

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ  
ВИЩИЙ ДЕРЖАВНИЙ НАВЧАЛЬНИЙ ЗАКЛАД  
УКРАЇНИ «БУКОВИНСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ  
МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ»**

**КАФЕДРА КЛІНІЧНОЇ ІМУНОЛОГІЇ, АЛЕРГОЛОГІЇ  
ТА ЕНДОКРИНОЛОГІЇ**

**ПЕРСОНІФІКОВАНИЙ ПІДХІД ДО  
МЕНЕДЖМЕНТУ ЕНДОКРИННИХ  
ЗАХВОРЮВАНЬ У ЗАГАЛЬНОКЛІНІЧНІЙ  
ПРАКТИЦІ**

**Матеріали науково-практичної інтернет-конференції  
з міжнародною участю  
8-9 червня 2017 року**



**м. Чернівці, Україна, 2017**

Вищий державний навчальний заклад України  
«Буковинський державний медичний університет»  
Кафедра клінічної імунології, алергології та ендокринології

Матеріали  
науково-практичної інтернет-конференції  
з міжнародною участю

**ПЕРСОНІФІКОВАНИЙ ПІДХІД ДО  
МЕНЕДЖМЕНТУ ЕНДОКРИННИХ  
ЗАХВОРЮВАНЬ У ЗАГАЛЬНОКЛІНІЧНІЙ  
ПРАКТИЦІ**

**8-9 червня, 2017**  
м.Чернівці

м.Чернівці

Персоніфікований підхід до менеджменту ендокринних захворювань у загальноклінічній практиці // Матеріали науково-практичної інтернет-конференції з міжнародною участю. – Чернівці: Медуніверситет, 2017. – 76 с.

У збірнику представлено матеріали науково-практичної інтернет-конференції «Персоніфікований підхід до менеджменту ендокринних захворювань у загальноклінічній практиці» (Чернівці, 8-9.06.2017р.) зі стилістикою та орфографією в авторській редакції. Публікації присвячені фундаментальним аспектам епідеміології, патогенезу, імунопатології ендокринних захворювань, питанням коморбідності ендокринопатій та захворювань внутрішніх органів, сучасних можливостей його діагностики та лікування, персоніфікованого підходу до менеджменту захворювань ендокринної системи.

Загальна редакція – доктор медичних наук, професор Пашковська Н.В.  
Редактор – кандидат медичних наук, доцент Оленович О.А.

## ЗМІСТ:

---

<b>Паньків І.В.</b>	
Взаємозв'язок субклінічних функціональних розладів щитоподібної залози й метаболічного синдрому.....	5
<b>Пашковська Н.В.</b>	
Особливості персоніфікованого підходу до ведення хворих на гіпотиреоз.....	11
<b>Пашковський В.М., Пашковська Н.В.</b>	
Особливості ведення хворих з гострими порушеннями мозкового кровообігу на тлі цукрового діабету.....	23

## МАТЕРІАЛИ КОНФЕРЕНЦІЇ

---

<b>Абрамова Н.О., Кривич В.О.</b>	
Особливості експресії судинного ендотеліального фактору росту та інтенсивності десквамації ендотеліальних клітин у пацієнтів із метаболічним синдромом та досвід застосування селеніту натрію для корекції даних показників.....	39
<b>Грицюк М.І.</b>	
Зміни інтерстицію нирок дослідних тварин при стрептозотоцин-індукованому цукровому діабеті.....	40
<b>Каспрук Н.М.</b>	
Особливості алергічного риніту з частими епізодами ГРВІ.....	42
<b>Каспрук Н.М.</b>	
Структура алергопатології на Буковині.....	45
<b>Коваль Г.Д.</b>	
Зміни цитокінів сироватки крові на тлі метаболічного синдрому у жінок із безпліддям.....	47
<b>Кричун І.І., Пашковський В.М.</b>	
Показники вмісту в плазмі крові фактора некрозу пухлин альфа у хворих із загострення дискогенної поперекової радикулопатії з нормальною та надлишковою масою тіла.....	49
<b>Ляшук П.М., Ляшук Р.П.</b>	
Патоморфоз основних тиреопатій.....	50
<b>Масляно В.А., Курчак І.І.</b>	
Застосування препаратів альфаліпоєвої кислоти у хворих з діабетичною полінейропатією.....	53
<b>Масляно В.А.</b>	
Частота розвитку діабетичної нефропатії залежно від тривалості цукрового діабету 2-го типу.....	54
<b>Павлович Л.Б., Дибель О.В.</b>	
Ожиріння як чинник розвитку метаболічного синдрому.....	55

# ОСОБЛИВОСТІ ВЕДЕННЯ ХВОРИХ З ГОСТРИМИ ПОРУШЕННЯМИ МОЗКОВОГО КРОВООБІГУ НА ТЛІ ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ

Пашковський В.М., Пашковська Н.В.\*

*Кафедра нервових хвороб, психіатрії та медичної психології ім.С.М.Савенка,  
\*Кафедра клінічної імунології, алергології та ендокринології  
ВДНЗ «Буковинський державний медичний університет», Чернівці, Україна*

В структурі цереброваскулярних захворювань (ЦВЗ) найбільш тяжким вважається мозковий інсульт (МІ). Незважаючи на зусилля світової наукової спільноти в боротьбі з судинною патологією, число гострих порушень мозкового кровообігу (ГПМК) продовжує невпинно зростати. У світі щорічно реєструється 16 млн інсультів, з якими пов'язано 10% смертей населення планети (5,7 млн. людей щороку). Це друга або третя (за даними різних країн) причина смертності населення. Соціально-економічна значущість проблеми мозкових інсультів (МІ) зумовлена, насамперед, значною інвалідизацією хворих, число яких у світі сягає понад 60 млн. За статистикою тільки 10-20% пацієнтів повертаються до праці [4]. В Україні у 2016 р. вперше захворіли на МІ близько 100 тис жителів, третина з яких – працездатного віку. Якщо не змінити ситуацію на краще, кожен п'ятий із жителів нашої країни помре від інсульту і ще кожен п'ятий після інсульту стане залежним від сторонньої допомоги [7].

Загальновідомо, що особливості перебігу інсульту визначаються доінсультним (фоновим) станом мозкового метаболізму, його енергетичними потребами та статусом і реактивністю нейроімуноендокринної системи організму. Серед фонових захворювань, на тлі яких розвивається ішемія головного мозку, особливе місце посідає цукровий діабет (ЦД), що останнім часом набув ознак «неінфекційної епідемії», яка охопила 415 млн жителів нашої планети. Водночас, за даними епідеміологічних досліджень, реальний показник є принаймні утричі вищим за рахунок недіагностованих випадків захворювання [1, 5].

