

Гипергликемия и свободнорадикальный дисбаланс как прогностические маркеры острого нарушения мозгового кровообращения

С.А. Румянцева, Е.В. Силина, А.С. Орлова, В.А. Орлов, С.Б. Болевич

ГБОУ ВПО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России;
ГБОУ ВПО Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова Минздрава России (Москва)

Обследовано 395 больных с острым инсультом различного характера: сахарный диабет диагностирован у 19,7%, гипергликемия выявлена у 41,8% на 1-е сутки и 48,9% на 2-е сутки госпитализации. Гипергликемия и сахарный диабет были связаны с более выраженным свободнорадикальным дисбалансом и утяжеляли течение инсульта, снижая возможности реабилитации. Установлено, что неблагоприятный исход (смерть, тяжелая инвалидизация) определяют повышение малонового диальдегида (МДА), снижение антиперекисной активности плазмы (АПА), гипергликемия и лейкоцитоз, что необходимо учитывать при проведении энергокорректирующей антиоксидантной терапии. Наибольшая летальность, коррелировавшая с объемом внутримозговой катастрофы, выявлена у пациентов с гипергликемией, сохраняющейся более 3 суток от дебюта инсульта, которая была в 1,8 раза больше, чем у больных с нормальным уровнем глюкозы крови. Показаниями для проведения энергокоррекции являются уровень глюкозы выше 6,6 ммоль/л, лейкоцитов – выше 9 700, уровень АПА – ниже 3, уровень МДА – более 4 мкмоль/л.

Ключевые слова: острое нарушение мозгового кровообращения, оксидантный стресс, сахарный диабет, гипергликемия

Инсульт – распространенное заболевание, часто приводящее к смертельному исходу или стойкой потере трудоспособности [2, 4]. Образование свободных радикалов (СР) является ключевым механизмом нейронального повреждения в результате ишемии и реперфузии ткани головного мозга [6]. У здорового человека антиоксидантная активность уравновешивает образование свободных радикалов, однако в случае ишемии баланс между активными формами кислорода и активностью антиоксидантных систем смещается в пользу СР, приводя к оксидантному стрессу [5, 13].

Головной мозг особенно чувствителен к оксидантному стрессу вследствие высокой потребности в кислороде, высокого содержания липидов, а также в связи реакций окисления дофамина и глутамата [11]. Вредоносное действие оксидантного стресса повышается в состоянии гипергликемии [10], которая, по результатам некоторых исследований, в остром периоде инсульта является маркером неблагоприятного прогноза [3, 15]. Изменение возможностей антиоксидантной системы может вносить вклад в патологические процессы, протекающие у пациентов с инсультом и диабетом.

Учитывая определяющую роль гипергликемии при острых нарушениях мозгового кровообращения (ОНМК), целью исследования стало изучение нарушений баланса свободных радикалов у больных с инсультом на фоне сахарного диабета и гипергликемии с определением их прогностической значимости.

Пациенты и методы

Обследовано 395 больных с острым церебральным инсультом в возрасте 28–94 лет ($63,3 \pm 12,6$ лет), из них 302 (76,5%) больных с ишемическим (ИИ) и 93 (23,5%) – с геморрагическим инсультом (ГИ), госпитализированных в отделения ГКБ № 15 им. О.М. Филатова г. Москвы в период 2007–2012 гг. Характер инсульта устанавливался на основании КТ/МРТ, клинической картины, анамнестических данных.

Всем больным проводился комплексный клиническо-инструментальный ежедневный мониторинг в динамике, включающий: оценку анамнеза и жалоб; мониторинг соматического состояния (артериальное давление, частота сердечных сокращений, частота дыхания, ЭКГ, температура тела); клинический и биохимический анализы крови. Оценка неврологического статуса проводилась по шкале NIH-NINDS, шкале функционального состояния и модифицированной шкале Рэнкин.

Исследование свободнорадикальных процессов (СРП) в плазме крови проводилось в динамике с оценкой следующих показателей:

- показатели генерации активных форм кислорода лейкоцитами (ГАФКЛ);
- базальные (ПИХЛб) и стимулированные зимозаном (ПИХЛс) показатели интенсивности хемилуминесценции (ХЛ) лейкоцитов;
- показатели антиперекисной активности вторичной плазмы (АПА) и малонового диальдегида.

