повышает вероятность его развития [2, 11, 12], а гипотензивная терапия позволяет существенно снизить риск церебральных осложнений [13-15]. Более того, пациенты с сочетанием АГ и СД получают большие преимущества от гипотензивной терапии, чем пациенты без СД, о чем свидетельствуют результаты исследования Systolic Hypertension in Europe Trial Investigators [16], при этом снижение АД имеет более важное значение для предупреждения инсульта, чем контроль СД. Зависимость выраженности всех МР-признаков дисциркуляторной энцефалопатии от уровня АД, документированная в нашей работе, подтверждает весомую роль АД в их формировании. Механизмами влияния АГ на возникновение и прогрессирование цереброваскулярной патологии служат гипертензивные изменения мелких сосудов в виде «гипертонического стеноза или облитерации», эндотелиальная дисфункция и атеросклеротическое повреждение сосудов [17].

Патофизиологические механизмы негативного влияния метаболических факторов на риск инсульта сложны и недостаточно изучены. Как и в большинстве дискуссий о сахарном диабете и его осложнениях, фундаментальный вопрос заключается в том, существует ли прямая связь между уровнем гипергликемии и риском инсульта. Опубликованные результаты исследований на этот счет не дают однозначного ответа. Так, согласно одним исследованиям, риск инсульта у больных СД не зависит от качества контроля гипергликемии [12, 18, 19], а интенсивный контроль гликемии (HbA1 7,0%) не сопровождается значимым снижением риска инсульта ($P=0,52$) по сравнению с группой больных с менее строгим контролем (HbA1 7,9%) [20].

В противоположность этим исследованиям в ряде работ показано, что повышенный уровень гликогемиоглобина и базальной глюкозы ассоциируется с риском мозгового инсульта не только в группе больных СД, но и в сопоставимой группе наблюдения без СД

[21-24], а повышение уровня гликогемиоглобина на 1% приводит к росту инсульта на 17% [25]. Наши данные свидетельствуют о том, что патология углеводного обмена вносит существенный вклад в формирование ранних структурных изменений головного мозга, в большей степени ПВО, являющегося предиктором мозгового инсульта [26]. Обсуждаемыми механизмами развития церебральных осложнений при наличии СД могут быть прямое токсическое влияние гипергликемии на мозговую ткань, структурные изменения мелких сосудов, гиперкоагуляция, повышение агрегации тромбоцитов, хроническое сосудистое воспаление и оксидативный стресс, эндотелиальная дисфункция и ускоренный атерогенез [6]. Важно отметить, что в нашем исследовании более выраженные церебральные изменения, выявленные у больных основной группы, имели место при меньших средних значениях АД. Это, в свою очередь, позволяет предполагать, что в условиях гипергликемии и инсулинорезистентности мозговая ткань становится более чувствительной к повышению АД. Наши результаты совпадают с данными исследования ARIC, согласно которым риск мозгового инсульта у больных СД с предгипертонией был таким же, как и у больных АГ без СД [27].

Прямое влияние липидных нарушений на риск мозгового инсульта еще более спорно, чем роль гипергликемии [15, 28, 29]. Согласно полученным нами данным, документирована связь общего холестерина лишь с отдельными признаками нарушений ликвородинамики, механизмы которой остаются недостаточно ясными и требуют дальнейшего изучения на экспериментальных моделях.

Дисфункция эндотелия также ассоциируется с повышенным риском мозгового инсульта и имеет связь с ранними церебральными осложнениями [30]. Поскольку белое вещество головного мозга очень чувствительно к фокальной ишемии, которая может возникать даже при умеренном дефиците мозгового кровотока, эндотелиальная дисфункция, как показано в нашей работе, может быть одной из причин формирования ранних цереброишемических очагов, предрасполагающих к мозговому инульту. К маркерам ЭД относится и микроальбуминурия, для которой показана связь с риском не только сердечно-сосудистых осложнений, но и с риском инсульта [31, 32], что может быть результатом протромботических изменений с формированием микротромбов и перфузируемых областей [33]. Согласно нашим данным, больные с ПВО имели более высокие показатели суточной экскреции микроальбумина даже в пределах нормальных значений.

