

Д.Л. Нефедьева¹, Д.Р. Хасанова¹, Г.Р. Вагапова²

¹ГОУ ВПО «Казанский государственный медицинский университет Росздрава»;

²ГОУ ДПО «Казанская государственная медицинская академия Росздрава»

Нарушения углеводного обмена и ишемический инсульт

Контакты: Дина Рустемовна Хасанова dhasanova@mail.ru

Contact: Dina Rustemovna Khasanova dhasanova@mail.ru

Сахарный диабет — фактор риска ишемического инсульта

В последние годы отмечается значительный рост числа цереброваскулярных заболеваний. В РФ заболеваемость инсультом составляет 2,5–4,0 на 1000 населения, а распространенность инсульта увеличивается в основном среди лиц работоспособного возраста [1–4]. В большинстве стран инсульт занимает 3-е место в структуре общей смертности, кроме того, он является одной из основных причин инвалидизации населения [5, 6]. На долю ишемического инсульта (ИИ) приходится до 70–85% всех инсультов [7, 8]. Летальность при ИИ колеблется от 8 до 34% [1, 6, 9]. При этом тяжесть течения инсульта и его исход во многом обусловлены сопутствующими изменениями гомеостатических показателей, одним из которых является нарушение углеводного обмена.

Сахарный диабет (СД) — одно из наиболее распространенных эндокринных заболеваний. По данным ВОЗ, в мире насчитывается более 150 млн больных СД. Он занимает 3-е место по уровню ранней инвалидизации и смертности населения развитых стран в связи с развитием сосудистых осложнений [10]. Популяционный добавочный риск инсульта при СД составляет, по данным из разных источников, от 18,6 до 35% [11–14]. В работе X.D. Zhang и соавт. [14] показано, что у больных СД значительно чаще, чем в общей популяции, развивается ИИ. Т.М.Е. Davis и соавт. [15] на основании 7-летнего наблюдения 3776 пациентов пришли к выводу, что СД не является значимым фактором риска инсульта. Большинство исследователей сообщают, что у больных СД в 2–3 раза выше летальность при инсульте [10, 16, 17]. В то же время в некоторых работах [14] указывается на то, что смертность у больных ИИ с СД и без СД одинакова.

По существующей классификации нарушений углеводного обмена выделяют две предшествующие СД стадии: нарушение толерантности к глюкозе и нарушение гликемии натощак [10, 18]. Синдром гипергликемии (ГГ) формируется постепенно, и, таким образом, повышенный уровень гликемии отмечается еще до манифестации сосудистой патологии и может способствовать изменению эндотелия сосудистой стенки и нарушению сосудистой проницаемости, что также оказывает влияние на течение заболевания [19]. ГГ у больных СД является проявлением длительно существующих метаболических нарушений, характерных для данной нозологии.

Патогенез ишемических повреждений при сахарном диабете

При СД развивается сопутствующая патология макро- и микроциркуляторного русла, включающая как типичные

для атеросклероза и артериальной гипертензии (АГ) изменения, так и специфическое поражение сосудистой стенки (диабетическая микроангиопатия) [10, 16, 18, 20–22]. Диабетические микроангиопатии у пациентов с СД настолько выражены, что часто определяют течение, осложнения и прогноз болезни [18]. При большой длительности заболевания (>10 лет) риск сосудистых поражений возрастает. Указанный период в достаточной степени условен, поскольку скорость формирования данных изменений индивидуальна. У значительной части больных микроангиопатии не развиваются вовсе, у некоторых находят изменения микроциркуляторного русла уже в первые годы после установления диагноза СД, что связывают с наличием генетической предрасположенности [10, 21]. По мнению ряда исследователей [23], предиктором развития микроангиопатии является эндотелиальная дисфункция сосудистой стенки.

