№ 3 - 2012 г.
14.00.00 медицинские и фармацевтические науки

УДК 616.831-005.4:616.379-008.64

КЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА, РАЗВИВШЕГОСЯ НА ФОНЕ САХАРНОГО ДИАБЕТА 2 ТИПА

Л.А. Щепанкевич, Е.В. Вострикова, П.И. Пилипенко, Л.Э. Ахундова, К.О. Федорова

ГБОУ ВПО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздравсоцразвития (г. Новосибирск)

Целью исследования явилось проведение анализа клинических неврологических нарушений и характера эндотелиальных нарушений у пациентов с ишемическим инсультом на фоне гипергликемии. *Материалы и методы:* сопоставляли тяжесть клинической картины и оценивали активность фактора Виллебранда как молекулярного маркера эндотелиальной дисфункции у больных с ишемическим инсультом и сахарным диабетом 2 типа в остром периоде заболевания. *В результате* проделанной работы мы определили более значимую выраженность неврологической дисфункции и более выраженную патологическую активацию эндотелия в исследуемой группе.

Ключевые слова: ишемический инсульт, сахарный диабет, эндотелиальная дисфункция, фактор Виллебранда.

Щепанкевич Лариса Александровна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры клинической неврологии и алгологии ФПК и ППВ ГБОУ ВПО «Новосибирский государственный медицинский университет», рабочий телефон: 8 (383) 355-47-74, e-mail: shepankevich@rambler.ru

Вострикова Елена Владимировна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры клинической неврологии и алгологии ФПК и ППВ ГБОУ ВПО «Новосибирский государственный медицинский университет», рабочий телефон: 8 (383) 355-47-74, e-mail: eveta@sibmail.ru

Пилипенко Павел Иванович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой неврологии и алгологии ФПК и ППВ ГБОУ ВПО «Новосибирский государственный медицинский университет», рабочий телефон: 8 (383) 355-47-74, e-mail: pilipen@rambler.ru

Федорова Кристина Олеговна — врач-невролог, клинический ординатор кафедры клинической неврологии и алгологии ФПК и ППВ ГБОУ ВПО «Новосибирский государственный медицинский университет», рабочий телефон: 8 (383) 355-47-74, e-mail: shepankevich@rambler.ru

Ахундова Лейла Эхтибаровна — аспирант кафедры клинической неврологии и алгологии ФПК и ППВ ГБОУ ВПО «Новосибирский государственный медицинский университет», врач-невролог, e-mail: leyla.ahundova@gmail.com

---

Сахарный диабет (СД) приобрел в последние десятилетия эпидемический характер распространения в популяции: к 2025 году, по данным экспертов ВОЗ, в мире предполагается увеличение числа больных с данной патологией до 380 млн человек, из которых более 90 % приходится на СД 2 типа [7, 9]. Основной причиной летальности при СД 2 типа являются сосудистые, в том числе и цереброваскулярные осложнения[7—9].

Роль СД как фактора риска возникновения первого инсульта была продемонстрирована в популяции 55–84 лет на основе десятилетнего наблюдения, проводившегося в г. Фрамингем (США) [7].

Известно, что атеросклероз сосудов головного мозга является одним из ведущих факторов развития ишемических нарушений мозгового кровообращения, а СД является независимым фактором их развития. Рядом авторов высказывалось мнение об общности патогенетических механизмов атеросклероза и СД 2 типа [1, 2, 8].

Материалы и методы: основа работы — анализ собственных клинических и гемореологических исследований больных ишемическим инсультом (ИИ), развившимся на фоне СД 2 типа в остром периоде заболевания.

Группа обследованных больных, страдающих СД 2 типа, с верифицированным диагнозом впервые развившегося ИИ в острый период заболевания (I группа) — 44 человека. Возраст больных от 50 до 78 лет. Средний возраст группы — 60,6 ± 8,2 года. Большинство больных составили женщины — 29 человек (65,9 %).

Группу сравнения составили больные, перенесшие ИИ и не страдающие СД 2 типа (34 человека, 25 женщин и 9 мужчин, средний возраст сопоставим с основной группой).

Для определения степени тяжести ИИ была использована Американская Шкала степени тяжести инсульта (Scale National Institutes of Health — National Institute of Neurological Disorders and Stroke, NIH-NINDS), где оценивается в баллах выраженность расстройств сознания, высших корковых функций, двигательный дефицит и чувствительная функция. При отсутствии указанных нарушений — 0 баллов, чем выше балл, тем хуже клиническое состояние больного.

Помимо традиционного клинического обследования с целью верификации диагноза было проведено также компьютерно-томографическое исследование головного мозга у всех больных.

