

НАРУШЕНИЕ УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА У БОЛЬНЫХ С ОСТРЫМ ИШЕМИЧЕСКИМ ИНСУЛЬТОМ

П.Р. Камчатнов¹, А.В. Чугунов¹, Д.А. Бассэ¹, Н.А. Михайлова¹,
Х.Я. Умарова¹, И.В. Семенова², Л.А. Чугунова²

¹ГОУ ВПО Российский государственный медицинский университет, Москва

²ФГУ Эндокринологический научный центр Росмедтехнологий, Москва

Контакты: Павел Рудольфович Камчатнов skamp@inbox.ru

Цель. Изучить влияние гипергликемии на исход острого ишемического инсульта.

Материалы и методы. В исследование включены 287 больных (198 мужчин и 89 женщин) в возрасте от 46 до 78 лет (средний возраст — 60,2±9,4 года). Оценивали летальность и степень инвалидизации в зависимости от наличия сахарного диабета 2-го типа и уровня глюкозы крови.

Результаты. Концентрация глюкозы в крови оказалась достоверно выше у больных при наступлении летального исхода, чем у выживших пациентов. В первые сутки она составила 9,8±0,6 ммоль/л и 5,7±0,4 ммоль/л, $p<0,01$; на 3-и — 9,1±0,4 ммоль/л и 5,6±0,4 ммоль/л, $p<0,05$ и 5-е сутки — 9,3±0,4 ммоль/л и 5,5±0,5 ммоль/л, $p<0,01$. Установлена взаимосвязь между уровнем глюкозы и наступлением летального исхода ($r=0,37$; $p<0,01$). У больных с исходной гликемией натощак ≥ 7 ммоль/л чаще встречались лакунарные инсульты (36,1 и 22,5% соответственно; $p<0,05$). Наличие сахарного диабета 2-го типа ассоциировано с развитием лакунарного инфаркта мозга ($r=0,76$; $p<0,01$).

Заключение. Учитывая связь гипергликемии и исхода инсульта, необходима своевременная коррекция уровня глюкозы; введение больным растворов глюкозы нецелесообразно.

Ключевые слова: ишемический инсульт, гипергликемия, исходы

CARBOHYDRATE METABOLIC DISTURBANCES IN PATIENTS WITH ACUTE ISCHEMIC STROKE

P.R. Kamchatnov¹, A.V. Chugunov¹, D.A. Basse¹, N.A. Mikhailova¹, Kh.Ya. Umarova¹, I.V. Semenova², L. A. Chugunova²

¹Russian State Medical University, Moscow

²Endocrinology Research Center, Russian Agency for Medical Technologies, Moscow

Contact: Pavel Rudolfovich Kamchatnov skamp@inbox.ru

Summary

Objective: to study the impact of hyperglycemia on the outcome of acute ischemic stroke.

Subjects and methods. The study covered 287 patients (198 males and 89 females) aged 46 to 78 years (mean age 60.2±9.4 years). Mortality rates and the degree of disability were estimated in relation to the presence of type 2 diabetes mellitus (DM-2) and the blood level of glucose.

Results. The concentration of glucose in the first 24 hours proved to be significantly higher in early death patients than in survivors (9.8±0.6 mmol/l versus 5.7±0.4 mmol/l; $p<0.01$). Blood glucose levels were higher in deceased patients on the third (9.1±0.4 mmol/l and 5.6±0.4 mmol/l; $p<0.05$) and fifth (9.3±0.4 mmol/l and 5.5±0.5 mmol/l, respectively; $p<0.01$) days of stroke; there was an association of the level of glucose with the onset of death ($r = 0.37$; $p < 0.01$). Cerebral lacunar strokes were more common in patients with baseline fasting glucose levels of ≥ 7 mmol/l (36.1 and 22.5%, respectively; $p < 0.05$). There was an association of DM-2 with the development of cerebral lacunar infarction ($r = 0.76$; $p < 0.01$).