Характерными для СД являются нарушения гемореологии и гемостаза [13, 23–27]. При СД изменяются функции клеточных мембран, свойства клеток крови, особенно тромбоцитов и эритроцитов. Наблюдаются существенные изменения в мембранах эритроцитов, проявляющиеся в снижении активности трансмембранного АТФ-зависимого транспорта ионов, накоплении триглицеридов в мембранах. Хроническая ГГ приводит к увеличению гликозилирования белков в организме за счет присоединения глюкозы к молекулам белков. Конечные продукты гликозилирования необратимые и накапливаются в тканях, приводя к значительным структурным изменениям [10]. Образование гликозилированного гемоглобина в эритроцитах затрудняет перенос кислорода к тканям и является одной из причин тканевой гипоксии [21]. Снижение пластичности (деформируемости) эритроцитов у больных СД и их повышенная способность к агрегации затрудняют кровоток в зоне микроциркуляции и способствуют поражению сосудистой стенки. По данным N. Momtselidze и соавт. [26], у больных СД способность эритроцитов к агрегации на 17,6% выше, чем у больных без СД. Кроме того, при СД значительно повышается способность тромбоцитов к агрегации [13, 27]. Под действием ГГ изменяется кальциевый гомеостаз тромбоцитов, что способствует изменению функций тромбоцитарных мембран [24, 25]. Повышается как спонтанная агрегация тромбоцитов, так и их чувствительность к индукторам агрегации (тромбоксан, тромбин, адреналин и др.). Помимо этого, тромбоциты высвобождают фактор роста тромбоцитов, который действует как митоген, стимулируя рост гладкомышечных клеток в стенке сосудов [10, 21].

Важнейшим звеном развития гемореологических и гемостатических изменений являются нарушения активности эндотелия сосудистой стенки. Эндотелий теряет способность к адекватному синтезу вазодилаторов. Наряду с этим возрастает уровень вазоконстрикторов (эндотелин I, ангиотензин II) и прокоагулянтов [23, 24].

Доказано влияние гиперинсулинемии, гиперхолестеринемии и гипертриглицеридемии на систему гемостаза. В частности, ГГ и гиперинсулинемия стимулируют экспрессию гена ингибитора активатора плазминогена 1, что создает возможности для повышенного тромбообразования [10].

Гипергликемия в остром периоде ишемического инсульта

Наблюдаемые в остром периоде инсульта нарушения углеводного обмена обычно проявляются ГГ, реже — гипогликемией. В исследовании К. Matz и соавт. [28] из 238 больных с инсультом в первую неделю заболевания ГГ выявлялась у 19,7%; из них у 20,2% был СД 2-го типа, у 16,4% он диагностирован впервые. Авторы выделяют стрессовую ГГ и ГГ у больных СД.

Предполагается, что ГГ у больных ИИ без СД отражает интенсивность реакции эндокринной системы на стресс и, следовательно, выявляется только в момент манифестации сосудистой катастрофы [29, 30]. Также есть мнение, что стрессовая ГГ — маркер степени ишемического повреждения при инсульте, отмечается ассоциация между степенью ГГ и смертностью [31, 32]. Кроме того, выдвигается гипотеза, что повышение уровня глюкозы связано с инсулинорезистентностью и «скрытым» СД [33]. Вполне вероятно, что ГГ, расцениваемая как стрессовая, может быть первым проявлением СД [34].

По данным одних авторов [29, 35], течение инсульта с ГГ без СД более тяжелое, чем течение инсульта на фоне СД. По другим данным [28, 36, 37], более неблагоприятное течение инсульта наблюдается у больных СД, поскольку СД может серьезно осложнить течение инсульта и реабилитацию пациентов.

Ряд авторов [38–41] отмечают отсутствие влияния стрессовой ГГ на исход инсульта. Однако большинство исследователей [29, 30, 42–48] указывают на неблагоприятное течение инсульта, сопровождающегося стрессовой ГГ. Наблюдение 1259 больных инсультом показало, что ГГ в остром периоде негативно влияла на прогноз через 3 мес после развития заболевания у больных с атеротромботическим и кардиоэмболическим подтипами инсульта, но не у больных лакунарным инсультом [49]. ГГ является независимым прогностическим фактором геморрагической трансформации ИИ, преимущественно по типу образования внутримозговой гематомы [49–51]. Кроме того, ГГ влияет на размер ишемического очага. В исследованиях М. Parsons и соавт. [52] показано, что повышение содержания глюкозы с 5 до 10 ммоль/л в остром периоде ИИ увеличивает зону инфаркта на 56 см³ и снижает выживаемость пенумбры на 60%, что согласуется с данными Т.А. Baird и соавт. [42]. Негативная роль ГГ связана с накоплением лактата в ишемизированных зонах мозга, что приводит к развитию метаболического ацидоза. Это было подтверждено с помощью данных МР-спектроскопии [52]. Накопление лактата является одной из причин развития митохондриальной дисфункции и способствует снижению скорости обменных процессов, особенно выраженных в зоне пенумбры [53]. М. Kushner и соавт. [54] наблюдали этот эффект при повышении уровня глюкозы

>6,7 ммоль/л. Вместе с тем существует мнение, что при закупорке концевых артерий (т. е. на микроциркуляторном уровне) осмотический эффект ГГ, заключающийся в снижении отека мозга, может перевешивать отрицательный эффект лактат-ацидоза [55].