ЦД визнаний незалежним чинником ризику гострих порушень мозкового кровообігу (ГПМК), що становлять одну з провідних причин інвалідизації та смертності хворих на діабет. Так, за даними численних досліджень, наявність ЦД підвищує ризик мозкових інсультів серед чоловіків у 1,5-4 рази, серед жінок – у 2-6 рази [5, 18]. У свою чергу, кожний третій-п'ятий пацієнт з ГПМК має ЦД, причому останній нерідко встановлюється вперше лише під час госпіталізації з приводу інсульту. Так, Копенгагенським Дослідженням Інсульту показано, що тільки в 75% пацієнтів з ГПМК ЦД був діагностований до цереброваскулярної події, у той час як у решти

захворювання не було своєчасно виявлено [40]. Наявність ЦД значно обтяжує перебіг ГПМК, підвищує ризик смертності та погіршує подальший прогноз захворювання. Слід зазначити, що частота повторних випадків інсультів у цих хворих зростає майже удвічі порівняно з показником в основній популяції [48].

Значна частота ГПМК у хворих на ЦД зумовлена наявністю в останніх додаткових чинників ризику та патологічних механізмів, що, з одного боку, ведуть до ураження головного мозку, а саме розвитку діабетичної енцефалопатії, з іншого – спричиняють виникнення гострих цереброваскулярних подій.

Численні дослідження показали, що у патогенезі діабетичних церебральних порушень, зокрема за ЦД 2 типу, бере участь багато чинників, найбільш важливими з яких є метаболічні зміни (гіперглікемія та глюкозотоксичність, гіперінсулінемія, поліоловий шлях перетворення глюкози, глікозилювання білків, оксидантний стрес, дисліпідемія, ішемія), морфо-функціональні порушення артеріальної судинної стінки, зокрема ендотелію; артеріальна гіпертензія; нефропатія; тромбогенез, порушення й пригнічення фібринолізу, зміни мікроциркуляції й розвиток ДВС-синдрому; ожиріння (безпосередньо або через інші атерогенні чинники) тощо [21, 31]. Внаслідок вищезазначеного порушуються усі види обміну, розвиваються гемодинамічні та гемореологічні порушення. Більшість авторів зазначають, що часті і глибокі гіпоглікемічні епізоди, кетоацидотичні стани також призводять до помітного порушення діяльності мозку [31, 44].

Висунуті теорії механізму розвитку уражень головного мозку за ЦД можна умовно об'єднати в ішемічну (мікро- та макроангіопатії) та метаболічну, яка передбачає вплив різноманітних обмінних розладів, що відбуваються при ЦД, на нервову систему. Водночас беззаперечним вважається той факт, що ішемія головного мозку внаслідок мікро- та макросудинних уражень має метаболічне підґрунтя розвитку.

Перебіг ГПМК у хворих на ЦД і осіб без діабету відрізняються. ЦД – це чинник серцево-судинного ризику, що асоціюється з вищою внутрішньолікарняною летальністю у пацієнтів з ішемічним та геморагічним інсультом [48].

У хворих на ЦД частіше, ніж в популяції, трапляється ішемічний інсульт, у той час як частота геморагічного інсульту у цієї категорії пацієнтів навіть є дещо нижчою. За даними масштабного епідеміологічного дослідження співвідношення ішемічний/геморагічний інсульт у хворих на ЦД склало 11:1 (у загальній популяції – 5:1). Результати інших досліджень

показали, що захворюваність на ішемічний інсульт серед пацієнтів з ЦД є в 2 рази вищою, ніж в загальній популяції, тоді як частота геморагічного інсульту практично не відрізняється [40, 41].

За результатами наших досліджень в структурі ГПМК хворих на ЦД переважає ішемічний інсульт. Його питома вага у хворих на ЦД обох типів приблизно однакова і дорівнює 90%. Водночас частота геморагічних інсультів у хворих на ЦД типу 1 перевищує відповідний показник хворих на ЦД типу 2, що вказує на менше значення церебрального атеросклерозу у розвитку ГПМК для цієї категорії пацієнтів. Заслужовує на увагу той факт, що ГПМК є повторним для більш, ніж третини пацієнтів. При ЦД типу 1 більшість випадків ГПМК приходить на осінньо-зимовий період, типу 2 – на осінньо-весняний. Найбільша частота епізодів ГПМК у хворих на ЦД типу 2 припадає на нічні та ранкові години, що в цілому відповідає загальним літературним даним щодо їх хроноритмологічних особливостей та пов'язується з особливостями функціонування симпато-адреналової системи та іншими чинниками. Водночас при ЦД типу 1 такої чіткої тенденції не спостерігається, що можна пояснити не тільки десинхронізацією функціонування регулювальних систем організму при ЦД, зумовленим основним захворюванням, а й ритмом проведення інсулінотерапії тощо [2, 10].

Результати багатьох досліджень показують, що перебіг розладів мозкового кровообігу за ЦД тяжкий через посилення оксидативного стресу, розвитку набряку мозку, активації матриксних металопротеїназ із наступним порушенням проникності гематоенцефалічного бар'єру [41], а порушення вуглеводного обміну асоційовані з вищою летальністю й інвалідизацією [48]. Так, у дослідженні MRFIT ризик смерті від інсульту серед пацієнтів з ЦД був в 2,8 рази вищим порівняно з пацієнтами без ЦД (від ішемічного інсульту - в 3,8 рази, від субарахноїдального крововиливу – в 1,1 рази і від внутрішньомозкового крововиливу – в 1,5 рази).

Привертає увагу той факт, що частота летальних випадків внаслідок ГПМК у хворих на ЦД типу 1 є майже утричі вищою порівняно з пацієнтами з ЦД типу 2. Це, на нашу думку, пояснюється більш тяжким та лабільним перебігом основного захворювання та вищою питоною вагою геморагічних інсультів при ЦД типу 1 [1].

В аспекті вищесказаного представляють інтерес результати дослідження, під час яких виявилось, що у хворих на ЦД, порівняно з іншими особами, переважають атеротромботичний інсульт і лакунарний інфаркт. У пацієнтів з ЦД частіше були супутні ІХС, гіперліпідемія, відмічався

підгострий розвиток інсульту, але серед них було менше осіб старше 85 років. Застійна серцева недостатність, фібриляція передсердь, порушення свідомості, вік були достовірними предикторами внутрішньолікарняної смертності у хворих і осіб без ЦД. Якщо патологія нирок була предиктором смертності тільки за ЦД, то зниження м'язової сили кінцівок, нудота, блювання, епілептиформні напади - лише в осіб без ЦД [37].

