

DOI: 10.29296/25877305-2018-02-10

ПРЕДИКТОРЫ РАЗВИТИЯ ПОВТОРНОГО ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА

В. Шишкова¹, кандидат медицинских наук,
Т. Адашева², доктор медицинских наук, профессор,
А. Ременник¹, кандидат медицинских наук,
В. Валяева¹,
В. Шкловский¹, доктор медицинских наук, профессор
¹Центр патологии речи и нейрореабилитации
Департамента здравоохранения города Москвы
²Московский государственный медико-стоматологический
университет им. А.И. Евдокимова, Москва
E-mail: veronika-1306@mail.ru

Изучены взаимосвязи между клиническими, биохимическими, метаболическими, сосудисто-воспалительными, молекулярно-генетическими параметрами и развитием повторного ишемического инсульта; разработана прогностическая модель для определения вероятности его возникновения.

Ключевые слова: ишемический инсульт, предикторы повторного инсульта, прогностическая модель.

Для цитирования: Шишкова В., Адашева Т., Ременник А. и др. Предикторы развития повторного ишемического инсульта // Врач. – 2018; 29 (2): 38–44.
DOI: 10.29296/25877305-2018-02-10

За последние 10 лет в России показатели заболеваемости и смертности от инсульта среди лиц в возрасте до 65 лет увеличились более чем на 30% [1]. Профилактика повторного инсульта представляет не менее важную медико-социальную проблему, чем предотвращение первого инсульта, а риск повторного инсульта наиболее высок в первые несколько недель после его развития. В настоящее время установлено, что у пациентов, выживших после инсульта, вероятность развития повторного нарушения мозгового кровообращения достигает 30%, что в 9 раз превышает таковую в общей популяции. Показано, что в общий риск повторного нарушения мозгового кровообращения в первые 2 года после перенесенного инсульта составляет 4–14%, причем в течение 1-го месяца повторный ишемический инсульт (ИИ) развивается у 2–3% выживших, в 1-й год – у 10–16%, затем – около 5% ежегодно. Равно как и первичная, вторичная профилактика основывается на коррекции известных факторов риска (ФР) и начинать ее необходимо как можно раньше. Показано, что индивидуализированная вторичная профилактика инсульта уменьшает риск развития повторного нарушения мозгового кровообращения на 28–30% [2]. В целом экономические затраты на профилактику инсульта значительно меньше таковых, требующихся для лечения и медико-социальной реабилитации больных, перенесших инсульт, а также их пенсионного обеспечения по инвалидности. Приведенные данные

показывают, настолько важно разработать адекватную систему, предупреждающую повторные нарушения мозгового кровообращения.

ИИ является самым частым вариантом среди всех первичных и повторных цереброваскулярных заболеваний. Сегодня широко обсуждается многофакторный наследственный компонент в патогенезе развития ИИ, а также различные биохимические, метаболические, воспалительные, коагуляционные и гемодинамические факторы, влияние условий окружающей среды в местах проживания и степень урбанизации [1–3]. Проведенные исследования показали, что в развитии первого ИИ важную роль играют генетические факторы, контролирующие процессы коагуляции и тромбообразования, обмена липидов, активацию ренин-ангиотензиновой системы, сосудистого воспаления и т.д. [3–5]. Однако несмотря на многочисленные работы, направленные на поиск новых сочетаний полиморфизмов генов, определяющих многофакторную предрасположенность к ИИ, проблема еще далека от завершения. Проблема создания модели оценки риска развития как первого, так и повторного ИИ заключается в необходимости учета не только многочисленных ФР и существующих заболеваний, но и динамических характеристик имеющихся болезней.