Возможно, ГГ потенцирует разворачивание реакций глутамат-кальциевого каскада, способствуя накоплению глутамата во внеклеточных пространствах и поступлению ионов кальция внутрь клетки, что увеличивает повреждение нейронов. Р.А. Li и соавт. [25] продемонстрировали увеличение внеклеточных концентраций глутамата у крыс, имеющих ГГ.

При ГГ резко возрастает внутриклеточная концентрация глюкозы, что сопровождается возрастанием продукции свободных радикалов кислорода (СРК) в митохондриях в результате блокады транспорта электронов по дыхательной цепи и их переноса на молекулярный кислород с образованием супероксида. СРК активируют процессы перекисного окисления липидов, что приводит к непосредственному разрушению клеточных мембран и повреждению ДНК клетки. Супероксид вступает во взаимодействие с оксидом азота (NO), образуя пероксинитрит, который уменьшает NO-зависимую вазодилатацию и вызывает дисфункцию эндотелия сосудистой стенки [56]. Необходимо отметить, что наличие эндотелиальной дисфункции, вызванной кратковременной ГГ, не подтверждается в некоторых исследованиях [43].

Основным результатом повреждения ткани мозга является воспалительный процесс. Имеются данные, что ГГ стимулирует воспалительные процессы в очаге ишемии через активацию ядерного фактора транскрипции (NF kappaB) и последующий синтез провоспалительных цитокинов [30]. Цитокины опосредуют запуск воспалительных реакций, адгезию лейкоцитов к эндотелию сосудов, нарушение микроциркуляции и повреждение гематоэнцефалического барьера (ГЭБ), которое развивается примерно через 6 ч после дебюта инсульта [57]. ГГ также увеличивает синтез металлопротеиназ (ММР) [58]. ММР-9 осуществляет протеолиз некоторых белков (например, ламинина), входящих в состав ГЭБ, изменяя его проницаемость, что способствует развитию вазогенного отека мозга и увеличивает риск геморрагической трансформации инфаркта [49, 51, 59, 60]. Кроме того, ГГ увеличивает образование тканевого фактора и ингибитора активатора плазминогена 1, что приводит к изменению коагуляционных свойств крови, нарастанию тромбообразования и снижению фибринолиза [30]. Патобиохимические каскады приводят к необратимым гемореологическим нарушениям и полной облитерации сосудистого русла.

Несмотря на значительный спектр работ, посвященных негативным эффектам ГГ, нельзя игнорировать доказательства ее нейропротективного действия в острой фазе инсульта, поскольку ГГ может служить дополнительным источником энергии при активации анаэробного гликолиза в условиях гипоксии [38, 61]. Исследование гиппокампальных культур в аноксической питательной среде показало, что добавление 20 ммоль/л глюкозы уменьшает клеточную смерть, а присутствие лактата не увеличивает гибель нейронов [44]. Однако длительно сохраняющийся анаэробный метаболизм способствует развитию ацидоза со всеми описанными выше последствиями. Кроме того, периодичность возникновения перинфарктной деполаризации, способствующей расширению зоны инфаркта, находится в обратной зависимости от уровня глюкозы в плазме, что свидетельствует

вует о необходимости строгого контроля инсулинотерапии при снижении уровня ГГ во избежание гипо- и даже эугликемических состояний на нижней границе нормальных значений гликемии [62].

В формировании инфарктной зоны у больных СД задействован весь спектр метаболических расстройств, структурных и функциональных изменений, характерных для данной нозологии. ГГ принимает участие в развитии лактат-ацидоза, оксидантного стресса, потенцировании реакций глутамат-кальциевой эксайтотоксичности, усилении воспаления, т. е. механизмы ее влияния неспецифичны и одинаковы как в случае стрессовой реакции, так и при СД. Однако развивающиеся при СД гемореологические нарушения (накопление гликолизированного гемоглобина в эритроцитах и гипервязкость крови), изменение церебральной гемодинамики за счет морфологических изменений сосудистой стенки и нарушение утилизации глюкозы приводят к недостаточной оксигенации нейронов и являются причиной усугубления энергетического дефицита [63]. Кроме того, процессы свободнорадикального окисления и перекисного окисления липидов могут усиливаться в условиях хронического окислительного стресса, который развивается при СД в результате аутоокисления углеводов, гликопротеидов и жирных кислот и снижения активности антиоксидантной системы [10]. Патология микроциркуляторного русла приводит к снижению местного кровотока и нарушению капиллярной проницаемости.

