

Влияние нарушения метаболизма глюкозы на течение и исход острого ишемического инсульта

Л.А. Чугунова², П.Р. Камчатнов¹, А.В. Чугунов¹, Д.А. Бассэ¹,
Н.А. Михайлова¹, И.В. Семенова², М.В. Шестакова

¹ГОУ ВПО Российский государственный медицинский университет;

²ФГУ Эндокринологический научный центр Росмедтехнологий, Москва

Инсульт является одним из наиболее тяжелых заболеваний, характеризующихся высокой смертностью и часто приводящих к стойкой инвалидизации пациентов [1]. Одним из важных факторов риска развития ишемического инсульта является сахарный диабет 2 типа, наличие которого повышает риск развития ишемического инсульта в 4 и более раз, приводит к дебюту цереброваскулярной патологии в более раннем возрасте [2, 3, 4].

Основными причинами цереброваскулярных расстройств при СД 2 являются его тесная патогенетическая ассоциация с артериальной гипертензией, развитием раннего и распространенного стенозирующего атеросклероза, в том числе и церебральных артерий; поражением микрососудистого русла, нарушениями в системе коагуляции [5, 6]. Результаты проспективного исследования дают основание полагать, что наличие СД 2 ассоциировано с повышением риска развития лакунарных и атеротромботических инсультов, но не кардиоэмболических [7]. Риск развития ишемического инсульта резко возрастает при одновременном существовании нескольких факторов риска, что особенно характерно для СД 2. Так, например, у больных СД 2 и каротидным стенозом риск развития инсульта в первые 2 года наблюдения увеличивается в 6 раз по сравнению с больными без стенозирующего процесса в сонных артериях [8].

Имеются данные о том, что у больных СД 2 течение инсульта более тяжелое, что выражается более высоким уровнем летальности и тяжестью инвалидизации [9]. Функциональный исход инсульта, а также вероятность развития повторных эпизодов острой церебральной ишемии в этой ситуации в значительной степени определяется его патогенетическим подтипом и характером поражения сосудистой системы мозга (стеноз магистральной артерии, микроангиопатии и пр.). Важно, что, несмотря на хорошо установленную связь СД 2 с более тяжелым течением мозгового инсульта, убедительных данных о влиянии гипергликемии в раннем периоде инсульта на его отдаленные исходы не получено [10]. В определенной степени это может быть связано неоднородностью механизмов

развития ишемического инсульта у больных СД 2, различными комбинациями факторов риска и, соответственно, неодинаковой степенью риска развития повторного инсульта.

Цель настоящего исследования состояла в оценке влияния гипергликемии на исход острого ишемического инсульта.

Объект и методы исследования

В исследование были включены 287 больных (198 мужчин и 89 женщин) в возрасте от 46 до 78 лет (средний возраст – $60,2 \pm 9,4$ года) с ишемическим инсультом, поступивших в неврологическую клинику РГМУ в период с 2005 по 2007 г. Критериями включения в исследование явились наличие острого ишемического инсульта, подтвержденного методами нейровизуализации (КТ/МРТ) или патологоанатомически, госпитализация в неврологический стационар через 24 ч от момента развития заболевания. В исследование не включали пациентов с первичным геморрагическим характером нарушения мозгового кровообращения, госпитализацией в сроки более 24 ч от момента дебюта инсульта, травматическими, воспалительными поражениями головного мозга, его новообразованиями.

Углеводный обмен оценивали по уровню глюкозы плазмы венозной крови, учитывая остроту ситуации и необходимость принятия неотложных мер. Состояние кровотока по экстра- и интракраниальным артериям оценивали при помощи ультразвуковой доплерографии. Локализация и размеры очага инсульта определяли по результатам КТ или МРТ и классифицировали в соответствии с рекомендациями OSCP [11]. Патогенетический подтип инсульта определяли на основании критериев TOAST [12]. Выраженность неврологического дефицита определяли количественно в соответствии с Европейской шкалой инсульта (European Stroke Scale (ESS)) [13], которая оценивает психомоторные функции, включающие 14 параметров у больных после перенесенного инсульта.

Сахарный диабет 2 типа был диагностирован на основании анамнеза представленной медицинской

Таблица 1

Основные демографические характеристики обследованных больных		
Основные характеристики больных	Гликемия плазмы венозной крови натощак ≥ 7 ммоль/л (n=83)	Гликемия плазмы венозной крови натощак < 7 ммоль/л (n=204)
Мужчин/женщин	56 (67,5%)/27 (32,5%)	142 (69,6 %)/62 (30,1%)
Возраст, лет	56,9 $\pm$ 9,6	62,5 $\pm$ 8,9
Артериальная гипертензия	78 (94,0%)	178 (87,3%)
Систолическое АД при поступлении, мм рт. ст.	174,8 $\pm$ 36,6	180,9 $\pm$ 37,2
Диастолическое АД при поступлении, мм рт. ст.	101,6 $\pm$ 17,6	99,6 $\pm$ 17,1
Курение	51 (61,4%)	107 (52,5%)
ИБС	36 (43,4%)	97 (47,1%)
Каротидный инсульт ¹	34/28	82/75
Вертебрально-базилярный инсульт	21 (25,3%)	47 (23,1%)

¹ Правая каротидная система/левая каротидная система.

