

Литвицкий П.Ф.,
д.м.н., профессор, заведующий кафедрой
патофизиологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

Нуралиева Н.Ф.,
студентка 5 курса лечебного факультета Первого
МГМУ им. И.М. Сеченова

Сергеева С.П.,
к.м.н., доцент кафедры патофизиологии Первого
МГМУ им. И.М. Сеченова

Litvitsky P.F.,
MD, prof., head of the chair of pathophysiology
of the I.M. Sechenov First MSMU

Nuralieva N.F.,
the 5-th year student of the therapeutical faculty
of the I.M. Sechenov First MSMU

Sergeeva S.P.,
PhD, associate prof. of the chair of pathophysiology
of the I.M. Sechenov First MSMU

ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ СТРЕССОВОЙ ГИПЕРГЛИКЕМИИ У ПАЦИЕНТОВ С ИШЕМИЧЕСКИМ ИНСУЛЬТОМ

THE STRESS INDUCED HYPERGLYCEMIA OF PATHOPHYSIOLOGICAL SIGNIFICANCE IN STROKE PATIENTS

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ:

Светлана Павловна Сергеева, доцент кафедры
патофизиологии
Адрес: 119992, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2
Телефон: 8 (917) 552–33–48
E-mail: svetlanapalna@mail.ru
Статья поступила в редакцию: 15.01.2014
Статья принята к печати: 03.02.2014

CONTACT INFORMATION:

Svetlana Pavlovna Sergeeva, associate prof. of the chair
of pathophysiology
Address: 8–2 Trubetskaya str., Moscow, 119992
Tel.: 8 (917) 552–33–48
E-mail: svetlanapalna@mail.ru
The article received: 15.01.2014
The article approved for publication: 03.02.2014

Аннотация. Гипергликемия при стрессе представляет собой транзиторное повышение уровня глюкозы плазмы крови в остром периоде ишемического инсульта. Гипергликемия потенцирует инициированное церебральной ишемией повреждение нейронов, гематоэнцефалического барьера, способствует геморрагической трансформации ИШИ и развитию отека мозга. За счет этого увеличиваются размеры ишемической полутени (пенумбры) и нарастает выраженность неврологического дефицита. В целом, гипергликемия при стрессе, как результат активации стресс-реализующей системы является значимым звеном патогенеза у пациентов с ишемическим инсультом.

Annotation. Stress induced hyperglycemia is a transient increase glucose blood level during the acute phase of ischemic stroke. Hyperglycemia enhances initiated by cerebral ischemia neuronal death, blood-brain barrier destruction, leads to hemorrhagic transformation, promotes the formation of brain edema. This increases the size of ischemic penumbra and increases the severity of neurological deficit. Stress hyperglycemia as a consequence of stress-realizing system activation is a significant pathogenetic link in ischemic stroke patients.

Ключевые слова. Инсульт, гипергликемия, стресс, патофизиология

Keywords. Stroke, hyperglycemia, stress, pathophysiology.

ВВЕДЕНИЕ

Ишемический инсульт (ИШИ) — актуальная медико-социальная проблема. В большинстве стран ИШИ занимает 3-е место в структуре общей смертности. Кроме того, он является одной из основных причин инвалидизации населения трудоспособного возраста [1–5]. Эти факты обуславливают необходимость целенаправленного изучения факторов,

влияющих на возникновение, течение и исход, как ишемии мозга, так и механизмов его ишемической альтерации [3]. В настоящее время факторы риска возникновения ИШИ подразделяются на модифицируемые (к ним относят повышенные уровни артериального давления и холестерина, ожирение, нарушение толерантности к глюкозе или сахарный диабет 2 типа, курение) и немодифицируемые (возраст, пол, расовая принадлежность, отягощенный

семейный анамнез) [6, 7]. Вклад каждого из этих факторов в развитие ИшИ различен. Основными являются ожирение, артериальная гипертензия, сахарный диабет, атерогенная дислипидемия [6]. Именно эти факторы инициируют начальный этап непрерывной последовательности патофизиологических событий, приводящих к ИшИ [6].

ГИПЕРГЛИКЕМИЯ КАК ФАКТОР РИСКА ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА

Гипергликемия повышает риск развития ИшИ независимо от других факторов риска [8-10]. По разным данным, в острую фазу ИшИ гипергликемия выявляется у 20-50% пациентов, включая и тех, кто не имеет диагноза сахарный диабет [11-12]. Гипергликемия в остром периоде инсульта является плохим прогностическим признаком [1, 9, 11-19]. В публикациях ряда исследователей сообщалось о больших размерах инфаркта [11, 13, 17, 20] и более высокой смертности на экспериментальных моделях ИшИ, сочетавшегося с гипергликемией [17]. Alvarez-Sabín и соавт. (2003) обнаружили, что гипергликемия перед реперфузией зоны ишемии мозга снижает эффект раннего восстановления кровотока, приводя к увеличению размера инфаркта и худшим клиническим исходам. Baird и соавт. (2003) при определении уровня гликемии в течение 72 часов и МР-исследовании через 15 часов, 5 дней и 85 дней после возникновения симптомов инсульта обнаружили, что постоянная гипергликемия отрицательно влияет на эволюцию инсульта, является достоверным индикатором прогрессирования инфаркта, негативного клинического и фатального исхода [11]. Наблюдение за 1259 пациентами с ИшИ показало, что гипергликемия в его остром периоде негативно влияла на прогноз через 3 месяца после развития заболевания у больных с атеротромботическим и кардиоэмболическим вариантами инсульта [21]. В сравнении с пациентами с нормальным уровнем глюкозы плазмы крови, пациенты с исходной гипергликемией имели значительно более высокий риск смерти в течение последующих 30 суток, года и 6 лет после ИшИ [9]. Важно, что влияние гипергликемии на последующий риск развития летального исхода не зависело от риска, связанного с возрастом, полом, типом инсульта, курением, уровнем артериального давления, диагнозом сахарного диабета, хроническими кардиоваскулярными состояниями [1, 9]. Многочисленные данные других исследований также подтверждают тот факт, что гипергликемия в острую фазу ИшИ повышает показатель как ранней [22-23] так и отсроченной смертности после него [24]. Анализ результатов крупного рандомизированного контролируемого клинического исследования также показал, что гипергликемия является независимым предиктором

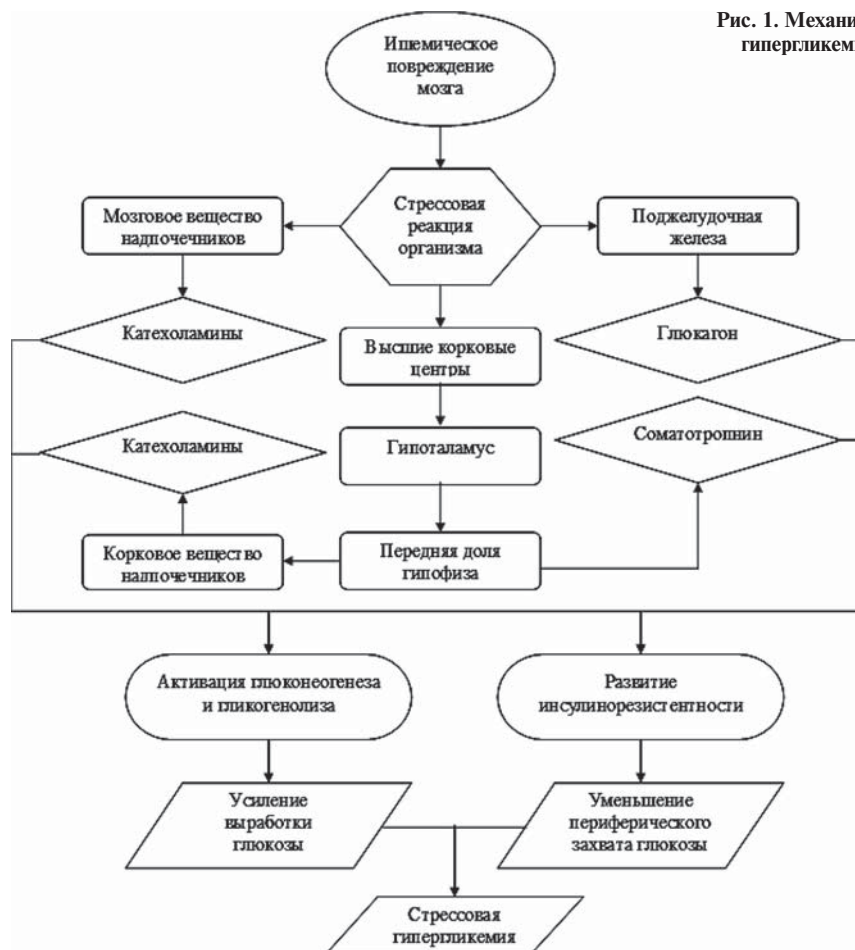
неблагоприятного клинического исхода [25]. Данные систематического обзора [16] свидетельствуют о том, что даже умеренно повышенные уровни ГПК у пациентов без сахарного диабета связаны с более высоким (в 3 раза) риском ранней смертности, а также с худшим функциональным восстановлением в сравнении с пациентами, имеющими более низкие уровни глюкозы. Многомерный статистический анализ данных двух исследований также подтвердил, что исходный уровень глюкозы был достоверным предиктором более высокой смертности [26] и медленного функционального выздоровления [25] после инсульта независимо от других прогностических факторов.