Таким образом, метаболические нарушения, развивающиеся при инсульте с сопутствующим СД или стрессовой ГГ, способствуют расширению зоны инфаркта за счет усугубления энергетического дефицита, усиления реакций глутамат-кальциевого каскада, оксидантного стресса и воспалительного процесса. У больных СД, кроме того, имеется патология микроциркуляторного русла, которая характеризуется нарушением функций эндотелия, увеличением проницаемости сосудов и выраженными гемореологическими сдвигами. Исходя из этого, можно предположить более тяжелое течение ИИ и худший его прогноз у больных СД.

Коррекция гипергликемии

в остром периоде ишемического инсульта

Неясно, является ли повышение уровня глюкозы в остром периоде инсульта потенциально устранимым механизмом развития осложнений, или же это просто симптом, отражающий тяжесть основного заболевания либо декомпенсацию СД. Если повышение уровня глюкозы само по себе опасно, то интенсивная его коррекция может быть просто необходимой [59, 64].

Так, больше 20 лет обсуждается вопрос о целевом уровне гликемии при неотложных состояниях и способах его достижения [29, 59, 64]. Объем проведенных исследований весьма значителен, а полученные результаты неоднозначны. Еще в 1983 г. W.A. Pulsinelli и соавт. [61] показали, что ИИ, протекающий на фоне ГГ (при СД и без СД), имеет худший прогноз при уровне ГГ $>6,7$ ммоль/л. В 2001–2009 гг., после проведения аналитических исследований, были рекомендованы самые разные целевые уровни глюкозы крови – от 6,0 до 10 ммоль/л для больных ИИ без СД [29, 46, 65–70].

Несмотря на множество исследований, целевые уровни гликемии для больных СД остаются предметом дискуссий, до настоящего времени не найдено ассоциаций между

уровнем глюкозы крови и исходами инсульта [17, 29, 71]. В частности, V.V. Kes и соавт. [35] показали, что при уровне стрессовой ГГ 6,1–8,0 ммоль/л риск смерти при инсульте увеличивается в 1,7 раза, тогда как у больных ИИ с СД данный уровень ГГ не влияет на выживаемость. В то же время в исследовании В. Fuentes и соавт. [67] выявлено, что ГГ $>8,5$ ммоль/л в 2,7 раза увеличивает вероятность плохого исхода (шкала инвалидизации по Рэнкин >2) независимо от объема инфаркта, возраста и наличия СД. Вероятно, у больных СД должен отмечаться более высокий уровень ГГ, чтобы могли реализоваться ее нежелательные эффекты. Это явление можно объяснить феноменом прекодиционирования, поскольку существует вероятность адаптации нейронных структур к хронической ГГ.

Также нет единого мнения о протяженности времени, когда необходима неотложная коррекция ГГ. В большинстве работ авторы использовали одну временную точку измерения гликемии (обычно – первые сутки ИИ). Т.А. Baird и соавт. [42] предположили, что коррекцию уровня глюкозы необходимо осуществлять в течение периода существования пенумбры. По данным М.Т. McCormick и соавт. [72], время коррекции ГГ обязательно должно соответствовать общепринятым размерам «терапевтического окна» и может превышать его. М. Yong и М. Kaste [71] изучали динамику уровня гликемии у больных без СД в первые 48 ч после начала ИИ и ее влияние на уровень смертности и инвалидизации. Оказалось, что ГГ в первые 24 ч не связана с неблагоприятным исходом инсульта, но при повышении уровня глюкозы в течение 2 сут после дебюта заболевания ГГ ассоциирована с более выраженным функциональным дефицитом, высоким риском смерти в течение 90 дней и риском геморрагической трансформации ишемического очага по сравнению с группой больных ИИ без ГГ. У больных ИИ с СД динамика ГГ не имела ассоциаций с исходом инсульта. N.T. Gentile и соавт. [73] выявили более высокую смертность при уровне ГГ $>7,15$ ммоль/л на момент дебюта инсульта, но при нормализации ее значений в течение 48 ч (спонтанно или медикаментозными методами) смертность становилась такой же, как в группе больных с эугликемией. В то же время О.А. Степанченко [74] отмечает, что ГГ, сохраняющаяся больше 48 ч, указывает на неблагоприятный для жизни исход инсульта. Таким образом, период терапевтического вмешательства с целью коррекции ГГ должен составлять не менее 48 ч после начала инсульта, а возможно, и дольше, поскольку, по данным Т.А. Baird и соавт. [42], постоянная ГГ ($>7,0$ ммоль/л), сохраняющаяся в течение 72 ч, способна значительно увеличить зону инфаркта и ухудшить прогноз.