документации, включающей сведения о уровне гликемии, приеме пероральных сахароснижающих препаратов или инсулинотерапии. Если за срок пребывания в стационаре (при отсутствии документированных сведений о СД 2) повторные исследования уровня глюкозы плазмы венозной крови натощак составляли ≥ 7 ммоль/л, состояние расценивалось как впервые выявленный СД 2 [14]. Уровень глюкозы в плазме венозной крови определяли натощак в первые сутки заболевания, в последующем – на 3-е и 5-е сут инсульта. При проведении инсулинотерапии глюкозу крови исследовали несколько раз в день для достижения и поддержания стойкой нормогликемии.

Полученные результаты обработаны статистически при помощи программы SPSS 10.2. и представлены в виде среднего значения и стандартного отклонения. Различия считались достоверными при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Среди обследованных пациентов у 219 больных развился каротидный инсульт (у 116 – в системе правой и у 103 – левой внутренней сонной артерии), у 68 больных имелся инсульт в вертебрально-базилярной системе. На протяжении 3 нед от момента развития инсульта умерло 56 больных (19,5%). Причиной наступления летального исхода явились отек головного мозга, связанный с обширным инфарктом, а также инфекционные, в первую очередь бронхолегочные, осложнения. За время

пребывания в стационаре у 44 больных развилась острая коронарная недостаточность.

Была установлена связь концентрации глюкозы в сыворотке крови и выраженности неврологического дефицита (в соответствии с ESS) как в острейшем периоде инсульта, так и в последующем. Установлено, что при исследовании в 1-е сут заболевания наиболее выраженный неврологический дефицит (минимальные значения по ESS) регистрировался у больных с наиболее высоким уровнем глюкозы натощак в 1-е сут госпитализации ($r = -0,433$; $p < 0,001$).

Указанная тенденция сохранялась и в последующем – наиболее грубый неврологический дефицит при исследовании на 21-е сут наблюдался у тех пациентов, у которых на момент поступления в клинику были выявлены наиболее высокие значения содержания глюкозы крови натощак ($r = -0,289$; $p < 0,05$). Следует отметить, что связь между содержанием глюкозы крови на 3-и и 5-е сут заболевания и выраженностью неврологического дефицита при поступлении в клинику и на 21-е сут инсульта была недостоверной.

При анализе связи уровня гликемии и функционального исхода инсульта установлено, что у больных, умерших на протяжении 3 нед от момента развития инсульта, уровень глюкозы плазмы венозной крови натощак в 1-е сут оказался достоверно выше, чем у выживших пациентов ($9,8 \pm 0,6$ ммоль/л и $5,7 \pm 0,4$ ммоль/л; $p < 0,01$). Сходным образом содержание глюкозы крови натощак оказалось достоверно выше у умерших больных при

Таблица 2

Распределение основных патогенетических подтипов ишемического инсульта в зависимости от гликемии		
Патогенетические подтипы ишемического инсульта	Гликемия плазмы венозной крови натощак ≥ 7 ммоль/л (n=83)	Гликемия плазмы венозной крови натощак < 7 ммоль/л (n=204)
Лакунарный	30 (36,1%)	46 (22,5%)*
Кардиоэмболический	6 (7,2%)	23 (11,2%)
Атеротромботический	28 (33,7%)	81 (39,7%)
Сочетанный	19 (22,9%)	54 (26,4%)

Примечание. Здесь и в табл. 3: * $p < 0,05$.

Таблица 3

Распределение основных патогенетических подтипов ишемического инсульта в зависимости от гликемии		
Патогенетические подтипы ишемического инсульта	Больные СД 2 (n=70)	Больные без СД (n=217)
Лакунарный	22 (31,4%)	54 (24,7%)*
Кардиоэмболический	4 (5,7%)	25 (10,6%)
Атеротромботический	25 (35,7%)	84 (38,9%)
Сочетанный	19 (27,1%)	54 (24,9%)

исследовании на 3-й ($9,1 \pm 0,4$ ммоль/л и $5,6 \pm 0,4$ ммоль/л; $p < 0,05$) и 5-е сут инсульта ($9,3 \pm 0,4$ ммоль/л и $5,5 \pm 0,5$ ммоль/л; $p < 0,01$). Нами установлена статистически значимая связь уровня глюкозы плазмы венозной крови натошак и наступления летального исхода ($r = 0,367$; $p < 0,01$).

