

# КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

УДК 616.831-005.4:616.379-008.64

DOI 10.17816/pmj3515-11

## МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ОСТРОГО ПЕРИОДА ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА

*Г.И. Избульдина<sup>1\*</sup>, Л.Б. Новикова<sup>2</sup>, Д.А. Тимербаева<sup>1</sup>, Э.В. Шарипова<sup>1</sup>, Р.В. Мурзабаева<sup>1</sup>*

<sup>1</sup>Городская клиническая больница № 18, г. Уфа,

<sup>2</sup>Башкирский государственный медицинский университет, г. Уфа, Россия

## METABOLIC ASPECTS OF ACUTE STAGE ISCHEMIC STROKE

*G.I. Izbbuldina<sup>1\*</sup>, L.B. Novikova<sup>2</sup>, D.A. Timerbayeva<sup>1</sup>, E.V. Sharipova<sup>1</sup>, R.V. Murzabayeva<sup>1</sup>*

<sup>1</sup>City Clinical Hospital № 18, Ufa,

<sup>2</sup>Bashkir State Medical University, Ufa, Russian Federation

**Цель.** Изучить влияние гипергликемии на течение ишемического инсульта в остром периоде.

**Материалы и методы.** Обследованы 116 больных первичным ишемическим инсультом, ассоциированным с артериальной гипертензией и без сахарного диабета в анамнезе. Определяли уровни глюкозы, гликолизированного гемоглобина, иммунореактивного инсулина и С-пептида в крови натощак.

**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 нормо- и гипоинсулинемии, гипергликемии. Выраженность нарушений взаимосвязана с тяжестью и клиническим исходом заболевания.

**Ключевые слова.** Ишемический инсульт, артериальная гипертензия, гликолизированный гемоглобин, глюкоза, инсулин, С-пептид.

**Aim.** To study the influence of hyperglycemia on the course of ischemic stroke in its acute period.

**Materials and methods.** 116 patients with primary ischemic stroke, associated with arterial hypertension, and with no diabetes mellitus in anamnesis were examined. Fasting blood glucose, glycolyzed hemoglobin, immunoreactive insulin and C-peptide levels were determined.

**Results.** Raised levels of glycemia to  $5,31 \pm 0,68$  mmol/l, C-peptide to  $0,90 \pm 0,31$  nmol/l and decreased level of insulin to  $9,38 \pm 4,34$  mIU/ml were detected. 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 %,  $p < 0.05$ ).

© Избульдина Г.И., Новикова Л.Б., Тимербаева Д.А., Шарипова Э.В., Мурзабаева Р.В., 2018

тел. +7 (347) 235 31 44

e-mail: gulnara-ufa@list.ru

[Избульдина Г.И. (\*контактное лицо) – кандидат медицинских наук, заведующая неврологическим отделением для больных с ОНМК; Новикова Л.Б. – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой неврологии и нейрохирургии ИДПО; Тимербаева Д.А. – кандидат медицинских наук, заведующая иммунологической лабораторией; Шарипова Э.В. – заведующая клинико-диагностической лабораторией; Мурзабаева Р.В. – врач-лаборант иммунологической лаборатории].

---

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

**Key words.** Ischemic stroke, arterial hypertension, glycolyzed hemoglobin, glucose, insulin, C-peptide.

---

## ВВЕДЕНИЕ

Острые нарушения мозгового кровообращения являются одним из ведущих причин смертности и стойкой утраты трудоспособности населения как в нашей стране, так и в мире в целом. 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, тяжесть его течения и исход, особое место отводят нарушениям углеводного обмена. Показано, что хронически повышенная гликемия может способствовать развитию инсультов как у лиц, страдающих диабетом, так и у лиц, его не имеющих. С другой стороны, в остром периоде ишемического инсульта у 12–53 % пациентов, не страдавших сахарным диабетом, наблюдается стрессовая гипергликемия [3]. В ряде исследований установлена прямая взаимосвязь между выраженностью стрессовой гипергликемии и тяжестью и исходом инсульта [4, 11].

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

[9]. Однако инсулин является нестойким гормоном и 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 [7], провоспалительном и проатерогенном эффекте на сосудистую стенку [10]. Однако исследований по оценке состояния гормонально-метаболического статуса у больных ишемическим инсультом в остром периоде недостаточно, что обосновывает необходимость проведения настоящего исследования.