За результатами наших досліджень у більш, ніж 60% хворих на ЦД трапляються інфаркти в басейні сонних артерій, у решти – у вертебро-базиллярній системі (в басейні середньої мозкової артерії – у 63%, передньої – у 1%, задньої – у 9,7%, хребцевої та базиллярної – у 26% випадків) [11]. Слід відмітити, що частота розвитку ішемічного інсульту у вертебро-базиллярному басейні (36%) більш, ніж удвічі перевищує аналогічний показник для осіб без ЦД (14%). У хворих на ЦД типу 1 питома вага уражень вертебро-базиллярного басейну найбільш висока і сягає 46,3% (проти 34,3% при ЦД типу 2). Відзначається переважання локалізації інфаркту в лівій півкулі головного мозку, особливо в басейні СМА.

У клінічній картині інфаркту мозку при ЦД обох типів на перший план виступають вогнищеві симптоми, характер яких визначається локалізацією пошкодження. Вивчення ступеня рухових порушень в осіб з ішемічним інсультом показало, що найбільш часто вони проявляються геміпарезом (біля 80%), рідше – геміплегією. Слід зауважити, що питома вага геміплегій дещо більша у хворих на ЦД типу 2. Афазія частіше виникає у пацієнтів, що страждають на ЦД типу 2, переважають її кіркова сенсорна та моторна форми. Порушення свідомості різного ступеня прояву розвивається у хворих на ЦД обох типів приблизно з однаковою частотою, водночас більш глибокі у випадках ЦД типу 2 [2, 11].

Клінічна картина геморагічного інсульту при первинному огляді практично не залежить від локалізації крововиливів і проявляється достатньо однаково у всіх пацієнтів поєднанням загальнономозкових та вогнищевих симптомів. При крововиливах у мозок при ЦД відзначаються дуже висока смертність, помітна декомпенсація діабетичних порушень, у половини хворих спостерігаються тривалі коматозні стани. Водночас нерідко паренхіматозні крововиливи розвиваються поступово; при субарахноїдальному крововиливі початок не гострий, супроводжується слабко вираженими менінгеальними симптомами і помірним психомоторним збудженням [55].

За результатами ряду досліджень, у хворих на ЦД часто розвивається лакунарний інсульт, тобто інфаркт головного мозку розміром менше 15 мм в



діаметрі. Саме ЦД і артеріальна гіпертензія - основні чинники ризику розвитку лакунарних інфарктів [36]. Важливо відмітити, що подібні інфаркти мозку часто перебігають клінічно безсимптомно (так звані «німі» інфаркти). Водночас повторні лакунарні інсульти можуть призводити до виражених порушень когнітивних функцій, аж до формування деменції, ризик розвитку якої у пацієнтів з ЦД значно підвищений [37, 42].

У більшості хворих на ЦД ГПМК супроводжуються декомпенсацією ЦД, що пов'язана з підвищенням рівня контрінсулінових гормонів, активацією ліполізу, протеолізу. Зниження активності піруватдегідрогенази призводить до неповного окислювання глюкози, накопичення пірувату і стимуляції гліюкогенезу. Погіршення компенсації спричиняє також затосування при наданні невідкладної допомоги ряду препаратів, зокрема епінефрину/норепінефрину та інших симпатоміметиків, глюкокортикокоїдів тощо [8, 23, 42].

*Діагностика* ГПМК у хворих на ЦД немає особливої специфіки порівняно з такою у пацієнтів без ЦД і полягає, окрім стандартного фізичного та неврологічного обстеження, у проведенні нейровізуалізації (КТ/МРТ), ангіографії, сонографії екстра- та інтракраніальних артерій шиї та голови, ЕКГ. Постійному контролю підлягають показники АТ та діурезу [29]. Обов'язковим є здійснення моніторингу глікемії, глюкозурії, ацетонурії. Окрім загальноклінічних аналізів крові та сечі, визначають показники коагуляційного гемостазу, іонограму, рівень азотистих шлаків, печінкові проби, ліпидограму.

За підозри на внутрішньомозкову геморагію на тлі відсутності змін у нейровізуалізаційній картині необхідно провести поперекову пункцию.

ГПМК у хворих на ЦД часто маскуються під епізоди гіпоглікемії (реакція організму на швидке зниження глікемії та зменшення утилізації глюкози мозковою тканиною) і, навпаки, симптоми останньої (адренергічні, що пов'язані з активацією симпатoadреналової системи та невроглікопенічні, які викликані енергетичним голодуванням мозкових клітин) у літніх хворих нерідко розцінюються як стигми МІ. До адренергічних симптомів відносяться серцебиття, розширення зіниць, підвищення АТ. Невроглікопенічні симптоми варіюють від легких порушень емоційно-психічної сфери до незворотних розладів регуляції серцево-судинної та дихальної систем. Кора і дієнцефальні структури більш чутливі до гіпоглікемії, тому вже при рівні глікемії в крові нижче 3 ммоль/л з'являються дратівливість, порушення пам'яті, сонливість, апатія, неадекватні мова та вчинки. Нейропатологічні симптоми виникають внаслідок збільшення

концентрації нейротоксину аспартату, який утворюється з амінокислот, коли ті використовуються клітинами мозку як джерело енергії за відсутності глюкози. При глибокій гіпоглікемії виникають патологічні рефлексії, тонічні та клонічні судоми, вслід за тим – кома, яка може ускладнитися інсультом, інфарктом міокарда, набряком мозку [20].

Гіпоглікемічна кома, як і ГПМК, зазвичай розвивається раптово, часто їй передують гіпоглікемічний стан, який проявляється відчуттям голоду, онімінням язика, губ, двоїнням в очах, пітливістю, емоційним збудженням, тремтінням кінцівок. Найпоширенішою причиною гіпоглікемії є передозування інсуліну або таблетованих цукрознижувальних препаратів на тлі недостатнього споживання вуглеводів з їжею. Сприяють комі інтенсивна м'язова робота, алкогольні напої, саліцилати, ниркова, печінкова та серцева недостатність. Якщо у хворого на ЦД підозрюють МІ, симптоми якого проявилися рано вранці, неодмінно треба мати на увазі можливість наявності у пацієнта гіпоглікемії, яка вимагає адекватної корекції [2].

Також слід пам'ятати, що гіпоглікемічна кома сама по собі є чинником виникнення ГПМК. Так, за деякими даними у пацієнтів віком до 40 років у випадку нетривалого перебігу ЦД за гіпоглікемічної коми частіше розвивається крововилив у мозок, а при тривалому (більше 15–20 років) – інфаркт мозку [26, 48].

Гіперглікемічні (кетозидотична, гіперосмолярна, лактацидотична) коми також часто супроводжуються специфічною неврологічною симптоматикою [24, 44]. Зокрема, гіперосмолярна кома, яка трапляється переважно у літніх хворих на ЦД типу 2, у 10-20% супроводжується поліморфною неврологічною симптоматикою (судомами, дизартрією, ністагмом, парезами, паралічами, геміанопсією, вестибулярними порушеннями). Зазначена картина пояснюється тим, що гіперосмолярність при гіперглікемії здатна викликати зменшення мозкового кровотоку, фокальний неврологічний дефіцит, тобто симптоми, що імітують МІ.