Исследования на животных показали, что введение инсулина уменьшает размер инфаркта мозга и улучшает прогноз ИшИ [1, 13, 27-28]. На модели ишемии переднего мозга у крыс введение инсулина не только уменьшало гистологические признаки повреждения, но и улучшало исход, оцениваемый по неврологическим и поведенческим тестам [1]. Строгий контроль гипергликемии при помощи интенсивной инсулинотерапии снижал уровень госпитальной заболеваемости и смертности, длительности пребывания в стационаре, затраты на госпитализацию и, что весьма важно, уровень неврологического дефицита [11].

МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ СТРЕССОВОЙ ГИПЕРГЛИКЕМИИ У ПАЦИЕНТОВ С ИШИ

Пациентов, у которых зафиксирована гипергликемия в острую фазу инсульта, можно разделить на три группы. К первой относятся пациенты, имеющие в анамнезе сахарный диабет; ко второй — имеющие повышенные уровни гликированного гемоглобина HbA_{1c} , подтверждающее длительно существующую до развития инсульта гипергликемию; к третьей — имеющие нормальный уровень HbA_{1c} [12, 22, 29]. Таким образом, требуется выяснение причин гипергликемии у пациентов третьей группы, а также — повышения уровня ГПК в остром периоде ИшИ и у пациентов первых двух групп [12]. Было высказано предположение, что повышение уровня ГПК в данном случае является вторичным по отношению к стрессовой реакции организма, которая развивается в ответ на сильное повреждение головного мозга при ИшИ (рис. 1) [1, 9-12, 16, 30]. Стрессовая гипергликемия представляет собой транзиторное повышение уровня глюкозы в течение острого периода заболевания [22]. Предполагается, что гипергликемия у больных ИшИ без сахарного диабета отражает выраженность реакции эндокринной системы на стресс и, следовательно, выявляется только в момент манифестации сосудистой катастрофы [16, 31-32]. Острый стресс, развивающийся при ишемическом инсульте, вызы-

Рис. 1. Механизмы развития стрессовой гипергликемии у пациентов с ИшИ



вает активацию гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы с последующим повышением в крови содержания глюкокортикоидов [16, 22, 33]. В ряде исследований рассматривались негативные эффекты гиперкортизолемии, наблюдающейся в условиях чрезмерного или длительного стресса, и указывалось на взаимосвязь высоких концентраций глюкокортикоидов и гипергликемии в остром периоде инсульта [34–35].

Метаболический эффект кортизола как гормона катаболической направленности связан с активацией гликогенолиза [3, 22] и глюконеогенеза [3, 11], а также к уменьшению захвата глюкозы клетками тканей и органов [11]. Это в конечном счете приводит к повышению содержания глюкозы в крови, т. е. к стрессовой гипергликемии [3]. В начальной фазе острого стресса, которая длится от 6 до 48 часов от начала действия стрессора, расход энергии возрастает на 200% [3]. Увеличение количества субстратов процессов энергообеспечения при активации стрессреализующей системы вызывает мобилизацию митохондриальной активности с повышением выработки АТФ в условиях энергетического дефицита [3]. Чрезмерное или длительное напряжение стрессреализующей системы приводит к истоще-

нию митохондриальных ресурсов и дисфункции дыхательной цепи [3]. В этих условиях могут проявляться негативные гормональные эффекты, связанные с непосредственной активацией оксидантного стресса, ингибированием антиоксидантных систем, накоплением ионов кальция в клетках, развитием некроза, сужением коллатеральных сосудов со снижением кровотока, развитием отека мозга [36]. В ряде исследований показано, что гиперкортизолемиа в остром периоде ИшИ коррелирует с уровнем гликемии, более обширным поражением ткани мозга, тяжелым течением инсульта и худшим его прогнозом [34, 35]. Таким образом, гиперкортизолемиа ассоциирует с уровнем гликемии, объемом очага ишемии мозга и исходом инсульта. Это свидетельствует о существенной роли стрессреализующей системы в регуляции углеводного обмена и участии кортизола в патогенезе ишемии [3]. Результаты ряда исследований продемонстрировали повышение также и других гормонов — катехоламинов [16, 11, 22, 37], глюкагона [11, 22], а также гормона роста [11] в плазме крови в острую фазу инсульта. Вдобавок к изменениям в нейроэндокринной системе, повреждение головного мозга сопровождается значительным возрастанием уровней различных цито-

кинов — особенно фактора некроза опухоли альфа и интерлейкинов-1,10, ФНО- α [11, 38, 39], которые способны приводить в дальнейшем к повышению ГПК. Однако в отдельных исследованиях [12, 40] показано отсутствие достоверных корреляционных связей между концентрацией ГПК и катехоламинов в плазме крови. Концепция стрессовой гипергликемии не поддерживается также и другими авторами [12, 41].