По рекомендациям Европейской организации инсульта (ESO) коррекция ГГ (инсулинами короткого действия) в остром периоде ИИ осуществляется при уровне >10 ммоль/л [75]. Американская ассоциация инсульта (ASA) рекомендует вмешательство при уровне гликемии >11 ммоль/л [72]. Однако несколько организаций поддерживают использование методов строгого контроля ГГ. Рекомендуемый Американской ассоциацией диабета (ADA) и Американским колледжем эндокринологии (ACE) целевой уровень глюкозы крови у больных в критических состояниях составляет 6,05 ммоль/л [66].

Начиная с 1995 г. проведен ряд исследований с целью изучения эффективности и способов инсулинотерапии при различных неотложных состояниях. Так, в исследовании

дование G.J. van den Berghe и соавт. [76] были включены пациенты, поступившие в отделение реанимации по поводу травм или после операций. В результате анализа полученных данных авторы пришли к выводу, что интенсивная инсулинотерапия (внутривенная инфузия инсулина), поддерживающая уровень глюкозы крови 4,4–6,05 ммоль/л, способствует снижению смертности на 34%. Это согласуется с результатами исследования DIGAMI-1, включавшего больных инфарктом миокарда с СД, которое показало снижение смертности на 26% при строгом контроле гликемии [77].

Подобное исследование проводилось и для больных ИИ, в котором одна группа больных с ГГ (от 7 до 17 ммоль/л) и СД получала 24-часовую инфузию смеси инсулин—глюкоза—калий (ГИК) с момента поступления в стационар, а другая группа — стандартную терапию. Целевой диапазон гликемии составлял 4,0–7,0 ммоль/л. Показаны отсутствие существенной разницы в смертности между группами и относительная безопасность предложенного метода терапии (использование ГИК) [78, 79]. Необходимо отметить, что не проводилось изучения методов коррекции стрессовой ГГ в остром периоде ИИ.

