

СОВРЕМЕННЫЕ ВЗГЛЯДЫ НА ПРОИСХОЖДЕНИЕ ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ

Холмуродова Замира Бахромовна

Кудратов Диёр Зафарович

*Республиканский научный центр экстренной
медицинской помощи*

Джизакский филиал, отделение неврологии

Аннотация: сахарный диабет оказывает неблагоприятное влияние на течение ишемического инсульта - утяжеляет его проявления и повышает вероятность летального исхода. Основной патогенетический механизм формирования инсульта на фоне сахарного диабета сводится к влиянию патологически измененной сосудистой стенки на гемореологию, процессы гемостаза и фибринолиза. В ходе проведенного исследования была установлена корреляция между уровнем глюкозы и тяжестью неврологического дефицита на 1 и 21 сутки – чем выше уровень глюкозы, тем более выражен неврологический дефицит. В связи с этим необходимо более тщательно осуществлять сбор анамнеза у пациентов с инсультом, своевременно выявлять гликемию и назначать соответствующую терапию.

Ключевые слова: ишемический инсульт, сахарный диабет, гликемия, лакунарный инфаркт, Европейская шкала инсульта.

Введение:

Наличие в анамнезе сахарного диабета приводит к усилению выраженности проявлений инсульта, увеличению вероятности его рецидива в последующие 10 лет и большей летальности при развитии ОНМК (от 20 до 40 %) [1]. Патогенетический механизм формирования ишемического инсульта на фоне сахарного диабета сводится преимущественно к влиянию патологически измененной сосудистой стенки на гемореологию, процессы гемостаза и фибринолиза. Сахарный диабет способствует возникновению ишемического инсульта. Гипергликемия в крови вызывает избыточное поступление и накопление глюкозы в клетки – в первую очередь это эндотелиальные клетки сетчатки глаза, мезангиальные клетки почечных клубочков и клетки эндотелия сосудов периферических нервов. Начинают осуществляться альтернативные пути метаболизма с образованием продуктов гликозилирования и активных форм кислорода. Образующиеся радикалы активируют процессы перекисного окисления липидов, что приводит к разрушению мембран клеток и повреждению

ДНК. При взаимодействии радикалов с оксидом азота NO образуется пероксинитрит, который уменьшает NO-зависимую вазодилатацию. Это способствует развитию эндотелиальной дисфункции. При СД ухудшается транспортная функция гемоглобина вследствие его гликозилирования, что в дальнейшем служит причиной тканевой гипоксии. Снижение пластичности эритроцитов и их повышение способности к агрегации затрудняет кровоток в зоне микроциркуляции и способствует поражению сосудистой стенки. Дисфункция системы гемостаза проявляется повышением уровня фибриногена, увеличением активности VII и VIII факторов свертывания, снижением уровня антитромбина III и тромбомодулина. Неферментативное гликозилирование при гипергликемии снижает клиренс атерогенных фракций липопротеидов и увеличивает время их циркуляции, а также усиливает перекисное окисление ЛПНП. Эти метаболические процессы создают условия для атерогенеза сосудов. Развитие бляшек приводит к сужению просвета артерий и является одной из причин гипоксии мозга. У больных СД морфологические изменения стенки сосудов и нарушение утилизации глюкозы служат причиной недостаточной оксигенации нейронов, что приводит к гипоксии тканей мозга. Развивающиеся как и при стрессовых реакциях метаболические расстройства – лактат - ацидоз, оксидантный стресс, потенцирование реакций глутамат-кальциевой эксайтотоксичности – в условиях мозговой гипоксии ведут к еще большему распространению зоны инфаркта. Исходя из этого, можно предположить более тяжелое течение ишемического инсульта и худший его прогноз у больных СД. В острейшую фазу инсульта гипергликемия имеет положительное значение. Избыток глюкозы в клетках становится субстратом для анаэробного гликолиза, и таким образом служит дополнительным источником энергии в условиях недостаточной оксигенации нейронов. Возможно этот факт обосновывает гипергликемию в первые сутки ишемического инсульта у больных без сахарного диабета в анамнезе. Высокий гликемический профиль у лиц с СД в первые сутки инсульта приводит к выраженным или умеренным нарушениям жизнедеятельности. Динамика изменений сосудисто-тромбоцитарного гемостаза показывает, что у данных больных усиливается агрегационная активность тромбоцитов; уровень АДФ у них также повышен (до 21-х суток). Фактор Виллебранда как основной маркер эндотелиальных изменений наиболее повышен у больных СД, причем на протяжении первых трех недель его уровень нарастает, снижаясь к 3-му месяцу. Выявляется повышение количества поврежденных форм эритроцитов (высокий уровень держится до 21-х суток). Что касается изменений липидного спектра, то на фоне выраженного снижения ХС ЛПВП, повышения общего ХС и ХС ЛПНП значимое повышение ТГ и индекса атерогенности выявляется только у больных СД 2. Было проведено

