

УДК 616.831-005.4: 616.379-008.64

СОСТОЯНИЕ ЭНЕРГЕТИЧЕСКОГО ОБМЕНА В ОСТРОМ ПЕРИОДЕ ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА

Г. И. Ижбульдина

Городская клиническая больница № 18, г. Уфа, Российская Федерация

ENERGY METABOLISM STATUS IN ACUTE PERIOD OF ISCHEMIC STROKE

G. I. Izbuldina

City Clinical Hospital № 18, Ufa, Russian Federation

Цель. Изучить особенности углеводного обмена в остром периоде ишемического инсульта.

Материалы и методы. Обследованы 62 больных первичным ишемическим инсультом, ассоциированным с артериальной гипертензией и без сахарного диабета в анамнезе. Определяли уровни глюкозы, иммунореактивного инсулина и С-пептида в крови натощак. Инсулинорезистентность оценивали с помощью расчетного индекса НОМА и коэффициента Caro.

Результаты. Показано возрастание уровней гликемии до $5,31 \pm 0,68$ ммоль/л, С-пептида до $0,90 \pm 0,31$ нмоль/л и снижение уровня инсулина до $9,38 \pm 4,34$ мкМЕ/мл. Значения соотношения уровней С-пептида к инсулину были достоверно выше у больных с тяжелым течением инсульта (на 35,6 %, $p < 0,05$) и неблагоприятным исходом заболевания (на 39,6 %, $p < 0,05$).

Выводы. Развитие ишемического инсульта сопровождается высокими уровнями С-пептида в крови на фоне гипоинсулинемии и незначительной гипергликемии. Выраженность нарушений взаимосвязана с тяжестью и клиническим исходом заболевания.

Ключевые слова. Ишемический инсульт, артериальная гипертензия, глюкоза, инсулин, С-пептид, инсулинорезистентность.

Aim. To study the peculiarities of carbohydrate metabolism in the acute period of ischemic stroke.

Materials and methods. Sixty two patients with primary ischemic stroke associated with arterial hypertension and free of diabetes mellitus in anamnesis were examined. Fasting blood glucose, immunoreactive insulin and C-peptide levels were determined. Insulin resistance was assessed using calculation index HOMA and coefficient Caro.

Results. Increase in glycemia levels to $5,31 \pm 0,68$ mmol/l, C-peptide to $0,90 \pm 0,31$ nmol/l and decline in insulin level to $9,38 \pm 4,34$ mcME/ml was demonstrated. C-peptide to insulin ratio values were reliably higher in patients with severe course of stroke (by 35,6 %, $p < 0,05$) and unfavorable outcome of disease (by 39,6 %, $p < 0,05$).

Conclusions. Development of ischemic stroke is accompanied by high blood C-peptide levels against the background of hypoinsulinemia and minor hyperglycemia. Manifestation of disorders correlates with severity and clinical outcome of disease.

Key words. Ischemic stroke, arterial hypertension, glucose, insulin, C-peptide, insulin resistance.

© Ижбульдина Г. И., 2015

e-mail: gulnara-ufa@list.ru

тел. (347) 235 31 44

[Ижбульдина Г. И. – кандидат медицинских наук, заведующая отделением для больных с острым нарушением мозгового кровообращения].

ВВЕДЕНИЕ

Острые нарушения мозгового кровообращения, определяющие высокий уровень смертности и стойкой утраты трудоспособности населения, представляют собой одну из наиболее актуальных проблем современной медицины. В России регистрируется около 450 000 случаев инсульта в год, из них 35–38 % заканчивается летальным исходом, а более чем у 80 % пациентов инсульт приводит к инвалидизации со стойким неврологическим дефицитом [1, 2].

