

# Цереброваскулярна реактивність у хворих на цукровий діабет 1 типу

Я.А. Саєнко<sup>1</sup>,  
А.В. Коваленко<sup>2</sup>,  
Б.М. Маньковський<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Державна установа «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України»;

<sup>2</sup>Державна установа «Інститут ядерної медицини та променевої діагностики НАМН України»

**Резюме.** Встановлено, що у хворих на цукровий діабет 1 типу спостерігається зниження швидкості кровотоку в середньомозковій артерії. Коефіцієнт цереброваскулярної реактивності при проведенні функціональних проб у хворих на цукровий діабет 1 типу є вірогідно нижчим порівняно з особами контрольної групи. Припускається, що погіршення цереброваскулярної реактивності може бути одним із чинників ризику розвитку порушень мозкового кровообігу у хворих на цукровий діабет 1 типу.

**Ключові слова:** цукровий діабет 1 типу, середньомозкова артерія, коефіцієнт цереброваскулярної реактивності, швидкість кровотоку, функціональні проби.

В усіх країнах світу сьогодні спостерігається стійка тенденція до збільшення захворюваності і поширеності цукрового діабету (ЦД), що дозволяє дослідникам говорити про глобальну «епідемію» ЦД [1]. Так, за даними Міжнародної діабетичної федерації (IDF), зараз у світі нараховується близько 360 млн хворих на ЦД, а до 2030 року, за прогнозами експертів, кількість хворих збільшиться до 438 млн [2].

Не менш актуальною проблема ЦД є і в Україні: за офіційними статистичними даними в країні нараховується біля 1,2 млн хворих на ЦД, проте кількість людей із недиагностованою патологією у 2-3 рази більша [3].

Цереброваскулярні захворювання (ЦВЗ) привертають увагу лікарів, оскільки у 78% випадків вони призводять до розвитку інва-

лідності [3-5]. Так, за даними МОЗ, в Україні за рік реєструють близько 110 тис. мозкових інсультів, з яких майже 40 тис. закінчуються летально. На жаль, за рівнем смертності внаслідок інсульту Україна посідає перше місце в Європі. Окрім цього, інсульт посідає перше місце серед причин стійкої втрати працездатності [4, 5]. Близько 80% нових випадків інсульту можна уникнути, якщо приділяти належну увагу профілактичним заходам та освітній роботі серед населення.

ЦД є встановленим важливим незалежним чинником ризику ЦВЗ. Більше того, ризик гострих порушень мозкового кровообігу у хворих на ЦД в 2-6 разів вищий порівняно з відповідними показниками в загальній популяції [6].

Проте механізми розвитку ЦВЗ у хворих на ЦД вивчено ще недостатньо. Одним із можливих патогенетичних чинників розвитку ЦВЗ у таких хворих може бути порушення цереброваскулярної реактивності, що характеризуєть-

\* адреса для листування (Correspondence): ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», вул. Вишгородська, 69, м. Київ, 04114, Україна; e-mail: zdovado@ukr.net

ся змінами (у певному діапазоні) мозкового кровотоку у відповідь на функціональні стимули. На жаль, натепер більше уваги приділяється вивченню ЦВЗ у хворих на ЦД 2 типу [3, 7], тоді як при ЦД 1 типу (ЦД-1) кількість спостережень обмежена.

З огляду на все вищенаведене, метою нашої роботи було дослідження цереброваскулярної реактивності у хворих на ЦД-1.

## Матеріали та методи

У дослідженні взяли участь 53 хворих на ЦД-1 (із них 23 чоловіків, 30 жінок). Середній вік пацієнтів становив  $37,8 \pm 1,7$  роки. Групу контролю склали 45 осіб без ЦД, зіставні за віком та статтю. Середня тривалість ЦД становила  $12,0 \pm 1,2$  років. Усі хворі перебували на інсулінотерапії. Рівень глікозильованого гемоглобіну становив  $8,8 \pm 0,3\%$ , артеріальний тиск (відповідно систолічний та діастолічний) в день обстеження –  $125,6 \pm 2,2 / 80,6 \pm 1,6$  мм рт.ст. Дані представлено як похибка середнього  $\pm$  середнє відхилення.