Кислородные показатели исследовали на адаптированном хемилюминесцентном измерителе LKB «Wallac» (Швеция). Методика исследования АПА основана на измерении и сопоставлении показателей индуцированной перекисью водорода ХЛ (после добавления 0,05 мл 3% раствора H₂O₂) вторичной плазмы и ее спонтанной ХЛ. Концентрацию МДА плазмы определяли по методике Douest, рассчитывая по формуле: $C = D \times 10^p / 1,56$ (где D – оптическая плотность, p – степень разведения, 1,56 – поправочный коэффициент), выражая конечный результат в мкмоль на 1 литр плазмы. Контрольную группу составили 33 здоровых человека и донора.

Результаты и обсуждение

При госпитализации уровень глюкозы крови выше 6,6 ммоль/л был у 41,8% (n=165) больных, в то время как диагноз «сахарный диабет» (СД), в т.ч. впервые выявленный, установлен у 19,7% (n=78). Впервые установленный при стационарном наблюдении диабет был у 5,3% (n=21) пациентов. Суммарно, у 22,1% больных, поступивших в клинику с инсультом и гипергликемией (без СД в анамнезе), наблюдалось нарушение толерантности к углеводам.

Таким образом, гипергликемия выявляется в 2,2 раза чаще, чем диагностируется СД (p<0,05). У 22,8% пациентов гипергликемия может быть обусловлена как гиподиагностикой СД, так и острофазными реакциями и инсулинорезистентностью.

Критические состояния, среди которых одним из самых драматичных является инсульт, сопровождаются реакцией на стресс, включающими активацию гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси [17], что приводит к повышению уровня глюкокортикоидов в сыворотке крови, гормонов стресса, в т.ч. кортизола, а также к активации симпатической вегетативной нервной системы, сопровождающейся увеличением уровня катехоламинов [16]. Повышенный уровень кортизола стимулирует активность гликолиза, гликонеогенеза, протеолиза и липолиза, что приводит к чрезмерной продукции глюкозы [7]. Адреналин препятствует транспорту глюкозы в клетки путем нарушения связывания инсулина с рецептором, поэтому повышение уровня циркулирующего адреналина может привести к инсулинорезистентности с развитием гипергликемии [8]. Инсульт также связан с повышенным воспалительным ответом и высвобождением ряда цитокинов, активация которых связана с развитием инсулинорезистентности [12]. Следовательно, инсульт может вызывать гипергликемию опосредованно, через активацию воспалительных реакций, наличие которой можно грубо определять по уровню лейкоцитов.

Так, лейкоцитоз выше 10 000 выявлен нами у 36,0% (n=142) больных с ОНМК при госпитализации. Подтверждением стресс-реакции при ОНМК, утяжеляющей течение заболевания и прогноз, является динамика выявления гипергликемии и лейкоцитоза, которые становятся максимальными на 2–4-е сутки, что соответствует периоду расширения зон первичной и вторичной церебральной ишемии (рис. 1).

Наибольшая летальность, коррелировавшая с объемом внутримозговой катастрофы, выявлена у 160 пациентов с гипергликемией (40,5%), а также у 127 пациентов, у которых СД не был установлен (32,2%). При нормальном уровне глюкозы летальность была наименьшей и составила

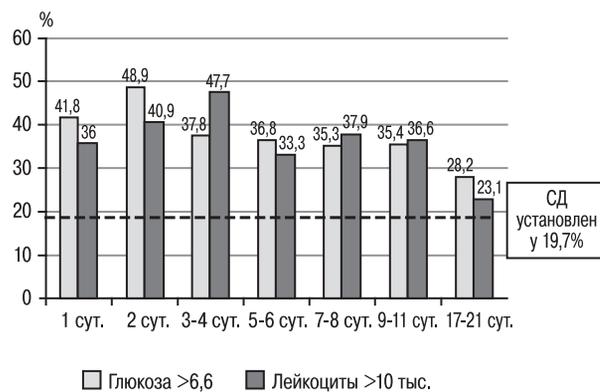


рис. 1: Динамика частоты выявления гипергликемии и лейкоцитоза у больных с церебральным инсультом.

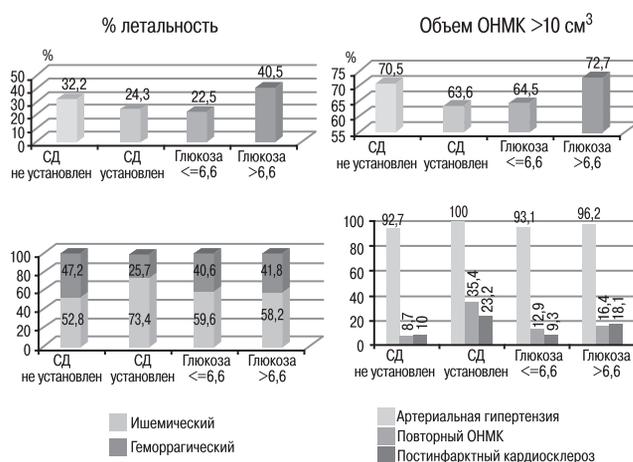


рис. 2: Частота летальных исходов, больших объемов очага и анамнестической сердечно-сосудистой коморбидности у больных с церебральным инсультом.

