

УДК 616.831-005.1:612.122.1

© Коллектив авторов, 2011.

## УРОВЕНЬ ГЛИКОЗИЛИРОВАННОГО ГЕМОГЛОБИНА У ПАЦИЕНТА – ПРЕДИКТОР ТЯЖЕСТИ ИШЕМИЧЕСКИХ ИНСУЛЬТОВ

**В.В. Ткач, Ю.В. Бобрик, Н.А. Матяжова, Л.В. Карпенко, Е.Б. Проценко**

*Государственное учреждение «Крымский государственный медицинский университет им. С.И. Георгиевского», г. Симферополь;*

*Крымское Республиканское Учреждение «Клиническая больница им. Н.А.Семашко» г. Симферополь;  
Херсонская городская клиническая больница «Городской инсульта́льный центр» г. Херсон.*

### THE LEVEL OF PATIENT'S GLYCOHEMOGLOBIN TO PREDICT STROKE RISKS

V.V. Tkach, Yu.V. Bobrik, N.A. Matyagova, L.V. Karpenko, H.B. Procenko

#### SUMMARY

Conducted a comparative analysis of the level glycohemoglobin measurements across clinical subtypes of acute ischemic stroke. With increasing of the level glycohemoglobin increases risk complications of ischemic stroke. The level glycohemoglobin measurements can use for prognosis of stroke in nondiabetic and diabetic patients.

### РІВЕНЬ ГЛИКОЗИЛИРОВАННОГО ГЕМОГЛОБИНА У ПАЦІЄНТА – ПРЕДИКТОР ВАЖКОСТІ ІШЕМІЧНИХ ІНСУЛЬТІВ

В.В. Ткач, Ю.В. Бобрик, Н. О. Матяжова, Л. В. Карпенко, Є. Б. Проценко

#### РЕЗЮМЕ

Метою роботи з'явилося визначення рівня гликозилированного гемоглобіну ( $Hb_{1c}$ ) у хворих з ішемічним інсультом і вивчення впливу гіперглікемії на функціональний стан церебральних артерій. Було обстежено 47 хворих літнього віку, які перенесли ішемічний інсульт. Проведене нами дослідження підтверджує негативний вплив гіперглікемії в гострому періоді ішемічного інсульту на стан хворого. Так само відзначений тісний зв'язок між ступенем неврологічного дефіциту, структурно-функціональними змінами мозкових артерій за даними ультразвукової доплерографії й рівнем  $Hb_{1c}$  у крові. Це дозволяє розглядати  $Hb_{1c}$  як критерій для визначення прогнозу інсульту.

**Ключевые слова:** ишемический инсульт, гипергликемия, сахарный диабет, гликозилированный гемоглобин.

Цереброваскулярная патология остается основной причиной преждевременной смертности и инвалидизации больных [3]. Сахарным диабетом (СД) является значимым, независимым фактором риска инсульта [5].

У лиц с СД относительный риск инсульта повышен в 2,5 – 4,1 раза у мужчин и в 3,6 – 5,8 у женщин. По оценке ВОЗ более 180 млн. человек во всем мире болны СД, а к 2030 г. эта цифра более чем удвоится. В Украине число зарегистрированных больных СД составило 1138000 чел (2,4% населения) [1].

Одним из основных показателей контроля гликемии является уровень гликозилированного гемоглобина ( $HbA_{1c}$ ), который более информативный и имеет важное прогностическое значение, чем уровень глюкозы натощак [9].  $HbA_{1c}$  - гликозилированный или «гликированный» гемоглобин образуется в результате присоединения глюкозы к N- концевым участкам в-цепей глобина гемоглобина A1.  $HbA_{1c}$  аккумулируется внутри эритроцитов и сохраняется в течение всего срока их жизни (60 суток), таким образом, концентрация  $HbA_{1c}$  отражает уровень гликемии па-

циента за 60 дней до исследования. Изменение  $HbA_{1c}$  на 1% соответствует изменению среднего содержания глюкозы на 1,7 – 2 ммоль/л. У здоровых его концентрация составляет от 4 до 5,9%, а у больных СД в 2-3 раза выше [2]. Определение  $HbA_{1c}$  считается критерием нормализации углеводного обмена и эффективности метаболического контроля. Экспресс – диагностика  $HbA_{1c}$  позволяет при необходимости своевременно изменять схему лечения.