Conclusion. By taking into account the association of hyperglycemia and the outcome of stroke, it is necessary to correct glucose levels in due time and it is inexpedient to administer glucose solutions to patients.

Key words: ischemic stroke, hyperglycemia, outcomes

Введение

Инсульт — одно из наиболее тяжелых заболеваний, характеризующихся высокой смертностью и часто приводящих к стойкой инвалидизации паци-

ентов [1]. Одним из важных факторов риска развития ишемического инсульта (ИИ) является сахарный диабет 2-го типа (СД 2-го типа), наличие которого повышает риск развития ИИ в 4 и более раз, что

приводит к проявлению цереброваскулярной патологии уже в раннем возрасте [2, 3, 4].

Основной причиной цереброваскулярных расстройств при СД 2-го типа является его тесная патогенетическая связь 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-го типа ассоциировано с повышением риска развития лакунарных и атеротромботических инсультов (но не кардиоэмболических) [7]. Риск развития ИИ резко возрастает при одновременном существовании нескольких факторов риска, что особенно характерно для СД 2-го типа. Так, например, у лиц с СД 2-го типа и каротидным стенозом риск развития инсульта в первые 2 года наблюдения увеличивается в 6 раз по сравнению с больными без стенозирующего атеросклероза в сонных артериях [8].

Имеются данные о том, что у больных СД 2-го типа инсульт протекает тяжелее, что заключается в более высоком уровне летальности и тяжелой инвалидизации [9]. Функциональный исход инсульта, а также вероятность развития повторных случаев острой церебральной ишемии в этой ситуации в значительной степени определяется его патогенетическим подтипом и характером поражения сосудистой системы мозга (стеноз магистральной артерии, микроангиопатия и пр.). Важно, что, несмотря на хорошо установленную связь СД 2-го типа 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 с неоднородностью механизмов развития ИИ у больных с СД 2-го типа, различной представленностью факторов риска и, соответственно, неодинаковой степенью риска развития повторного инсульта.

С целью оценки влияния гипергликемии на исход острого ИИ было проведено настоящее исследование.

Материалы и методы

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 ИИ, поступивших в неврологический стационар в период с 2005 по 2007 г. Критерии включения в исследование: наличие острого ИИ, подтвержденного методами нейровизуализации (КТ/МРТ) или патологоанатомически; госпитализация в неврологический стационар в течение 24 ч от момента развития заболевания. В исследование не включались пациенты с первичным геморрагическим характером нарушения мозгового кровообращения, госпитализацией в сроки более 24 ч

от момента наступления инсульта, травматическими, воспалительными поражениями головного мозга, его новообразованиями.

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 OCSF [11]. Патогенетический подтип инсульта определялся на основании критериев TOAST [12]. Выраженность неврологического дефицита оценивали количественно в соответствии с Европейской шкалой инсульта (ЕШИ).

СД 2-го типа был диагностирован на основании анамнеза, представленной медицинской документации, включающей сведения о приеме пероральных сахароснижающих препаратов или инсулинотерапии. Если за срок пребывания в стационаре (при отсутствии документированных сведений о СД 2-го типа) повторные исследования уровня глюкозы плазмы венозной крови натощак составляли ≥ 7 ммоль/л, состояние расценивалось как впервые выявленный СД 2-го типа [13]. Уровень глюкозы в плазме венозной крови определяли натощак в 1-е сутки заболевания, в последующем — на 3-и и 5-е сутки инсульта. При проведении инсулинотерапии исследование глюкозы крови осуществлялось 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 считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Среди обследованных пациентов у 219 развился каротидный инсульт (у 116 — в системе правой и у 103 — левой внутренней сонной артерии), у 68 имелся инсульт в вертебрально-базилярной системе, у 84 на момент госпитализации был диагностирован СД 2-го типа. На протяжении 3 нед от момента развития инсульта умерли 56 больных (19,5%). Причина наступления летального исхода — отек головного мозга, связанный с обширным инфарктом, а также инфекционные (в первую очередь — бронхолегочные) осложнения.