В качестве основного маркера, отражающего процесс эндотелиальной дисфункции в острый период ИИ, использовали определение антигена фактора Виллебранда (ФВ) в 1-е сутки после развития ИИ и к концу острого периода (21-е сутки) (ELISA-методом наборами ASSEROCHROM — Stago (Франция)).

Все больные были осведомлены о проводимом исследовании, получено письменное согласие от каждого пациента или от его родственников.

Статистическая обработка, полученных в ходе исследования данных, проводилась с использованием компьютерной программы SPSS version 11.5 for Windows. Достоверность результатов оценивалась с помощью критерия Манна-Уитни для непараметрических выборок. Достоверность различий считалась установленной при $p \leq 0.05$. В работе приведены средние значения показателей ± стандартное отклонение (M ± SD). Для установления зависимости между факторами использовался коэффициент корреляции Спирмена (rho — r). Достоверно значимыми принимались значения при $p \leq 0,05$.

Результаты работы: клинические проявления впервые развившегося ИИ на фоне СД 2 типа отличались разнообразием неврологической симптоматики. При сравнительном анализе клинической картины обследованных пациентов с ИИ, более значимые нарушения определялись у больных, имеющих сахарный диабет 2 типа. Так, степень выраженности неврологического дефицита в остром периоде ИИ, определяемая с помощью шкалы NIH-NINDS, составила при поступлении (на 1-е сутки от начала инсульта) в среднем 8,1 ± 3,4 балла, что было достоверно хуже при сравнении с показателями больных без СД 2 типа ($p < 0,05$). К 21-м суткам заболевания (концу острого периода) картина существенно не изменилась — 7,3 ± 2,5 баллов в основной группе, при этом более интенсивное восстановление неврологических функций отмечено в группе сравнения — 2,8±1,5 балла ($p < 0,01$) (см. табл.).

Нарушения неврологических функций при поступлении больных ИИ, развившемся на фоне СД 2 (абсолютные и относительные значения)

Жалобы	Абс.	%
Поражение ЧМН	32	72,7
Двигательные расстройства		
Слабость или неловкость всей половины тела или ее части	40	90,9
Затруднение глотания (дисфагия)	28	63,6
Неустойчивость (атаксия)	16	36,4
Речевые расстройства		
Трудности понимания или воспроизводства устной речи (дисфазия)	29	65,9
Трудности чтения (дизлексия) или письма (дисграфия)	14	31,8
Трудности счета (дискалькулия)	10	22,7
Невнятная речь (дизартрия)	38	86,4
Расстройства чувствительности	40	90,9

Всем больным проводилась комплексная медикаментозная терапия в соответствии с медико-экономическими стандартами. Проведение подобной терапии в течение 21-х суток сопровождалось уменьшением выраженности неврологического дефицита, более существенно в основной группе.

Считается общепризнанным, что в основе развития сердечно-сосудистой патологии, в том числе и ИИ, важную роль играет дисфункция эндотелия [3, 5, 6]. При СД эндотелиальная дисфункция развивается довольно рано. Вырабатывая различные биологически активные вещества, эндотелий принимает непосредственное участие в поддержании сосудистого тонуса, атромбогенности сосудистой стенки, регуляции тромбоцитарного и плазменного гемостаза, участвует в процессах воспаления и ангиогенеза [1, 2, 5, 6]. Эндотелиальная дисфункция является предиктором высокого риска сердечно-сосудистых заболеваний. Коррекция эндотелиальной дисфункции снижает частоту развития сердечно-сосудистых осложнений при СД [3, 8].

Одним из молекулярных маркеров стимуляции и повреждении эндотелия является фактор Виллебранда. При действии биологически активных веществ, таких как гистамин, цитокины, активированные фрагменты системы комплимента и др., что активно происходит в условиях гипергликемии, высвобождается из эндотелиоцитов фактора Виллебранда [3,6] .

В остром периоде ИИ в целом по основной группе установлено статистически достоверное ($p < 0,05$) повышение концентрации фактора Виллебранда (ФВ) в 1-е сутки заболевания до 136 ± 7,5 %. В группе сравнения концентрация фактора Виллебранда составила 120 ± 5,6 %. В группе здоровых лиц этот показатель составил 101,7 ± 1,3. В динамике острого периода ИИ (21-е сутки) было зафиксировано увеличение концентрации ФВ в плазме крови исследуемых до отметки 149 ± 2,9 % в основной группе и 135,9 ± 12,9 % в группе сравнения, что при сравнении с показателями острейшего периода подтвердило статистически значимое различие ($p = 0,006$) (см. рис.).

