

УДК 616.831-005.4:616.379-008.64

КЛИНИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ ПОКАЗАТЕЛЕЙ УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА У БОЛЬНЫХ ОСТРЫМ ИШЕМИЧЕСКИМ ИНСУЛЬТОМ

Г.И. Ижбульдина^{1}, Л.Б. Новикова²*

¹Городская клиническая больница № 18, г. Уфа,

²Институт дополнительного последилового образования

«Башкирский государственный медицинский университет», г. Уфа, Россия

CLINICAL SIGNIFICANCE OF CARBOHYDRATE METABOLISM INDICES IN PATIENTS WITH ACUTE ISCHEMIC STROKE

G.I. Izbbuldina^{1}, L.B. Novikova²*

¹City Clinical Hospital № 18, Ufa,

²Institute of Advanced Postgraduate Education "Bashkir State Medical University",

Ufa, Russian Federation

Цель. Изучить особенности углеводного обмена в острый период ишемического инсульта, оценить влияние метаболических нарушений на тяжесть и исход заболевания.

Материалы и методы. Обследованы 126 больных острым ишемическим инсультом, ассоциированным с артериальной гипертензией, из них 64 пациента страдали сахарным диабетом 2-го типа. Определяли уровни глюкозы, иммунореактивного инсулина и С-пептида в крови натощак.

Результаты. Результаты сравнительной оценки гормонально-метаболических профилей в зависимости от исхода заболевания указывают на существенно более высокие показатели соотношения С-пептида к инсулину у больных без улучшения состояния.

Выводы. Показано, что развитие ишемического инсульта сопровождается высокими уровнями С-пептида в крови у пациентов как с сахарным диабетом, так и без данного заболевания в анамнезе. Выраженность нарушений взаимосвязана с тяжестью и клиническим исходом заболевания.

Ключевые слова. Ишемический инсульт, сахарный диабет, глюкоза, инсулин, С-пептид.

Aim. To study the peculiarities of carbohydrate metabolism in the acute period of ischemic stroke, to estimate the influence of metabolic disorders on the severity and outcome of disease.

Materials and methods. The examination of 126 patients with acute ischemic stroke, associated with arterial hypertension, was carried out; 64 of them suffered from type 2 diabetes mellitus. Fasting blood glucose, immunoreactive insulin and C-peptide were determined.

Results. The results of comparative assessment of hormonometabolic profiles depending on the outcome of disease indicate the significantly higher indices of C-peptide to insulin ratio in patients without health status improvement.

Выводы. It was stated that the development of ischemic stroke is accompanied by high blood C-peptide levels in patients with diabetes mellitus in anamnesis and without it. Manifestation of disorders is associated with the severity and clinical outcome of this disease.

Key words. Ischemic stroke, diabetes mellitus, glucose, insulin, C-peptide.

© Ижбульдина Г.И., Новикова Л.Б., 2017

тел. +7 917 786 47 26

e-mail: Gulnara-ufa@list.ru

[Ижбульдина Г.И. (*контактное лицо) – кандидат медицинских наук, заведующая неврологическим отделением для больных с острым нарушением мозгового кровообращения первичного сосудистого отделения; Новикова Л.Б. – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой неврологии и нейрохирургии].

ВВЕДЕНИЕ

Острые нарушения мозгового кровообращения, определяющие высокий уровень смертности и стойкой утраты трудоспособности населения, представляют собой одну из наиболее актуальных проблем современной медицины.

В настоящее время среди причин, увеличивающих риск развития инсульта, обуславливающих тяжесть его течения и исход, особое место отводят нарушениям углеводного обмена. У больных сахарным диабетом добавочный риск инсульта составляет 18,6–35 % [1, 2, 8]. Среди больных с острыми нарушениями мозгового кровообращения частота гипергликемии достигает 60 %, причем у лиц, не страдавших сахарным диабетом, она составляет 12–53 % [3]. В ряде исследований показана прямая взаимосвязь между выраженностью стрессовой гипергликемии и тяжестью и исходом инсульта [4, 9].