Рядом исследователей высказано мнение, что стрессовая гипергликемия — маркер степени ишемического повреждения при инсульте [1, 9, 11, 16, 29, 42]. Выявлена также положительная корреляция между степенью гипергликемии и смертностью от ИшИ [16, 29]. Alison S. Paolino и соавт. [11] обнаружили, что уровень глюкозы крови в течение первых 6 часов от начала инсульта был наивысшим у пациентов с более выраженными проявлениями неврологического дефицита. Логистический регрессионный анализ данных исследования 345 пациентов с инсультом показал, что сила положительной связи между гипергликемией и смертностью уменьшается после учета степени тяжести инсульта [43].

Большинство исследователей [9, 13, 16, 21, 31, 40, 44] указывают на неблагоприятное течение инсульта, сопровождающегося стрессовой гипергликемией. Клинические и экспериментальные исследования показывают, что стресс-индуцированная гипергликемия связана с высоким риском смертности после инсульта [45].

МЕХАНИЗМЫ ПОВРЕЖДАЮЩЕГО ДЕЙСТВИЯ ГИПЕРГЛИКЕМИИ НА НЕЙРОНЫ ПРИ ИШИ

Существует несколько объяснений неблагоприятного течения и прогноза ишемического инсульта в условиях гипергликемии (рис. 2) [16].

Во-первых, гипергликемия непосредственно может оказывать повреждающее действие на ишемизированную ткань мозга [16]. Молекулы глюкозы в большом количестве проходят через гематоэнцефалический барьер с участием переносчика GLUT 1, причем при гипергликемии число GLUT 1 не уменьшается, т.е. адаптивная реакция не развивается. В условиях гипоксии активируется анаэробный гликолиз и, в связи с этим, в избыточном количестве образуются лактат и ионы H^+ , что приводит к ацидозу [1, 9, 11, 16, 20, 22]. Развитие метаболического ацидоза подтверждено с помощью данных МР-спектроскопии [20]. Ацидоз инициирует целый ряд патогенных последствий, в том числе: 1) усиливает высвобождение из различных соединений ионов железа, тем самым активируя генерацию гидроксильных радикалов в реакции Габера-Вейса; 2) нарушает транспорт глутамата из синаптической

щели, повышая его экстрацеллюлярную концентрацию [1]; 3) активирует эндонуклеазы и нарушает внутриклеточную сигнальную трансдукцию [1]; 4) угнетает гликолиз, нарушая выработку АТФ. Снижение уровня АТФ сочетается с отеком и повышением уровня экстрацеллюлярного глутамата. Накопление избытка глутамата в интерстиции делает его токсичным — запускается глутаматно-кальциевый эксайтотоксический каскад. Повышение уровня экстрацеллюлярного глутамата усиливает поступление кальция в клетки, активирует протеинкиназы, липазы и эндонуклеазы [1, 20].

Накопление лактата является одной из причин развития митохондриальной дисфункции в связи с торможением транспорта электронов по дыхательной цепи и их переносом на молекулярный кислород с образованием его супероксида. Это сопровождается возрастанием генерации свободных радикалов кислорода в митохондриях, которые активируют процессы перекисного окисления липидов. Это приводит к разрушению клеточных мембран, повреждению ДНК и других компонентов клетки. Супероксид вступает во взаимодействие с оксидом азота (NO), образуя пероксинитрит, который уменьшает степень NO-зависимой вазодилатации и вызывает дисфункцию эндотелия сосудистой стенки [20, 46].

Создавая условия для формирования токсической клеточной среды [11, 22], гипергликемия способствует внутри- и внеклеточной дегидратации, а также развитию дисионии [11].

Таким образом, указанные нейротоксические эффекты гипергликемии: усиление процессов липопероксидации и генерации свободных радикалов, накопление избытка внутриклеточного Ca^{2+} , глутаматзависимая эксайтотоксичность и митохондриальная дисфункция — способствуют инициации и потенцированию ишемического повреждения ткани мозга [11, 16]. За счет этого увеличиваются размеры ишемической полутени (участка мозговой ткани, окружающей эпицентр зоны ишемии, в которой нейроны утрачивают электрическую активность, но еще сохраняют жизнеспособность) [1, 11, 16]. Действительно, в экспериментальных моделях ИшИ на животных гипергликемия способствовала развитию клеточного ацидоза в зоне ишемической полутени и приводила к большему размеру инфаркта в сравнении с животными, которым вводили инсулин и у них уровень ГПК был нормальным [28]. Эти данные согласуются с результатами исследования M. Parsons и соавт., в котором повышение содержания глюкозы с 5 до 10 ммоль/л в остром периоде ИшИ увеличивало зону инфаркта мозга и снижало выживаемость пенумбры на 60% [20].

Во-вторых, пациенты с гипергликемией имеют относительный дефицит инсулина. Это приводит как к уменьшению транспорта глюкозы в клетки (в

результате чего возрастает количество глюкозы, доступной для диффузии в мозг), так и к увеличению циркуляции свободных жирных кислот, нарастание концентрации которых приводит к нарушению эндотелийзависимой вазодилатации. Однако последствия действия избытка циркулирующих свободных жирных кислот на ткань ишемизированного мозга исследованы еще недостаточно [20].

