

Ишемический инсульт и сахарный диабет

Цереброваскулярная патология сохраняет лидирующие позиции в структуре причин смертности и инвалидизации населения во всем мире. Согласно прогнозам экспертов Всемирной организации здравоохранения, в дальнейшем заболеваемость этой патологией будет увеличиваться, что связано с постарением общемировой популяции. Среди факторов риска развития острых сосудистых катастроф, приводящих к инвалидизации, наряду с артериальной гипертензией (АГ), фибрилляцией предсердий, дислипидемией и ожирением весомая роль принадлежит сахарному диабету (СД).

По данным мировой статистики, сегодня СД страдают от 2 до 4% населения [6]. В Украине официально зарегистрировано более 1 млн 100 тыс. больных СД; ежегодно в нашей стране регистрируется 100 тыс. новых случаев этого заболевания [12]. Результаты многочисленных масштабных исследований свидетельствуют о том, что СД является фактором риска различных цереброваскулярных заболеваний, в том числе сосудистых катастроф — инсультов [2]. Эпидемиологические исследования, проведенные в США и странах Европы, показывают, что 20% перенесших инсульт пациентов имеют СД. В нашей стране эта проблема не менее актуальна — 2% населения (около 1 млн человек) страдают этим заболеванием, при этом в 95% случаев имеет место СД 2 типа, отягощенный сопутствующими патологическими состояниями: ожирением, дислипидемией, нарушениями сердечного ритма, АГ.

Относительный риск развития острой сосудистой катастрофы у больных СД в 1,8–6 раз выше, чем у лиц без этой патологии, причем данный показатель является наиболее высоким у пациентов в возрасте до 55 лет [9]. В исследовании MRFIT показано, что риск смерти от инсульта среди больных СД в 2,8 раза выше по сравнению с таковым у пациентов, не имеющих данного заболевания; при этом риск летального исхода вследствие ишемического инсульта (ИИ) повышался в 3,8 раза, субарахноидального кровоизлияния — в 1,1 раза, внутримозгового кровоизлияния — в 1,5 раза [1, 3].

Нетромботические инсульты, как правило, возникают на пике физической, интеллектуальной или эмоциональной активности, когда потребность мозга в интенсификации кровоснабжения возрастает, что создает условия для цереброваскулярной недостаточности. Проведенные в рамках международной программы IRAS исследования демонстрируют достоверное влияние уровней глюкозы и инсулина на толщину интимы-медии сосудистой стенки [8].

Развитие инсульта тромботического генеза у больных СД сопряжено со значительной атеросклеротической трансформацией сосудистой стенки, повышением вязкости крови и изменением ее коагуляционных свойств, эндотелиальной дисфункцией, нарушением ауторегуляции мозгового кровотока, синтеза простациклина и др. Наиболее часто у пациентов с СД развивается лакунарный инсульт, в основе которого лежит окклюзия мелких пенетрирующих артерий атеросклеротической бляшкой или липоглианозом [14]. Существует прямая зависимость между длительностью СД и депрессией защитных противостероидных реакций. Клетки эндотелия, подвергаясь воздействию ряда патогенных факторов — гипергликемии, необратимых продуктов гликозилирования, продуктов окислительного стресса и др., — утрачивают способность к сбалансированной секреции факторов, регулирующих тонус сосудов, систему гемостаза, процессы межклеточного взаимодействия. В результате клетки эндотелия сами становятся источником патогенных факторов, ускоряющих развитие атерогенеза [7]. Чем ниже уровень инсулина, тем более значимо атеросклеротическое поражение внутренней сонной артерии, причем данная зависимость

менее выражена у пациентов пожилого возраста [2, 6].

Клинические проявления атеросклероза у лиц, страдающих СД, обнаруживаются значительно раньше, чем в общей популяции; атеросклеротическое поражение сосудов у данной категории пациентов характеризуется большей распространенностью и более тяжелым клиническим течением.

К факторам риска, ускоряющим и усугубляющим развитие атеросклероза у больных СД, относятся:

- дисфункция эндотелия (сниженная продукция, транспорт и увеличенный распад, а также сниженная чувствительность к оксиду азота);
- гиперреактивность тромбоцитов;
- увеличенная пролиферация клеток и межклеточного матрикса после повреждения артерий;
- нарушение фибринолиза и тенденция к тромбообразованию;
- нарушение липидного обмена;
- увеличенная эндогенная оксидантная активность;
- генетические нарушения (мутации гена PPAR γ) [7].