Динамика концентрации фактора Виллебранда в зависимости от основного заболевания

При анализе взаимосвязи между уровнем ФВ у больных ИИ и степенью тяжести заболевания в 1-е сутки от начала инсульта в группе пациентов, страдающих СД 2 типа, отмечена прямая, но статистически недостоверная зависимость (коэффициент Спирмена $r = 0,532$, $p = 0,219$). Однако, корреляционный анализ, проведенный между концентрацией ФВ в 1-е сутки и степенью тяжести ИИ вследствие СД 2 типа к исходу острого периода (21-е сутки), показал прямую зависимость (коэффициент корреляции Спирмена $r = 0,823$, $p = 0,023$).

Такой четкой зависимости не было получено в группе сравнения ни в 1-е сутки от начала заболевания, ни к концу острого периода ($p = 0,13$ и $p = 0,12$ соответственно).

Обсуждение. Современными работами российских и зарубежных исследователей подчеркивается значимость эндотелиальных нарушений при различных патологических процессах [3, 8]. Однако количество исследований, отражающих связь цереброваскулярной патологии с процессами эндотелиальной дисфункции, в условиях гипергликемии довольно ограниченно [6, 7].

Полученные результаты исследования свидетельствуют о грубом эндотелиальном поражении у больных ИИ, развившемся на фоне гипергликемии и усугублении этих нарушений с течением заболевания. Тяжесть эндотелиальных нарушений может быть одним из прогностических маркеров тяжести течения ИИ.

Эти взаимосвязи диктуют необходимость поиска не только эффективных методов коррекции выявленных нарушений, но и строго соблюдаемого контроля уровня глюкозы при лечении пациентов с ИИ и СД 2 типа[4].

Выводы

1. У больных в остром периоде ИИ, развившемся на фоне СД 2 типа, в отличие от лиц не страдающих СД 2 типа, имеется достоверно более выраженная дисфункция эндотелия, выраженная в повышенной активности фактора Виллебранда.
2. Отмечается высокая степень корреляции между концентрацией фактора Виллебранда и степенью тяжести заболевания у больных ИИ и СД 2 типа в остром периоде, что может явиться прогностическим маркером течения ИИ.
3. Имеющиеся признаки эндотелиальной дисфункции диктуют необходимость поиска эффективных методов коррекции выявленных нарушений при лечении пациентов с ИИ, развившемся на фоне СД 2 типа.

Список литературы

1. Верещагин Н. В. Современное представление о патогенетической гетерогенности ишемического инсульта // В кн. Очерки ангиневрологии / Н. В. Верещагин, З. А. Суслина ; под ред. З.А.Суслиной. — М. : Атмосфера, 2005. — С. 82–85
2. Гусев Е. И. Проблема инсульта в России / Е. И. Гусев // Журн. неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. — 2003. — № 9. — С. 3–5.
3. Дисфункция эндотелия. Причины, механизмы, фармакологическая коррекция / СПб. гос. мед. ун-т им. акад. И. П. Павлова ; под ред. проф. Н. Н. Петрищева. — СПб. : Изд-во СПбГМУ, 2003. — 181 с.
4. Скворцова В. И. Вторичная профилактика инсульта / В. И. Скворцова, Е. И. Чазова, Л. В. Стаховская. — М. : ПАГРИ, 2002. — 120 с.
5. Щепанкевич Л. А. Ишемический инсульт: оценка параметров сосудисто-тромбоцитарного звена гемостаза в остром периоде заболевания / Л. А Щепанкевич [и др.] // Вестн. неврологии, психиатрии и нейрохирургии. — 2011. — № 1. — С. 11–13.
6. Щепанкевич Л. А. Эндотелиальная дисфункция при ишемическом инсульте у больных сахарным диабетом / Л. А Щепанкевич [и др.] // Журн. неврологии и психиатрии им. С. С.Корсакова. — 2011. — № 12. — С. 28–30.
7. Bloomgarden Z. T. Cardiovascular disease in diabetes / Z. T. Bloomgarden // Diabetes Care. — 2008. — Vol. 31. — P. 1260–1266.
8. Bonetti P. O. Endothelial dysfunction. A marker of atherosclerotic risk / P. O. Bonetti [et al.] // Arterioscler. Thromb. Vase. Biol. — 2003. — Vol. 23. — P. 168–175.
9. Rydén L. Guidelines on diabetes, pre-diabetes and cardiovascular diseases: executive summary. The Task Force on Diabetes and Cardiovascular Disease of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for the Study of Diabetes (EASD) / L. Rydén [et al.] // Eur. HeartJ. — 2007. Vol. 28. — P. 88–136.