*Цель исследования* – изучить влияние гипергликемии на течение ишемического инсульта в остром периоде.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследование были включены 116 больных острым ишемическим инсультом, поступивших в стационар в течение первых 12 часов после развития очаговой неврологической симптоматики. Диагноз ишемического инсульта устанавливали в соответствии с критериями международной классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем, МКБ-10. Возраст больных колебался от 45 до 88 лет (в среднем  $66,4 \pm 12,6$  г.), из них 56 (48,3 %) мужчин и 60 (51,7 %) женщин. У всех больных сосудистая катастрофа развивалась 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.

Всем пациентам проводилась в полном объеме терапия, назначаемая при остром инсульте, в соответствии с действующими медико-экономическими стандартами.

Оценка тяжести неврологической симптоматики больных выполнялась на основании исходного суммарного балла шкалы NIHSS. Анализ клинического исхода к 21-м суткам от момента развития ишемического инсульта выполняли с использованием индекса мобильности Ривермид, Скандинавской шкалы инсульта и показателей лабораторных тестов, согласно которой изменение состояния больных расценивалось как значительное улучшение при регрессе неврологической симптоматики на 10 баллов и более на фоне положительной динамики лабораторных показателей; умеренное улучшение – при регрессе неврологического дефицита менее чем на 10 баллов от исходного состояния и улучшении некоторых лабораторных показателей; незначительное улучшение – при минимальном регрессе неврологической симптоматики (1–2 балла) и неудовлетворительных лабораторных показателях.

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, гликолизированного гемоглобина (HbA1c), иммунореактивного инсулина и С-пептида в крови. Содержание глюкозы в крови определяли глюкозооксидантным методом. Определение

содержания HbA1c, иммунореактивного инсулина и С-пептида в сыворотке крови проводили иммунолюминесцентным методом на анализаторе Immulite1000 (Diagnostic Products Corporation, США) с использованием коммерческих наборов.

Согласно инструкции к наборам и после выполнения контрольных замеров нормальный уровень HbA1c расценивали в пределах 4,2–5,9 %, С-пептида – от 0,3 до 1,3 нмоль/л, иммунореактивного инсулина – от 6 до 27 мкМЕ/мл.

Исследования углеводного обмена у больных ишемическим инсультом проводили натошак в первые трое суток от начала заболевания. Для выявления стрессовой гипергликемии определяли содержание сахара в крови всех больных через 2 часа после поступления, поскольку зачастую невозможно установить, принимал ли пищу больной перед развитием нарушения мозгового кровообращения. Анализ уровня гликемии проводили также в динамике на 10-е сутки от развития заболевания.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

С целью оценки состояния углеводного обмена на течение и клинический исход ишемического инсульта нами был проведен анализ параметров гликемии и инсулинорезистентности в острейший период заболевания. Полученные результаты исследования представлены в табл. 1. В контрольной группе, состоявшей из здоровых лиц, значения всех исследованных параметров углеводного обмена находились в пределах нормы.

Анализ уровня гликемии в острейшем периоде инсульта показал существенное возрастание содержания глюкозы в крови в сравнении с показателями в контрольной

группе на 45,4 % ( $p < 0,01$ ). На 10-е сутки от развития заболевания средние показатели гликемии натощак у обследованных больных уменьшились на 17,9 %, однако оставались достоверно выше, чем у здоровых лиц

(на 23,3 %,  $p < 0,05$ ). Следует отметить, что если при поступлении повышение уровня гликемии на 1 ммоль/л наблюдалось у 22 (19,0 %) пациентов, то на 10-е сутки – только у 4 (3,4 %).

Таблица 1

**Показатели углеводного обмена у больных ишемическим инсультом**

Параметр		Контроль ( $n = 35$ )	Больные ( $n = 116$ )
Глюкоза, ммоль/л	1-е сутки	$4,12 \pm 0,31$	$5,99 \pm 0,72^a$
	10-е сутки		$5,08 \pm 0,53$
Гликированный гемоглобин, %		$4,37 \pm 0,36$	$5,01 \pm 0,35^a$
Инсулин, мкМЕ/мл		$12,7 \pm 1,19$	$9,83 \pm 4,78$
С-пептид, нмоль/л		$0,49 \pm 0,04$	$0,946 \pm 0,366^a$
С-пептид/инсулин		$0,035 \pm 0,004$	$0,100 \pm 0,032^a$

Примечание: <sup>a</sup> – различие со значениями в контрольной группе достоверно ( $p < 0,05$ ).