Доказано, что инсулинорезистентность представляет собой фактор риска возникновения 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 [7]. Однако инсулин – нестойкий гормон, который быстро метаболизируется в печени, что во многом затрудняет оценку инсулинорезистентности у больных. В этой связи нам 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 [6], противовоспалительном и проате-

рогенном влиянии на сосудистую стенку [10]. Однако исследований по оценке состояния гормонально-метаболического статуса у больных ишемическим инсультом в острый период недостаточно, что обосновывает необходимость проведения настоящего исследования.

Цель исследования – изучить особенности углеводного обмена в острый период ишемического инсульта, оценить влияние метаболических нарушений на тяжесть и исход заболевания.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В основу работы положены результаты обследования 126 больных острым ишемическим инсультом, поступивших в стационар в течение первых 12 ч после развития очаговой неврологической симптоматики (основная группа). Диагноз ишемического инсульта устанавливали в соответствии с критериями международной классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем, МКБ-10. Возраст больных колебался от 41 до 82 лет (в среднем $63,8 \pm 11,4$ г.), из них 61 мужчина (48,4 %), 65 женщин (51,6 %). У всех больных сосудистая катастрофа развилась впервые на фоне артериальной гипертензии 1–3-й степени.

У 64 пациентов инсульт был ассоциирован с сахарным диабетом 2-го типа. Среди больных сахарным диабетом у 17 (26,6 %) человек была инсулинотерапия, у 6 (9,4 %) – диетотерапия, 41 (64,1 %) человек принимал пероральные сахаропонижающие препараты.

Оценка тяжести неврологической симптоматики больных проводилась на основании исходного суммарного балла шкалы NIHSS.

В качестве группы сравнения были обследованы 50 пациентов с артериальной ги-

пертензией 2–3-й степени без сопутствующего сахарного диабета, из них 24 (48,0 %) мужчины и 26 (52,0 %) женщин, не имевших в анамнезе мозгового инсульта или инфаркта миокарда, средний возраст – $57,1 \pm 8,4$ г.

Контрольную группу составили 35 здоровых добровольцев без заболеваний сердечно-сосудистой системы, из них 19 (54,3 %) мужчин и 16 (45,7 %) женщин, средний возраст – $49,8 \pm 7,3$ г.

У всех обследованных лиц натошак оценивали концентрации глюкозы, иммунореактивного инсулина и С-пептида в сыворотке крови. Содержание глюкозы в крови определяли глюкозооксидантным методом. Определение содержания иммунореактивного инсулина и С-пептида в сыворотке крови проводили иммунолюминесцентным методом на анализаторе Immulite 1000 (Diagnostic Products

Corporation, США) с использованием коммерческих наборов.

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 группе больных ишемическим инсультом без сахарного диабета 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 %, $p < 0,05$).

Таблица 1

Показатели углеводного обмена у больных ишемическим инсультом

Параметр	Группа контроля ($n = 35$)	Ишемический инсульт без сахарного диабета ($n = 62$)	Ишемический инсульт с сахарным диабетом ($n = 64$)	Артериальная гипертензия без ишемического инсульта ($n = 50$)
Глюкоза, ммоль/л	$4,12 \pm 0,31$	$5,31 \pm 0,68^a$	$6,74 \pm 1,77^{a,6}$	$4,51 \pm 0,26$
Инсулин, мкМЕ/мл	$12,7 \pm 1,19$	$9,38 \pm 4,34^6$	$14,4 \pm 5,29$	$14,8 \pm 0,97$
С-пептид, нмоль/л	$0,49 \pm 0,04$	$0,90 \pm 0,31^{a,6}$	$1,19 \pm 0,29^{a,6}$	$0,27 \pm 0,03^a$
С-пептид/инсулин	$0,035 \pm 0,004$	$0,107 \pm 0,039^{a,6}$	$0,091 \pm 0,038^{a,6}$	$0,021 \pm 0,003^a$

Примечание: ^a – различие со значениями в контрольной группе; ⁶ – в группе сравнения достоверно ($p < 0,05$).

В группе больных ишемическим инсультом с сахарным диабетом содержание глюкозы в крови существенно не отличалось от такового у лиц с ишемическим инсультом без сахарного диабета и достоверно превышало значения у здоровых лиц (на 63,4 %, $p < 0,05$) и у пациентов с артериальной гипертензией (на 49,4 %, $p < 0,05$). Обращают на себя внимание заметно более высокие, чем при ишемическом инсульте без сахарного диабета, средние уровни инсулина

(на 49,2 %), однако эти различия были статистически незначимыми.