Клиническое течение ИИ у пациентов с СД имеет некоторые особенности. Так, у этой категории больных инсульт чаще возникает днем на пике активности, сопровождается повышением артериального давления; возможно течение ИИ по псевдотуморозному типу [6]. Часто наблюдается трансформация ишемического очага в геморрагический, что обусловлено повышением уровня глюкозы крови. Пациенты с СД более подвержены развитию атеротромботического и лакунарного инсульта. Вследствие поражения артерий мелкого калибра у пациентов с СД 2 типа повышен риск развития «немых» инсультов — инфарктов небольшого размера, расположенных в глубинных отделах белого вещества больших полушарий [8]. Клинические особенности ИИ в значительной степени ассоциированы с уровнем глюкозы в момент развития сосудистой катастрофы. Клинические наблюдения показывают снижение эффективности селективного тромболизиса с применением тканевого активатора плазминогена у пациентов с исходно более высоким уровнем глюкозы в крови (>7,8 ммоль/л) [7].

Особый интерес для клинициста представляет дифференциальная диагностика между ИИ и метаболическими расстройствами, часто сопутствующими СД. К возникновению очаговых неврологических расстройств может приводить эпизод резкой гипогликемии, который не сопровождается адренергическими симптомами. При отсутствии адренергической симптоматики дифференциальная диагностика между эпизодом гипогликемии и нарастающим ИИ может представлять значительные трудности. В то же время гипогликемия может наблюдаться у пациента с длительным течением СД при, казалось бы, нормальных значениях глюкозы крови. Подобные трудности в дифференциальной диагностике связаны не только с гипогликемическими состояниями, но и с гипергликемией. Гиперосмолярность при гипергликемии приводит к уменьшению мозгового кровотока, нарастанию фокального неврологического дефицита,

а следовательно, обуславливает инсультно-подобную клиническую картину.

СД значительно осложняет течение инсульта и возможности реабилитации больных, а некорректная терапия СД, особенно в остром периоде инсульта, существенно повышает риск повторного инсульта или увеличения площади ишемического очага. У пациентов с ИИ высокий уровень гликемии в острой стадии инсульта ассоциирован с более высокой летальностью и тяжелой инвалидизацией. Уровень глюкозы, превышающий 6,1 ммоль/л натощак и >7,2 ммоль/л в другое время суток, в момент госпитализации является самостоятельным значимым фактором повышенного риска летального исхода и неполного восстановления неврологических функций [7].

В этом аспекте представляют интерес результаты исследований российских ученых, которые изучали особенности течения инсульта и реабилитационного периода у пациентов с/без СД. Под наблюдением находились 2 группы: больные СД, перенесшие ИИ (исследуемая группа), и пациенты без СД, перенесшие острый ИИ (контрольная группа). Полученные результаты свидетельствуют о достоверно

пациенты III класса, требующие значительной помощи в повседневной жизни, имеющие существенное ограничение основной деятельности или не способные вернуться к прежней работе, а также больные IV класса (полная зависимость в повседневной жизни, утрата профессиональных возможностей). В контрольной группе преобладали пациенты II класса, им требовалась некоторая помощь в повседневной жизни, при этом они сохраняли частичную работоспособность по прежней специальности или нуждались в смене профессиональной деятельности [4].

Летальность при инсульте у больных СД составляет, по разным данным, 40,3–59,3%, что значительно превышает средний показатель в общей популяции. Среди наиболее частых причин смерти можно отметить трудности диагностики (сложности в дифференциальной диагностике диабетической комы и инсульта), сопутствующие заболевания и осложнения СД, обширность очагов инфаркта мозга, трудности проведения рациональной терапии в связи с одновременным лечением инсульта и СД [6].