Целью настоящей работы явилось определение уровня  $HbA_{1c}$  у больных с ишемическим инсультом (ИИ) для изучения влияния гипергликемии на функциональное состояние церебральных артерий и прогнозирования тяжести ИИ.

#### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Комплексное клиничко – неврологическое, нейровизуализационное и лабораторное обследование проведено у 47 больных (17 мужчин и 30 женщины) пожилого возраста (средний возраст  $61,3 \pm 2,4$  года), перенесших ИИ. В исследование не были включены больные с повторными инсультами и нарушением

сознания глубже сопора.

Большим проводили спиральную компьютерную томограмму (General Motors High Speed, США) с целью установления вида мозгового инсульта (локализацию и размеры ишемии мозга, степень выраженности отека мозга) и исключения других патологических состояний.

Степень тяжести мозгового инсульта, выраженность и динамику очагового неврологического дефицита у больных с ИИ и уровень сознания больно-го оценивали. Скандинавской шкалой инсульта (SSS) [16].

Для оценки индивидуального риска возникновения инсульта у больных с СД использовали шкалу ABCD2 (Age - возраст, Blood pressure - АД, Clinical features- клинические проявления, Duration - длительность, Diabetes - диабет) [12].

Кроме того, проводили контроль АД, рентгенографию органов грудной клетки, термометрию, стандартные лабораторные тесты, включающие общий анализ крови (ОАК), общий анализ мочи (ОАМ), RW, биохимические исследования: определение транс-

миназ, желчных пигментов, глюкозы крови, азотемии, электролитов, коагулограмма.

В обследовании проводили определение HbA<sub>1c</sub> методом ионно-обменной хроматографии на анализаторе Lutashek [14].

Из инструментальных методов обследования проводили электрокардиографию (ЭКГ), УЗ-доплерографию (на аппарате Simens Acuzo, Германия) сосудов шеи. При исследовании артерий оценивались: анатомическая характеристика хода сосудов (состояние просвета и стенки артерий), скоростные параметры кровообращения. Все пациенты получали стандартную базисную и дифференцированную терапию ишемического инсульта [4].

Статистическая обработка полученных результатов проводилась с использованием пакета программ Statistica 8.0 (StatSoft 6,5. США), программного обеспечения SPSS17.

#### РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Количество больных, распределение их по полу, а также локализация инсультов по бассейнам представлены в таблице 1.

Таблица 1.

**Распределение больных по полу, а также локализации инсультов по бассейнам**

Ишемический инсульт в бассейне	Количество	
	Мужчин	Женщин
Левой среднемозговой артерии (ЛСМА)	9	12
Правой среднемозговой артерии (ПСМА)	4	7
Вертебробазилярный бассейн (ВББ)	4	11

В проводимом нами исследовании у всех больных в острой и острой фазах ишемического инсульта была выявлена гипергликемия (Ггп) различной степени выраженности.

При более детальном обследовании нами были выделены три группы больных. Первую группу составили больные (9 человек – 19%) с уровнем HbA<sub>1c</sub> в крови менее 6,0%, чему соответствовала меньшая степень тяжести мозгового инсульта, а выраженность клинических проявлений очагового неврологического дефицита характеризовалась значительным улучшением состояния больных (регресс симптоматики по SSS составил 10 и более баллов) с последующей положительной КТ динамикой.

У больных второй группы (5 больных – 11%) уровень HbA<sub>1c</sub> в крови составил более 6,5% (впервые выявленный латентный сахарный диабет), что характеризовалось большей выраженностью клинических проявлений тяжести ишемического инсульта и умеренным регрессом неврологической симптоматики по SSS менее 9 баллов, оценка по шкале ABCD2 составила 4 балла, что соответствует группе умеренного риска. Нередко у больных с ишемическими ин-

сультами впервые диагностируется СД, что требует дополнительных методов диагностики и соответствующей медикаментозной коррекции.

Третью группу составили больные с СД 2 типа (33 пациента – 70%) с уровнем HbA<sub>1c</sub> в крови более 7,8% (этот показатель рассматривается как неадекватную компенсацию заболевания), мозговой инсульт протекал более тяжело с развитием неврологических и соматических осложнений, отмечалось незначительное улучшение с минимальным регрессом неврологической симптоматики по SSS менее 1-2 баллов. Оценка по шкале ABCD2 составила 6 баллов, что относится к группе с высоким риском.