22,5%, что в 1,8 раза меньше, чем у больных с гипергликемией (p<0,05). Наличие СД, по-видимому, характеризуется адаптивной реакцией, поскольку у этих больных летальность составила 24,3% (в 1,7 раза меньше, чем при гипергликемии, p<0,05). Чаще определялись по данным КТ/МРТ ишемические очаги объемом менее 10 см³ и лакунарные инсульты, при этом частота артериальной гипертензии, перенесенных в анамнезе ОНМК и инфарктов миокарда была наибольшей (рис. 2).

Гипергликемия, выявляемая в первые дни ОНМК, утяжеляет течение инсульта, предопределяя исход. Так, частота неблагоприятного исхода зарегистрирована при гипергликемии на 1-е сутки на 59% чаще, на 2-е сутки – на 53% чаще, на 3-и сутки – на 75% чаще по сравнению с пациентами с нормальным уровнем глюкозы крови в тот же период.

Таким образом, у больных без диабета гипергликемия, развивающаяся в результате инсульта, связана с высоким риском смертности. С другой стороны, гипергликемия, ассоциированная с СД, не связана с высоким риском смертности у пациентов с ОНМК.

Уже на 1-е сутки от момента развития острого инсульта между группами больных с и без СД наблюдались стати-

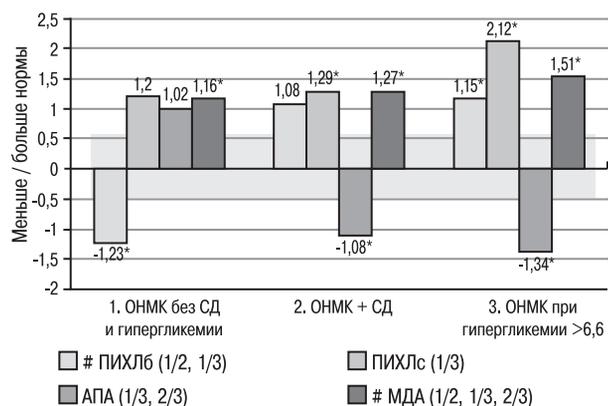


рис. 3: Дисбаланс СРП у больных с церебральным инсультом с и без сахарного диабета и гипергликемии.

Примечания: * - p<0,05 – достоверное отличие показателя от нормы; # - p<0,05 – межгрупповое различие

стически значимые различия по уровням всех маркеров СРП. Выявлена тенденция к более высоким уровням PIHLc, MDA и снижению АПА у больных с инсультом на фоне СД (p<0,05), что говорит о большей истощенности у этих больных систем внутриклеточной антиоксидантной защиты и об энергодефиците. В то же время наивысший свободнорадикальный дисбаланс зарегистрирован у больных с гипергликемией, что выражалось в наиболее значимом снижении защитной АПА (p<0,01) и нарастании маркера клеточной деструкции – MDA (рис. 3).

В ходе исследования выявлено, что именно перекисно-липидные показатели СРП являются наиболее ранними маркерами тяжести и течения инсульта, опережающими развитие гипергликемии и лейкоцитоза.

Высоко значимыми прогностическими маркерами явились также повышенный уровень MDA (>3,5 мкмоль/л) и снижение АПА (<3). Среди больных с высоким титром MDA гипергликемия установлена у 29,7% выписанных и 52,0% умерших (p<0,05), среди больных с низким АПА – у 26,8% выживших и 50,0% умерших (p<0,05).

Уровень глюкозы, лейкоцитов, MDA и АПА при госпитализации коррелируют с функциональным восстановлением по шкале Рэнкин при выписке. При хорошем восстановлении (0 баллов по Рэнкин) уровень MDA был нормальным у 99,6% больных, АПА – у 66,7%, при плохом (4–5 баллов по Рэнкин) – уровень MDA при госпитализации был повышен у 63,9%, а АПА снижен у 46,7% пациентов (p<0,05). При хорошем восстановлении гипергликемия выявлена у 34,9% больных, лейкоцитоз – у 19,5%, при плохом (5 баллов) – у 52,2% и 52,9% пациентов соответственно (p<0,05) (рис. 4).