Таким образом, нами показаны отдельные связи различных компонентов метаболического синдрома с ранними структурными изменениями головного мозга, однако, вполне вероятно, эти компоненты действуют синергично в отношении церебрососудистых осложнений и потенцируют негативные эффекты друг

друга, о чем свидетельствуют и результаты исследования NHANES III [34].

ВЫВОДЫ

Наличие СД у больных с АГ ассоциируется с более выраженными структурными изменениями головного мозга по сравнению с больными АГ без нарушений углеводного обмена. Выраженность большинства цереброваскулярных изменений у больных с сочетанием АГ и СД наиболее тесно коррелирует с тяжестью АГ, тогда как липидные нарушения взаимосвязаны с расстройствами ликвородинамики, а степень и длительность нарушений углеводного обмена являются дополнительными факторами прогрессирования перивентрикулярного отека. Зависимость МР-признаков церебрососудистой патологии от маркеров эндотелиальной дисфункции может свидетельствовать о значимой роли нарушения функционального состояния эндотелия в их развитии.

ЛИТЕРАТУРА

- Kannel W.B., McGee D.L. Diabetes and cardiovascular disease: The Framingham Study. *JAMA* – 1979 – 241:2035-2038.
- Hu G., Sarti C., Jousilahti P., et al. The Impact of History of Hypertension and Type 2 Diabetes at Baseline on the Incidence of Stroke and Stroke Mortality. *Stroke* 2005 -36:2538-2543;.
- Hankey G., Jamrozik K., Broadhurst R. et al. Long-term risk of first recurrent stroke in the Perth Community Stroke Study. *Stroke* – 1998 – 29:2491-500.
- Luchsinger J., Tang M., Stern Y., et al. Diabetes mellitus and risk of Alzheimer's disease and dementia with stroke in a multiethnic cohort. *Am J Epidemiol* – 2001-154:635-41.
- Fritz V., Bilchik T., Levien I et al. Diabetes as risk factor for transient ischaemic attacks as opposed to strokes. *Eur J Vasc Surg.* – 1987 – Aug;1(4):259-62.
- Kern T., Engerman R. Microvascular metabolism in diabetes. *Metabolism.* – 1986 – 35 (4 Suppl 1): 24-7.
- Fukuda H., Kitani M. Differences between treated and untreated hypertensive subjects in extent of periventricular hyperintensities observed on brain MRI. *Stroke.* – 1995. – Vol. 9(26):1593-1597.
- Абрамова Н.Н. Клиническое применение магнитно-резонансной ангиографии в диагностике пораженных экстра- и интракраниальных артерий у больных с артериальными гипертониями: Автореф. дисс. на соиск. уч. степени к.м.н. – Москва. – 1994.
- Celermajer D., Sorensen K., Gooch V., et al. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. *Lancet* – 1992-340:1111-1115
- Chobanian A., Bakris G., Black H., et al. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. *JAMA* – 2003-289:2560-2572.
- Adler A., Stratton I., Neil H., et al. Association of systolic blood pressure with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 36): prospective observational study. *BMJ* – 2000 – 321:412-419.
- Kothari V., Stevens R., Adler A., et al. UKPDS 60: risk of stroke in type 2 diabetes estimated by UK Prospective Diabetes Study risk engine. *Stroke* – 2002-33:1776-1781.
- Tatti P., Pahor M., Byington R., et al. Outcome results of the Fosinopril Versus Amlodipine Cardiovascular Events Randomized Trial (FACET) in patients with hypertension and NIDDM. *Diabetes Care* – 1998-21:597-603.
- Efficacy of atenolol and captopril in reducing risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 39: UK Prospective Diabetes Study Group. *BMJ* – 1998-317:713-720.
- Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and MICRO-HOPE substudy: Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *Lancet* – 2000-355:253-259.
- Tuomilehto J., Rastenyte D., Birkenhager W., et al. Effects of calcium-channel blockade in older patients with diabetes and systolic hypertension: Systolic Hypertension in Europe Trial Investigators. *N Engl J Med* – 1999-340:677-684.
- Верещагин Н.В., Суслина З.А., Максимова М.Ю. Артериальная гипертония и цереброваскулярная патология: современный взгляд на проблему. // *Кардиология* – 2004 – № 3 – С. 4-8.
- Myint P., Sinha S., Wareham N., et al. Glycated hemoglobin and risk of stroke in people without known diabetes in the European Prospective Investigation into Cancer (EPIC)-Norfolk prospective population study: a threshold relationship? *Stroke* – 2007-38:271-275.
- Bell D.S. Stroke in the diabetic patient. *Diabetes Care* – 1994 – Vol. 17. – P. 213-219.
- Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33): UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet* -1998- 352:837–853.
- Lehto S., Ronnema T., Pyorala K., Laakso M. Predictors of stroke in middle-aged patients with non-insulin-dependent diabetes. *Stroke* – 1996- 27:63–68.
- Kuusisto J., Mykkanen L., Pyorala K., Laakso M. Non-insulin-dependent diabetes and its metabolic control are important predictors of stroke in elderly subjects. *Stroke* -1994- 25:1157–1164.
- Abbott R., Donahue R., MacMahon S., et al. Diabetes and the risk of stroke: the Honolulu Heart Program. *JAMA*- 1987 -257:949–952.
- Selvin E., Coresh J., Shahar E., et al. Glycaemia (haemoglobin A1c) and incident ischaemic stroke: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Lancet Neurol.* – 2005- 4:821-826.
- Selvin E., Marinopoulos S., Berkenblit G., et al. Meta-Analysis: Glycosylated Hemoglobin and Cardiovascular Disease in Diabetes Mellitus. *Ann Intern Med.* 2004;141:421-431.
- Wong T., Klein R., Sharrett A., et al for the ARIC investigators. Cerebral white matter lesions, retinopathy, and incident clinical stroke. *JAMA* – 2002 - 288: 67–74.
- Kshirsagar A., Carpenter M., Bang H., et al. Blood pressure usually considered normal is associated with an elevated risk of cardiovascular disease. *Am J Med*- 2006-119:133–141.
- Prospective Studies Collaboration Group. Cholesterol, diastolic blood pressure, and stroke: 13,000 strokes in 450,000 people in 45 prospective cohorts. *Lancet*- 1995- 346:1647–165.
- Davis T., Millns H., Stratton I., Risk Factors for Stroke in Type 2 Diabetes Mellitus (UKPDS) 29. *Arch Intern Med.*- 1999 -159:1097-1103.
- Targonski P.V., Bonetti P.O., Pumper G.M., et al Coronary endothelial dysfunction is associated with an increased risk of cerebrovascular events. *Circulation* - 2003 - 107:2805-2809.