исследование, основная цель которого – установить корреляцию между уровнем глюкозы и особенностями развития ишемического инсульта. В ходе исследования наблюдались 50 пациентов в возрасте от 45 до 75 лет с острым ишемическим инсультом. Основные критерии отбора - ишемический инсульт подтверждён данными КТ, время госпитализации от момента возникновения инсульта - не более 24 часов, отсутствие травматического, воспалительного поражения вещества головного мозга и его новообразований, наличие сахарного диабета в анамнезе или его выявление на основании данных анализов - гликемия натощак более 7 ммоль/л на протяжении всего периода наблюдения. Выраженность неврологического дефекта оценивалась в соответствии с Европейской шкалой инсульта в 1, 5 и 21 сутки от начала инсульта. Характер, локализация и размеры очага ишемического инсульта определялись по данным КТ в соответствии с критериями OSCP. Концентрация глюкозы в плазме венозной крови определялась натощак в 1,3 и 5 сутки инсульта. Полученные результаты обработаны статистически при помощи программы SPSS 13.0. Различия считались достоверными при $p < 0,05$. В результате обнаружена связь концентрации глюкозы в сыворотке крови в первые сутки и тяжести неврологического дефицита на 1 и 21 сутки. Минимальные значения по Европейской шкале инсульта имелись у больных с наиболее высоким содержанием глюкозы. Более выраженный неврологический дефицит на 21-е сутки зарегистрирован у больных с более высоким уровнем глюкозы на 1 сутки ($p < 0,05$). Зависимость концентрации глюкозы на 3 и 5 сутки ишемического инсульта и выраженности неврологического дефицита в 1 и 21 сутки инсульта не носила достоверного характера. У умерших больных содержание глюкозы в 1 сутки оказалось выше, чем у выживших ($9,3 \pm 0,8$ ммоль/л и $5,4 \pm 0,6$ ммоль/л; $p < 0,01$), содержание глюкозы было выше у умерших больных на 3 ($8,7 \pm 0,6$ ммоль/л и $5,1 \pm 0,5$ ммоль/л; $p < 0,05$) и 5 сутки инсульта ($9,3 \pm 0,5$ ммоль/л и $5,0 \pm 0,4$ ммоль/л; $p < 0,01$). Имелась связь уровня гликемии и наступления летального исхода ($p < 0,01$). Среди больных с СД 2 типа чаще встречались лакунарные ишемические инсульты (37,8 % и 20,2%; $p < 0,05$). Имелась связь лакунарного ишемического инсульта и предшествующего сахарного диабета второго типа ($p < 0,01$). **Макрососудистые осложнения СД** Европейское общество кардиологов (ESC) и Европейская ассоциация по изучению диабета (EASD) констатирует, что большая доля летальных исходов у больных СД обусловлена сердечно-сосудистой патологией. Основными причинами смерти у 75–80% больных СД являются такие его осложнения, как инфаркт миокарда и инсульт. Макрососудистые осложнения СД – ишемическая болезнь сердца, цереброваскулярная болезнь (ЦВБ), облитерирующие заболевания периферических артерий, появляются спустя 8–10 лет от начала развития

заболевания и значительно меньше зависят от гипергликемии, чем микрососудистые осложнения. В крупном исследовании UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study) было показано, что повышение уровня гликированного гемоглобина (HbA1c) до 9,5% увеличивает риск макрососудистых осложнений в 2 раза, а микрососудистых - в 10 раз.