Ведение пациентов с СД в остром периоде ИИ имеет ряд особенностей. У таких больных требуется ужесточение контроля уровня гликемии. В остром периоде инсульта все больные СД должны быть переведены на подкожные инъекции инсулина короткого действия. При условии адекватного контроля гликемии исключение могут составлять пациенты в ясном сознании без афатических нарушений и нарушений глотания, которые в состоянии продолжать

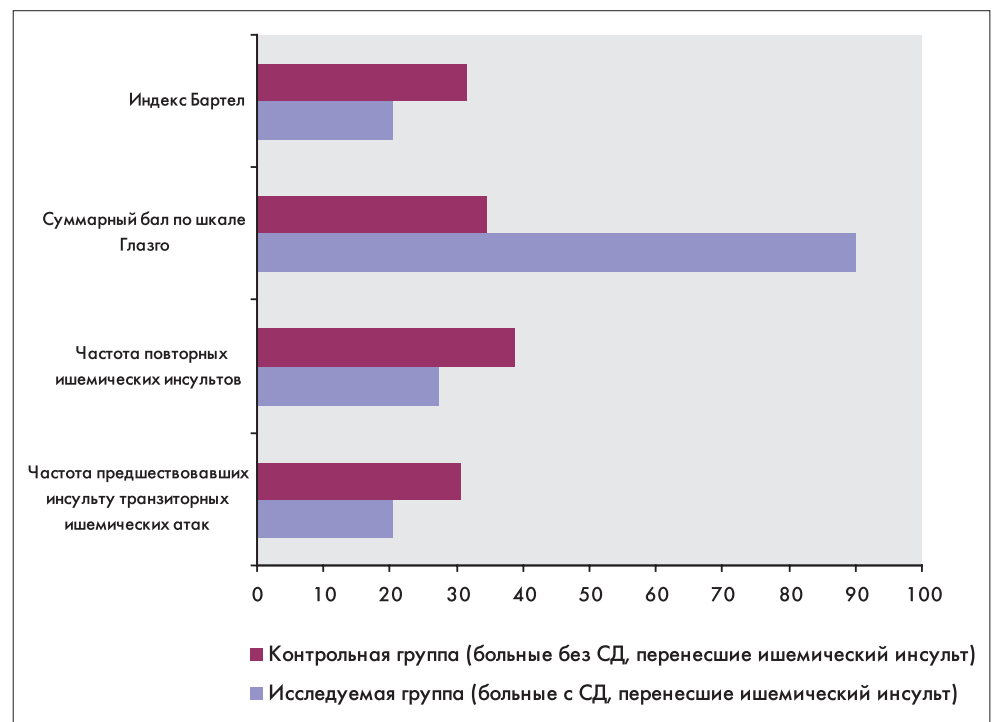


Рис. Влияние сопутствующего СД на тяжесть течения острого и восстановительного периодов ИИ (А.И. Ермолаева и соавт., 2009)

более тяжелом течении ИИ и постинсультной реабилитации у пациентов с СД (рис.).

В исследуемой группе пациентов развитию ИИ достоверно чаще предшествовали транзиторные ишемические атаки. Сочетание ишемического и геморрагического инсульта отмечалось у 4,9% больных СД. В исследуемой группе преобладали инсульты атеротромботического генеза. Чаще наблюдались поражения в каротидном бассейне правополушарной локализации. Поражение магистральных артерий головы отмечено у 51% пациентов, внутримозговых — у 34,3%. Сосуды поверхности мозга подвергались ишемической атаке реже.

Значительный интерес в обсуждении результатов данного исследования представляет течение восстановительного периода, который у пациентов с СД был более длительным, чем у больных контрольной группы. В исследуемой группе преобладали

прием сахароснижающих препаратов и/или инсулина по привычным для них схемам [6, 8]. Гипергликемия после инсульта рассценивается как прогностически неблагоприятный признак, причем ее наличие в остром периоде инсульта может носить стрессовый характер. Термин «стрессорная гипергликемия» появился в клинической практике в конце XIX ст., когда впервые было описано повышение уровня глюкозы в крови при тяжелых ранениях и инфекциях у лиц, ранее не страдавших СД.

Проведенные исследования демонстрируют достоверное увеличение частоты развития осложнений ИИ у пациентов с гипергликемией в остром периоде заболевания по сравнению с таковой у пациентов, перенесших инсульт на фоне нормогликемии. Так, у пациентов с ИИ, протекающим на фоне гипергликемии, чаще отмечались осложнения: отек и дислокация мозга,

геморрагическая трансформация инфаркта, пневмонии, пролежни, осложнения со стороны мочеполовой системы [15]. Клинические особенности ИИ также в значительной мере обусловлены уровнем глюкозы в момент его развития.