Сегодня существует шкала ABCD (Age, Blood pressure, Clinical features, Duration of symptoms, Diabetes mellitus), которая используется для оценки вероятности развития ИИ у больных, перенесших транзиторную ишемическую атаку (ТИА). При использовании данной шкалы, кроме основных ФР, учитывается такая важная динамическая характеристика болезни, как продолжительность клинических проявлений [6]. Следует учесть, что применение шкалы ABCD возможно только у пациентов, перенесших ТИА, и не рекомендуется в других случаях. Примером другой подобной прогностической системы может служить шкала оценки суммарного риска повторных сердечно-сосудистых осложнений Essen Stroke Risk Score (ESRS), таких как инфаркт и ИИ [7]. Однако ни одна из приведенных шкал полностью не соответствует понятию индивидуализированной профилактики ИИ. Помимо традиционных ФР, включение в модели риска развития повторных ИИ новых маркеров может улучшить стратификацию риска, делает ее более персонализированной. Полиморфные варианты генов, таких как интерлейкин (*IL*)-8, адипонектин (*ADIPOQ*), рецептор адипонектина (*ADIROR*), аполипопротеин В (*APOB*), аполипопротеин С-IV (*APOC-IV*), мозговой нейротрофический фактор (*BDNF*), рецептора глутамат-3 (*GRM3*), отвечающие за липидный и углеводный обмен, сосудистое воспаление, эндотелиальную дисфункцию (ЭД) и нейротрансмиттерную функцию, рассматриваются как перспективные маркеры, однако до настоящего времени они не были изучены в комплексе с клиническими, биохимическими и метаболическими факторами, а также маркерами сосудистого воспаления и ЭД у пациентов, перенесших первый ИИ, на предмет возможной ассоциации с развитием повторного ИИ.

Целью настоящего исследования являлось изучение взаимосвязи между основными клиническими, биохимическими и метаболическими параметрами, маркерами сосудистого воспаления и ЭД, а также полиморфными вариантами генов *IL8*, *ADIPOQ*, *ADIROR*, *APOB*, *APOC IV*, *BDNF*, *GRM3* и развитием повторного ИИ, а также разработка прогностической модели для определения вероятности возникновения повторного ИИ.

В исследование последовательно были включены пациенты ($n=196$), перенесшие первый ИИ и поступившие на лечение в неврологические стационары ГБУЗ «Центр патологии речи и нейрореабилитации города Москвы», соответствующие следующим критериям:

- мужчины и женщины (этнические русские) в возрасте от 25 до 80 лет;
- проживавшие в Москве >20 лет до момента включения в настоящее исследование;
- перенесшие первый ИИ в течение последних 6 мес до момента включения в исследование;

Критерии исключения из исследования:

- наличие подтвержденных семейных моногенных форм заболеваний, предрасполагающих к развитию ИИ (болезнь Фабри; синдром Марфана; синдром Элерса–Данло, тип IV; CADASIL и т.д.);
- фибрилляция предсердий;
- врожденные и приобретенные пороки сердца и клапанов;
- ХСН III–IV стадии по NYHA;
- беременность;
- алкоголизм и наркомания;
- острые или хронические психические заболевания;
- терминальные состояния;
- участие пациента в любом другом исследовании в течение последних 30 дней перед отбором в данное исследование.

Верификация ИИ в группе пациентов осуществлялась в специализированном неврологическом отделении по результатам магнитно-резонансной томографии. Невролог проводил осмотр всех пациентов, отобранных для участия в исследовании. На каждого включенного в исследование больного заполнялось досье с основной информацией о месте рождения и постоянного проживания, этнической самоидентификации, перенесенных заболеваниях, травмах, операциях, статусе курения, употреблении алкоголя и наркотических веществ, наследственном анамнезе по инсульту и сердечно-сосудистым патологиям и других наследственных соматических и психических заболеваниях. Исследование выполнено в соответствии с Хельсинкской декларацией, принятой в июне 1964 г. (Финляндия) и пересмотренной в октябре 2000 г. (Эдинбург, Шотландия). Все участники исследования подписали форму информированного согласия.

Материалом для оценки биохимических, метаболических параметров, а также маркеров сосудистого воспаления и ЭД являлась сыворотка или плазма крови, для генетического исследования – цельная кровь пациентов. Определение биохимических параметров проводили в сыворотке или плазме, полученной стандартными методами из венозной крови, взятой после 12-часового голодания.