Заключение

В настоящее время большинство исследователей поддерживают теорию патогенетического участия ГГ в механизмах формирования инфарктной зоны и указывают на негативное влияние нарушений углеводного обмена на течение и исход ИИ у больных со стрессовой ГГ. Не вызывает сомнений роль СД как фактора риска цереброваскулярной патологии и влияние хронических метаболических, гемореологических и микроциркуляторных расстройств на патогенез ишемии, но дискуссионными остаются вопросы о значении острой ГГ при декомпенсации углеводного обмена в остром периоде инсульта для исхода заболевания. Широко обсуждается проблема коррекции ГГ: нет единого мнения о времени ее проведения (размер «терапевтического окна»), способах инсулинотерапии и целевых уровнях гликемии в остром периоде ИИ. В связи с сохранением высокой смертности и инвалидизации при инсультах, сопровождающихся нарушениями углеводного обмена, изучение данной проблемы остается актуальным. Дальнейшие исследования в этой области позволят более дифференцированно подойти к лечению больных и решить вопросы прогнозирования течения и исходов ИИ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Болезни нервной системы в 2 т. Под ред. Н.Н. Яхно, Д.Р. Штульмана. М.: Медицина, 2003.Т.1;744 с.
2. Верещагин И.В. Нейронауки в рамках программы «десятилетие мозга». Неврол вестн 2001;33(1–2):5–8.
3. Виленский Б.С. Инсульт: профилактика, диагностика и лечение. СПб.: Фолиант, 2002;397 с.
4. Никифоров А.С., Коновалов А.Н., Гусев Е.И. Клиническая неврология. М.: Медицина, 2002;790 с.
5. Гусев Е.И., Скворцова В.И., Чекнева Н.С. и др. Лечение острого инсульта (диагностические и терапевтические алгоритмы). М.: Медицина, 1997;26 с.
6. Мартынов Ю.С. Неврология. М.: Изд-во РУДН, 2006;624 с.
7. Гусев Е.И., Скворцова В.И. Ишемия головного мозга. М.: Медицина, 2001;328 с.
8. Трошин В.Д., Густов А.В., Трошин О.В. Острые нарушения мозгового кровообращения. Нижний Новгород: Изд-во НГМА, 2000;440 с.
9. Гусев Е.И. Проблема инсульта в России. Журн неврол и психиатр им. С.С. Корсакова 2003;9:32–41.
10. Балаболкин М.И. Диабетология. М.: Медицина, 2000;762 с.
11. Arboix A., Marti-Vilalta J.L., Garcia J.H. Clinical study of 227 patients with lacunar infarcts. Stroke 1990;21(6):842–7.
12. Arboix A., Morcillo C., Garcia Eroles L. et al. Different vascular risk factor profiles in ischemic stroke subtypes: a study from the Sagrat Cor Hospital of Barcelona Stroke Registry. Acta Neurologica Scandinavica 2000;102(4):264–70.
13. Beckman J.A., Creager M.A., Libby P. Diabetes and Atherosclerosis. Epidemiology, pathophysiology and management. J Am med assoc 2002;287:2570–81.
14. Zhang X.D., Chen Y.R., Ge L. et al. Features of stroke in Chinese diabetes patients: a hospital-based study. J Intern Med Res 2007;35(4):540–6.
15. Davis T.M.E., Millns H., Stratton I.M. et al. Risk Factors for Stroke in Type 2 Diabetes Mellitus. Arch Intern Med 1999;159:1097–103.
16. Батышева Т.Т., Рыжак А.А., Новикова Л.А. Особенности ОНМК у больных сахарным диабетом. Леч врач 2004;1:70–2.
17. Almdal T., Scharling H., Jensen J.S. et al. The Independent Effect of Type 2 Diabetes Mellitus on Ischemic Heart Disease, Stroke, and Death. Arch Intern Med 2004;164:1422–6.
18. Балаболкин М.И. Сахарный диабет. М.: Медицина, 1994;384 с.
19. Vehkavaara S., Seppala-Lindroos A., Westerbacka J. et al. In vivo endothelial-dysfunction characterizes patients with impaired fasting glucose. Diabetes Care 1999;22:2055–60.
20. Прихожан В.М. Поражение нервной системы при сахарном диабете. Основы нейродиабетологии. М.: Медицина, 1981;296 с.
21. Салтыков Б.Б., Пауков В.С. Диабетическая микроангиопатия. М.: Медицина, 2002;240 с.
22. Tanne D., Koren-Morag N., Goldbourt U. Fasting Plasma Glucose and Risk of Incident Ischemic Stroke or Transient Ischemic Attacks A Prospective Cohort Study. Stroke 2004;35:2351–61.
23. Stühlinger M.C., Abbasi F., Chu J.W. et al. Relationship Between Insulin Resistance and an Endogenous Nitric Oxide Synthase Inhibitor. JAMA 2002;287:1420–6.
24. Creager M.A., Lüschner T.F., Beckman J.A. Diabetes and Vascular Disease. Circulation 2003;108:1527–32.
25. Li P.A., Shuaib A., Miyashita H. et al. Hyperglycemia enhances extracellular glutamate accumulation in rats subjected to fore-brain ischemia. Stroke 2000;31:183–92.
26. Momtselidze N., Mantskava M., Mchedlishvili G. Hemorheological disorders during ischemic brain infarcts in patients with and without diabetes mellitus. Clin Hemorheol Microcircul 2006;35(1–2):261–4.
27. Moreno P.R., Fuster V. New aspects in the pathogenesis of diabetical atherothrombosis. J Am College Cardiol 2004;44:2293–300.
28. Matz K., Keresztes K., Tatschl C. et al. Disorders of Glucose Metabolism in Acute Stroke Patients. An underrecognized problem. Diabetes Care 2006;29:792–7.
29. Capes S.E., Hunt D., Malmberg K. et al. Stress Hyperglycemia and Prognosis of Stroke in Nondiabetic and Diabetic Patients. A Systematic Overview. Stroke 2001;32:2426–38.
30. Garg R., Chaudhuri A., Munschauer F. et al. Hyperglycemia, Insulin, and Acute Ischemic Stroke. A Mechanistic Justification for a Trial of Insulin Infusion Therapy. Stroke 2006;37:267–73.
31. Мартынов Ю.С., Шувахина Н.А. Нарушения углеводного обмена при инсульте. Журн неврол и психиатр 1979;9:1281–8.
32. Czlonkowska A., Ryglewicz D., Lechowicz W. Basic analytical parameters as the predictive factors for 30-day case fatality rate in stroke. Acta Neurol Scand 1997;95:121–4.
33. Lindsberg P.J., Roine R.O. Hyperglycemia in Acute Stroke. Stroke 2004;35:363–7.
34. Рунихин А.Ю. Синдром гипергликемии в практике кардиолога. Кардиология