У 23 (43,4%) хворих діагностовано наявність діабетичної ретинопатії, у 24 (45,3%) осіб – нефропатію I-V стадій (за класифікацією по Могенсену), у 46 (86,8%) хворих – діабетичну мікроангіопатію нижніх кінцівок та у 16 (30,2%) – діабетичну макроангіопатію нижніх кінцівок 1 та 2 стадії, діагноз периферичної невропатії встановлений у 41 (77,4%) хворого.

У день обстеження хворі не приймали напої, що містять кофеїн (кава, чай),  $\alpha$ - та  $\beta$ -адреноблокатори, трициклічні антидепресанти з метою попередження впливу цих засобів на показники цереброваскулярної реактивності.

У пацієнтів, яких ми обстежували, в анамнезі не було порушень мозкового кровообігу, інфаркту міокарда, вроджених вад серця, новоутворень головного мозку та його оболонок, аномалій розвитку судин, вроджених захворювань судин (фібромаскулярна дисплазія), хвороб крові (еритремія, лейкози), хронічних обструктивних захворювань легень. Також у дослідженні не брали участь пацієнти, які палять.

При проведенні доплерографії ми не виявили у хворих на ЦД-1 та в групі контролю гемодинамічно значущих стенооклюзивних уражень екстракраніальних судин головного мозку.

Церебральний кровообіг досліджували методом транскраніальної доплерографії, що дозволяє оцінити лінійні параметри кровото-

ку та функції центральних механізмів регуляції на приладі «Elega» («Siemens», Німеччина). Під час дослідження використовували два датчики: лінійний з частотою 7,5 МГц і транскраніальний з частотою 2,5 МГц. Оцінювались такі параметри гемодинаміки: пікова систолічна швидкість кровотоку, індекс резистентності судинної стінки, середня за часом максимальна швидкість кровотоку в середніх мозкових артеріях та індекс реактивності на функціональні навантажувальні тести. Для дослідження використовували транстемпоральний доступ через луску скроневої кістки в положенні пацієнта лежачи, голова повернута в сторону, протилежну стороні дослідження.

Для визначення цереброваскулярної реактивності використовували такі функціональні проби [8, 9]:

- гіперкапічну пробу (Breath-Holding), яка полягає в короточасній затримці дихання на 30-40 с;
- холодову пробу, під час якої кубики льоду прикладали протягом 5 с на область сонних артерій;
- гіпервентиляційну пробу, методика якої полягала у виконанні форсованих дихальних рухів протягом 1 хв.;
- ортостатичну пробу – зміна положення тіла з горизонтального на вертикальне;
- пробу з двохстороннім стисканням і розжиманням кисті протягом 5 хв. (Grip-test).

Кровообіг досліджували до та відразу після закінчення функціонального тесту.

Стан реактивності у відповідь на весь діапазон функціональних стимулів розраховували за формулою:  $K = (V_1 - V_0) / V_0 \cdot 100\%$ , де  $V_0$  – фонові середня за часом швидкість кровотоку в середній мозковій артерії,  $V_1$  – середня за часом швидкість кровотоку в середній мозковій артерії після проведення навантажувального тесту,  $K$  – коефіцієнт цереброваскулярної реактивності, виражений у відсотках.

Статистичний аналіз здійснювали за допомогою програми Microsoft Excel з використанням t-критерію Стьюдента та визначенням показника вірогідності різниці  $p$ . Різниця вважалась вірогідною за  $p < 0,05$ .