В-третьих, гипергликемия приводит к повреждению гематоэнцефалического барьера [1] и способствует геморрагической трансформации ИШИ, преимущественно по типу образования внутримозговой гематомы [1, 9, 11, 16, 20]. В условиях гипергликемии увеличивается синтез металлопротеиназ (ММР) [20]. ММР-9 осуществляет гидролиз некоторых белков (например, ламинина), входящих в состав гемато-энцефалического барьера, изменяя его проницаемость, что способствует развитию вазогенного отека мозга и увеличивает риск геморрагической трансформации ИШИ [25, 47]. При обследовании 138 пациентов перенесших ИШИ, среди которых были как те, кто страдал сахарным диабетом, так и те, кто им болен не был, которым внутривенно вводили рекомбинантный

активатор тканевого плазминогена, высокие исходные уровни ГПК коррелировали с повышенным риском геморрагической трансформации ИШИ. При этом значительное нарастание риска указанной трансформации наблюдалось начиная с уровня ГПК $> 8,4$ ммоль/л [47]. Исследование по тромболитису при инсульте PROACT II также показало, что гипергликемия является достоверным фактором риска геморрагической трансформации ИШИ. При достижении уровня глюкозы выше 200 мг/дл, пациенты имели риск вторичного внутримозгового кровотечения в 36% [11]. На моделях ишемии мозга путем окклюзии средней мозговой артерии обнаружено 5-кратное увеличение геморрагической трансформации ИШИ и 25-кратное увеличение обширных кровотечений у кошек с гипергликемией по сравнению с животными с нормальным уровнем глюкозы крови [1].

В-четвертых, гипергликемия способствует развитию церебрального отека [11, 25, 47]. Индуцированная гипергликемией усиленная генерация свободных радикалов приводит к увеличению проницаемости гематоэнцефалического барьера и вызывает отек мозга.