Слід зауважити, що церебральні зміни, що виникають внаслідок метаболічних або токсичних порушень, зазвичай викликають підгострий розвиток порушень свідомості, з системними розладами або без них та мінімальною осередковою симптоматикою [21]. У нетипових випадках вирішальними в діагностиці є результати нейровізуалізаційних досліджень (КТ/МРТ).

Клінічні та лабораторні критерії диференційної діагностики ком при цукровому діабеті та ішемічному інсульті наведені в *таблиці*.

**Клінічні та лабораторні критерії диференційної діагностики коматозних станів при цукровому діабеті та ішемічному інсульті**

Ознаки	Діабетична (кетоацидотична) кома	Гіпоглікемічна кома	Ішемічний інсульт
Початок	Повільний (доба і більше)	Гострий (іноді декілька годин)	Гострий
Поведінка хворого	Пасивна	На початку збудження	Іноді збудження
Пульс	Частий, м'який	Частий, напружений	Рідкий, напружений
Артеріальний тиск	Понижений	Спочатку знижений, потім підвищений	Підвищений або нормальний
Забарвлення шкіри та слизових оболонок	Бліде	Спочатку гіперемія	Гіперемія
Дихання	Куссмауля	Нормальне	Утруднене
Шкіра	Різка сухість	Волога	Нормальна
Тургор шкіри	Понижений	Нормальний	Нормальний
Зіниці	Розширені, рідко вузькі	Розширені	Анізокорія
Тонус м'язів	Понижений	Спочатку підвищений, потім понижений	Клонічні і тонічні судоми
Сухожилльні рефлекси	Арефлексія	Спочатку понижені, потім підвищені	Підвищені
Абдомінальні симптоми	Блювання, напруга передньої черевної стінки, біль при пальпації	Рідко блювання	Часто гикавка
Запах в повітрі	Ацетону	Неспецифічний	Неспецифічний
Глікемія	+++	–	Н або +++
Кетонемія	++++	– або +	– або +
Кетонурія	++++	– або +	– або +
РН крові	–	Н	Н
НСО <sub>3</sub> в плазмі крові	–	Н	Н або +
Азотисті шлаки	+++	Н	Н або +
Концентрація в крові лактату	+	Н	Н або +
Осмолярність плазми	+	Н	Н або +

Умовні позначки: Н – норма; + ступінь підвищення показника; – показник понижений.

Лікування ГПМК у хворих на ЦД поділяється на стандартне, що відповідає комплексу загальноприйнятих терапевтичних заходів щодо лікування ГПМК, і специфічне, спрямоване на максимальну оптимізацію як вуглеводного обміну, так і усунення зумовлених ЦД змін з боку різних органів та систем.

Згідно Рекомендацій EUSI (Європейської ініціативи по вивченню інсульту) невідкладна допомога при МІ повинна бути спрямована на стабілізацію життєво важливих функцій, реканалізацію закупорених судин, попередження раннього повторного інфаркту, запобігання виникнення або зменшення вторинного ураження нейронів [29].

Загальні заходи включають контроль АТ, температури тіла, насичення киснем, нормалізацію водно-електролітного балансу, ЕКГ-моніторинг.

Застосовують реканалізаційну (тромболізис), антикоагуляційну терапію (гепарини і гепариноїди, інгібітори агрегації тромбоцитів), нейропротектори. Крім того, необхідно здійснювати заходи щодо лікування або попередження розвитку гострих ускладнень (ішемічного набряку та прогресуючого інфаркту мозку) та ранньої нейрореабілітації (рухової, логопедичної) [29].

Специфічне лікування включає, у першу чергу, контроль глікемії. Погіршення компенсації ЦД, яке зазвичай відбувається за ГПМК, пояснюється масивною секрецією стресових гормонів, що володіють котрінсулярною дією [22, 59]. Як вже зазначалося, гіперглікемія у хворих на ГПМК асоціюється з тяжчим перебігом захворювання та вищою летальністю. Існують дані, що гіперглікемія може сприяти збільшенню площі вогнища ураження. Встановлено негативний вплив підвищення рівня глюкози крові на процес ішемізації ділянки головного мозку [21]. Крім того, гіперглікемія в поєднанні з інсулінорезистентністю чинить додаткову несприятливу дію, призводячи до збільшення органної дисфункції шляхом зниження транспорту кисню і порушення водно-електролітного гомеостазу (посилення діурезу й додаткових втрат рідини), стимуляції катаболізму структурних білків через недостатнє надходження глюкози до клітини, глікозилювання білкових молекул і зниження їхньої функціональної активності [8].

Рівень глюкози крові від 6,1 ммоль/л і вище при ГПМК вважається несприятливим прогностичним чинником незалежно від наявності або відсутності ЦД в анамнезі. Водночас показом до інсулінотерапії згідно чинних Рекомендацій EUSI є рівень глюкози крові від 10 ммоль/л і вище (за настановами Американської асоціації інсульту – 16,6 ммоль/л). Застосовують тільки інсулін короткої (ультракороткої дії), який вводять невеликими дозами 4-6 разів на добу. У разі ж задовільного глікемічного контролю, ясної

свідомості, відсутності перешкод до прийому пероральних препаратів, пацієнти можуть отримувати протидіабетичну терапію за звичайними схемами [8, 29].

З іншого боку, у хворих на ГПМК нерідкою є і гіпоглікемія, що зумовлена зниженням споживання їжі пацієнтами, що продовжують отримувати протидіабетичні засоби. Компенсаторна активація симпато-адреналової системи на тлі гіпоглікемії є надзвичайно небезпечним чинником прогресування інфаркту та набряку мозку. За літературними даними, наявність гіпоглікемії сприяє зростанню площі мозкового інфаркту, може погіршити функціональні наслідки та значно обтяжує прогноз захворювання [21]. Тому пацієнтам з МІ, що отримують протидіабетичні засоби, обов'язково слід провести корекцію доз препаратів. У разі зниження глікемії до 2,8 ммоль/л і нижче вводять 10% розчин глюкози [29].

Слід зазначити, що проведення рухової реабілітації у хворих на ЦД може бути обтяжене через наявність діабетичних уражень периферичної нервової системи, трофічних виразок [2], що вказує на необхідність застосування спеціальних реабілітаційних схем.