## Результати та їх обговорення

У хворих на ЦД-1 середня швидкість кровотоку в правій та лівій середніх мозкових артеріях (СМА) становила відповідно  $111,8 \pm 1,3$

## Оригінальні дослідження

см/с та  $111,1 \pm 1,2$  см/с та була вірогідно нижчою від такої в групі контролю:  $120,8 \pm 2,1$  см/с в правій СМА, та  $121,7 \pm 2,2$  см/с – в лівій СМА ( $p < 0,05$ ), що свідчить про зниження фонові швидкості кровотоку в головному мозку у хворих на ЦД-1.

Після виконання функціональних проб спостерігалися виразні зміни швидкості кровотоку по магістральних судинах не тільки в осіб контрольної групи, а й у групі хворих на ЦД-1 (табл. 1).

Таким чином, після проведення вазодилататорної гіперкапнічної проби ми бачимо вірогідне збільшення швидкості кровотоку відносно фонових показників у хворих на ЦД, проте ці зміни були вірогідно нижчими, ніж у групі контролю. Водночас при проведенні вазоконстрикторної проби з гіпервентиляцією ми спостерігали вірогідне зниження швидкості кровотоку відносно фонового показника у хворих на ЦД, що вірогідно не відрізняється від таких змін у групі контролю.

Для детальнішої характеристики змін цереброваскулярного кровотоку було використано коефіцієнт цереброваскулярної реактивності (КЦВР) (табл. 2).

**Таблиця 1.** Показники швидкості кровотоку (см/с;  $M \pm m$ ) в середній мозковій артерії (СМА) хворих на ЦД-1 до та після проведення функціональних проб

Середня швидкість кровотоку, см/сек	Контрольна група	Хворі на ЦД-1
Фоновий показник швидкості кровотоку		
права СМА	$120,8 \pm 2,1$	$111,8 \pm 1,3^*$
ліва СМА	$121,7 \pm 2,2$	$111,1 \pm 1,2^*$
Гіперкапнічна проба		
права СМА	$151,8 \pm 3,4^{\#}$	$131,1 \pm 1,5^{**,\#}$
ліва СМА	$150,7 \pm 3,4^{\#}$	$130,2 \pm 1,4^{**,\#}$
Холодова проба		
права СМА	$149,0 \pm 2,8^{\#}$	$135,7 \pm 1,8^{*\#}$
ліва СМА	$147,8 \pm 2,9^{\#}$	$134,7 \pm 1,9^{*\#}$
Ортостатична проба		
права СМА	$131,0 \pm 2,5^{\#}$	$120,4 \pm 1,2^{*\#}$
ліва СМА	$131,4 \pm 2,5^{\#}$	$120,2 \pm 1,3^{*\#}$
«Grip-test»		
права СМА	$132,7 \pm 2,6^{\#}$	$121,8 \pm 1,6^{*\#}$
ліва СМА	$132,5 \pm 2,6^{\#}$	$121,1 \pm 1,5^{*\#}$
Гіпервентиляційна проба		
права СМА	$99,6 \pm 1,4^{\#}$	$98,4 \pm 1,1^{\#}$
ліва СМА	$99,5 \pm 1,2^{\#}$	$97,9 \pm 1,2^{\#}$

Примітка: вірогідність різниці: \* –  $p < 0,05$  і \*\* –  $p < 0,01$  порівняно з контрольною групою;  $\#$  –  $p < 0,01$  порівняно з фоновим показником до проведення проби.