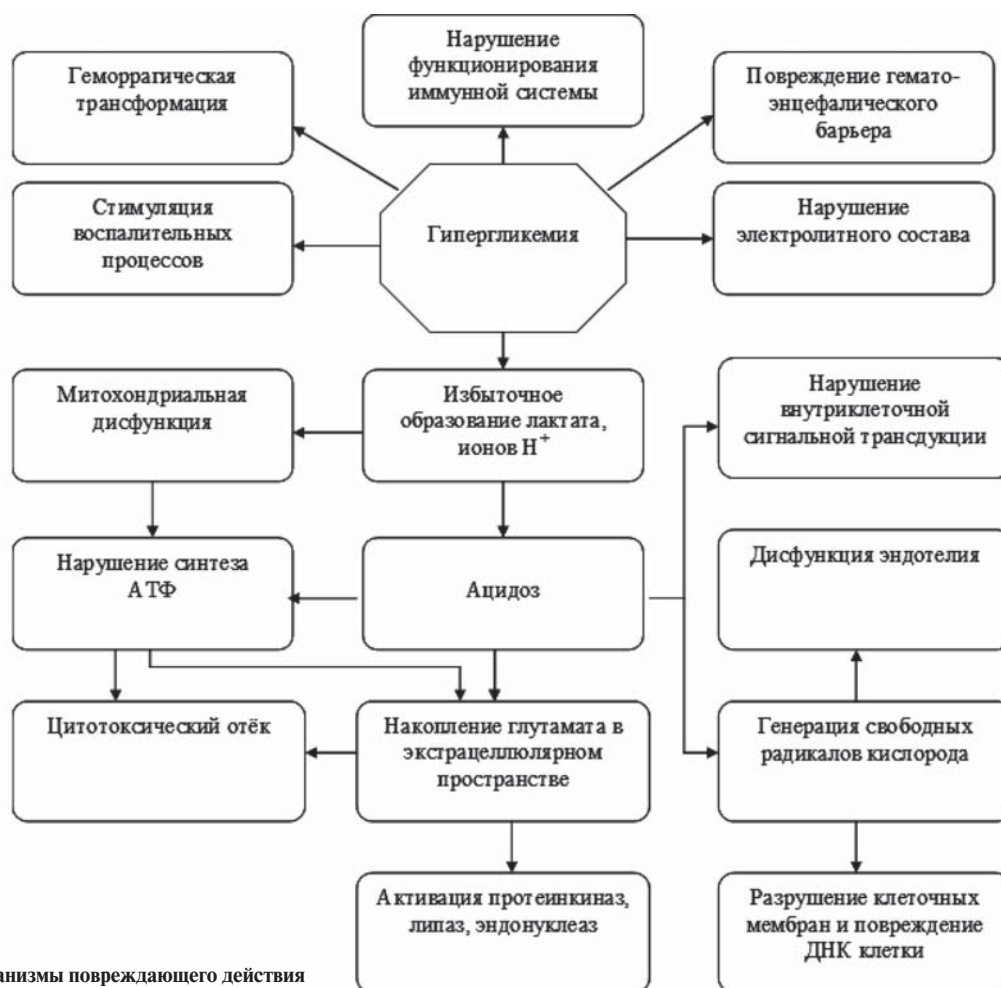


Рис. 2. Механизмы повреждающего действия гипергликемии на нейроны при ИШИ

В-пятых, гипергликемия стимулирует процесс воспаления в очаге ишемии и вокруг него через активацию ядерного фактора транскрипции NFκB и последующий синтез избытка провоспалительных цитокинов [20]. Цитокины опосредуют запуск воспалительных реакций, потенцируют адгезию лейкоцитов к эндотелию сосудов, нарушение микроциркуляции и повреждение гематоэнцефалического барьера, которые развиваются примерно через 6 ч после дебюта инсульта [20]. Кроме того, гипергликемия увеличивает образование тканевого фактора и ингибитора активатора плазминогена 1, что приводит к изменению коагуляционных свойств крови, нарастанию тромбообразования и снижению фибринолиза [31]. Патобиохимические каскады приводят к необратимым гемореологическим нарушениям и облитерации сосудов [20].

Несмотря на значительное число работ, посвященное негативным эффектам гипергликемии, некоторые ученые в своих исследованиях не нашли доказательств того, что исходная гипергликемия существенно повышает смертность больных сахарным диабетом в течение месяца после перенесенного ишемического инсульта [16]. В исследовании L. S. Williams [9] и соавт. также не было найдено связи между гипергликемией и повышенным риском внутригоспитальной смерти при ИШИ. Анализ данных, полученных Christopher S. Gray и соавт. при исследовании большой когорты пациентов, показал, что исходные уровни глюкозы не связаны с ранним (4 недели) или поздним (12 недель) функциональным выздоровлением [29]. Нельзя игнорировать и сведения о нейропротективном действии гипергликемии в острой фазе инсульта, поскольку гипергликемия может служить дополнительным источником энергии при активации анаэробного гликолиза в условиях гипоксии [20]. Исследование гиппокампальных культур клеток в анаэробной питательной среде показало, что добавление 20 ммоль/л глюкозы уменьшает масштаб клеточной смерти, а присутствие лактата гибель нейронов не увеличивается [44]. Однако длительно сохраняющийся анаэробный метаболизм способствует развитию ацидоза со всеми описанными выше последствиями. Кроме того, периодичность возникновения периинфарктной деполяризации, способствующей расширению зоны инфаркта, находится в обратной зависимости от уровня глюкозы в плазме. Это свидетельствует о необходимости строгого контроля инсулинотерапии при снижении уровня гипергликемии во избежание гипо- и даже эугликемических состояний на нижней границе нормальных значений гликемии [20].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, имеются достоверные доказательства того, что гипергликемия усугубляет инициированные церебральной ишемией нейрональную

смерть, повреждение гематоэнцефалического барьера, тенденцию к геморрагической трансформации ИШИ, формирование отека мозга. За счет этого увеличиваются размеры ишемической полутени и нарастает выраженность неврологического дефицита. Следовательно, стрессовая гипергликемия является патофизиологически значимой у пациентов с инсультом, а не просто отражением эпифеномена стрессового ответа на инсульт.

Список литературы

1. Kagansky N, Levy S, Knobler H. The Role of Hyperglycemia in Acute Stroke // Arch Neurol. 2001. Vol. 58(8). P. 1209–1212.
2. Rosamond W., Flegal K., Friday G. et al. Heart disease and stroke statistics--2007 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee // Circulation. 2007. Vol. 115(5). P. e69–171.
3. Нефедьева Д.Л., Вагапова Г.Р., Хасанова Д.Р. Гормональные предикторы течения и исхода ишемического инсульта // Казанский медицинский журнал. 2011. Т. 92; 4: 544–549.
[Nefedyeva D.L., Vagapova G.R., Khasanova D.R. Hormonal predictors of course and outcome of ischemic stroke // Kazansky medicinsky zhurnal. 2011. Vol. 92; 4: 544–549.]
4. Гусев Е.И., Скворцова В.И., Чекнева Н.С. и др. Лечение острого инсульта (диагностические и терапевтические алгоритмы). М.: Медицина, 1997. 26 с.
[Gusev E.I., Skvortsova V.I., Chekneva N.S. et al. The treatment of acute stroke (diagnostic and therapeutic algorithms). M.: Medicina. 1997. 26 p.]
5. Мартынов Ю.С. Неврология. М.: Изд-во РУДН, 2006; 624 с.
[Martynov Yu.S. Neurology. M.: Izd-vo RUDN. 2006. 624 p.]
6. Шилов А.М., Мельник М.В., Осия А.О. и др. Коррекция факторов риска у пациентов с избыточной массой тела, сочетающейся с артериальной гипертензией // Сеченовский вестник. 2010. № 2. С. 34–42.
[Shilov A.M., Melnik M.V., Osiya A.O. et al. Correction of risk factors in patients with excess body weight, coupled with hypertension // Sechenovsky vestnik. 2010; 2: 34–42.]
7. Литвицкий П.Ф. Общая этиология расстройств нервной деятельности. Нейрогенные патологические синдромы // Вопросы современной педиатрии. 2013. Т. 12. № 4. С. 73–90.
[Litvitsky P.F. General etiology of disorders of the nervous activity. Neurogenic pathological syndromes // Voprosy sovremennoy pediatrii. 2013. 12; 4: 73–90.]
8. Joohon S., Yun-Mi S., Shah E. et al. Fasting Blood Glucose and the Risk of Stroke and Myocardial Infarction // Circulation. 2009. Vol. 119. P. 812–819.
9. Williams L.S., Rotich J., Qi R. et al. Effects of admission hyperglycemia on mortality and costs in acute ischemic stroke // Neurology. 2002. Vol. 59(1). P. 67–71.