CLINICAL FEATURES OF ISCHEMIC STROKE, WHICH HAVE DEVELOPED AGAINST DIABETES MELLITUS 2 TYPES

L.A. Shepankevich, E.V. Vostrikova, P.I. Pilipenko, K.O. Fedorova, L.E. Akhundova

SEI HPE «Novosibirsk State Medical University Minhealthsocdevelopment» (c. Novosibirsk)

The *purpose* of our study was to evaluate the neurological disorders and the endothelial dysfunction at patients with acute ischemic stroke with diabetes mellitus type 2 against hyperglycemia. *Materials and methods:* we measured the plasma activities of von Willebrand factor (vWF) as endothelial markers at patients with acute ischemic stroke with diabetes mellitus type 2 and compared with the seriousness of clinical picture. *As a result* of the performed work we defined more significant expression of neurologic dysfunction and more expressed pathological activation of endothelium in studied group.

Keywords: ischemic stroke, diabetes mellitus type 2, endothelial dysfunction, von Willebrand factor.

About authors:

Shepankevich Larisa Aleksandrovna — candidate of medical sciences, assistant professor of clinical neurology and algology chair FAT & PDD SEI HPE «Novosibirsk State Medical University Minhealthsocdevelopment», work phone: 8 (383) 355-47-74, e-mail: shepankevich@rambler.ru

Vostrikova Elena Vladimirovna — candidate of medical sciences, assistant professor of clinical neurology and algology chair FAT & PDD SEI HPE «Novosibirsk State Medical University Minhealthsocdevelopment», work phone: 8 (383) 355-47-74, e-mail: eveta@sibmail.ru

Pilipenko Pavel Ivanovich — doctor of medical sciences, professor of clinical neurology and algology chair FAT & PDD SEI HPE «Novosibirsk State Medical University Minhealthsocdevelopment», work phone: 8 (383) 355-47-74, e-mail: pilipen@rambler.ru

Fedorova Christina Olegovna — neurologist, clinical attending physician at clinical neurology and algology chair FAT and CE SEI HPE «Novosibirsk State Medical University Minhealthsocdevelopment», contact phone: 8 (383) 355-47-74, e-mail: shepankevich@rambler.ru

Akhundova Leila Ekhtibarovna — assistant professor of clinical neurology and algology chair FAT & PDD SEI HPE «Novosibirsk State Medical University Minhealthsocdevelopment», neurologist, e-mail: leyla.ahundova@gmail.com

List of the Literature:

1. Vereshchagin N. V. Modern idea of pathogenetic heterogeneity of ischemic stroke // In book Angioneurology / N. V. Vereshchagin, Z. A. Suslina; under the editorship of Z. A. Suslina. — M: Atmosphere, 2005. — P.
2. Gusev E. I. Stroke problem in Russia / E. I. Gusev // Jour. neurology and psychiatry of S. S. Korsakov. — 2003. — № 9. — P. 3-5.
3. Endothelium dysfunction. Reasons, mechanisms, pharmacological correction / SPb. State. medical un-t n. a. ac. I. P. Pavlova; under the editorship of prof. N. N. Petrishchev. — SPb.: Publishing house SPbSMU, 2003. — 181 P.
4. Skvortsova V. I. Secondary prophylaxis of stroke / V. I. Skvortsova, E.I. Chazova, L. V. Stakhovsky. — M: PAGRI, 2002. — 120 P.
5. Shchepankevich L. A. Ischemic stroke: assessment of parameters vascular thrombocytic hemostasis link at acute period of disease / L. A. Shchepankevich [etc.] // Bul. of neurologies, psychiatry and neurosurgery. — 2011. — № 1. — P. 11-13.
6. Shchepankevich L. A. Endothelial dysfunction at ischemic stroke at patients with diabetes mellitus / L. A. Shchepankevich [etc.] // Jour. of neurology and psychiatry n.a. S. Korsakov. — 2011. — № 12. — P. 28-30.
7. Bloomgarden Z. T. Cardiovascular disease in diabetes / Z. T. Bloomgarden // Diabetes Care. — 2008. — Vol.31. — P. 1260–1266.
8. Bonetti P. O. Endothelial dysfunction. A marker of atherosclerotic risk / P. O. Bonetti [et al.] // Arterioscler. Thromb. Vase. Biol. — 2003. — Vol. 23. — P. 168–175.
9. Rydén L. Guidelines on diabetes, pre-diabetes and cardiovascular diseases: executive summary. The Task Force on Diabetes and Cardiovascular Disease of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for the Study of Diabetes (EASD) / L. Rydén [et al.] // Eur. HeartJ. — 2007. Vol. 28. — P. 88–136.