Содержание общего холестерина (ОХС, ммоль/л), триглицеридов (ТГ, ммоль/л), липопротеинов низкой плотности (ЛПНП, ммоль/л), липопротеинов высокой плотности (ЛПВП, ммоль/л), аполипопротеина А1 (ApoA1, г/л), аполипопротеина В (ApoB, г/л) в сыворотке крови определяли с помощью ферментных наборов фирмы Bio Systems (Испания) на автоматическом биохимическом анализаторе с ионселективным блоком Paab-650 (Shimadzu Corporation Instrumentation Laboratory, Италия). Содержание иммунореактивного инсулина (пмоль/л) в плазме крови определялось натошак с использованием наборов Ultrasensitive Insulin (Beckman Coulter Inc., США) на автоматическом иммунохимическом анализаторе Access-2 (Beckman Coulter, Inc.,

США). Содержание адипонектина (мкг/мл), цистатина С (мг/мл) в плазме крови определяли натошак с использованием наборов Bio Vendor (Швеция) на микропланшетном фотометре III поколения Ридер Униплан-9213 (ЗАО «ПИКОН», Россия). Концентрацию N-концевого пропептида мозгового натрийуретического гормона (NT-proBNP, пг/мл), IL1b, -10, -8, -4, -6 пг/мл, фактора некроза опухоли- α (ФНО α , пг/мл), фактора роста сосудистого эндотелия А (VEGFA, пг/мл) в плазме крови определяли натошак с использованием наборов ИФА Вектор-Бест (Россия) на микропланшетном фотометре III поколения Ридер Униплан-9213 (ЗАО «ПИКОН», Россия). Содержание глюкозы (ммоль/л), креатинина (мкмоль/л), мочевой кислоты (мкмоль/л), высокочувствительного С-реактивного белка (СРБ_{вч}, мг/л) в сыворотке крови определяли натошак с использованием наборов Bio Systems (Испания) на автоматическом биохимическом анализаторе с ионселективным блоком Pab-650 (Shimadzu Corporation Instrumentation Laboratory, Италия). Определение уровня гомоцистеина проводили с использованием набора Hemosil (Instrumentation Laboratory, Италия) на автоматическом анализаторе гемостаза ACL 9000 (Instrumentation Laboratory, США).

Забор крови для генотипирования у всех участников исследования проводили по методике J. Nixson и D. Vernier [8]. Выделение геномной ДНК из крови производили, используя метод магнитных частиц, на автоматизированной системе для экстракции нуклеиновых кислот Chemagen Prepito (ABBIS, Германия). Для типирования SNPs (однонуклеотидные полиморфные варианты, однонуклеотидные полимор-

физмы) производили анализ распознавания аллелей методом полимеразной цепной реакции с использованием готовых зондов TaqMan, имеющих идентификационный номер Assay ID (Applied Biosystems, США). Амплификацию полиморфных участков исследуемых генов проводили на амплификаторе 7500 Real-Time PCR System (Applied Biosystems, США). Условия амплификации были стандартными и соответствовали таковым, указанным поставщиком реагентов для каждого Assay ID. Обозначения генотипов даны в соответствии с международной базой данных db SNP (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/SNP/>).

Для статистической обработки данных применяли программу SPSS 20.0. Уровень значимости p принимали $<0,05$. Проверку на нормальность распределения проводили с помощью W -критерия Шапиро–Уилка и критерия Колмогорова–Смирнова с поправкой Лиллиефорса, гистограмм распределения. Для сравнения выборок, удовлетворяющих критериям нормального распределения, использовали t -критерий Стьюдента для независимых выборок, равенство дисперсий проверялось по критерию Ливиня. Переменные представляли в виде $M (m)$, где M – среднее арифметическое (Mean), m – стандартное отклонение (SD). В случае непараметрического распределения для сравнения выборок использовали непараметрический U критерий Манна–Уитни. Переменные представляли в виде $Me (Q25; Q75)$, где Me – медиана, $Q25$ – нижний квартиль, $Q75$ – верхний квартиль. Сравнение частоты номинальных данных проводилось с использованием критерия χ^2 или точного критерия Фишера (в случае значения частоты <5 в одной из клеток таблицы 2×2) с поправкой Йетса. Распределение аллелей и генотипов проверяли на отклонение от равновесия Харди–Вайнберга. Корреляцию оценивали при помощи точечно-бисериального метода по методу ранговой корреляции Спирмена, меру связи – по критерию ϕ . Показатель odds ratio – отношения шансов (ОШ) рассчитывали по стандартной формуле:

$$ОШ = a/b \cdot d/c,$$

где a и b – соответственно число больных, имеющих и не имеющих полиморфный аллель, c и d – число лиц контрольной группы, имеющих и не имеющих полиморфный аллель.

ОШ рассчитывали с 95% доверительным интервалом (ДИ). Для оценки влияния нескольких независимых переменных на дихотомическую переменную отклика применялся метод бинарной логистической регрессии. Полученная прогностическая модель оценивалась с использованием ROC-кривой и площадью под ней.

Повторный ИИ с момента первого ИИ за время наблюдения (36 мес) произошел у 58 пациентов. Основные демографические и клинические характеристики участников исследования, перенесших первый и повторный ИИ, представлены в табл. 1 (здесь и далее во всех таблицах представлено сравнение групп по всем исследованным показателям с указанием уровня значимости p). Группа пациентов, перенесших повторный ИИ, отличалась от группы с единственным ИИ большей долей мужчин, количеством

Таблица 1
Основные демографические и клиничко-антропометрические параметры

Параметры	Повторный ИИ (n=58)	Первичный ИИ (n=133)	Уровень значимости p
Возраст, годы	60 (9)	60 (10)	0,959*
Рост, см	172 (8)	167 (10)	<0,0001*
Масса тела, кг	90 (15)	85 (16)	0,031*
ИМТ	30 (5)	30 (5)	0,873*
ОТ, см	103 (11)	100 (13)	0,081*
Пол, п (%): мужчины женщины	49 (84,5) 9 (15,5)	63 (47,4) 70 (52,6)	<0,0001**
СД, п (%): есть нет	47 (81,0) 11 (19,0)	84 (63,2) 49 (36,8)	0,014**
Курение, п (%)	54 (93)	124 (89)	>0,05**
Артериальная гипертензия, п (%)	39 (67)	88 (64)	>0,05**
Наследственность по ИИ, п (%)	56 (96)	97 (70)	<0,05**
Оф. САД, мм рт. ст.	135 (8)	138 (10)	>0,05*
Оф. ДАД, мм рт. ст.	77 (6)	80 (5)	>0,05*
Антигипертензивная терапии, п (%)	45 (78%)	112 (81%)	>0,05**
Прием статинов, п (%)	52 (90%)	120 (87%)	>0,05**
Прием антиагрегантов, п (%)	27 (46%)	66 (48%)	>0,05**

Примечание. Данные представлены в виде $M (SD)$, где M – среднее значение, SD – стандартное отклонение; * – критерий Стьюдента (t -критерий), ** – критерий χ^2 ; ИМТ – индекс массы тела; ОТ – объем талии; Оф. – офисное; СД – сахарный диабет.

случаев СД типа 2 (СД2) и отягощенной наследственностью по развитию ИИ среди родственников первой линии родства. Группы были сопоставимы по уровню АД, статусу курения, и получаемой терапии: антигипертензивной, гипополипидемической и антитромботической. Достоверные различия между группами по росту и массе тела, но не по ИМТ, скорее всего, можно объяснить гендерным различием и достоверно большим числом мужчин в группе повторного ИИ.

Данные, полученные при исследовании биохимических и метаболических параметров, представлены в табл. 2. Отмечается достоверное увеличение концентрации инсулина, ТГ, СРБ_{вн}, глюкозы и мочевой кислоты и уменьшение уровня адипонектина в группе пациентов с повторным ИИ. Данные изменения можно трактовать как характерные метаболические нарушения, ускоряющие процессы сосудистого атеросклеротического поражения.