Усилению и поддержанию гипергликемии, помимо эндогенных стрессорных медиаторов, может способствовать ряд лекарственных средств, часто используемых в практике интенсивной терапии, что необходимо учитывать практикующему неврологу при выборе медикаментозной терапии для лечения пациента с СД в остром периоде инсульта. В первую очередь это относится к адреналину/норадреналину и другим симпатомиметикам, глюкокортикоидам, некоторым цитостатикам (циклоспорину, такролимусу). Совместное введение катехоламинов и глюкокортикоидов повышает риск развития гипергликемии в 3 раза. Кроме того, гипергликемия может возникнуть в результате некорректно проводимого парентерального или энтерального питания. Так, повышение уровня глюкозы крови наблюдалось у 50% пациентов, получавших при полном парентеральном питании декстрозу, вводимую со скоростью >4 мг/кг/мин. Гипергликемия в сочетании с инсулинорезистентностью может оказывать дополнительное повреждающее воздействие посредством трех механизмов:

- снижения кислородного транспорта и нарушения водно-электролитного гомеостаза из-за стимуляции диуреза и дополнительной потери жидкости;
- стимуляции катаболизма структурных белков в силу недостатка поступления глюкозы в клетку;
- гликозилирования белковых молекул и снижения их функциональной активности [6, 8].

Эти данные демонстрируют необходимость как внимательного отношения к подбору медикаментозных средств для лечения данной категории пациентов, так и коррекции гипергликемии не только у лиц с СД, но и у всех пациентов с гипергликемией, ранее не имевших нарушений углеводного обмена.

Еще одной особенностью ведения пациентов с СД в остром периоде инсульта является контроль уровня гликозилированного гемоглобина (HbA1c). Результаты исследования с участием больных СД 2 типа (UKPDS) свидетельствуют о том, что снижение высоких уровней (>7,0%) HbA1c на 1% уменьшает риск микрососудистых осложнений на 35%, всех осложнений — на 25%, смертность — на 25% [2]. Таким образом, проводя корректную терапию

гипергликемии, необходимо стремиться к достижению уровня HbA1c <7%.

Профилактику повторного инсульта важно начинать в первые дни пребывания больного в стационаре, а не в момент выписки при выдаче рекомендаций. В течение всего периода инсульта — от момента развития до восстановительного этапа — пациент должен получать терапию, направленную на коррекцию факторов риска развития повторного инсульта, которая включает нормализацию уровня гликемии, артериального давления, показателей липидного спектра крови, компонентов системы гемостаза [2, 6].

Одно из наиболее крупных исследований в области СД — UKPDS, проведенное в Великобритании, — охватило более 5 тыс. пациентов с впервые выявленным заболеванием без поражения сердца или сосудов при включении в исследование. Период наблюдения составил 7-9 лет. Были установлены следующие факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с СД (приведены в порядке значимости):

- дислипидемия (повышение уровня холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП) на 1 ммоль/л увеличивало риск сердечно-сосудистых заболеваний на 57%, соответственное снижение на 1 ммоль/л приводило к уменьшению риска на 36%; снижение уровня холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП) на 0,1 ммоль/л ассоциировалось с возрастанием риска сердечно-сосудистых событий на 15%);
- гипергликемия (повышение уровня HbA1c на 1% приводит к увеличению смертности от сердечно-сосудистых заболеваний на 11%);
- АГ (возрастание систолического артериального давления (АД) на 10 мм рт. ст. связано с увеличением риска развития ишемической болезнью сердца на 15%;
- курение (у активных курильщиков риск развития сердечно-сосудистой патологии на 41% выше, чем у некурящих пациентов) [13].

Основываясь на выводах исследования UKPDS, практикующему врачу необходимо внимательно отнестись к выявлению всех факторов риска у пациента и планировать его лечение с учетом этих факторов.

В период реабилитации и на амбулаторном этапе ведения пациентов с СД, перенесших инсульт, объем обязательной терапии, направленной на коррекцию факторов риска с целью предотвращения повторных инсультов, сохраняется. Помимо коррекции гипергликемии, о которой было сказано выше, необходимо уделять особое внимание контролю АГ.