Для дифференциальной диагностики стрессовой гипергликемии у больных с острыми нарушениями мозгового кровообращения чрезвычайно важным является определение HbA1c. В нашем исследовании установлено, что у большинства (114 человек, 98,3 %) больных ишемическим инсультом значения HbA1c не превышали нормативные показатели, что указывает на отсутствие у них хронической гипергликемии. Только у 2 (1,7 %) пациентов уровни HbA1c были на 0,1–0,3 % выше верхней границы нормальных значений. Полученные нами результаты согласуются с мнением других авторов о высокой частоте стрессовой гипергликемии в остром периоде ишемического инсульта у лиц, не страдающих сахарным диабетом [3, 4].

В группе больных инсультом содержание инсулина в крови не отличалось существенно от значений у здоровых лиц. Однако у 35 (30,2 %) пациентов в остром периоде ишемического инсульта наблюдалась гипoinsулинемия ( $< 6$  мкМЕ/мл).

Определение концентрации С-пептида в крови, образующегося вместе с инсулином

при энзиматическом расщеплении проинсулина, выявило существенное возрастание значений в группе больных ишемическим инсультом в сравнении с контролем на 93,1 % ( $p < 0,01$ ). Наши результаты согласуются с данными Y. Li et al. [6] 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 между высокими уровнями С-пептида и риском развития 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 в группе больных – выше показателей у здоровых лиц в 2,86 раза ( $p < 0,001$ ). Возможно, 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 наблюдаются нормо- и гипоинсулинемия на фоне относительной гипергликемии.

С целью анализа сопряженности тяжести ишемического инсульта с выявленными нару-

шениями углеводного обмена нами были исследованы гормонально-метаболические профили в зависимости от степени неврологического дефицита (табл. 2). Степень неврологического дефицита была легкой (по шкале NIHSS  $\leq 5$  баллов) у 48 (41,4 %) больных, средней (по шкале NIHSS от 6 до 14 баллов) – у 50 (43,1 %) пациентов, тяжелой (по шкале NIHSS более 14 баллов) – у 18 (15,5 %).

Таблица 2

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

Параметр		Степень неврологического дефицита (по шкале NIHSS)		
		легкая (n = 48)	средняя (n = 50)	тяжелая (n = 18)
Глюкоза, ммоль/л	1-е сутки	5,77 ± 0,54	6,03 ± 0,58	6,32 ± 0,49
	10-е сутки	5,02 ± 0,51	5,17 ± 0,69	5,12 ± 0,56
Гликированный гемоглобин HbA1c, %		4,87 ± 0,26	5,12 ± 0,34	5,07 ± 0,21
Инсулин, мкМЕ/мл		9,01 ± 3,29	11,84 ± 3,54	9,37 ± 2,97
С-пептид, нмоль/л		0,812 ± 0,236	1,064 ± 0,282	0,961 ± 0,198
С-пептид/инсулин		0,092 ± 0,011	0,096 ± 0,013	0,119 ± 0,015 <sup>a</sup>

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

Как видно из табл. 2, у 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 и инсулина 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 29,3 %,  $p < 0,05$ ). Результаты корреляционного анализа показали наличие тесной положительной взаимосвязи между значением соотношения С-пептид/инсулин и оценкой степени неврологического дефицита по шкале NIHSS ( $r = 0,250$ ;  $p = 0,010$ ).

Поскольку важнейшей характеристикой течения острого нарушения мозгового кровообращения является функциональный исход заболевания, нами была проведена

оценка клинического состояния больных на 21-е сутки от момента развития инсульта по Скандинавской шкале. Выраженное улучшение состояния было достигнуто у 59 (50,9 %) пациентов, умеренное – у 34 (29,3 %). Незначительная положительная динамика либо ее отсутствие или ухудшение состояния были отмечены у 23 (19,8 %) больных, из них летальные исходы – у 3 (2,6 %). Среди 48 пациентов с легким инсультом значительное или умеренное клиническое улучшение наблюдалось в 46 (95,8 %) случаях, только у 2 (4,3 %) пациентов положительная динамика была незначительной. При средней тяжести заболевания выраженное или умеренное улучшение состояния выявлено у 41 из 50 (82,0 %) обследованных, при тяжелом инсульте – у 6 из 18 (33,3 %).