**Таблиця 2.** Коефіцієнт цереброваскулярної реактивності ( $M \pm m$ ) в СМА хворих на ЦД-1 при проведенні функціональних проб

Середня швидкість кровотоку	Контрольна група	Хворі на ЦД-1
КЦВР при проведенні гіперкапнічної проби, %		
права СМА	$25,6 \pm 1,3$	$17,30 \pm 0,83^*$
ліва СМА	$23,6 \pm 1,2$	$17,32 \pm 0,84^*$
КЦВР при проведенні холодової проби, %		
права СМА	$23,6 \pm 1,3$	$21,4 \pm 1,1$
ліва СМА	$21,6 \pm 1,3$	$21,3 \pm 1,2$
КЦВР при проведенні ортостатичної проби, %		
права СМА	$7,7 \pm 0,6$	$7,6 \pm 0,4$
ліва СМА	$7,2 \pm 0,6$	$8,5 \pm 0,6$
КЦВР при проведенні «Grip-test», %		
права СМА	$9,1 \pm 1,0$	$8,8 \pm 0,4$
ліва СМА	$8,2 \pm 0,9$	$9,3 \pm 0,4$
КЦВР при проведенні гіпервентиляційної проби, %		
права СМА	$17,7 \pm 0,9$	$12,0 \pm 0,7^*$
ліва СМА	$18,3 \pm 0,9$	$11,6 \pm 0,7^*$

Примітка: \* – різниця вірогідна ( $p < 0,05$ ) порівняно з контрольною групою.

У групі хворих на ЦД-1 при гіперкапнічній пробі коефіцієнт ЦВР як у правій, так і в лівій СМА був вірогідно нижчим, ніж в осіб контрольної групи. Крім того, вірогідне зниження КЦВР помічено у хворих на ЦД-1 порівняно з контрольною групою при проведенні гіпервентиляційної проби. Решта показників вірогідно не відрізнялась від таких у здорових осіб.

Отже, можна зробити висновок, що найінформативнішими для розрахунку коефіцієнта цереброваскулярної реактивності є гіперкапнічна та гіпервентиляційна проби, хоча вони відрізняються за здатністю впливу на регуляторні механізми.

Таким чином, ми виявили зниження швидкості церебрального кровотоку у хворих на ЦД-1. Причому у хворих на ЦД-1 порівняно зі здоровими особами спостерігалось зменшення як фонові швидкості кровотоку, так і показників після проведення функціональних проб. Більш того, погіршення цереброваскулярної реактивності відбувалось при проведенні як вазоконстрикторної, так і вазодилататорної проби. У сукупності це може свідчити про розвиток у хворих на ЦД-1 хронічної недостатності церебрального кровотоку.

Треба зазначити, що дотепер більше уваги приділялося змінам цереброваскулярної реактивності у хворих на ЦД-2 [3, 7]. Проте отримані нами результати свідчать, що у хворих на ЦД-1 також розвиваються зміни цереброваскулярної реактивності. Деякі автори поясню-

ють такі зміни розвитком мікроангіопатії – ускладненням, що є характернішим для ЦД-1 [10-13]. Діабетичним мікроангіопатіям, як відомо, властиве зниження швидкісних показників та підвищення індексів периферичного опору в дистальних відділах магістральних артеріальних судин [8, 9].

## Висновки

У хворих на цукровий діабет 1 типу спостерігається зниження фонові швидкості кровотоку по середній мозковій артерії відносно групи здорових осіб.

Коефіцієнт цереброваскулярної реактивності у хворих на цукровий діабет 1 типу при проведенні гіперкапічної та гіпервентиляційної проб був вірогідно нижчим, ніж такий у осіб контрольної групи.

Погіршення цереброваскулярної реактивності може бути одним із чинників ризику розвитку хронічних та гострих порушень мозкового кровообігу у хворих на цукровий діабет 1 типу.