Як вже зазначалося, прогноз щодо життя та відновлення функцій після ГПМК у хворих на ЦД є гіршим, ніж у пацієнтів без цього захворювання. Перебіг МІ характеризується вищим ризиком розвитку ускладнень, більшим ступенем прояву неврологічного дефіциту, тривалішими термінами госпіталізації. У дослідженні UKPDS були виявлені наступні чинники ризику смертності після перенесеного інсульту у хворих на ЦД: жіноча стать, зростання рівня глікозильованного гемоглобіну, підвищення артеріального тиску систоли, повторний характер інсульту, підвищена кількість лейкоцитів в крові [45].

Профілактика та лікування цереброваскулярних захворювань у хворих на ЦД полягає у комплексі заходів, спрямованих на корекцію глікемії, дисліпідемії, оптимізацію реологічних властивостей крові, у т.ч. тромбоцитарного гемостазу, АТ, покращання мозкового кровообігу та метаболізму тощо [5].

Основу терапії будь-якого хронічного ускладнення ЦД складає корекція всіх видів обміну, у першу чергу, вуглеводного. Ефективність проведення гіпоглікемізувальної терапії в профілактиці цереброваскулярних захворювань при ЦД показана багатьма клінічними та експериментальними дослідженнями [19, 31]. Доведено, що щоденний контроль глікемії та глюкозурії, моніторування рівня  $HbA_{1c}$  абсолютно необхідні для профілактики діабетичних ускладнень. Продемонстрована необхідність

досягнення та підтримки жорстких цільових рівнів глікемії і HbA<sub>1c</sub> для запобігання розвитку ускладнень ЦД.

Основна частка результатів отримана в рамках двох досліджень, що стали важливими віхами в діабетології: UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study) і DCCT (Diabetes Control and Complications Trial).

Результати дослідження UKPDS показали, що 1% зниження HbA<sub>1c</sub> асоційоване зі зменшенням ризику інсульту на 12%. Водночас інтенсивніша гіпоглікемізувальна терапія збільшувала ризик ГПМК на 11% [45]. Багатоцентрове дослідження DCCT показало, що інтенсифікована інсулінотерапія і близька до нормальної глікемія дозволяють запобігти або загальмувати розвиток клінічної нейропатії на 57-69% та макросудинних ускладнень на 41% [33].

Дослідження останніх років поставили перед собою мету з'ясувати, чи отримають пацієнти будь-які додаткові переваги, у першу чергу щодо макросудинних ускладнень, при інтенсивному контролі за глікемією. Результати трьох з них – ADVANCE (Action in Diabetes and Vascular disease, Perindopril and Indapamide Controlled Evaluation), ACCORD (The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes), і VADT (Veterans Affairs Diabetes Trial) свідчать про те, що інтенсивна терапія забезпечує досягнення цільових рівнів HbA<sub>1c</sub> до 7% – 6,3%, 6,4% і 6,9% відповідно. Але в жодному дослідженні не виявлено вірогідного зменшення ризику цереброваскулярних захворювань [19].

Результати масштабного дослідження ACCORD виявилися несподіваними: у спостереженнях, метою яких було зменшення HbA<sub>1c</sub> нижче 6%, встановлене достовірне збільшення смертності в групі інтенсивного контролю, у зв'язку з чим дослідження довелося достроково (на 2 роки раніше) призупинити. При аналізі даних дослідження ACCORD більшістю авторів не вдалося виявити якої-небудь однієї причини, що вплинула на результати лікування в групі інтенсивної терапії. Вочевидь, шкідливою виявилася сама стратегія агресивної гіпоглікемізувальної терапії [35]. У дослідженні VADT частота розвитку серцево-судинних ускладнень у групі інтенсивної терапії була більшою і склала 29,3% проти 25,9% в групі стандартного лікування. Отже, суворіший і інтенсивніший контроль глікемії не продемонстрував переваг перед стандартною терапією [19]. В дослідженні ADVANCE застосовувалася інтенсивна, водночас, на відміну від дослідження ACCORD, неагресивна цукрознижувальна терапія. Дослідження виявило зростання смертності в групі інтенсивного глікемічного контролю. Проте воно не показало значних позитивних змін у перебігу макросудинних

захворювань, хоча щодо мікросудинних ускладнень спостерігалися сприятливі зрушення [30].

Отже, підсумовуючи отримані на сьогодні результати досліджень, висуваються рекомендації щодо глікемічного контролю у хворих на ЦД, за якими пацієнтам з ЦД типу 2 віком старше 60 років з серцево-судинним ризиком необхідно дотримуватися рівня  $HbA_{1c}$  у межах до 7,0%. Також необхідно інтенсифікувати контроль інших чинників серцево-судинного ризику та мінімізувати ризик гіпоглікемії [39]. Слід зазначити, що більшість дослідників дотримуються думки, що ризик виникнення ГПМК у хворих на ЦД, залежить не стільки від виду гіпоглікемізувальної терапії, скільки від адекватності підбраного препарату та відповідності дози, що забезпечує найбільш оптимальний глікемічний контроль.

Корекція вуглеводного обміну, особливо у хворих на ЦД типу 2, що мають додаткові чинники ризику серцево-судинних захворювань, сама по собі не здатна запобігти розвитку церебральних патологічних змін. Так, висока вірогідність виникнення повторних епізодів ГПМК зберігається у хворих, що перенесли ішемічний інсульт, навіть на тлі задовільного глікемічного контролю [54]. Дослідження STENO-2.57 и STENO-2 довели необхідність комплексного підходу до профілактики цереброваскулярних захворювань при ЦД, що полягає у цільовій довготривалій інтенсифікованій терапії відносно чинників ризику.

Так, обов'язковою передумовою профілактики та лікування цереброваскулярних ускладнень при ЦД вважається корекція артеріального тиску (АТ). Антигіпертензивна терапія у хворих на ЦД має деякі особливості, що полягають у цільових рівнях АТ. За результатами багатоцентрових досліджень цільовим АТ для осіб з ЦД вважають 130/80 мм.рт.ст., а в осіб з нирковою недостатністю, протеїнурією  $>1$  г/добу – 125/75 мм.рт.ст. [5, 26].

Вважається, що профілактика ГПМК при ЦД полягає, окрім оптимізації вуглеводного обміну, у покращанні реології крові, зменшенні її атерогенних властивостей, зміцненні судинної стінки, підвищенні активності складових системи антиоксидантного захисту тощо [54]. Ефективним напрямком профілактики судинних ускладнень при ЦД є застосування антиагрегантів. Найширше з цією метою використовується ацетилсаліцилова кислота, що володіє високою ефективністю та задовільними фармакоекономічними показниками [51]. Стратегія первинної профілактики аспірином у хворих на ЦД на сьогоднішній день доведена багатьма дослідженнями, автори яких рекомендують використовувати низькі дози цього препарату пацієнтам з ЦД старше 30 років. Вказується на необхідність

навіть «агресивного» підходу до антитромбоцитарної терапії з метою запобігання цереброваскулярних діабетичних ускладнень. З метою профілактики серцево-судинних захворювань вважається доцільним прийом ацетилсаліцилової кислоти в добовій дозі 1-4 мг/кг маси тіла (від 75 до 325 мг) за добу.