Антигипертензивная терапия у пациентов с ИИ на фоне СД должна быть более агрессивной, чем у лиц без СД. Целевые значения АД для таких больных ниже, чем в общей популяции, и составляют <130/85 мм рт. ст. Препаратами первого ряда для коррекции АГ у данной группы пациентов может быть ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ).

В исследовании HOPE, в которое были включены лица с высоким риском развития сердечно-сосудистых заболеваний, в том числе больных СД, было выявлено, что прием ИАПФ у пациентов с СД приводит к уменьшению риска всех сердечно-сосудистых заболеваний на 25%, инфаркта миокарда на 22%, инсульта на 33%; снижению сердечно-сосудистой смертности на 37%, общей смертности на 24%. Однако у этой категории больных монотерапия часто не позволяет достичь целевых значений АД, поэтому возникает необходимость в назначении комбинированной антигипертензивной терапии (ИАПФ + блокатор рецепторов ангиотензина II или диуретик, или блокатор кальциевых каналов, или β-адреноблокатор).

В последнее время ведется активная дискуссия относительно того, обладают ли определенные антигипертензивные средства дополнительными органопротекторными свойствами. Результаты исследований LIFE и MOSES показывают, что назначение препаратов группы блокаторов рецепторов ангиотензина II приводило к более значительному снижению риска развития инсульта по сравнению с другими антигипертензивными препаратами при достигнутых идентичных уровнях снижения АД [2, 5].

Необходимость коррекции дислипидемии у пациентов с СД обусловлена более выраженным атеросклеротическим поражением сосудов, о чем было сказано ранее. Доказано, что у больных данной патологией терапия статинами уменьшает риск основных сосудистых заболеваний, связанных с атеросклерозом [16]. В исследовании SPARCL для вторичной профилактики инсульта и транзиторной ишемической атаки использовали 80 мг аторвастатина в сравнении с применением плацебо. В исследовании приняли участие 4731 пациент, из них 16% — с СД. В группе лечения аторвастатином нормализация уровней ХС ЛПНП привела к снижению риска фатального инсульта на 43%, риска ТИА на 26%, суммарного риска коронарных осложнений на 35% (целевые значения ХС ЛПНП — ≤2,6 ммоль/л, ХС ЛПВП — ≤1,2 ммоль/л, триглицеридов — ≤1,7 ммоль/л) [3]. Тем не менее нормальные и субнормальные значения показателей липидного спектра сыворотки крови не должны служить основанием для исключения статинов из терапии больного СД [2].

За последнее десятилетие установлено, что статины не только обладают выраженным гиполипидемическим действием, но и имеют ряд дополнительных эффектов в снижении общего сердечно-сосудистого риска (табл.) [3, 17]. Эти данные значительно расширяют спектр терапевтических показаний к назначению статинов для снижения общего сердечно-сосудистого риска, в том числе у больных СД. Более того, можно говорить о необходимости и целесообразности снижения ХС ЛПНП с помощью статинов у всех больных СД независимо от наличия установленной сосудистой патологии и исходного липидного профиля [16].

Антитромбоцитарная терапия представляет собой одно из важнейших профилактических направлений в предупреждении инсультов у больных СД. Метаанализ 287 многоцентровых исследований с участием 212 тыс. пациентов, в том числе с СД, показал, что применение антитромбоцитарных препаратов позволяет снизить риск развития инсульта, инфаркта миокарда, смерти от сердечно-сосудистых заболеваний на 22%; при этом риск развития нефатального инсульта снижается на 25% [2].

Американская диабетологическая ассоциация (2006) рекомендует назначение ацетилсалициловой кислоты всем больным СД с уже имеющимися макрососудистыми осложнениями (ишемической болезнью сердца, хронической ишемией мозга, атеросклерозом периферических артерий), а также пациентам старше 40 лет при наличии сопутствующих факторов риска (отягощенного семейного анамнеза, АГ, курения, гиперлипидемии или альбуминурии) с целью первичной профилактики [11]. Однако применение ацетилсалициловой кислоты сопряжено с развитием нежелательных побочных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта.

Таким образом, сегодня СД сохраняет свои позиции одного из ведущих факторов риска развития цереброваскулярных заболеваний в целом и инсульта в частности. Распространенность СД возрастает, что обуславливает актуальность вопросов как лечения самой патологии, так и профилактики ассоциированных с ней сердечно-сосудистых событий. Развитие ИИ у больных СД патогенетически обусловлено значительной атеросклеротической трансформацией сосудистой стенки, повышением вязкости крови и изменением ее коагуляционных свойств, эндотелиальной дисфункцией, нарушением ауторегуляции мозгового кровотока, нарушением синтеза простагличина и др.