УЗ-доплерография, проводимая всем больным, выявила утолщения комплекса интима-медиа с нарушением его дифференциации на слои в каротидном и базилярном бассейнах с обеих сторон. Общая сонная артерия слева – 1,45±0,05 (у больных 1 группы), 1,47±0,05 (у больных 2 группы), 1,52±0,04 (у больных 3 группы); справа (1,21±0,05; 1,19±0,04; 1,18±0,08 в соответствующих группах).

У больных третьей группы намного чаще в исследуемых церебральных сосудах наблюдались ате-

росклеротические бляшки неоднородной структуры (гиподенсивные), с фокусами кальцификации, приводящие к неравномерному сужению внутреннего диаметра артерии. Гемодинамически незначимые стенозы (до 30% сужения артерий) были выявлены у больных первой группы.

У больных второй и третьей групп были выявлены признаки одностороннего стенозирования каротидных артерий (более 75 - 80%). При измерении скоростных параметров кровообращения, индексов систоло-диастолы и пульсации достоверных отличий выявлено не было.

Наличие гипергликемии на протяжении длительного периода времени при СД четко ассоциируется с возникновением специфических, макроваскулярных осложнений (инфаркт миокарда, инсульты) [18]. В генезе структурных изменений в стенке сосудов при СД важное место отводится конечным продуктам гликозилирования, которые приводят к развитию эндотелиальной дисфункции и способствуют повышению артериальной жесткости [10]. Гипергликемия входит в число таких определяющих параметров, как возраст, пол, АД, статус курения, уровень гиперлипидемии, с помощью которых оценивается степень кардиоваскулярного риска (инфаркта миокарда или инсульта) [5].

Повышение уровня глюкозы крови выше 6,0 ммоль/л наблюдается в двух третях всех вариантов

ишемических инсультов [17]. Гипергликемия в остром периоде инсульта встречается чаще, чем гипогликемия (которая также может быть причиной возникновения очаговых неврологических симптомов) и бывает проявлением СД (явного или скрытого) или в качестве острой реакции на стресс. Какова бы не была причина гипергликемии, она ассоциируется с неблагоприятным прогнозом инсульта, являясь маркером его тяжести.

Вследствие этого адекватный контроль уровня глюкозы крови (мониторирование) и его медикаментозная коррекция позволяет снизить риск смертности от инсульта.  $HbA_{1c}$  является показателем усредненного уровня глюкозы крови за определенный промежуток времени. Уровень  $HbA_{1c}$  у пациентов, страдающих СД, определяет степень компенсации углеводного обмена в острейшем и остром периодах мозгового инсульта.  $HbA_{1c}$  является показателем усредненного уровня глюкозы крови за определенный промежуток времени. Для предотвращения возможного неблагоприятного исхода мозгового инсульта у пациентов с повышенным содержанием  $HbA_{1c}$  необходимо проведение интенсивной сахароснижающей терапии [13].

Одним из основных показателей контроля гликемии у больных ИИ является уровень  $HbA_{1c}$ , который имеет важное прогностическое значение, что было продемонстрировано в нашем исследовании.

Таблица 2.

Корреляция между показателями  $HbA_{1c}$  и глюкозы в плазме крови

Концентрация $HbA_{1c}$ , %	Средняя концентрация глюкозы в плазме крови	
	мг/дл	ммоль/л
6	126	7,0
7	154	8,6
8	183	10,2
9	212	11,8
10	240	13,4
11	269	14,9
12	298	16,5

Контроль, на уровне, близком к показателям  $HbA_{1c} = 6,5$  %, снижает риск микро – и макроваскулярных осложнений СД (класс 1, уровень доказательности А). Проспективные наблюдательные исследования, в которых оценивали риск сердечно-сосудистых заболеваний при СД, продемонстрировали, что этот риск возрастает даже при показателях гликемии, незначительно превышающих норму.

При СД 2 типа различные диабетические ассоциации предлагают придерживаться целевых уровней  $HbA_{1c}$  ниже 6,5 – 7,0 % (см табл. 2). Согласно соответствия уровня  $HbA_{1c}$  среднесуточному содержанию гликемии, концентрация  $HbA_{1c}$ , равная 6,3%, соответствует уровню глюкозы крови - 7,8 ммоль/л [9].

Использование различных сахароснижающих средств способствует снижению уровня  $HbA_{1c}$  на 1,0 – 1,5 %. Если у больных СД 2 типа не удастся снизить уровень глюкозы следует рассматривать возможность раннего начала проведения инсулинотерапии.