Результаты концентрации маркеров сосудистого воспаления и ЭД показаны в табл. 3. Уровни IL4 и VEGF-A достоверно различаются между группами, при этом отмечается снижение уровня нейротрофического фактора IL4 в группе пациентов, перенесших повторный ИИ и увеличение VEGF-A. Согласно современным данным, действие VEGF-A наиболее ярко проявляется при артериальном тромбозе и развитии ИИ вследствие атеросклероза [9]. Известно, что IL4 представляет собой многофункциональный цитокин, который играет важную роль в функциях мозга, как в физиологических, так и в патологических условиях. Так, IL4, продуцируемый Т-клетками, имеет важное значение для обучения и памяти в здоровом мозге. В условиях ишемии IL4 может способствовать восстановлению мозга путем регулирования функций микроглии и макрофагов. Предполагают, что IL4 служит в качестве эндогенного регулятора нейротрофического механизма, который запускается вскоре после начала инсульта [10]. Таким образом, можно предположить, что снижение уровня нейротрофического фактора IL4 и повышение VEGF-A могут указывать на направленность протекающих процессов в нервной системе.

В табл. 4 представлены данные сравнения распределения между генотипами, в которых присутствует хотя бы один минорный аллель и в которых нет ни одного минорного аллеля для генов *APOB* (*rs676210*), *APOB* (*rs1042031*), *APOC-IV* (*rs1132899*), *ADIPOQ* (*rs17366743*), *ADIROR* (*rs12342*), *GRM3* (*Rs2228595*), *BDNF* (*rs6265*). Как видно из представленных результатов, значимой связи между наличием хотя бы одного минорного аллеля в гене и развитием повторного ИИ не найдено.

В табл. 5 представлены данные взаимосвязи между полом, наличием СД2 и развитием повторного ИИ в исследованных группах. Показано, что существует связь как между гендерным признаком и развитием повторного ИИ, так и между наличием СД2 и

повторным ИИ. Из расчета ОШ видно, что шансы возникновения повторного ИИ у женщин более чем в 5 раз ниже, чем у мужчин, а у больных СД2 – в 2,5 раза выше, чем у лиц без такового; 95% ДИ ОШ также представлен в табл. 5.

В результате проведения корреляционного анализа были получены коэффициенты корреляции между наличием повторного ИИ и исследуемыми количественными параметрами. В табл. 6 показано, что статистически значимо коррелировали такие параметры, как масса тела, рост, уровень адипонектина, ЛПВП, ТГ, мочевой кислоты, IL4. Мера связи номинальных параметров (наличие отрицательного аллеля в генотипе, гендерный признак и наличие СД2) представлена в табл. 4, 5. Коэффициент меры связи ϕ между наличием повторного ИИ и наличием генотипов,

Таблица 2
Биохимические и метаболические параметры

Параметры	Повторный ИИ (n=58)	Первичный ИИ (n=133)	Уровень значимости p
Гомоцистеин, мкмоль/л	14,3 (12,6; 16,7)	14,7 (12,0; 17,5)	0,910*
Инсулин, пмоль/л	73,4 (44,0; 101,6)	58,4 (37,8; 88,2)	0,031*
Адипонектин, мкг/мл	5,5 (4,2; 6,3)	8,0 (6,5; 10,3)	<0,0001*
Цистатин С, мг/мл	1,60 (1,17; 2,60)	1,50 (1,09; 2,79)	0,486*
АроА1, г/л	1,32 (1,17; 1,55)	1,37 (1,21; 1,70)	0,371*
АроВ, г/л	1,24 (1,09; 1,47)	1,24 (1,01; 1,45)	0,658*
ОХС, ммоль/л	4,9 (4,2; 5,8)	5,1 (4,1; 5,9)	0,492*
ЛПВП, ммоль/л	1,12 (0,99; 1,40)	1,29 (1,11; 1,54)	0,004*
ЛПНП, ммоль/л	2,65 (2,14; 3,48)	2,77 (1,95; 3,47)	0,759*
ТГ, ммоль/л	1,99 (1,50; 2,42)	1,59 (1,22; 2,07)	0,004*
СРБ _{вн} , мг/л	3,08 (1,79; 5,51)	2,24 (0,84; 4,35)	0,014*
Глюкоза, ммоль/л	6,0 (5,5; 6,9)	5,7 (5,2; 6,5)	0,025*
Креатинин, мкмоль/л	100 (92; 110)	96 (87; 107)	0,061*
Мочевая кислота, мкмоль/л	377 (300; 449)	318 (245; 382)	0,009*
NT-проBNP, пг/мл	62,3 (25,4; 115,7)	58,0 (32,1; 122,8)	0,910*