В настоящее время среди причин, увеличивающих риск развития инсульта, обуславливающих тяжесть его течения и исход, особое место отводят нарушениям углеводного обмена. Стрессовая гипергликемия наблюдается у 12–53 % больных в остром периоде ишемического инсульта, не страдавших сахарным диабетом [5]. В ряде исследований показана прямая взаимосвязь между выраженностью стрессовой гипергликемии и тяжестью и исходом инсульта [6, 9].

Доказано, что инсулинорезистентность представляет собой фактор риска развития инсульта, маркирует развитие интракраниального атеросклероза у пациентов с ишемическим инсультом без сахарного диабета и является прогностически неблагоприятным фактором для рецидива ишемического инсульта или развития ишемической болезни сердца у больных, перенесших инсульт [8]. Однако инсулин – нестойкий гормон, который быстро метаболизируется в печени, что во многом затрудняет оценку инсулинорезистентности у больных. В этой связи представляется целесообразным определение концентрации С-пептида в крови – продукта расщепления проинсулина. В последние годы появились сообщения о метаболической активности С-пептида, его влиянии на липидный обмен [7], провоспалительном и проатерогенном действии на сосудистую стенку [10]. Однако работ по оценке состоя-

ния гормонально-метаболического статуса у больных ишемическим инсультом в остром периоде недостаточно, что обосновывает необходимость данного исследования.

Цель исследования – изучить особенности углеводного обмена у пациентов в остром периоде ишемического инсульта.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В основу работы положены результаты обследования 62 больных острым ишемическим инсультом, поступивших в стационар в течение первых 12 ч после развития очаговой неврологической симптоматики (основная группа). Диагноз ишемического инсульта устанавливался в соответствии с критериями международной классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем, МКБ-10. Возраст больных колебался от 45 до 82 лет (в среднем $65,4 \pm 11,7$ г.), из них мужчин – 34 (54,8 %), женщин – 28 (45,2 %). У всех больных сосудистая катастрофа развилась впервые на фоне артериальной гипертензии 1–3-й степени. Критериями исключения из исследования явились наличие в анамнезе какой-либо сосудистой катастрофы (инсульт, инфаркт миокарда) и сахарного диабета.

Оценка тяжести неврологической симптоматики больных проводилась на основании исходного суммарного балла шкалы NIHSS. Анализ клинического исхода к 21-м суткам ишемического инсульта выполняли с использованием шкалы Ривемид.

В качестве группы сравнения были обследованы 25 пациентов с артериальной гипертензией 1–3-й степени без сопутствующего сахарного диабета, не имевших в анамнезе мозговой инсульт или инфаркт миокарда, средний возраст – $56,3 \pm 8,1$ г.

Контрольную группу составили 35 здоровых добровольцев без заболеваний сердечно-сосудистой системы, из них 19 мужчин и 16 женщин, средний возраст – $49,8 \pm 7,3$ г.

У всех обследованных лиц натошак состояние углеводного обмена оценивали по показателям концентрации глюкозы, иммунореактивного инсулина и С-пептида в крови. Содержание глюкозы в крови определяли глюкозооксидантным методом; иммунореактивного инсулина и С-пептида в сыворотке крови – иммунолюминесцентным методом на анализаторе «Immulite1000» («Diagnostic Products Corporation», США) с использованием коммерческих наборов.

Согласно инструкции к наборам и после выполнения контрольных замеров нормальный уровень С-пептида расценивали в пределах 0,3–1,3 нмоль/л, для ИРИ – от 6 до 27 мкМЕ/мл.

Для определения инсулинорезистентности находили коэффициент инсулинорезистентности по F. Caro [3], который вычисляется как отношение глюкозы, ммоль/л, натошак к базальной концентрации иммунореактивного инсулина. Количественным критерием при измерении концентрации глюкозы в крови являлся индекс 0,33.