В обеих группах больных ишемическим инсультом отмечается существенное возрастание концентрации С-пептида в крови, образующегося вместе с инсулином при энзиматическом расщеплении проинсулина, в сравнении с контролем: при ишемическом инсульте без сахарного диабета – на 83,7 % ($p < 0,01$), при ишемическом инсульте с сахарным диабетом – на 142,9 %

($p < 0,001$). При этом у больных артериальной гипертензией без сосудистой катастрофы обнаружено снижение уровня С-пептида на 44,7 % ($p < 0,01$). Наши результаты согласуются с данными Y. Li et al. [5] 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 результаты оценки величины отношения С-пептида к инсулину (см. табл. 1). У пациентов с ишемическим инсультом без сахарного диабета значения данного параметра были выше показателей здоровых лиц в 3,06 раза ($p < 0,001$), у пациентов с ишемическим инсультом, не ассоциированным с сахарным диабетом, – в 2,60 раза ($p < 0,001$). В группе пациентов с артериальной гипертензией величина соотношения С-пептид/инсулин, наоборот, была 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 наблюдается резкое возрастание как секреции инсулина, на что указывают высокие уровни С-пептида, так и его утилизации, поскольку у этих больных наблюдается гипоинсулинемия 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. Среди больных ишемическим инсультом без сахарного диабета 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 %), тяжелой (по шкале NIHSS более 14 баллов) – у 14 (22,6 %). Легкая, средняя и тяжелая степень неврологического дефицита была выявлена у 24 (37,5 %), 20 (31,3 %) и 20 (31,3 %) больных на фоне сахарного диабета соответственно.

Как видно из табл. 2, в обеих группах пациентов с острым ишемическим инсультом средние уровни глюкозы, инсулина и С-пептида в крови не зависели от тяжести течения заболевания. В то же время показатели соотношения С-пептида к инсулину имеют четкую тенденцию к возрастанию с увеличением степени неврологического дефицита. У больных без сахарного диабета с тяжелым течением инсульта его величина была достоверно выше, чем у больных с легкой формой заболевания (на 35,6 %, $p < 0,05$). Результаты корреляционного анализа показали наличие положительной взаимосвязи между значением соотношения С-пептид/инсулин и оценкой степени нев-

рологического дефицита по шкале NIHSS ($r = 0,304$; $p = 0,021$).

У больных сахарным диабетом значения соотношения С-пептида к инсулину при тяжелом течении инсульта превысили показатели пациентов как с легким (на 51,9 %, $p < 0,05$), так и среднетяжелым течением заболевания (на 44,4 %, $p < 0,05$). Результаты корреляционного анализа показали наличие положительной взаимосвя-

зи между значением соотношения С-пептид/инсулин и оценкой степени неврологического дефицита по шкале NIHSS ($r = 0,311$; $p = 0,040$). Следует отметить, что у больных данной группы с легким инсультом уровни глюкозы и инсулина в крови были существенно выше, чем у больных без сахарного диабета с такой же тяжестью инсульта (соответственно на 25,6 и 81,5 %, $p < 0,05$).

Таблица 2

Показатели углеводного обмена в зависимости от тяжести ишемического инсульта

Параметр	Степень неврологического дефицита (по шкале NIHSS)					
	ишемический инсульт без сахарного диабета			ишемический инсульт с сахарным диабетом		
	легкая ($n = 25$)	средняя ($n = 23$)	тяжелая ($n = 14$)	легкая ($n = 24$)	средняя ($n = 20$)	тяжелая ($n = 20$)
Глюкоза, ммоль/л	5,54 ± 0,43	5,29 ± 0,39	5,00 ± 0,54	6,96 ± 0,78 ^а	7,38 ± 1,03 ^а	5,84 ± 0,93
Инсулин, мкМЕ/мл	8,86 ± 3,17	10,27 ± 3,84	8,43 ± 1,92	16,08 ± 3,42 ^а	16,22 ± 3,81	10,87 ± 1,54
С-пептид, ммоль/л	0,78 ± 0,16	1,05 ± 0,27	0,91 ± 0,28	1,16 ± 0,23	1,20 ± 0,29	1,21 ± 0,26
С-пептид/инсулин	0,087 ± 0,010	0,106 ± 0,015	0,118 ± 0,017 ^а	0,077 ± 0,016	0,081 ± 0,019	0,117 ± 0,014 ^{а,б}

Примечание: ^а – различие со значениями у больных той же группы с легким течением инсульта; ^б – со значениями у больных той же группы со среднетяжелым течением инсульта; ^а – со значениями у больных ишемическим инсультом без сахарного диабета с подобным течением инсульта достоверно ($p < 0,05$).