Эти данные подтверждают результаты исследований, которые доказывают резкое возрастание риска инсультов при уровнях  $HbA_{1c}$  выше 7% [15].

#### ВЫВОДЫ

Таким образом, проведенное нами клинико-биохимическое исследование показало, что острые ишемические инсульты сопровождаются стереотипной гипергликемической реакцией, которая вместе с тем

может является проявлением различных по тяжести и прогнозу заболеваний. Нами отмечена связь между тяжестью состояния пациентов и степенью неврологического дефицита с уровнем HbA<sub>1c</sub> в крови. Это позволяет рассматривать HbA<sub>1c</sub> как критерий для определения прогноза тяжести течения и эффективности терапии инсульта.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Балаболкин М.И., Клебанова Е.М., Кремникова В.М. Лечение сахарного диабета и его осложнений: Учеб. Пособие. – М.: ОАО «Издательство «Медицина», 2005. – 512 с.
2. Гришинин М.Н., Галенок В.А., Мазовецкий А.Г. и др. Сравнительный анализ методов определения гликозилированного гемоглобина // Лаб. Дело. - 1988. - №2. – С. 19-23.
3. Гусев Е.И., Скворцова В.И. Ишемия головного мозга. -М: Медицина, 2001. - 328 с.
4. Зозуля В.П. та співавт. Сучасні принципи діагностики та лікування хворих з гострими порушеннями мозкового кровообігу: методичні рекомендації. Київ, 2005. - 63с.
5. Колуэлл Дж. Сахарный диабет. Новое в профилактике и лечении. - М.: Бином, 2007. – 288 с.
6. Лихоносова А.П., Лихоносов Н.П., Кузнецова О.Г. Гликозилированный гемоглобин в диагностике осложнений сахарного диабета // Международный неврологический журнал. - 2010. - №2(32). - С. 128-130.
7. Мищенко Т.С., Перцева Т.Г., Мищенко В.Н. Сахарный диабет и цереброваскулярные заболевания // Межд.невр.журн. - 2005. - №5. - С.29-34.
8. Паньків В.И. Коррекция гипергликемии при острых нарушениях мозгового кровообращения // Практична ангіологія. - 2008. - С.39-44.
9. American diabetes association. Standards of Medical Care in Diabetes—2010 // Diabetes Care. - 2010. - V.33. - P. 11-61.
10. Cameron J.D., Pinto E., Bulpitt C.J. et al. The ageing of elastic and muscular arteries a comparison of diabetic and non – diabetic subject // Diabetes Care. – 2003 – Vol. 26. – P. 2127-2132.
11. Capes S.E., Hunt D., Malmberg K. Stress Hyperglycemia and Prognosis of Stroke in Nondiabetic and Diabetic Patients // Stroke. - 2001. - V.32. - P.2426-2432.
12. Johnston S.C., Rothwell P.M., Nguyen-Huyth M.N. et al. Validation and refinement of scores to predict very early stroke risk after transient ischemic attack // Lancet. - 2007. - V. 369(9558). - P. 283-292.
13. Jorgensen H.S., Nakayama H., Raaschou H.O., Olsen T.S. Stroke in patients with diabetes. The Copenhagen Stroke Study. // Stroke. – 1994. - Vol. 25. - P. 1977–1984.
14. Luraschi P., Brambilla S., Mozzi R., Cattozzo G., Franzini I. C. Monitoring analytical quality in routine glycohemoglobin measurements // Clin. Chem. - 2002. - Vol. 48. - P. 1594-1597.
15. Myint F., Sinha S., Warehan N.G. et al. Glycated Hemoglobin and Risk of Stroke in People Without Known Diabetes in the European Prospective Investigation Into Cancer (EPIC)–Norfolk Prospective Population Study // Stroke. - 2007. - V.38. - P. 271-275.
16. Multicenter trial of hemodilution in ischemic stroke – background and study protocol .SSS Group. // Stroke. – 1985. - V. 16(5). - P. 885-890.
17. Scott J.F., Robinson G.M., French J.M. et al. Prevalence of admission hyperglycemia across clinical subtypes of acute stroke // Lancet. - 1999. - V. 353. - P. 76–377.
18. Stratton I., Adler A., Neil H. et al. Association of glycemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes ( UKPDS 35 ) : Prospective observational study // BMJ . – 2000. – V. 321. - P. 405-412.