Для оценки инсулинорезистентности также использовали индекс НОМА (The Homeostatic Model Assessment по D. Matthews), в норме равный 2,5 и менее. Этот индекс рассчитывали по формуле

$$\text{Норма} = \frac{\text{концентрация глюкозы в плазме крови натошак, ммоль/л} \cdot \text{Концентрация иммунореактивного инсулина натошак, мкЕД/л}}{22,5}$$

Исследования углеводного обмена у больных ишемическим инсультом проводили в первые трое суток от начала заболевания.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Полученные результаты исследования представлены в табл. 1. В основной группе больных выявлено достоверное возрастание уровня гликемии (на 28,9 %, $p < 0,05$)

в сравнении с показателями в контрольной группе, тогда как содержание инсулина в крови не отличалось существенно от значений у здоровых лиц и было значимо ниже, чем в группе сравнения (на 36,6 %, $p < 0,05$). Обращает на себя внимание тот факт, что в остром периоде ишемического инсульта гипоинсулинемия (< 6 мкМЕ/мл) наблюдалась у 21 (33,9 %) обследованного больного.

При анализе индексов инсулинорезистентности обнаружено, что в группе больных ишемическим инсультом значения индекса НОМА не отличались существенно от показателей в контрольной группе и группе сравнения, в то время как величины коэффициента Caro были достоверно выше, чем у здоровых лиц (в 2,10 раза, $p < 0,001$) и у пациентов с артериальной гипертензией (в 2,03 раза, $p < 0,001$). Следует отметить, что в группе сравнения показатели индекса НОМА значимо превышали значения в контрольной группе (на 27,3 %, $p < 0,05$) и уровень 2,86, который И. И. Дедов и соавт. предлагают считать критерием инсулинорезистентности [3].

В группе больных ишемическим инсультом отмечается существенное возрастание

Таблица 1

Показатели углеводного обмена у больных ишемическим инсультом

Параметр	Группа контроля (n = 35)	Основная группа (n = 62)	Группа сравнения (n = 25)
Глюкоза, ммоль/л	4,12 ± 0,31	5,31 ± 0,68 ^a	4,51 ± 0,26
Инсулин, мкМЕ/мл	12,7 ± 1,19	9,38 ± 4,34 ^b	14,8 ± 0,97
С-пептид, нмоль/л	0,49 ± 0,04	0,90 ± 0,31 ^{ab}	0,27 ± 0,03 ^a
Индекс Caro	0,29 ± 0,02	0,61 ± 0,24 ^{ab}	0,30 ± 0,02
Индекс НОМА	2,31 ± 0,17	2,42 ± 0,67	2,94 ± 0,22 ^a
С-пептид / инсулин	0,035 ± 0,004	0,107 ± 0,039 ^{ab}	0,021 ± 0,003 ^a

Примечание: ^a – различие со значениями в контрольной группе; ^b – в группе сравнения достоверно ($p < 0,05$).

**Показатели углеводного обмена
в зависимости от тяжести ишемического
инсульта**

Параметр	Степень неврологического дефицита (по шкале NIHSS)		
	легкая (n = 25)	средняя (n = 23)	тяжелая (n = 14)
Глюкоза, ммоль/л	5,54 ± 0,43	5,29 ± 0,39	5,00 ± 0,54
Инсулин, мкМЕ/мл	8,86 ± 3,17	10,27 ± 3,84	8,43 ± 1,92
С-пептид, ммоль/л	0,78 ± 0,16	1,05 ± 0,27	0,91 ± 0,28
Индекс Саго	0,61 ± 0,14	0,53 ± 0,19	0,59 ± 0,17
Индекс НОМА	2,44 ± 0,31	2,40 ± 0,46	1,89 ± 0,34
С-пептид / инсулин	0,087 ± 0,010	0,106 ± 0,015	0,118 ± 0,017 ^a

Примечание: ^a – различие со значениями у больных с легким течением инсульта достоверно ($p < 0,05$).