Эпидемиология ИИ и факторы риска У больных СД 2 типа частота возникновения инсульта в 3–7 раз выше, чем в общей популяции [1, 6, 7], у мужчин – в 1,5-4 раза, у женщин – в 2-6 раз выше, чем у людей без СД. Известно, что СД является фактором риска и повторных инсультов. С другой стороны, распространенность СД среди больных с ОНМК (11-43%) значительно превышает показатели встречаемости в общей популяции (4-6%). У больных СД значительно повышен риск только ишемического инсульта (ИИ), риск геморрагического не отличается от риска в общей популяции. Факторы риска ИИ при СД можно разделить на специфические (длительность СД и его тип, выраженность гипергликемии, микрососудистые осложнения и пр.) и неспецифические (АГ, дислипидемия, курение, наследственная предрасположенность, заболевания сердца, мерцательная аритмия, инфаркт миокарда, бессимптомное поражение сонных артерий, низкий уровень физической активности, и др.).

Эпидемиология ИИ и факторы риска Высокая частота ИИ у больных СД 2 типа объясняется, прежде всего, атеросклеротическим поражением как крупных церебральных артерий, так и мелких глубоких пенетрирующих артерий головного мозга. Атеросклеротические изменения сосудов при СД 2 типа развиваются на 10-12 лет раньше, чем у лиц с нормогликемией. Большое значение в развитии ИИ имеет также атеросклеротическое поражение сонных артерий (при СД наблюдаются в 3 раза чаще, чем при нормогликемии), и позвоночных артерий. Гипергликемия рассматривается как один из главных факторов возникновения и прогрессирования церебральной микроангиопатии. Одним из проявлений микроангиопатии является ретинопатия у больных СД. Преходящая монокулярная слепота или инфаркт сетчатки могут быть предвестниками патологии крупных мозговых артерий. Среди причин атеротромботического ИИ важную роль играют также повышение вязкости и свертывающей способности крови. Особенности течения инсульта у больных СД. Соотношение ишемический/геморрагический инсульт у больных СД составляет 11 :1. У больных СД часто развивается лакунарный инсульт (инфаркт головного мозга размерами менее 15 мм в диаметре). Именно СД является одним из основных факторов риска развития лакунарных инсультов (наряду с артериальной гипертонией). Такие инфаркты мозга могут протекать бессимптомно. Частота