10. McCormick M.T., Muir K.W., Gray C.S. et al. Management of hyperglycemia in acute stroke: how, when, and for whom? // *Stroke*. 2008. Vol. 39(7) P. 2177–2185.
11. Alison S.P., Krista M. G. Effects of hyperglycemia on neurologic outcome in stroke patients // *Journal of Neuroscience Nursing*. 2005. Vol. 37. № 3. P. 130–135.
12. Van Kooten F., Hoogerbrugge N., Naarding P. et al. Hyperglycemia in the acute phase of stroke is not caused by stress // *Stroke*. Vol. 24(8). P. 1129–1132.
13. Kiers L., Davis S.M., Larkins R. et al. Stroke topography and outcome in relation to hyperglycaemia and diabetes // *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1992. Vol. 55(4). P. 263–270.
14. Fop van K., Nicoline H., Paul N. et al. Hyperglycemia in the acute phase of stroke is not caused by stress // *Stroke*. 1993. Vol. 24(8). P. 1129–1132.
15. Gray C.S., French J.M., Bates D. et al. Increasing age, diabetes mellitus and recovery from stroke // *Postgraduate Medical Journal*. 1989. Vol. 65. P. 720–724.
16. 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. Vol. 32. P. 2426–38.
17. Elgebaly M.M., Ogbi S., Li W. et al. Neurovascular injury in acute hyperglycemia and diabetes: A comparative analysis in experimental stroke // *Transl Stroke Res*. 2011. Vol. 2(3). P. 391–398.
18. Alvarez-Sabin J., Molina C.A., Montaner J. et al. Effects of admission hyperglycemia on stroke outcome in reperused tissue plasminogen activator-treated patients // *Stroke*. 2003. Vol. 34(5). P. 1235–1241.
19. Alvarez-Sabin J., Molina C.A., Ribo M. et al. Impact of admission hyperglycemia on stroke outcome after thrombolysis: risk stratification in relation to time to reperfusion // *Stroke*. 2004. Vol. 35(11) 2493–2498.
20. Неведьева Д.Л., Хасанова Д.Р., Вагапова Г.Р. Нарушения углеводного обмена и ишемический инсульт // *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2010. №3. С. 35–39.
[Nefedyeva D.L., Khasanova D.R., Vagapova G.P. Carbohydrate metabolism and ischemic stroke // *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika*. 2010; 3: 35–39.]
21. Baird T.A., Parsons M.W., Phan T. et al. Persistent post-stroke hyperglycemia is independently associated with infarct expansion and worse clinical outcome // *Stroke*. 2003. Vol. 34. P. 2208–2214.
22. Guillermo E.U., Scott D.I., Niloofar B. et al. Hyperglycemia: an independent marker of in-hospital mortality in patients with undiagnosed diabetes // *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2002. Vol. 87(3). P. 978–982.
23. Woo E., Chan Y.W., Yu Y.L. et al. Admission glucose level in relation to mortality and morbidity outcome in 252 stroke patients // *Stroke*. 1988. Vol. 19. P. 185–191.
24. Cazzato G., Zorzon M., Mase G. et al. Hyperglycemia at ischemic stroke onset as prognostic factor // *Ital J Neurol Sci*. 1991. Vol.12. P. 283–288.
25. Bruno A., Biller J., Adams H.P. et al. Acute blood glucose level and outcome from ischemic stroke // *Neurology*. 1999. Vol. 52. P. 280–284.
26. Moulin T., Tatu L., Crepin-Leblond T. et al. The Besançon Stroke Registry: an acute stroke registry of 2500 consecutive patients // *Eur Neurol*. 1997. Vol. 38. P. 10–20.
27. Hamilton M.G., Tranmer B.I., Auer R.N. Insulin reduction of cerebral infarction due to transient focal ischemia // *J Neurosurg*. 1995. Vol. 82. P. 262–268.
28. 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. Vol. 30. P. 160–170.
29. Matz K., Keresztes K., Tatschl C. et al. Disorders of glucose metabolism in acute stroke patients. An underrecognized problem // *Diabetes Care*. 2006. Vol. 29. P. 792–797.
30. Bruno A., Levine S.R., Frankel M.R. et al. Admission glucose level and clinical outcomes in the NINDS rt-PA Stroke Trial // *Neurology*. 2002. Vol. 59(5). P. 669–674.
31. 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. Vol. 37. P. 267–273.
32. Скворцова В.И., Платонова И.А., Островцев И.В. и др. Влияние гормонов стрессреализующей системы на течение острого периода ишемического инсульта // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2000. № 4. С. 22–27.
[Skvortsova V.I., Platonova I.A., Ostrovtshev I.V. et al. Effect of hormones of stress realizing system for a period of acute ischemic stroke // *Zhurnal nevrologii i psikhiatrii im. S.S. Korsakova*. 2000; 4: 22–27.]
33. Голиков П.П. Рецепторные механизмы антиглюкокортикоидного эффекта при неотложных состояниях. М.: Медицина, 2002. 312 с.
[Golikov P.P. Receptor mechanisms of antiglucocorticoid effect in case of emergency. М.: Medicina. 2002. 312 p.]
34. Ellger B., Debaveye Y., Van den Bergh G. Endocrine interventions in the ICU // *Eur. J. Intern. Med*. 2005. — № 16 (2). P. 71–82.
35. Slowik A., Turaj W., Pankiewicz J. et al. Hypercortisolemia in acute stroke is related to the inflammatory response // *J. Neurol. Sci*. 2002. Vol.15. — №196. P. 27–32.
36. Franceschini R., Tenconi G.L., Zoppoli F. et al. Endocrine abnormalities and outcome of ischaemic stroke // *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2001. №55. P. 458–465.
37. Myers M.G., Norris J.W., Hachinski V.C. et al. Plasma norepinephrine in stroke // *Stroke*. 1981. Vol. 12. P. 200–204.
38. Сергеева С.П., Ерофеева Л.М., Гуляев М.М. ИЛ-1β, ИЛ-10, ИНФ-γ, ФНО-α, белок S100B, АМА-M2 и клеточный иммунный статус после острого нарушения мозгового кровообращения // *Патологическая физиология и экспериментальная терапия*. 2011. № 1. С. 41–45.
[Sergeeva S.P., Erofeeva L.M., Gulyaev M.M. IL-1β, IL-10, IFN-γ, TNF-α, protein S100B, AMA-M2 and cel-