концентрации С-пептида в крови, образующегося вместе с инсулином при энзиматическом расщеплении проинсулина, в сравнении с группой контроля на 83,7 % ($p < 0,01$), тогда как у больных артериальной гипертензией без сосудистой катастрофы – наоборот, снижение на 44,7 % ($p < 0,01$). Наши результаты согласуются с данными Y. Li et al. [4] о значимой ассоциации высоких уровней С-пептида с риском развития инсульта у пациентов без сахарного диабета. Следует отметить, что, несмотря на имеющиеся в литературе сообщения об ассоциации повышенных уровней С-пептида с риском развития сердечно-сосудистых осложнений у больных сахарным диабетом, исследований, посвященных анализу взаимосвязи уровней С-пептида с риском возникновения инсульта у пациентов без сахарного диабета, недостаточно.

На резкую активизацию секреции проинсулина в остром периоде ишемического инсульта указывают также результаты оценки величины соотношения С-пептида к инсулину (см. табл. 1). Максимальные значения данного параметра наблюдались у пациентов основной группы – выше показателей у здоровых лиц в 3,06 раза ($p < 0,001$), минимальные значения – в группе сравнения (ниже контрольных уровней на 40,0 %, $p < 0,01$).

Существенное уменьшение содержания С-пептида на фоне нормальных уровней инсулина и глюкозы в крови у пациентов группы сравнения позволяет предположить, что при артериальной гипертензии происходит, в первую очередь, нарушение конверсии проинсулина в инсулин при сохранной чувствительности тканей к инсулину. В то же время при развитии острого ишемического инсульта у больных артериальной гипертензией происходит резкое возрастание как секреции инсулина, на что указывают высокие уровни С-пептида, так и его утилизации, поскольку у этих больных наблюдается гипoinsулинемия на фоне относительной гипергликемии.

Для того чтобы ответить на вопрос, сопряжена ли тяжесть ишемического инсульта с выявленными нарушениями углеводного обмена, нами были изучены гормонально-метаболические профили в зависимости от степени неврологического дефицита (табл. 2). Степень неврологического дефицита была легкой (по шкале NIHSS 5 баллов) у 25 (40,3 %) больных, средней (по шкале NIHSS от 6 до 14 баллов) – у 23 (37,1 %) пациентов, тяжелой (по шкале NIHSS более 14 баллов) – у 14 (22,6 %) больных.

Как видно из табл. 2, у пациентов с острым ишемическим инсультом средние уровни глюкозы, инсулина и С-пептида в крови, а также значения индексов инсулинорезистентности не зависели от тяжести течения заболевания. В то же время показатели отношения С-пептида к инсулину имеют четкую тенденцию к возрастанию с увеличением степени неврологического дефицита, причем у больных с тяжелым течением инсульта его величина была достоверно выше, чем у больных с легкой формой заболевания (на 35,6 %, $p < 0,05$). Результаты корреляци-

онного анализа показали наличие тесной положительной взаимосвязи между значением соотношения С-пептид/инсулин и оценкой степени неврологического дефицита по шкале NIHSS ($r = 0,304; p = 0,021$).

Анализ клинического исхода к 21-м суткам ишемического инсульта показал, что улучшение состояния было достигнуто у 43 (69,4 %) больных, у остальных 19 (30,6 %) состояние осталось без изменений, летальных исходов не было. Среди пациентов с легким инсультом клиническое улучшение отмечалось в 23 (92,0 %) случаях, при средней тяжести заболевания – в 15 (65,2 %) случаях, при тяжелом инсульте – в 5 (35,7 %) случаях.

Результаты сравнительной оценки гормонально-метаболических профилей в зависимости от исхода заболевания указывают на существенно более высокие показатели отношения С-пептида к инсулину у больных без улучшения состояния – на 39,6 % ($p < 0,05$), обусловленные, в первую очередь, тенденцией к падению уровней инсулина в крови на 20,4 % (табл. 3). Среди данного контингента больных гипоинсулинемия была диагностирована в 52,6 % случаев (10 из 19 больных), тогда как среди пациентов с благоприятным течением заболевания – в 25,6 % случаев (11 из 43 больных), причем эти различия были ста-

тистически значимыми ($\chi^2 = 4,30, p = 0,037$). Следует отметить сильную положительную корреляцию показателя клинического исхода инсульта по шкале Ривемид с величинами соотношения С-пептид/инсулин ($r = 0,533; p = 0,0001$) и индекса инсулинорезистентности Caro ($r = 0,465; p = 0,0001$).