Примечание. Данные представлены в виде Me (Q25; Q75), где Me – медиана, Q25 и Q75 – 0,25 и 0,75 квартили или в виде M (SD); * – U-критерий Манна–Уитни.

Таблица 3
Маркеры сосудистого воспаления и ЭД; пг/мл

Маркер	Повторный ИИ (n=58)	Первичный ИИ (n=133)	Уровень значимости p*
IL1b	3,94 (2,77; 6,51)	3,77 (2,33; 7,06)	0,860
IL4	1,35 (1,01; 2,26)	2,00 (1,25; 3,64)	0,006
IL6	3,88 (2,76; 5,26)	3,73 (2,80; 5,44)	0,827
IL8	7,87 (6,32; 11,82)	8,24 (6,43; 11,16)	0,700
IL10	3,82 (2,75; 4,91)	4,15 (2,97; 5,39)	0,146
ФНО α	0,92 (0,70; 2,46)	1,13 (0,72; 1,86)	0,929
VEGF-A	362 (221; 453)	346 (216; 466)	0,024

Примечание. Данные представлены в виде Me (Q25; Q75), где Me – медиана, Q25 и Q75 – соответственно 0,25 и 0,75 квартили; * – U-критерий Манна–Уитни.

содержащих хотя бы один минорный аллель, статистически незначим. Коэффициент меры связи ϕ между наличием СД2 и повторным ИИ составил 0,171 ($p < 0,014$), а для гендерного признака и повторного ИИ ϕ составил -0,347 ($p < 0,0001$). Для исключения взаимного влияния входных параметров на математическую модель возникновения повторного ИИ

проведена попарная корреляция предикторов. Результаты построения прогностической модели возникновения первого ИИ методом бинарной логистической регрессии представлены в табл. 7. В этом случае бинарная логистическая регрессия рассчитывает вероятность развития повторного ИИ в зависимости от входных переменных. Вероятность

Таблица 4

Таблица сопряженности для определения взаимосвязи между повторным ИИ, полом и СД2

Показатель	Группа исследования, п/частота		χ^2 *	Уровень значимости p	ОШ		ϕ	Уровень значимости p
	повторный ИИ	первичный ИИ			значение	95% ДИ		
Пол*: женский мужской	9/0,047 49/0,257	70/0,366 63/0,330	21,433	<0,0001	0,165	0,075–0,364	-0,347	<0,0001
СД*: есть нет	47/0,246 11/0,058	84/0,440 49/0,257	5,189	0,023	2,492	1,183–5,250	0,177	0,014

Примечание. * – критерий χ^2 .