- 2005;10:85–90.
35. Kes V.B., Solter V.V., Supanc V. et al. Impact of hyperglycemia on ischemic stroke mortality in diabetic and non-diabetic patients. *Ann Saudi Med* 2007;27(5):352–5.
36. Toni D., De Michele M., Fiorelli M. et al. Influence of hyperglycaemia on infarct size and clinical outcome of acute ischemic stroke patients with intracranial arterial occlusion. *J Neurol Sci* 1994;123(1–2):129–33.
37. Vancheri F., Curcio M., Burgio A. et al. Impaired glucose metabolism in patients with acute stroke and no previous diagnosis of diabetes mellitus. *QJM* 2005;98(12):871–8.
38. Schurr A. Bench-to bedside review: A possible resolution of the glucose paradox of cerebral ischemia. *Crit Care Med* 2002;6(4):330–4.
39. Seo S.Y., Kim E.Y., Kim H., Gwag B.J. Neuroprotective Effect of High Glucose Against NMDA, Free Radical, and Oxygen-Glucose Deprivation through Enhanced Mitochondrial Potentials. *J Neurosci* 1999;19(20):8849–55.
40. Tracey F., Crawford V.L., Lawson J.T. et al. Hyperglycaemia and mortality from acute stroke. *Quart J Med* 1993;86(7):439–46.
41. Woo E., Ma J.T., Robinson J.D., Yu Y.L. Hyperglycemia is a stress response in acute stroke. *Stroke* 1988;19(11):1359–64.
42. Baird T.A., Parsons M.W., Phan T. et al. Persistent poststroke hyperglycemia is independently associated with infarct expansion and worse clinical outcome. *Stroke* 2003;34:2208–14.
43. Bagg W., Whalley G., Sathu A. et al. The effect of acute hyperglycaemia on brachial artery flow mediated dilatation in normal volunteers. *Austral NZ J Med* 2000;30:344–50.
44. Cronberg T., Rytter A., Asztely F. et al. Glucose but Not Lactate in Combination With Acidosis Aggravates Ischemic Neuronal Death In Vitro. *Stroke* 2004;35:753–7.
45. Ellger B., Debaveye Y., van den Berghe G. Endocrine interventions in the ICU. *Eur J Intern Med* 2005;16(2):71–82.
46. Martin A., Rojas S., Chamorro T. et al. Why Does Acute Hyperglycemia Worsen the Outcome of Transient Focal Cerebral Ischemia? Role of Corticosteroids, Inflammation, and Protein O-Glycosylation. *Stroke* 2006;37:1288–95.
47. Payne R.S., Tseng M.T., Schurr A. The glucose paradox of cerebral ischemia: evidence for corticosterone involvement. *Brain Res* 2003;971(1–2):9–17.
48. Yip P.K., He Y.Y., Hsu C.Y. et al. Effect of plasma glucose on infarct size in focal cerebral ischemia-reperfusion. *Neurology* 1991;41:899.
49. Bruno A., Biller J., Adams H.P. et al. Acute blood glucose level and outcome from ischemic stroke: Trial of ORG 10172 in Acute Stroke Treatment (TOAST) Investigators. *Neurology* 1999;52:280–4.
50. Demchuk A.M., Morgenstern L.B., Krieger D.W. et al. Serum glucose level and diabetes predict tissue plasminogen activator-related intracerebral hemorrhage in acute ischemic stroke. *Stroke* 1999;30:34–9.
51. Paciaroni M., Agnelli G., Corea F. et al. Early hemorrhagic transformation of brain infarction: rate, predictor factors, and influence on clinical outcome. Result of a prospective multicenter study. *Stroke* 2008;39(9):2249–56.
52. Parsons M., Barber P., Desmond P. et al. Acute hyperglycemia adversely affects stroke outcome: a magnetic resonance imaging and spectroscopy study. *Ann Neurol* 2002;52:20–8.
53. Anderson R.E., Tan W.K., Martin H.S. et al. Effects of glucose and PaO₂ modulation on cortical intracellular acidosis, NADH redox state, and infarction in the ischemic penumbra. *Stroke* 1999;30:160–70.
54. Kushner M., Nencini P., Reivich M. et al. Relation of hyperglycemia early in ischemic brain infarction to cerebral anatomy, metabolism, and clinical outcome. *Ann Neurol* 1990;28:129–35.
55. Сулина З.А., Максимова М.Ю. Концепция нейропротекции: новые возможности ургентной терапии ишемического инсульта. *Неврол бол* 2004;3:4–7.
56. Brodsky S.V., Morrishow A.M., Dharia N. et al. Glucose scavenging of nitric oxide. *Am J Physiol Renal Physiol* 2001;280:480–6.
57. Huang J., Upadhyay U.M., Tamargo R.J. Inflammation in stroke and focal cerebral ischemia. *Surg Neurol* 2006;66(3):232–45.