Выводы

Таким образом, результаты исследования свидетельствуют о том, что острый период ишемического инсульта характеризуется высокими уровнями С-пептида в крови на фоне инсулинемии и незначительной гипергликемии. Выраженность нарушений гормонально-метаболического статуса связана с тяжестью и клиническим исходом заболевания.

Библиографический список

1. Виленский Б. С. Инсульт – современное состояние проблемы. Неврологический журнал 2008; 2: 4–10.
2. Гусев Е. И., Скворцова В. И., Стаховская Л. В. Проблема инсульта в Российской Федерации: время активных совместных действий. Журнал неврологии и психиатрии им. Корсакова 2007; 8: 4–8.
3. Дедов И. И., Шестакова М. В. Сахарный диабет и артериальная гипертензия. М: МИА 2006; 344.
4. Li Y., Meng L., Li Y., Sato Y. Associations of serum C-peptide level with body fat distribution and ever stroke in nondiabetic subjects. J. Stroke Cerebrovasc. Dis. 2014; 23: 163–169.
5. Badiger Sh., Akkasaligar P.T., Narone U. Hyperglycemia and stroke. Int. J. Stroke Res. 2013; 1: 1–6.
6. Clark M.E., Payton J.E., Pittiglio L.I. Acute ischemic stroke and hyperglycemia. Critical Care Nursing Quarterly 2014; 37: 182–187.

Таблица 3

Показатели углеводного обмена в зависимости от клинического исхода ишемического инсульта

Параметр	Улучшение (n = 43)	Без улучшения (n = 19)
Глюкоза, ммоль/л	5,36 ± 0,62	5,22 ± 0,48
Инсулин, мкМЕ/мл	10,11 ± 3,36	8,05 ± 3,12
С-пептид, нмоль/л	0,89 ± 0,27	0,91 ± 0,29
Индекс Саго	0,55 ± 0,16	0,68 ± 0,13
Индекс НОМА	2,47 ± 0,58	2,23 ± 0,36
С-пептид/инсулин	0,096 ± 0,021	0,134 ± 0,014 ^a

Примечание: ^a – различие со значениями у больных с легким течением инсульта достоверно ($p < 0,05$).

7. Mavrakanas T, Frachebois C, Soualab A, Aloui F, Julier I, Bastide D. C-peptide and chronic complications in patients with type-2 diabetes and the metabolic syndrome. *Presse Medicale* 2009; 38: 1399–1403.
8. Rundek T, Gardener H, Xu Q, Goldberg R. B, Wright C. B, Boden-Albala B, Disla N, Paik M. C, Elkind M. S., Sacco R. L. Insulin resistance and risk of ischemic stroke among non-diabetic individuals from the northern Manhattan study. *Arch. Neurol.* 2010; 67: 1195–1200.
9. Urabe T, Watada H, Okuma Y, Tanaka R, Ueno Y, Miyamoto N, Tanaka Y, Hattori N, Kawamori R. Prevalence of abnormal glucose metabolism and insulin resistance among subtypes of ischemic stroke in Japanese patients. *Stroke* 2009; 40: 1289–1295.
10. Vasic D, Marx N, Sukhova G, Bach H, Durst R, Grüb M, Hausauer A, Hombach V, Rottbauer W, Walcher D. C-peptide promotes lesion development in a mouse model of arteriosclerosis. *J. Cell. Mol. Med.* 2012; 16: 927–935.

Материал поступил в редакцию 12.12.2014