Таблица 5

Таблица сопряженности для определения взаимосвязи между наличием минорного аллеля и повторным ИИ

Гены	Группа исследования, п/частота		χ^2 *	Уровень значимости p	ОШ		ϕ	Уровень значимости p
	инсульт	контроль			значение	95% ДИ		
<i>APOB (rs676210)*</i>								
G/A или A/A	27/0,141	47/0,246	1,693	0,193	1,594	0,852–2,982	0,106	0,144
G/G	31/0,162	86/0,450						
<i>APOB (rs1042031)*</i>								
C/T или T/T	18/0,094	35/0,183	0,244	0,621	1,260	0,640–2,480	0,048	0,503
C/C	40/0,209	98/0,513						
<i>APOC-IV (rs1132899)*</i>								
C/T или T/T	38/0,199	20/0,105	0,051	0,821	0,877	0,456–1,685	-0,029	0,693
C/C	91/0,476	42/0,220						
<i>ADIPOQ (rs17366743)*</i>								
T/C или C/C	6/0,310	52/0,272	0,083	0,774	1,163	0,414–3,267	0,0213	0,774
T/T	12/0,063	121/0,634						
<i>ADIROR (rs12342)*</i>								
C/T или C/C	33/0,173	25/0,131	0,589	0,443	1,340	0,720–2,493	0,067	0,355
C/C	66/0,346	67/0,351						
<i>GRM3 (rs2228595)*</i>								
C/T или C/C	6/0,031	52/0,272	0,055	0,815	0,787	0,294–2,112	-0,034	0,634
C/C	17/0,089	116/0,607						
<i>BDNF (rs6265)*</i>								
C/T или T/T	11/0,052	47/0,246	0,825	0,364	0,655	0,306–1,403	-0,079	0,275
C/C	35/0,183	38/0,513						
<i>IL8 (rs1803205)**</i>								
C/T или T/T	3/0,016	55/0,288	0,370	0,370	2,364	0,463–12,077	0,077	0,288
C/C	3/0,016	130/0,681						

Примечание. * – критерий χ^2 ; ** – точный критерий Фишера (двусторонний).

Таблица 6

**Корреляционный анализ антропометрических, метаболических, биохимических параметров
и маркеров сосудистого воспаления и ЭД и повторным ИИ**

Параметр	Масса тела	Рост	ИМТ	ОТ	Гомоцистеин	Инсулин
ТБКК	-0,157	-0,270	0,011	-0,127	-0,004	-0,141
ρ	0,031	<0,0001	0,882	0,081	0,956	0,051
Параметр	Адипонектин	Цистатин С	АроА1	АроВ	Общий холестерин	ЛПВП
ТБКК	0,450	-0,023	0,089	0,009	0,065	0,185
ρ	<0,0001	0,753	0,220	0,898	0,325	0,010
Параметр	ЛПНП	Триглицериды	СРБ _{вч}	Глюкоза	Креатинин	Мочевая кислота
ТБКК	0,049	-0,176	-0,126	-0,136	-0,094	-0,165
ρ	0,505	0,015	0,082	0,060	0,194	0,022
Параметр	IL1b	IL4	IL6	IL8	IL10	ФНОα
ТБКК	0,035	0,185	0,054	-0,014	0,095	-0,046
ρ	0,629	0,010	0,457	0,850	0,192	0,532
Параметр	VEGF-A	NT-proBNP	-	-	-	-
ТБКК	-0,004	0,063	-	-	-	-
ρ	0,960	0,383	-	-	-	-

Примечание. ТБКК – точно-бисериальный коэффициент корреляции.

Таблица 7

Параметры модели логистической регрессии

Переменная X	Коэффициент β	Стандартная ошибка	Статистика критерия Вальда χ ²	Уровень значимости p	ОШ	95% ДИ
Свободный член	-0,746	1,020	0,535	-	-	-
Пол	-1,978	0,478	17,145	<0,0001	0,138	0,054–0,353
Адипонектин	0,739	0,131	31,775	<0,0001	2,095	1,620–2,707

возникновения повторного ИИ у конкретного пациента рассчитывается по формуле:

$$P = 1/(1+e^{-z}),$$

где $z = \beta_1 \cdot X_1 + \beta_2 \cdot X_2 + \dots + \beta_n \cdot X_n + a$; X – значения независимых переменных; β – коэффициенты, которые находят методом бинарной логистической регрессии; e – некоторая константа.