немых инфарктов головного мозга при СД – около 13 % больных . Повторные лакунарные инфаркты мозга могут приводить к когнитивным нарушениям, и к деменции, риск развития которой у больных СД существенно повышен. К особенностям течения инсульта у больных СД можно отнести частое развитие днем, в период активной деятельности, возникновение очаговой неврологической симптоматики в сочетании с расстройствами сознания на фоне высокого артериального давления (АД), нарушений углеводного обмена, кардиальной патологии, нередко является развитие пневмонии. Лакунарный инсульт Развивается вследствие окклюзии мелкой перфорантной артерии. **Критерии диагностики** Наличие в клинической картине одного из традиционных лакунарных синдромов (чисто двигательный инсульт; чисто чувствительный инсульт; сенсомоторный инсульт; синдром дизартрии с неловкостью руки; синдром атактического гемипареза и т.д.) и отсутствие нарушений корковых функций. Наличие в анамнезе гипертонической болезни или сахарного диабета. Субкортикальные/стволовые повреждения диаметром менее 1,5 см по данным КТ/МРТ или нейровизуализационные изменения отсутствуют. Отсутствие потенциальных источников кардиогенной эмболии или стеноза ипсилатеральной мозговой артерии более 50%. **Особенности течения инсульта у больных СД** Соотношение ишемический/геморрагический инсульт у больных СД составляет 11 :1. У больных СД часто развивается лакунарный инсульт (инфаркт головного мозга размерами менее 15 мм в диаметре). Именно СД является одним из основных факторов риска развития лакунарных инсультов (наряду с артериальной гипертонией). Такие инфаркты мозга могут протекать бессимптомно. Частота немых инфарктов головного мозга при СД – около 13 % больных . Повторные лакунарные инфаркты мозга могут приводить к когнитивным нарушениям, и к деменции, риск развития которой у больных СД существенно повышен. К особенностям течения инсульта у больных СД можно отнести частое развитие днем, в период активной деятельности, возникновение очаговой неврологической симптоматики в сочетании с расстройствами сознания на фоне высокого артериального давления (АД), нарушений углеводного обмена, кардиальной патологии, нередко является развитие пневмонии. **Лакунарный инсульт** Развивается вследствие окклюзии мелкой перфорантной артерии. **Критерии диагностики** Наличие в клинической картине одного из традиционных лакунарных синдромов (чисто двигательный инсульт; чисто чувствительный инсульт; сенсомоторный инсульт; синдром дизартрии с неловкостью руки; синдром атактического гемипареза и т.д.) и отсутствие нарушений корковых функций. Наличие в анамнезе гипертонической болезни или сахарного диабета. Субкортикальные/стволовые

повреждения диаметром менее 1,5 см по данным КТ/МРТ или нейровизуализационные изменения отсутствуют. Отсутствие потенциальных источников кардиогенной эмболии или стеноза ипсилатеральной мозговой артерии более 50%. **Особенности течения инсульта у больных СД** Вместе с тем, инсульты у больных СД могут протекать и более тяжело, чем у лиц без диабета, и сопровождаться более высокой смертностью (в 2-5 раз выше), нередко развиваются обширные инфаркты мозга, ЧАСТО с геморрагической трансформацией. Даже если изначально очаги поражения были небольшими, достаточно быстро они могут достигать значительных размеров по сравнению с пациентами без СД. Среди ишемических инсультов самым частым у больных СД является атеротромботический. Реже встречаются кардиоэмболические и гемодинамические варианты. При ультразвуковых исследованиях у больных диабетом выявляется больше гемодинамически значимых стенозов, особенно в парацеребральных и интракраниальных артериях. Нарушения кровообращения в каротидной системе развивается чаще (80 – 85% случаев), чем в вертебральнобазиллярной системе (15 – 20% случаев). Клиническая картина ишемического церебрального инсульта определяется зоной кровоснабжения пораженного сосуда. **Базисная терапия ИИ** Общепринятой практикой и стандартным подходом у больных ИИ является активный мониторинг неврологического статуса и таких жизненно важных показателей, как артериальное давление, пульс, уровень глюкозы и температура тела, на основании которого проводится соответствующая терапия. При базовой терапией инсульта, направленной на поддержание витальных функций и гемостаза, вопрос о проведении тромболитической терапии в первые 4,5 ч после развития ишемического инсульта у больных СД остается открытым, так как у этих пациентов имеется высокий риск геморрагической трансформации инфаркта мозга, в том числе и после тромболитической терапии. Исследование QASC показало, что внедрение протоколов лечения лихорадки, дисфагии и гипергликемии, улучшило результаты лечения и привело к снижению смертности и инвалидизации на 16% через 90 дней и в стационаре [155]. Хотя невозможно точно определить, какой из трех компонентов этого вмешательства оказал благотворное влияние, множественный логистический регрессионный анализ показал, что основными детерминантами были гипергликемия и лечение лихорадки. **Гипер- и гипогликемия при ОНМК** Выявление как гипер-, так и гипогликемии в острейшем периоде инсульта рассматривается как маркер тяжести процесса, плохого прогноза течения и исхода заболевания. У 6-40% больных фиксируется гипергликемия в момент ОНМК. Повышение уровня глюкозы в крови может объясняться несколькими причинами. Может иметь