Была установлена связь концентрации глюкозы в сыворотке крови и выраженности неврологического дефицита (в соответствии с ЕШИ) как в острейшем периоде инсульта, так и в последующем. Оказалось, что при исследовании в 1-е сутки заболевания наиболее выраженный неврологический дефицит (минимальные значения по ЕШИ) был зарегистрирован у больных с наиболее высоким уровнем глюкозы натощак в 1-е сутки госпитализации ($r = -0,43$; $p < 0,001$).

Таблица 1. Основные характеристики обследованных больных

Показатель	Гликемия плазмы венозной крови натощак ≥ 7 ммоль/л (n=83)	< 7 ммоль/л (n=204)
Мужчины/женщины, n (%)	56 (67,5%)/27 (32,5%)	142 (69,6 %)/62 (30,1%)
Возраст, годы	56,9±9,6	62,5±8,9
Артериальная гипертензия, n (%)	78 (94,0%)	178 (87,3%)
Курение, n (%)	51 (61,4%)	107 (52,5%)
ИБС, n (%)	36 (43,4%)	97 (47,1%)
Каротидный инсульт*, n	34/28	82/75
Вертебрально-базиллярный инсульт, n (%)	21 (25,3%)	47 (23,1%)

* Правая каротидная система/левая каротидная система.

Таблица 2. Распределение основных патогенетических подтипов ИИ в зависимости от гликемии в первые сутки инсульта

Подтип инсульта, n (%)	Гликемия плазмы венозной крови натощак ≥ 7 ммоль/л (n=83)	< 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 %)

* Отличия между группами статистически значимы ($p < 0,05$).

Указанная тенденция сохранялась и в последующем: наиболее острый неврологический дефицит при исследовании на 21-е сутки наблюдался у тех пациентов, у которых на момент поступления в клинику были выявлены более высокие значения содержания глюкозы крови натощак ($r = -0,29$; $p < 0,05$). Следует отметить, что связь между содержанием глюкозы крови на 3-и и 5-е сутки заболевания и выраженностью неврологического дефицита при поступлении в клинику и на 21-е сутки инсульта не носила достоверного характера.

При анализе связи уровня глюкозы и функционального исхода инсульта было установлено, что у больных, умерших на протяжении 3 нед от момента развития инсульта, уровень глюкозы плазмы венозной крови натощак в 1-е сутки 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 исследовании на 3-и ($9,1 \pm 0,4$ ммоль/л и $5,6 \pm 0,4$ ммоль/л; $p < 0,05$) и 5-е сутки 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 натощак и наступления летального исхода ($r = 0,37$; $p < 0,01$).

В зависимости от уровня глюкозы плазмы венозной крови натощак в остром периоде инсульта были

выделены две группы больных (табл. 1). В первую группу вошли 83 пациента с содержанием глюкозы в плазме венозной крови ≥ 7 ммоль/л (это значение выбрано как диагностический критерий СД 2-го типа [13]), во вторую группу — 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-базиллярной системах. Среди больных первой группы у 63 (75,9%) ранее был диагностирован СД 2-го типа, у 7 (8,4%) во время настоящей госпитализации имела место стойкая гипергликемия, позволившая констатировать впервые выявленный СД 2-го типа, и у 13 пациентов гипергликемия носила транзиторный характер (15,7%). Среди больных второй группы СД 2-го типа имел место в 21 случае (10,3%).

При анализе патогенетического подтипа ИИ в обеих группах оказалось, что среди больных с гликемией натощак ≥ 7 ммоль/л в 1-е сутки инсульта значительно чаще встречались лакунарные инсульты, обусловленные поражением церебральных артерий мелкого калибра (36,1 и 22,5% соответственно; $p < 0,05$) (табл. 2). Была обнаружена связь между развитием лакунарного подтипа инсульта и наличием предшествующего СД ($r = 0,756$; $p < 0,01$),

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.