Вторинна профілактика обов'язково повинна проводитися всім хворим на ЦД з макросудинними ускладненнями (перенесені інфаркт міокарда, ГПМК). Найбільшу ефективність у цьому виявляє клопідогрель. Так, у двох масштабних дослідженнях CAPRIE (Clopidogrel versus Aspirin in Patients at Risk of Ischaemic Events) та CURE (Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent Events) цей блокатор АДФ-рецепторів помітніше знижував вірогідність несприятливих змін при проведенні вторинної профілактики, ніж терапія аспірином [34]. Заслуговує на увагу той факт, що на відміну від аспірину, тиєнопіридини не знижують антитромбоцитарної активності у хворих з високим рівнем глікемії. Інший представник антиагрегантів – дипіридамо́л – є інгібітором фосфодіестерази, застосування якого супроводжується підвищенням вмісту цАМФ і цГМФ в тромбоцитах, унаслідок чого реалізується його судинорозширювальна та антиагрегантна дія. Крім того, дипіридамо́л впливає на метаболізм арахідонової кислоти і сприяє збільшенню продукції простагліцину в стінках судин. На відміну від решти препаратів цієї групи дипіридамо́л вірогідно зменшує експресію тромбоцитарних рецепторів тромбіну-1 [15]. Необхідною антиагрегантною активністю володіє також тиклопідин – похідний тиєнопіридину, що специфічно зв'язується з  $\text{P}_2\text{U}$ - і пуриновими рецепторами тромбоцитів. Встановлена значна ефективність цього препарату (500 мг/добу) порівняно з ацетилсаліциловою кислотою відносно попередження гострих судинних подій.

Ще одним чи не найважливішим компонентом профілактики та лікування цереброваскулярних змін при ЦД визнана корекція порушень ліпідного обміну.

Цільовий рівень ліпопротеїнів низької густини в плазмі крові не повинен перевищувати 2,6 ммоль/л. За рекомендаціями АНА/АСА (Американської асоціації серця/Американської асоціації інсульту), у хворих на ЦД, що перенесли інсульт або скороминущі порушення мозкового кровообігу, зазначений показник слід підтримувати у межах 1,8 ммоль/л. Цільові значення загального холестеролу крові становлять до 4,5 ммоль/л, триацилгліцеролів – до 1,7 ммоль/л, холестеролу ліпопротеїнів високої густини – більше 1,1 ммоль/л [38].



Препаратами першого ряду в лікуванні дисліпідемій при ЦД є статини [137, 495]. Встановлено, що статини володіють не лише вираженими холестеринзнижувальними властивостями, але й надають додаткової протизапальної та антитромботичної дії. Блокуючи 3-гідрокси-3-метилглутарил-коензим А-редуктазу, ці препарати зменшують експресію адгезивних молекул (Р-селектину, VCAM, ICAM), пригнічують при цьому адгезію та агрегацію тромбоцитів, знижують утворення прозапальних цитокінів, модулюють продукцію останніх в ЦНС, покращують функціональні властивості ендотелію, зменшують окиснення ЛПНГ, стабілізують фіброзну капсулу атеросклеротичної бляшки та ліпідного ядра [27].

Вивченню ефективності корекції дисліпопротеїнемій статинами присвячено багато досліджень, серед яких заслуговують на увагу 4S (Scandinavian Simvastatin Survival Study), CARE (Cholesterol and Recurrent Events), LIPID (Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease), CARDS (Collaborative Atorvastatin Diabetes Study), HPS (Heart Protection Study), MEGA (the Management of Elevated Cholesterol in the Primary Prevention Group of Adult), GREACE (GREEk Atorvastatin and Coronary-heart-disease Evaluation study), TNT (Treating to New Targets) тощо. У дослідженні 4S лікування симвастатином хворих на ЦД протягом 5,4 років знизило ризик ГПМК на 62%, загальну смертність – на 43%. Вперше продемонстровано, що зниження ХС ЛПНГ здатне поліпшити прогноз у хворих на ЦД типу 2 у поєднанні з ІХС, а абсолютна ефективність зниження ЛПНГ у діабетичних пацієнтів з ІХС перевищувала таку в осіб без порушень вуглеводного обміну [46]. Дослідження CARE показало, що лікування правастатином знижує ризик ГПМК на 32%, а у випробуванні LIPID терапія цим препаратом зменшила частоту ішемічного інсульту на 23% [43]. Результати цих рандомізованих плацебо-контрольованих досліджень дозволили дійти висновку про необхідність застосування статинів у хворих на ЦД з метою профілактики цереброваскулярних захворювань, зокрема ГПМК.

Серед важливих профілактичних заходів також слід зазначити нормалізацію маси тіла (цільове значення індексу маси тіла становить  $<25 \text{ кг/м}^2$ , обвід талії для чоловіків –  $<94 \text{ см}$ , жінок –  $<85 \text{ см}$ ), корекцію шкідливих звичок та способу життя, що включає, насамперед, відмову від куріння, зловживання алкоголю (дозволяється помірно вживання, наприклад 2 склянки сухого вина на день), дотримання режиму дозованих фізичних навантажень (не менше 30 хв на день). У разі гемодинамічно значущого стенозу сонних артерій необхідне проведення каротидної ендатеректомії. До

важливих складових профілактики гострих цереброваскулярних подій у хворих на ЦД відноситься навчання в «Школах хворих на цукровий діабет», а для оптимізації комплаєнсу пацієнтів – забезпечення психологічної підтримки.

Таким чином, сучасна доказова база щодо профілактики церебральних уражень при діабеті містить практично вичерпні відомості щодо необхідної корекції чинників ризику, що дозволяє сподіватися на суттєве зменшення найближчим часом напруженості проблеми ГПМК у хворих на ЦД.