В зависимости от уровня гликемии плазмы венозной крови натошак в остром периоде инсульта были выделены 2 группы больных (табл. 1). В первую группу вошли 83 пациента с содержанием глюкозы в плазме венозной крови ≥ 7 ммоль/л (это значение выбрано с учетом его значимости как диагностического критерия СД 2 [14]), во вторую группу вошли 204 пациента с уровнем глюкозы ниже указанного значения. Группы оказались сопоставимы между собой по возрасту, полу, наличию основных факторов сердечно-сосудистого риска. Отсутствовали достоверные отличия между группами в отношении локализации очага поражения в правой или левой каротидных или вертебрально-базилярной системах. Среди больных первой группы у 63 (75,9%) ранее был диагностирован СД 2, еще у 7 больных (8,4%) во время настоящей госпитализации имела место стойкая гипергликемия, позволившая констатировать впервые выявленный СД 2, и у 13 пациентов гипергликемия носила транзиторный характер (нормализовалась в течение 2–3 дней) (15,7%). Среди больных 2-й группы СД 2 наблюдался у 21 пациента (10,3%).

При анализе патогенетического подтипа ишемического инсульта в обеих группах оказалось, что среди больных с гликемией натошак ≥ 7 ммоль/л значительно чаще встречались лакунарные инсульты, обусловленные поражением церебральных артерий мелкого калибра (36,1% и 22,5%, соответственно; $p < 0,05$) (табл. 2). Имелась достоверная связь между развитием лакунарного подтипа инсульта и наличием предшествующего сахарного диабета ($r = 0,756$; $p < 0,01$), несмотря на то что исходная концентрация глюкозы сыворотки крови у части этих больных оказалась относительно невысокой. Достоверных отличий других патогенетических подтипов инсульта между группами выявлено не было.

Полученные данные свидетельствуют о существовании связи между наличием нарушений углеводного обмена и особенностями механизмов развития ишемического инсульта. Так, для больных СД 2 характерной оказалась высокая частота лакунарных инфарк-

тов. Считается, что одной из основных причин расстройства мозгового кровообращения у больных СД 2 является поражение артерий мелкого калибра, риск которого возрастает при наличии артериальной гипертензии, микрососудистых осложнений. Лакунарные инфаркты, локализованные преимущественно в подкорковых отделах мозга, обусловлены нарушением проходимости неанастомозирующих мелких артерий. Наши данные согласуются с мнением других исследователей, установивших, что именно лакунарные инфаркты характерны для пациентов СД 2 [15]. Следует также отметить высокую частоту артериальной гипертензии в изучаемой группе (около 90%), что свидетельствует не только о роли этого важнейшего фактора риска в патогенезе лакунарного инфаркта, но и о неадекватности проводимой амбулаторно антигипертензивной терапии.

Представляется важным, что гипергликемия в 1-е сут инсульта ассоциирована с неблагоприятным течением заболевания в виде большей частоты летальных исходов и меньшим регрессом очагового неврологического дефицита. Результаты метаанализа большого числа исследований, посвященных изучению связи гипергликемии и функционального исхода инсульта, свидетельствуют, что именно повышение уровня гликемии в остром периоде заболевания ассоциировано с его неблагоприятным течением и глобальной церебральной гипоксией [16]. Результаты экспериментальных исследований позволяют предполагать, что повреждающее действие гипергликемии в этих условиях может быть реализовано усугублением локального лактатацидоза, глутаматергической нейротоксичностью, повышением проницаемости гематоэнцефалического барьера и прогрессирующим отеком мозга [17].

Учитывая роль гипергликемии в развитии и прогрессировании неврологического дефицита, коррекция уровня глюкозы крови должна являться одним из основных направлений ведения больного с ишемическим инсультом. Нормализация уровня глюкозы в настоящее время принята в качестве одного из кардинальных направлений ведения больного с острым инсультом, что нашло свое отражение в целом ряде региональных и международных рекомендаций [18, 19, 20]. Терапевтическая стратегия должна быть направлена на достижение и поддержание стойкой нормогликемии с использованием инсулинотерапии [21].

Необходимо иметь в виду, что у значительного числа больных гипергликемия в остром периоде инсульта имеет обратимый характер, индуцированный стрессом [22], что установлено и в нашем исследовании. Однако и в этом случае достижение нормогликемии с помощью временного введения инсулина обязательно, хотя и должно проводиться с осторожностью. Нецелесообразно у больных острым инсультом внутривенное введение растворов глюкозы при отсутствии информации о ее исходном уровне или при наличии информации о ее повышении в анамнезе. Дополнительным потенциально эффективным направлением лечения больного с острым инсультом, в частности с сопутствующим СД 2, является применение препаратов, обладающим нейропротективным

действием, способных минимизировать размеры очага поражения мозгового вещества [23].