## Література

1. Zimmet P., Alberti K.G.M.M. Global and societal implications of the diabetes epidemic // J. Shaw Nature. 2004, 782 p.
2. IDF Diabetes Atlas. 4th edition. Brussels, Belgium. 2009, 101 p.
3. Мищенко Т.С., Перцева Т.С. Сахарный диабет и хронические нарушения мозгового кровообращения // Междунар. неврол. журн. 2009, № 3 (25), 57-66.
4. Зозуля І.С. Епідеміологія цереброваскулярних захворювань в Україні // Укр. мед. часопис. 2011, № 5(85), 48-54.
5. Міщенко Т.С. Епідеміологія цереброваскулярних захворювань в Україні // Журн. Укр. асоціації боротьби з інсультом. 2006, № 1, 3-7.
6. Маньковський Б.М. Інсульти у хворих на цукровий діабет // Судинні захворювання головного мозку. 2006, № 3, 33-36.
7. Mankovsky B. Stroke prevention in patients with diabetes mellitus // Diabetes. 2010, 2, N 1.
8. Лелюк В.Г., Лелюк С.Э. Методика ультразвукового исследования сосудистой системы: технология сканирования, нормативные показатели (методическое пособие). М., 2002. 39 с.
9. Лелюк В.Г., Лелюк С.Э. Основы клинической интерпретации данных ультразвуковых ангиологических исследований (методическое пособие). М., 2005. 40 с.
10. K pl r M., Paragh G., Erdei A. et al. Changes in cerebral

blood flow detected by SPECT in type 1 and type 2 diabetic patients // J. Nucl. Med. 2009, 50, N 12, 1993-1998.

11. Tantucci C., Bottini, P., Fiorani C. et al. Cerebrovascular reactivity and hypercapnic respiratory drive in diabetic autonomic neuropathy // J. Appl. Physiol. 2001, 90, 889-896.
12. F lesdi B., Limburg M., Bereczki D. et al. Impairment of cerebrovascular reactivity in long-term type 1 diabetes // Diabetes. 1997, 46, N 11, 1840-1845.
13. Kozera G.M., Wolnik B., Kunicka K.B. et al. Cerebrovascular reactivity, intima-media thickness, and nephropathy presence in patients with type 1 diabetes // Diabetes Care. 2009, 32, N 5, 878-882.

## Цереброваскулярная реактивность у больных сахарным диабетом 1 типа

Я.А. Саенко<sup>1</sup>, А.В. Коваленко<sup>2</sup>, Б.Н. Маньковский<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ГУ "Институт эндокринологии и обмена веществ им. В.П. Комиссаренко НАМН Украины";

<sup>2</sup>ГУ «Институт ядерной медицины и лучевой диагностики НАМН Украины»

**Резюме.** Установлено, что у больных сахарным диабетом 1 типа отмечается снижение скорости кровотока в среднемозговой артерии. Коэффициент цереброваскулярной реактивности при проведении функциональных проб у больных сахарным диабетом 1 типа достоверно ниже в сравнении с лицами контрольной группы. Предполагается, что ухудшение цереброваскулярной реактивности может быть одним из факторов риска развития нарушений мозгового кровообращения у больных сахарным диабетом 1 типа.

**Ключевые слова:** сахарный диабет 1 типа, среднемозговая артерия, коэффициент цереброваскулярной реактивности, скорость кровотока, функциональные пробы.

## Cerebrovascular reactivity in patients with type 1 diabetes mellitus

Ya.A. Saienko<sup>1</sup>, A.V. Kovalenko<sup>2</sup>, B.N. Mankovsky<sup>1</sup>

<sup>1</sup>State Institution «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism, Natl Acad. Med. Sci. of Ukraine»;

<sup>2</sup>State Institution «Institute of Nuclear Medicine and Diagnostic Radiology, Natl. Acad. Med. Sci. of Ukraine»

**Summary.** It has been established that patients with type 1 diabetes mellitus have had a lower blood flow velocity in the middle cerebral artery. The coefficient of cerebrovascular reactivity during functional tests is significantly lower in patients with type 1 diabetes compared to a control group. Such a deterioration of cerebrovascular reactivity is supposed to be one of the risk factors for misperfusion in patients with type 1 diabetes mellitus.

**Keywords:** type 1 diabetes mellitus, middle cerebral artery, cerebrovascular reactivity coefficient, blood flow velocity, functional tests.

(Надійшла 25.09.2012)