Обсуждение

Полученные данные свидетельствуют о взаимосвязи между нарушениями углеводного обмена и особенностями механизмов развития ИИ. Так, для больных с СД 2-го типа характерной оказалась высокая частота лакунарных инфарктов. Считается, что одной из основных причин расстройств мозгового кровообращения у больных СД 2-го типа является поражение артерий мелкого калибра, риск которого возрастает при наличии артериальной гипертензии. Лакунарные инфаркты, локализованные преимущественно в подкорковых отделах мозга и обусловленные нарушением проходимости неанастомозирующих мелких артерий, характерны для пациентов с СД 2-го типа [14]. Следует также отметить высокую частоту артериальной гипертензии в рассматриваемой группе больных (около 90%), что свидетельствует о недостаточной эффективности антигипертензивной терапии.

Особое значение имеет то, что высокий уровень глюкозы именно в 1-е сутки инсульта оказался ассоциированным с неблагоприятным течением заболевания в виде достоверно 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 глюкозы в остром периоде заболевания ассоциировано с его неблагоприятным течением и глобальной церебральной гипоксией [15]. 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 прогрессированием отека мозга [16].

Учитывая роль гипергликемии в развитии и прогрессировании неврологического дефицита, коррекция уровня глюкозы крови должна быть одним из основных направлений ведения больного с ИИ. Нормализация уровня глюкозы в настоящее время принята в качестве одного из кардинальных направлений лечения больного с острым инсультом, что нашло свое отражение в целом ряде региональных и международных рекомендаций [17, 18, 19].

Терапевтическая стратегия должна быть направлена на достижение и поддержание стойкой нормогликемии с использованием инсулинотерапии [20]. Необходимо иметь в виду, что у значительного числа больных гипергликемия в остром периоде инсульта вызвана стрессом и носит обратимый характер [21], 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 применение у больных с острым инсультом внутривенного введения 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-го типа, является применение препаратов, обладающих нейропротективным действием и способных минимизировать размеры очага поражения мозгового вещества [22].

Заключение

Представляется, что посредством адекватного контроля уровня глюкозы крови в остром периоде ИИ, наряду с другими лечебными мероприятиями, можно добиться снижения летальности и инвалидизации больных.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гусев Е.И., Скворцова В.И., Стаховская Л.В. Эпидемиология инсульта в России. Журн неврол 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.
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. Jørgensen 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;26:567–72.
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;32:2559–66.
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;34:2145–51.
9. Arboix A., Rivas A., Garcia-Eroles L. et al. Cerebral infarction in diabetes: clinical pattern, stroke subtypes, and predictors of in-hospital mortality. BMC Neurology 2005;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;314:1303–6.
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;68:558–62.
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. Alberti K.G., Zimmet P.Z.

Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation. Diabet Med. 1998;15:539—53.

14. 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.

15. Kagansky N., Levy S., Knobler H. The role of hyperglycemia in acute stroke. Arch Neurol 2001;58:1209—1212.

16. Mergenthaler P., Dirnagl U., Meisel A.

Pathophysiology of stroke: lessons from animal models. Metabolic Brain Disease 2004;19(3/4):151—67.

17. Hack W., Kaste M., Bogousslavsky J. et al. European Stroke Initiative Executive Committee and the EUSI Writing Committee. European Stroke Initiative Recommendations for Stroke Management - update 2003. Cerebrovasc Dis 2003;16:311—37.

18. National Clinical Guidelines for Stroke: Second Edition. Prepared by the Intercollegiate Stroke Working Party. London: Royal College of Physicians 2004. Available from: <http://www.rcplondon.ac.uk/pubs/books/stroke/>

19. Kjellstrom T., Norrving B., Shatchkute A. Helsingborg Declaration 2006 on European Stroke Strategies. Cerebrovasc Dis 2007;23:229—241.

20. Walters M., Lees K. Safety and tolerability of rigorous glycemic control with sliding scale insulin infusion following acute ischemic stroke. Stroke 2000;31:2834—9.

21. 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—32.

22. Гусев Е.И., Скворцова В.И. Ишемия головного мозга. М., Медицина; 2001.