31. Bosch J., Yusuf S., Pogue J., et al. Use of ramipril in preventing stroke: double blind randomised trial. *BMJ* – 2002 -324:699-702.
32. Yuyun M., Khaw K., Luben R., et al. Microalbuminuria and stroke in a British population: the European Prospective Investigation into Cancer in Norfolk (EPIC-Norfolk) population study. *J Intern Med.* – 2004- 255:247-256.
33. Guerrero-Romero E, Rodríguez-Morán M. Proteinuria is an independent risk factor for ischemic stroke in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Stroke* – 1999 -30:1787-1791.
34. Ninomiya J., L'Italien G., Criqui M., et al. Association of the metabolic syndrome with history of myocardial infarction and stroke in the third national health and nutrition examination survey. *Circulation* -2004 -109:42-46.

CEREBROVASCULAR PATHOLOGY IN HYPERTENSIVE PATIENTS ASSOCIATED WITH THE 2-ND TYPE DIABETES MELLITUS

**A.Yu. Falkovskaya, V.F. Mordovin,
N.V. Belokopytova, W.Yu. Ussov, G.V. Semke,
T.Ye. Souslova**

SUMMARY

Study results of evaluating MRI detectable structural changes in the brain of hypertensive patients with the 2-nd type diabetes mellitus and comparing them with structural changes in hypertensive patients without the 2-nd type diabetes mellitus are given in the article. Hypertensive patients with the 2-nd type diabetes mellitus were shown to DM have more prominent MR detectable signs of cerebrovascular pathology.

Key words: arterial hypertension, diabetes mellitus, daily monitoring of arterial pressure, magnetic resonance tomography of the brain, endothelial dysfunction.