место: транзиторная гипергликемия (у пациентов без диабета).× гипергликемия у больных с ранее не выявленным СД× (манифестация СД). гипергликемия у больных с ранее выявленным СД.× Остро возникшая транзиторная гипергликемия нередко× является отражением стрессовой реакции, обусловленной высвобождением кортизола и норадреналина, а также относительной недостаточности инсулина, в связи с интенсивным липолизом. Спровоцированная стрессом гипергликемия может указывать либо на возможность развития параллельно с инсультом и СД, либо на уже имевший место латентный СД. О наличии латентного СД можно судить по повышенному уровню $HbA_{1c} > 7,5\%$.

Вывод: Таким образом, выявлена связь между наличием нарушений углеводного обмена и особенностями механизмов развития ишемического инсульта. Наличие сахарного диабета второго типа достоверно ассоциировано с более высокой частотой лакунарных инфарктов. В связи с этим необходимо осуществлять более тщательный сбор анамнеза, своевременное выявление и лечение гликемии у больных ишемическим инсультом. Как для первичной, так и вторичной профилактики мозгового инсульта у больных СД необходимо иметь в виду целесообразность применения сахароснижающей, антигипертензивной, гиполипидемической, антитромбоцитарной терапии и др., а также нередко возникающую необходимость совместного ведения таких пациентов врачами разных специальностей –терапевтами, кардиологами, эндокринологами, невропатологами, и др.

Использованная литература:

1. Богданов А.Н., Добрынина И.Ю., Добрынин Ю.В. Ишемический инсульт при сахарном диабете (обзор литературы) // Наука 21 века: вопросы, гипотезы, ответы, 2014. № 4. С. 43–52.
2. Гудкова В.В., Усанова Е.В., Мешкова К.С., Стаховская Л.В. Мозговой инсульт у больных сахарным диабетом // Эффективная фармакотерапия, 2014. № 20. С. 42-47.
3. Нефедьева Д.Л., Хасанова Д.Р., Вагапова Г.Р. Нарушения углеводного обмена и ишемический инсульт // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика, 2010. № 3 С. 35–39.
4. Щепанкевич Л.А. Ишемический инсульт у больных с сахарным диабетом кровь и сосудистая стенка. Автореферат диссертации на соискание учёной степени доктора медицинских наук. Москва, 2014. С. 31-32
5. Гудкова В.В., Стаховская Л.В., Мешкова К.С., Шанина Т.В. Инсульт у больных сахарным диабетом как мультидисциплинарная проблема. Consilium Medicum. 2015; 17 (9): 27–31.

6. Маньковский Б.Н. . Инсульт у больных сахарным диабетом Практическая ангиология 2-1' 2010.х.

7. Клинические рекомендации Ишемический инсульт и транзиторная ишемическая атака у взрослых мзх рф 2021, 158 стр.

8. Боттл А., Миллетт С., Хунти К., Маджид А. Тенденции в лечении сердечно-сосудистых заболеваний у людей с сахарным диабетом и без него в Англии, 1996-2005 гг. // Диабетология. – 2009. – 52. – X. 74-80.

9. Кейпс С. Э., Хант Д., Мальмберг К., Патнак П., Герштейн Х. Стрессовая гипергликемия и прогноз инсульта у пациентов, не страдающих сахарным диабетом. Систематический обзор // Инсульт. – 2001. – 32. – стр. 2426-2432 (тел.: 2426-2432).

10. Друри П., Леви С., Макиннес Э. и др. Лечение лихорадки, гипергликемии и нарушения глотания после госпитализации по поводу острого инсульта в Новом Южном Уэльсе, Австралия. Int J Stroke 2014; 9:23-3.