Ведение пациентов с ИИ и СД предполагает строгий контроль гипергликемии. Коррекцию так называемой стрессовой гипергликемии необходимо осуществлять и у пациентов, не имевших ранее нарушений обмена глюкозы. Пациенты с СД требуют усиленного контроля уровня HbA1c (целевой уровень — ≤7%) и АД.

Вторичную профилактику необходимо начинать с первых дней развития инсульта, не откладывая до выписки пациента. Медикаментозная профилактика повторных инсультов, включающая коррекцию гипергликемии, дислипидемии, АГ и нарушений гемостаза, проводится на всех этапах лечения больного — от момента госпитализации до выписки из стационара и амбулаторного наблюдения.

Литература

1. Antonios N., Silliman S. Diabetes Mellitus and Stroke. Northest Florida Medicine. — 2005.
2. Мищенко Т.С., Перцева Т.Г., Мищенко В.Н. Сахарный диабет и цереброваскулярные заболевания // Оригинальные исследования. — 2005. — № 4 (4).
3. Чугунова Л.А., Шестакова М.В. Возможности профилактики инсульта при СД 2 типа. Место статинов // РМЖ. — 2007. — Т. 15, № 27.
4. Ермолаева А.И. Особенности течения цереброваскулярных заболеваний при СД 2 типа и гипотиреозе // Международный эндокринологический журнал. — 2009. — № 5 (23).
5. Маньковский Б.Н. Сахарный диабет и цереброваскулярные заболевания // Новости медицины и фармации. Артериальная гипертензия. — 2007.
6. Батышева Т.Т., Рыжак А.А., Новикова Л.А. Особенности ОНМК у больных сахарным диабетом // Лечащий врач. — 2004. — № 1.
7. Ярэк-Мартынова И.Р., Шестакова И.В. Сердечно-сосудистые заболевания у больных сахарным диабетом // CardioСоматика. — 2010. — № 1.
8. Панькив В.И. Коррекция гипергликемии при острых нарушениях мозгового кровообращения // <http://www.health-ua.org/article/urgent/95.html>.
9. Kissela B.M., Khoury J., Kleindorfer D. et al. Epidemiology of Ischemic Stroke in Patients With Diabetes // Diabetes Care. — 2005. — Vol. 28.
10. Air E.L., Kissela B.M. Diabetes, the Metabolic Syndrome, and Ischemic Stroke Epidemiology and possible mechanisms // Diabetes Care. — 2007. — Vol. 30.
11. Слободин Т.Н. Направления профилактики цереброваскулярных и нейродегенеративных заболеваний // Міжнародний неврологічний журнал. — 2009. — № 5. — С.73-76.
12. Маньковский Б.Н. Роль гипергликемии в развитии микрососудистых и сердечно-сосудистых осложнений СД. Новые ответы на старые вопросы // Ліки України. — 2010. — № 6 (142).
13. Маньковский Б.Н. Актуальные вопросы профилактики и лечения сердечно-сосудистых заболеваний у больных сахарным диабетом // Мистецтво лікування. — 2003. — № 1.
14. Спирин Н.Н., Пизова Н.В., Шадрин В.А., Филатов В.Ф., Бакучева М.В. Применение Кавинтона у больных с лакунарным инсультом, развившимся на фоне сахарного диабета и артериальной гипертензии. — Журнал неврологии и психиатрии. 2007. — № 4.
15. Гимоян Л.Г. Гипергликемия в остром периоде мозгового инсульта // Архив клинической и экспериментальной медицины. — 2009. — Т. 12, № 1.
16. Морозова Т.Е., Андрущишина Т.Б. Кардиоваскулярная терапия и профилактика у больных сахарным диабетом // Лечащий врач. — 2009. — № 7.
17. Морозова Т.Е., Варганова О.А. Вторичная медикаментозная профилактика сердечно-сосудистых осложнений у больных ишемической болезнью сердца и сахарным диабетом: место статинов // Лечащий Врач. — 2010. — № 3.

Подготовила Мария Маковецкая