*Список літератури:*

1. Ткаченко В.І. Аналіз поширеності та захворюваності на цукровий діабет серед населення світу та України за 2003-2013 рр. / В.І.Ткаченко // Клінічні дослідження. – 2014. – №4. – С.55-9.
2. Диференційні особливості перебігу гострих порушень мозкового кровообігу у хворих на цукровий діабет залежно від його типу / П.В.Волошин, Н.В.Пашковська, В.М.Пашковський [та ін.] // Вісн. наук. досліджень. – 2007. - №3. – С.19-21.
3. Зозуля Ю.П. Проблеми судинно-церебральної патології та шляхи їх вирішення / Ю.П.Зозуля, Т.С.Міщенко // Журн. НАМН України. – 2011. – Т.17, №1. – С.19-25.
4. Маньковский Б.Н. Инсульт и сахарный диабет: взгляд эндокринолога / Б.Н.Маньковский // Здоров'я України. – 2011. – №1(15). – С.38.
5. Маньковский Б.Н. К вопросу о вторичной профилактике инсульта у больных сахарным диабетом: взгляд эндокринолога / Б.Н.Маньковский // Практична ангіологія. – 2006. – №4(05). – С.24-25.
6. Міщенко Т.С. Проблема патології нервової системи в Україні та стан вітчизняної неврологічної служби на межі десятиріччя / Т.С.Міщенко //Здоров'я України. – 2010. – №3(14). – С.3-4.
7. Паньків В.І. Сучасні підходи до корекції вуглеводного обміну у хворих на цукровий діабет із порушеннями мозкового кровообігу / В.І.Паньків // Раціональна фармакотерапія. – 2009. – №1. – С.10-9.
8. Пашковська Н.В. Диференційні особливості дифузних змін головного мозку у хворих на діабетичну енцефалопатію залежно від типу основного захворювання / Н.В.Пашковська // Клін. ендокринолог. та ендокринна хірургія. – 2008. - №4(25). – С.15-21.
9. Пашковська Н.В. Диференційні особливості факторів ризику виникнення гострих порушень мозкового кровообігу у хворих на цукровий діабет залежно від його типу / Н.В.Пашковська // Укр. мед. альманах. – 2007. – №4. – С.134-7.
10. Пашковська Н.В. Особливості клінічного перебігу гострих порушень мозкового кровообігу у хворих на цукровий діабет / Н.В.Пашковська // Бук. мед. вісник. – 2007. - №3. – С.58-61.
11. Пашковська Н.В. Особливості церебральної гемодинаміки у хворих на діабетичну енцефалопатію залежно від типу основного захворювання / Н.В.Пашковська // Бук. мед. вісник. – 2011. – №1(57). – Т.15. – С.63-8.
12. Acute hyperglycemia compromises cerebral blood flow following cortical spreading depression in rats monitored by laser speckle imaging / Z.Wang, W.Luo, P.Li [et al.] // J. Biomed. – 2008. - Vol.13, №6. - P.64-123.
13. Acute hypoxia, diabetes, and neuroimmune dysregulation: converging mechanisms in the brain / D.R.Johnson, C.L.Sherry, J.M.York [et al.] // Neuroscientist. - 2008. - Vol.14, №3. - P.235-39.
14. Angiolillo D.J. Antiplatelet therapy in diabetes: efficacy and limitations of current treatment strategies and future directions / D.J.Angiolillo // Diabetes Care. - 2009. - Vol.32, №4. - P. 531-40.
15. Apolipoproteins, cardiovascular risk and statin response in type 2 diabetes: the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS) / V.Charlton-Menys, D.J.Betteridge, H.Colhoun [et al.] // Diabetologia. - 2009. - Vol.52, №2. - P. 218.
16. Averill M.M. Lipids versus glucose in inflammation and the pathogenesis of macrovascular disease in diabetes / M.M.Averill, K.E.Bornfeldt // Curr. Diab. ReP. - 2009. - Vol.9, №1. - P.18-20.
17. Biessels G.J., Luchsing A.J. Diabetes and the Brain. – Humana Press, 2009. – 474 p.
18. Blood glucose control and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. Results of accord, advance and VA - Diabetes trials / R.P.Radermecker, J.C.Philips, B.Jandrain [et al.] // Rev. Med. Liege. - 2008. -Vol.63, №7 - 8. - P.511-18.
19. Brain imaging in patients with diabetes: a systematic review / B. van Harten, F.E. de Leeuw, H.C.Weinstein [et al.] // Diabetes. Care. - 2006. - Vol.29, №11. - P.2539-48.
20. Brain, a gluco-dependent organ: toxic effects of hypoglycaemia and hyperglycaemia / R.R.Radermecker, J.C.Philips, B.J.Jandrain [et al.] // Rev. Med. Liege. - 2008. - Vol.63, №5-6. - P.280-6.
21. Bruno A. Management of hyperglycemia during acute stroke / A.Bruno // Curr. Cardiol. Rep. - 2009. - Vol.11, №1. - P.36-41.