- lular immune status after acute stroke // *Patologicheskaya fiziologiya i eksperimentalnaya terapiya*. 2011; 1: 41–45.]
39. Сапин М.Р., Сергеева С.П., Ерофеева Л.М., Коплик Е.В. Иммунные механизмы в развитии геморрагического инсульта // *Вестник Российской академии медицинских наук*. 2008. № 11. С. 47–49.
- [Sapin M.R., Sergeeva S.P., Erofeeva L.M., Koplik E.V. Immune mechanisms in the development of hemorrhagic stroke // *Vestnik Rossijskoy akademii medicinskih nauk*. 2008; 11: 47–49.]
40. O'Neill P.A., Davies I., Fullerton K.J. et al. Stress hormone and blood glucose response following acute stroke in the elderly // *Stroke*. 1991. Vol. 22. P. 842–847.
41. 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. Vol. 35. P. 2351–2355.
42. Sagar B., Debashish S., Kroy et al. Is post-stroke hyperglycemia a marker of stroke severity and prognosis: A pilot study // *Neurology Asia*. 2007. Vol. 12. P. 13–19.
43. 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. Vol. 95. P. 121–124.
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. Vol. 35. P. 753–757.
45. Mankovsky B.N., Metzger B.E., Molitch M.E. et al. Cerebrovascular disorders in patients with diabetes mellitus // *J Diabetes Complications*. 1996. Vol. 10. P. 228–242.
46. Панкратова М.А., Пирожков С.В., Литвицкий П.Ф. и др. Окислительный стресс у больных сахарным диабетом типа 2 с различной длительностью заболевания и разной степенью компенсации углеводного обмена // *Сахарный диабет*. 2006. № 2. С. 12–15.
- [Pankratova M.A., Pirozhkov S.V., Litvitsky P.F. et al. Oxidative stress in patients with type 2 diabetes with different disease duration and varying degrees of compensation of carbohydrate metabolism // *Sakharny diabet*. 2006; 2: 12–15.]
47. 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. Vol. 30. P. 34–39.