Определено, что о высоком риске летального исхода (диагностическая точность и чувствительность выше 82%) свидетельствуют следующие показатели, регистрируемые при госпитализации пациентов с острым инсультом различного характера: уровень глюкозы крови – более 15,6 ммоль/л, лейкоцитов – выше 14 600, MDA – более 5,3 мкмоль/л,

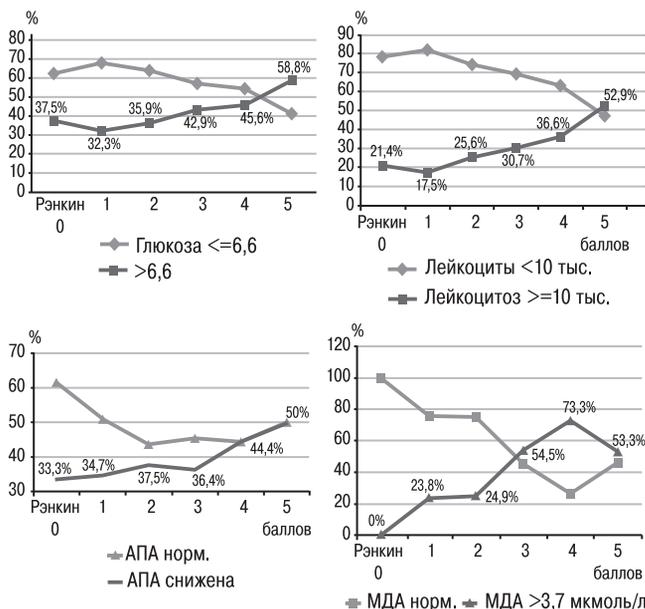


рис. 4: Восстановление по шкале Рэнкин к моменту выписки пациентов, имевших различные уровни глюкозы крови, лейкоцитов, АПА и MDA при госпитализации.

АПА – ниже 1,85. О низком риске свидетельствуют уровень глюкозы крови – менее 5,2 ммоль/л, лейкоцитов – менее 5 400, MDA – менее 1,5 мкмоль/л, АПА – более 4,3. Установлено, что показаниями для назначения энергокорригирующей терапии являются уровень глюкозы – выше 6,6 ммоль/л, лейкоцитов – выше 9 700, уровень АПА<3, уровень MDA>4 мкмоль/л.

Известно, что риск смерти от инсульта среди больных СД в 2,8–3,8 раза выше по сравнению пациентами, не страдающими данным заболеванием [1, 9, 14], однако полученные нами данные свидетельствуют о том, что наибольшая летальность, коррелировавшая с объемом внутримозговой катастрофы, выявлена у пациентов с гипергликемией, что связано со стресс-реакцией на инсульт как критическое состояние. При нормальном уровне глюкозы летальность оказалась наименьшей. Наличие СД характеризуется адаптивной реакцией, поскольку у этих больных летальность была в 1,7 раза меньше, чем при гипергликемии, чаще определялись по данным КТ/МРТ ишемические очаги объемом менее 10 см³ и лакунарные инсульты; при этом частота артериальной гипертензии, перенесенных в анамнезе ОНМК и инфарктов миокарда была наибольшей.

Гипергликемия и сахарный диабет утяжеляют течение инсульта и снижают возможности реабилитации. Связь между гипергликемией и плохим клиническим исходом более выражена, когда гипергликемия сохраняется в течение первых нескольких дней после острого инсульта. У больных на фоне гипергликемии и сахарного диабета уже на 1-е сутки инсульта свободнорадикальный дисбаланс более выражен по сравнению с больными без СД, что необходимо учитывать при проведении энергокорригирующей антиоксидантной терапии.