Результаты сравнительной оценки гормонально-метаболических профилей в зави-

симости от функционального исхода заболевания указывают на существенно более высокие показатели отношения С-пептида к инсулину у больных без заметной положительной динамики – на 27,4 % ( $p < 0,05$ ), обусловленные, в первую очередь, тенденцией к возрастанию уровней С-пептида в крови на 23,7 % (табл. 3). Среди данного контин-

гента больных высокие концентрации С-пептида в крови ( $> 1,3$  нмоль/л) были выявлены в 30,4 % случаев (7 из 23 больных), тогда как среди пациентов с выраженной положительной динамикой заболевания – в 10,2 % случаев (6 из 59 больных), причем эти различия были статистически значимыми ( $\chi^2 = 5,09, p = 0,038$ ).

Таблица 3

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

Параметр		Положительная динамика неврологических нарушений		
		выраженная ( $n = 59$ )	умеренная ( $n = 34$ )	незначительная или отсутствует ( $n = 23$ )
Глюкоза, ммоль/л	1-е сутки	$5,83 \pm 0,61$	$6,12 \pm 0,53$	$6,38 \pm 0,57$
	10-е сутки	$5,04 \pm 0,47$	$5,06 \pm 0,58$	$5,21 \pm 0,44$
Гликированный гемоглобин HbA1c, %		$4,82 \pm 0,23$	$5,11 \pm 0,26$	$5,24 \pm 0,24$
Инсулин, мкМЕ/мл		$9,89 \pm 4,26$	$9,27 \pm 3,95$	$10,35 \pm 3,83$
С-пептид, нмоль/л		$0,921 \pm 0,228$	$0,868 \pm 0,184$	$1,139 \pm 0,217$
С-пептид/инсулин		$0,095 \pm 0,011$	$0,098 \pm 0,012$	$0,121 \pm 0,014^a$

Примечание: <sup>a</sup> – различие со значениями у больных с выраженной положительной динамикой неврологических нарушений достоверно ( $p < 0,05$ ).

Обращает на себя внимание тенденция к возрастанию содержания HbA1c в крови у больных с неблагоприятным клиническим исходом на 8,7 % в сравнении с показателями у больных с выраженной положительной динамикой. При этом у 36 (61,0 %) пациентов со значительным улучшением состояния уровни гликированного гемоглобина были ниже 4,9 %, тогда как подобные значения HbA1c у пациентов с умеренным улучшением состояния наблюдались существенно реже – в 5 (14,7 %) случаях ( $\chi^2 = 18,77, p = 0,0001$ ) и не были выявлены у пациентов с незначительным или отсутствием улучшения состояния ( $\chi^2 = 25,02, p = 0,0001$ ). Следует отметить сильную отрицательную корреляцию показателей индекса мобильности Ривермид с величинами соотношения С-пептид/инсулин ( $r = -0,272$ ;

$p = 0,006$ ) и уровня гликированного гемоглобина ( $r = -0,364; p = 0,005$ ). Полученные нами результаты согласуются с данными других исследователей о взаимосвязи плохого контроля гликемии с исходом ишемического инсульта [5, 8].

## Выводы

Таким образом, результаты исследования свидетельствуют о том, что острый период ишемического инсульта характеризуется высокими уровнями С-пептида в крови на фоне нормо- и гипоинсулинемии, гипергликемии. Выраженность нарушений гормонально-метаболического статуса взаимосвязана с тяжестью и клиническим исходом заболевания. Менее благоприятный прогноз острых нарушений мозгового кровооб-

ращения у пациентов без сахарного диабета ассоциирован с уровнем гликолизированного гемоглобина выше 4,9 %.

### 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. 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. Lattanzi S., Bartolini M., Provinciali L., Silvestrini M. Glycosylated hemoglobin and functional outcome after acute ischemic stroke. J Stroke & Cerebrovasc Dis 2016; 25: 1786–1791.
6. 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.
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. Mostafa M.A., Mohamed N.A. Effect of glycemic control on the severity and outcome of stroke in Saudi Arabia. Egypt J Neurol Psychiatry Neurosurg 2015; 52: 228–231.
9. 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.
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.
11. 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.

Материал поступил в редакцию 28.11.2017