Важнейшей терапевтической стратегией является достижение адекватного контроля уровня глюкозы крови в остром периоде ишемического инсульта, что, наряду с другими лечебными мероприятиями, способно привести к снижению летальности и инвалидизации больных.

Таким образом, наши исследования позволяют сделать следующие заключения.

Гипергликемия в первые сутки инсульта ассоциирована с неблагоприятным течением заболевания в виде большей частоты летальных исходов и меньшим регрессом очагового неврологического дефицита.

Для больных с СД 2 характерна достоверно более высокая частота лакунарных инфарктов.

Литература

1. Гусев Е.И., Скворцова В.И., Стаховская Л.В. Эпидемиология инсульта в России. Ж. неврол. и психиатр. им. С.С.Корсакова, 2003; 8: 4–9.
2. Дедов И.И., Шестакова М.В. Сахарный диабет. Руководство для врачей. – М.: Универсум Паблишинг, 2003. – 455 с.
3. Davis T., Millns H., Stratton I. et al. UK Prospective Diabetes Study Group. Risk factors for stroke in type 2 diabetes mellitus: United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) 29. Arch Intern Med 1999;24:1097–103.
4. Jrgensen H., Nakayama H., Raaschou H., Olsen T. Stroke in patients with diabetes. The Copenhagen Stroke Study. Stroke 1994; 25:1977–84.
5. Lange L. A., Bowden D. W., Langefeld C. D. et al. Heritability of Carotid Artery Intima-Media Thickness in Type 2 Diabetes. Stroke 2002; 33: 1876–1881.
6. Messier C., Awad N., Gagnon M. The relationships between atherosclerosis, heart disease, type 2 diabetes and dementia. Neurol. Res. 2004; 26; 5: 567–572.
7. Grau A.J., Weimar C., Buggle F. et al. Risk factors, outcome, and treatment in subtypes of ischemic stroke: the German stroke data bank. Stroke. 2001; 32; 11: 2559–2566.
8. Gillett M., Davis W., Jackson D. et al. Prospective Evaluation of Carotid Bruit as a Predictor of Stroke in Type 2 Diabetes: The Fremantle Diabetes Study Stroke 2003;34: 2145–2151.
9. Arboix A., Rivas A., Garcia-Eroles L. et al. Cerebral infarction in diabetes: Clinical pattern, stroke subtype, and predictors of in-hospital mortality. BMC Neurology 2005; 12: 5–9.
10. Weir C., Murray G., Dyker A., Lees K. Is hyperglycemia an independent predictor of poor outcome after acute stroke? Results of a long-term follow up study. BMJ. 1997;314:1303–1306.
11. Mead G. E., Lewis S. C., Wardlaw J. M. et al. How well does the Oxfordshire Community Stroke Project classification predict the site and size of the infarct on brain imaging? J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry. 2000; 68: 558–562.
12. Adams H.P., Bendixen B., Kappelle L.J. et al. Classification of subtype of acute ischemic stroke: definitions for use in a multicenter clinical trial. Stroke; 1993; 24: 35–41.
13. Hantson L, De Weerd W, et al. The European Stroke Scale. Stroke. 1994;25: 2215–2219.
14. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Report of WHO Consultation. 1999.
15. Karapanayiotides T, Piechowski-Jozwiak B, van Melle G. et al. Stroke patterns, etiology, and prognosis in patients with diabetes mellitus. Neurology 2004;62:1558–62.
16. Kagansky N., Levy S., Knobler H. The Role of Hyperglycemia in Acute Stroke. Arch Neurol. 2001;58:1209–1212.
17. Mergenthaler P., Dirnagl U., Meisel A. Pathophysiology of Stroke: Lessons From Animal Models. Metabolic Brain Disease. 2004; 19; 3/4: 151–167.
18. European Stroke Initiative Recommendations for Stroke Management – Update 2003. The European Stroke Initiative Executive Committee and the EUSI Writing Committee. Cerebrovasc. Dis. 2003;16: 311–337.
19. National Clinical Guidelines for Stroke: Second Edition. Prepared by the Intercollegiate Stroke Working Party. London: Royal College of Physicians. 2004.
20. Kjellstrom T., Norrving B., Shatchkute A. Helsingborg Declaration 2006 on European Stroke Strategies. Cerebrovasc Dis 2007;23:229–241.
21. Walters M., Lees K. Safety and tolerability of rigorous glycemic control with sliding scale insulin infusion following acute ischemic stroke. Stroke 2000; 31: 2834–2839.
22. Capes S., Hunt D., Malmberg K. et al. Stress hyperglycemia and prognosis of stroke in nondiabetic and diabetic patients: A systematic overview. Stroke 2001;32:2426–3223.
23. Гусев Е.И., Скворцова В.И. Ишемия головного мозга. М. Медицина, 2001; 327 с.