Список литературы

1. Григорян И.Г., Густов А.В., Стронгин Л.Г., Беляева Н.Г. Интенсивный гликемический контроль в первые сутки острого нарушения мозгового кровообращения у больных сахарным диабетом 2-го типа. Журн. неврол. и психиатрии им. С.С. Корсакова. Приложение «Инсульт» 2012; 3: 7–9.
2. Гусев Е.И., Скворцова Л.В., Стаховская Л.В. Проблема инсульта в Российской Федерации: время активных совместных действий. Журн. неврол. и психиатрии им. С.С. Корсакова 2007; 8: 4–10.
3. Евзельман М.А., Макеева М.А. Течение острого ишемического инсульта у больных с нарушением углеводного обмена. Журн. неврол. и психиатрии им. С.С. Корсакова 2012; 2: 64–66.
4. Очерки ангионеврологии (под ред. З.А. Суслиной). М.: Атмосфера, 2005.
5. Румянцева С.А., Федин А.И., Бoleвич С.Б., Силина Е.В. Свободнорадикальные процессы и их коррекция при геморрагическом инсульте. Неврол. журн. 2007; 5: 51–56.
6. Allen C.L., Bayraktutan U. Oxidative stress and its role in the pathogenesis of ischaemic stroke. Int. J. Stroke 2009; 4: 461–470.
7. Barth E., Albuszies G., Baumgart K. et al. Glucose metabolism and catecholamines. Crit. Care Med. 2007; 35 (Suppl. 9): 508–518.
8. Gearhart M.M., Parbhoo S.K. Hyperglycemia in the critically ill patient. AACN Clin. Issues 2006; 17: 50–55.
9. Graham J.E., Ripsin C.M., Deutsch A. et al. Relationship between diabetes codes that affect Medicare reimbursement (tier comorbidities) and outcomes in stroke rehabilitation. Arch. Phys. Med. Rehabil. 2009; 90: 1110–1116.
10. Kamada H., Yu F., Nito C., Chan P.H. Influence of hyperglycemia on oxidative stress and matrix metalloproteinase-9 activation after focal cerebral ischemia/reperfusion in rats: relation to blood-brain barrier dysfunction. Stroke 2007; 38: 1044–1049.
11. Mattson M.P., Duan W., Pedersen W.A., Culmsee C. Neurodegenerative disorders and ischemic brain diseases. Apoptosis 2001; 6: 69–81.
12. Plomgaard P., Bouzakri K., Krogh-Madsen R. et al. Tumor necrosis factor- α induces skeletal muscle insulin resistance in healthy human subjects via inhibition of Akt substrate 160 phosphorylation. Diabetes 2005; 54: 2939–2945.
13. Polidori M.C., Frei B., Cherubini A. et al. Increased plasma levels of lipid hydroperoxides in patients with ischemic stroke. Free Radic. Biol. Med. 1998; 25: 561–567.
14. Ripley D.L., Seel R.T., Maccicchi S.N. et al. The impact of diabetes mellitus on stroke acute rehabilitation outcomes. Am. J. Phys. Med. Rehabil. 2007; 86: 754–761.
15. Stöllberger C., Exner I., Finsterer J. et al. Stroke in diabetic and non-diabetic patients: course and prognostic value of admission serum glucose. Ann. Med. 2005; 37: 357–364.
16. Van den Berghe G. Novel insights into the neuroendocrinology of critical illness. Eur. J. Endocrinol. 2000; 143: 1–13.
17. Vanhorebeek I., Langouche L., van den Berghe G. Endocrine aspects of acute and prolonged critical illness. Nat. Clin. Pract. Endocrinol. Metab. 2006; 2: 20–31.

Hyperglycemia and free radical imbalance as prognostic factors in acute stroke

S.A. Rumyantceva, E.V. Silina, A.S. Orlova, V.A. Orlov, S.B. Bolevich

First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov;
Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov (Moscow)

Key words: stroke, oxidative stress, diabetes mellitus, hyperglycemia

We evaluated 395 patients with acute stroke: diabetes mellitus was diagnosed in 19.5%, hyperglycemia was observed in 41.8% patients on day 1 and in 48.9% on day 2 after admission. Hyperglycemia and diabetes were associated with more severe free radical imbalance and worsened the outcome in stroke patients, decreasing rehabilitation potential. The increase of malonic dialdehyde (MDA), decrease of antiperoxide plasma activity (APA), hyperglycemia and high leucocyte count are shown to be prognostic fac-

tors of adverse outcome (death, severe disability), which should be taken into account during antioxidant therapy. The highest mortality rate, which showed correlation with the size of stroke, was observed in patients with hyperglycemia persisting more than 3 days after stroke onset, and it was 1.8-fold higher than in patients with normoglycemia. Indications for target antioxidant therapy are: blood glucose > 6.6 mmol/l, leucocyte count >9 700, APC level <3, and MDA level >4 μ mol/l.

Контактный адрес: Силина Екатерина Владимировна – канд. мед. наук, доц. каф. патологии человека ФППО врачей ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России. 117423 Москва, ул. Вешняковская, д. 23, ГКБ № 15, 16-е неврологическое отделение (клиника неврологии). Тел.: +7 (495) 370-00-11; e-mail: silinaekaterina@mail.ru;

Румянцева С.А. – проф. каф. неврологии ФУВ ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ;

Орлова А.С. – асп. каф. патологии человека ФППО врачей ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова МЗ РФ;

Орлов В.А. – асп. каф. патологии человека ФППО врачей ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова МЗ РФ;

Болевич С.Б. – зав. каф. патологии человека ФППО врачей ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова МЗ РФ.