Анализ клинического исхода к 21-м суткам ишемического инсульта показал, что у 43 (69,4 %) лиц с ишемическим инсультом без сахарного диабета достигнуто улучшение состояния, у остальных 19 (30,6 %) больных 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 %). У 38 (59,4 %) больных ишемическим инсультом с сахарным диабетом было отмечено улучшение состояния, у 26 (40,6 %) человек состояние осталось без изменений, летальных исходов не было.

Результаты сравнительной оценки гормонально-метаболических профилей в

зависимости от исхода заболевания указывают на существенно более высокие показатели соотношения С-пептида к инсулину у больных без улучшения состояния (табл. 3). Так, в группе лиц с ишемическим инсультом без сахарного диабета эти различия составили 39,6 % ($p < 0,05$), в группе лиц с ишемическим инсультом и сахарным диабетом – 52,0 % ($p < 0,05$). Следует отметить положительную корреляцию показателя клинического исхода инсульта по шкале Ривемид с величинами соотношения С-пептид/инсулин у больных инсультом, не ассоциированным с сахарным диабетом ($r = -0,533$; $p = 0,0001$), так и развившимся на фоне сахарного диабета 2-го типа ($r = -0,390$; $p = 0,009$).

**Показатели углеводного обмена в зависимости от клинического исхода
ишемического инсульта**

Параметр	Ишемический инсульт без сахарного диабета		Ишемический инсульт с сахарным диабетом	
	улучшение (n = 43)	без улучшения (n = 19)	улучшение (n = 38)	без улучшения (n = 26)
Глюкоза, ммоль/л	5,36 ± 0,62	5,22 ± 0,48	7,34 ± 1,29	5,88 ± 0,86
Инсулин, мкМЕ/мл	10,11 ± 3,36	8,05 ± 3,12	16,31 ± 3,34	11,72 ± 2,48
С-пептид, нмоль/л	0,89 ± 0,27	0,91 ± 0,29	1,13 ± 0,34	1,28 ± 0,37
С-пептид/инсулин	0,096 ± 0,021	0,134 ± 0,014 ^a	0,075 ± 0,021	0,114 ± 0,016 ^a

Примечание: ^a – различие со значениями у больных той же группы с благоприятным исходом достоверно ($p < 0,05$).

Выводы

Таким образом, результаты нашего исследования свидетельствуют о том, что острый период ишемического инсульта характеризуется высокими уровнями С-пептида в крови независимо от наличия или отсутствия сахарного диабета. Выраженность нарушений гормонально-метаболического статуса связана с тяжестью и клиническим исходом заболевания.

Библиографический список

1. Дедов И.И., Шестакова М.В. Сахарный диабет: диагностика, лечение, профилактика. М.: МИА 2011; 801.

2. Какорин С.В., Тулякова Э.В., Воронкова К.В. Острое нарушение мозгового кровообращения у больных сахарным диабетом 2-го типа. Сахарный диабет 2013; 1: 63–70.

3. Badiger Sh., Akkasaligar P.T., Narone U. Hyperglycemia and stroke. Int J Stroke Res 2013; 1: 1–6.

4. Clark M.E., Payton J.E., Pittiglio L.I. Acute ischemic stroke and hyperglycemia. Critical Care Nursing Quarterly 2014; 37: 182–187.

5. 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.

6. Mavrakanas T., Frachebois C., Soualab A., Aloi 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.

7. 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 nondiabetic individuals from the northern Manhattan study. Arch Neurol 2010; 67: 1195–1200.

8. Tziomalos K., Spanou M., Bouziana S.D., Papadopoulou M., Giampatzis V., Kostaki S., Dourliou V., Tsopozidi M., Savopoulos C., Hatzitolios A. Type 2 diabetes is associated with a worse functional outcome of ischemic stroke. World J Diabetes 2014; 15: 939–944.

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 07.11.2016