22. Carotid intima-media thickness in type 2 diabetic patients and its correlation with coronary risk factors / A.K.Agarwal, P.K.Gupta, S.Singla [et al.] // *J. Assoc. Physicians. India.* - 2008. - Vol.56. - P.581-6.
23. Cerebral blood flow and cerebral edema in rats with diabetic ketoacidosis / N.Yuen, S.E.Anderson, N.Glaser [et al.] // *Diabetes.* - 2008. - Vol.57, №10. - P.2588-94.
24. Cognitive functioning and brain MRI in patients with type 1 and type 2 diabetes mellitus: A comparative study/A.M.A.Brands, G.J.Biessels, L.J.Kappelle [et al.] // *Dementia and Ger. Cogn. Disorders.* - 2007. - Vol.23. - P.343-50.
25. Davis W.A. Comparison of the Framingham and United Kingdom Prospective Diabetes Study cardiovascular risk equations in Australian patients with type 2 diabetes from the Fremantle Diabetes Study / W.A.Davis, S.Colagiuri, T.M.Davis // *Med. J. Aust.* - 2009. - Vol.190, №4. - P.180-4.
26. Effect of NCB-02, atorvastatin and placebo on endothelial function, oxidative stress and inflammatory markers in patients with type 2 diabetes mellitus: a randomized, parallel-group, placebo-controlled, 8-week study / P.Usharani, A.A.Mateen, M.U.Naidu [et al.] // *Drugs.* - 2008. - Vol.9, №4. - P.243-50.
27. Endothelial dysfunction and oxidative stress in type 1 and type 2 diabetic patients without clinical macrovascular complications / G.De Mattia, M.C.Bravi, O.Laurenti [et al.] // *Diabetes. Res. Clin. Pract.* - 2008. - Vol.79, №2. - P.337-42.
28. European Stroke Initiative recommendations for stroke management. European Stroke Council // *Cerebrovasc Dis.* - 2010. - №10. - P.335-51.
29. Gaede P. Intensive glucose control and cardiovascular disease in type 2 diabetes--should we change the recommended target for glycated hemoglobin? Commentary to ACCORD and ADVANCE trials / P.Gaede // *Pol. Arch. Med. Wewn.* - 2008. - Vol.118, №11. - P.619-21.
30. Gentile N.T. Glycemic control and the injured brain / N.T.Gentile, K.Siren // *Emerg. Med. Clin. North. Am.* - 2009. - Vol.27, № 1. - P.151-69.
31. Glycation of plasma lipoprotein lipid membrane and screening for lipid glycation inhibitor / K.Nakagawa, D.Ibusuki, S.Yamashita [et al.] // *Acad. Sci.* - 2008. - Vol.1126. - P.288-90.
32. Glycemic risk factors of diabetic vascular complications: the role of glycemic variability / F.Zaccardi, D.Pitocco, G.Ghirlanda [et al.] // *Diabetes. Metab. Res. Rev.* - 2009. - Vol.25, №3. - P.199-207.
33. Hirsh J. Comparative benefits of clopidogrel and aspirin in high-risk patient populations: lessons from the CAPRIE and CURE studies / J.Hirsh, D.L.Bhatt // *Arch. Intern. Med.* - 2004. - Vol.164, №19. - P.2106-10.
34. Hoogwerf B.J. Does intensive therapy of type 2 diabetes help or harm? Seeking accord on accord / B.J.Hoogwerf, Action to Control Cardiovascular Risk in, Diabetes Study Group // *Clev. Clin. J. Med.* - 2008. - Vol. 5, №10. - P.729-37.
35. Impaired fasting glucose as a risk factor for atherothrombotic or lacunar cerebral infarction. A case-control study / J.Baena-Díez, A.Arboix, M.Merino-Audi [et al.] // *Neurologia.* - 2009. - Vol.24, №1. - P.24-9.
36. Impaired wound healing after cerebral hypoxia-ischemia in the diabetic mouse // R.Kumari, L.B.Willing, J.K.Krady [et al.] // *J. Cereb. Blood. Flow. Metab.* - 2007. - Vol.27, №4. - P.710-8.
37. Insull W.Jr. Clinical management of atherosclerosis: a checklist / W.Jr.Insull, S.L.Lewis // *Am. J. Med.* - 2009. - Vol.122, №1. - P.60-2.
38. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes / [ADVANCE Collaborative Group] // *N. Engl. J. Med.* - 2008. - Vol.358. - P.2560-72.
39. Jorgensen H. Stroke in patients with diabetes. The Copenhagen Stroke Study. / H.Jorgensen, H.Nakayama, H.O.Raaschou // *Stroke.* - 1994. - №25. - P.1977-84.
40. Karsito N.V. Diabetes and stroke / N.V.Karsito, D.W.Soeatmadji // *Acta. med. Indones.* - 2008. - Vol.40, №3. - P.151-8.
41. Lacunar infarction in type 2 diabetes is associated with an elevated intracranial arterial pulsatility index / K.O.Lee, K.Y.Lee, S.Y.Lee [et al.] // *Yons. Med. J.* - 2007. - Vol.48, №5. - P.802-6.
42. Leptin, but not adiponectin, is a predictor of recurrent cardiovascular events in men: results from the LIPID study / S.Söderberg, D.Colquhoun, A.Keech [et al.] // *Int. J. Obes. (Lond).* - 2009. - Vol.33, №1. - P.123-30.
43. Levin D.L. Cerebral edema in diabetic ketoacidosis / D.L.Levin // *Pediatr. Crit. Care. Med.* - 2008. - Vol.9, №3. - P.320-9.
44. Liebson P.R. Diabetes control and cardiovascular risk, Part II: Intensive glucose control-UKPDS follow-up / P.R.Liebson // *Prev. Cardiol.* - 2009. - Vol.12, №1. - P.51-8.
45. Miettinen T.A. Blood glucose and the metabolism of cholesterol in coronary patients with and without simvastatin treatment / T.A.Miettinen, H.Gylling [Subgroup analysis of Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S)] // *Clin. Chim. Acta.* - 2007. - Vol.379, №1-2. - P.53-8.
46. Molecular and clinical aspects of endothelial dysfunction in diabetes / C.Nacci, M.Tarquinio, M.Montagnani [et al.] // *Intern. Emerg. Med.* - 2009. - Vol.4, №2. - P.107-16.
47. Najarian R.M. Metabolic Syndrome Compared With Type 2 Diabetes Mellitus as a Risk Factor for Stroke The Framingham Offspring Study / R.M.Najarian, L.M.Sullivan, W.B.Kannel // *Arch. Intern. Med.* - 2006. - №166. - P.106-11.
48. Oates P.J. Aldose reductase, still a compelling target for diabetic neuropathy / P.J.Oates // *Curr. Drug. Targets.* - 2008. - Vol.9, №1. - P.14-36.
49. Oxidative damage indices for the assessment of subclinical diabetic macrovascular complications / E.U.Nwose, R.S.Richards, R.G.Kerr [et al.] // *Br. J. Biomed. Sci.* - 2008. - Vol.65, №3. - P.136-141.

50. Price H.C. Primary prevention of cardiovascular events in diabetes: is there a role for aspirin? / H.C.Price, R.R.Holman // *Nat. Clin. Pract. Cardiovasc. Med.* - 2009. - Vol.6, №3. - P.168-9.
51. Receptor for advanced glycation end products (RAGE) deficiency attenuates the development of atherosclerosis in diabetes / A.Soro-Paavonen, A.M.Watson, J.Li [et al.] // *Diabetes.* - 2008. - Vol.57, №9. - P.2461-9.
52. Retinal and Cerebral Microvascular Signs and Diabetes: The Age, Gene / C.Qiu, M.F.Cotch, S.Sigurdsson [et al.] // *Environment. Susceptibility-Reykjavik. Study Diabetes.* - 2008. - Vol.57, №6. - P.1645-50.
53. Risk factors, etiology and prognosis in patients with ischemic stroke and diabetes mellitus / A.González Hernández, O.Fabre Pi, J.C.López Fernández [et al.] // *Rev. Clin. Esp.* - 2008. - Vol.208, №11. - P.546-50.
54. Sander D. Stroke in type 2 diabetes. Review / D.Sander, K.Sander, H.Poppert // *The British. J. of Diabetes. & Vascular. Disease.* - 2008. - Vol.8, №5. - P.222–9.
55. Ter-Minassian A. Cerebral metabolism and brain injury / A.Ter-Minassian // *Ann. Fr. Anesth. Reanim.* - 2006. - Vol.25, №7. - P.714-21.
56. The relationship between chronic glycaemic control and oxidative stress in type 2 diabetes mellitus / P.H.Whiting, A.Kalansooriya, I.Holbrook [et al.] // *Br. J. Biomed. Sci.* - 2008. - Vol.65, №2. - P.71–4.
57. Tissue plasminogen activator, von Willebrand factor, and risk of type 2 diabetes in older men / S.G.Wannamethee, N.Sattar, A.Rumley [et al.] // *Diabetes. Care.* - 2008. - Vol.31, №5. - P.995-1000.
58. Variability in physician care practices for glucose treatment in stroke patients / L.K.Casaubon, A.Saltman, V.Peeva [et al.] // *Can. J. Neurol. Sci.* - 2008. - Vol.35, №5. - P.573-82.