58. Aljada A., Ghanim H., Mohanty P. et al. Glucose intake induces an increase in activator protein 1 and early growth response 1 binding activities, in the expression of tissue factor and matrix metalloproteinase in mononuclear cells, and in plasma tissue factor and matrix metalloproteinase concentrations. *Am J Clin Nutr* 2004;80:51–7.
59. Clement S., Braithwaite S.S., Magee M.F. et al. Management of Diabetes and Hyperglycemia in Hospitals. *Diabetes Care* 2004;27:553–91.
60. Song E.C., Chu K., Jeong S.W. et al. Hyperglycemia exacerbates brain edema and perihematomal cell death after intracerebral hemorrhage. *Stroke* 2003;34:2215–20.
61. Pulsinelli W.A., Levy D.E., Sigsbee B. et al. Increased damage after ischemic stroke in patients with hyperglycemia with or without established diabetes mellitus. *Am J Med* 1983;74:540–4.
62. Hopwood S.E., Parkin M.C., Bezzina E.L. et al. Transient changes in cortical glucose and lactate levels associated with peri-infarct depolarisations, studied with rapid-sampling microdialysis. *J Cerebral Blood Flow Metabol* 2005;25:391–401.
63. Шестакова С.А., Степанов Р.П., Григоренко Г.А. и др. Антиоксидантная защита и структурные изменения в головном мозге у крыс при экспериментальном сахарном диабете. *Пробл эндокрин* 2006;5:37–44.
64. Inzucchi S.E. Management of Hyperglycemia in the Hospital Setting. *N Engl J Med* 2006;355:1903–11.
65. Bremner J.D. Traumatic stress: effects on the brain. *Dialogues in Clinical Neuroscience. Dialogues in Clinical Neuroscience* 2006;8(4):445–61.
66. D'Hondt N.J. Continuous Intravenous Insulin: Ready for Prime Time. *Diabet Spectr* 2008;21:255–61.
67. Fuentes B., Castillo J., San Jose B. et al. The Prognostic Value of Capillary Glucose Levels in Acute Stroke. *Stroke* 2009;40:562–8.
68. Kiers L., Davis S.M., Larkins R. et al. Stroke topography and outcome in relation to hyperglycaemia and diabetes. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999;55:263–70.
69. Metso A.J., Murros K. Hyperglycaemia and the outcome of stroke. *Brain* 2007;130(12):85.
70. Williams L.S., Rotich J., Qi R. et al. Effects of admission hyperglycemia on mortality and costs in acute ischemic stroke. *Neurology* 2002;59:67–71.
71. Yong M., Kaste M. Dynamic of Hyperglycemia as a Predictor of Stroke Outcome in the ECASS-II Trial. *Stroke* 2008;39:2749–55.
72. McCormick M.T., Muir K.W., Gray C.S. et al. Emerging Therapies Management of Hyperglycemia in Acute Stroke How, When, and for Whom? *Stroke* 2008;39:2177.
73. Gentile N.T., Seftchick M.W., Huynh T. et al. Decreased mortality by normalizing blood glucose after acute ischemic stroke. *Acad Emerg Med* 2006;13:174–80.
74. Степанченко О.А. Особенности течения мозгового инсульта при изменении содержания глюкозы в крови и спинномозговой жидкости. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М.: ГУ ВПО медико-стоматологический университет, 2005;27 с.
75. Langhorne P., Pollock A. What are the components of effective stroke unit care? *Age Ageing* 2002;31:365–71.
76. Van den Berghe G., Wouters P., Weekers F. et al. Intensive insulin therapy in critically ill patients. *N Engl J Med* 2001;345:1359–67.
77. Malmberg K., Norhammar A., Wedel H. et al. Glycometabolic state at admission: important risk marker of mortality in conventionally treated patients with diabetes mellitus and acute myocardial infarction: long-term results from the Diabetes and Insulin-Glucose Infusion in Acute Myocardial Infarction (DIGAMI) study. *Circulation* 1999;99:2626–32.
78. Gray C.S., Hildreth A.J., Sandercock P.A. et al. Glucose-potassium-insulin infusions in the management of post-stroke hyperglycemia: the UK Glucose Insulin Stroke Trial (GIST-UK). *Lancet Neurology* 2007;6:397–406.
79. Scott J.F., Robinson G.M., French J.M. et al. Glucose Potassium Insulin Infusions in the Treatment of Acute Stroke Patients With Mild to Moderate Hyperglycemia. The Glucose Insulin in Stroke Trial (GIST). *Stroke* 1999;30:793–9.