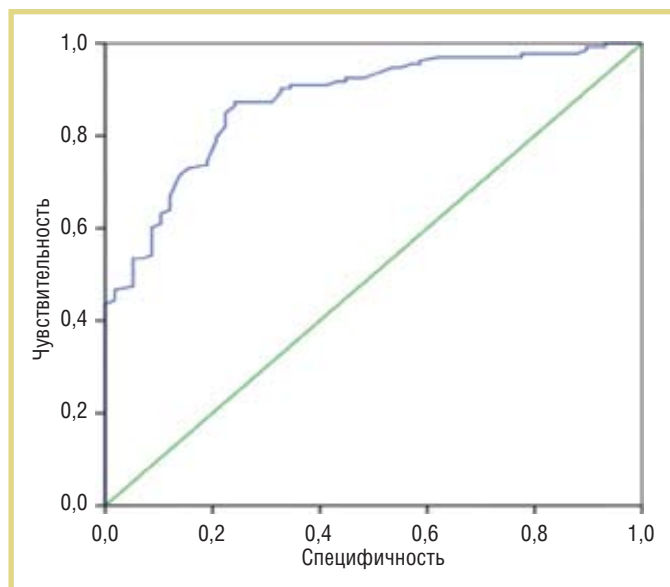
В окончательную модель (см. табл. 7) вошли следующие независимые переменные: пол, уровень адипонектина, значение Нэйджелкерка $R^2=0,502$. Общий процент согласия модели по всем пациентам составил 82,7% (табл. 8). В соответствии с полученными данными была построена ROC-кривая (Receiver Operating Characteristic); см. рисунок. Площадь под ROC-кривой составила 0,875 (ДИ – 0,824–0,926), что соответствует, согласно экспертной шкале, высокой прогностической значимости построенной модели. Исходя из требования баланса между чувствительностью и специфичностью, значения которых должны быть максимальными, был определен оптимальный порог отсека (optimal cut-off value) – 0,65. Следует отметить, что наибольший вклад в вероятность развития повторного ИИ, согласно полученной модели, вносит адипонектин. Полученные нами результаты согласуются с данными недавно опубликованных исследований и проведенных метаанализов, что может свидетельствовать о значимом вкладе адипонектина в патогенез

ишемических нарушений и развития ИИ [11, 12]. Попытки создать оптимальную модель, предсказывающую развитие первого и повторных ИИ, многократно предпринимались в разных странах на протяжении последних десятилетий [13–17]. Отмечается тенденция к совпадению включаемых в модель входящих факторов, таких как СД2, возраст, пол, статус курения, артериальная гипертензия, уровень ОХС – в различных сочетаниях. Однако в большинстве случаев результатом становилась модель с площадью под ROC-кривой от 0,62 до 0,67, что, согласно экспертной шкале, соответствует средней прогностической значимости построенной модели. Таким образом, включение в прогностическую модель, помимо традиционных, новых маркеров факторов риска может

Таблица 8

**Абсолютные показатели качества различения
полученной модели; n**

Фактически	Модель	
	инсульт повторный	инсульт
Инсульт повторный	45	13
Инсульт	20	113



Определение вероятности развития первого ИИ

улучшить стратификацию риска, что и было показано в настоящем исследовании.

Проведение исследований по изучению взаимосвязи различных клинических, биохимических, метаболических, сосудистых предикторов и полиморфизмов различных генов, которые могут быть вовлечены в патогенез повторного инсульта, позволяет, с одной стороны, лучше понять причины и механизмы развития данного заболевания, а с другой — разработать персонализированные программы профилактики.

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Литература

1. Инсульт. Руководство для врачей. Под ред. С.В. Котова, Л.В. Стаховской / М.: МИА, 2013.
2. Гусев Е.И., Коновалов А.Н., Скворцова В.И. и др. Неврология: Национальное руководство / М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009; 1040 с.
3. O'Donnell M., Xavier D., Liu L. et al. INTERSTROKE Investigators. Risk factors for ischemic and intracerebral hemorrhagic stroke in 22 countries (the INTERSTROKE study): a case-control study // *Lancet*. – 2010; 376: 112–23. DOI: 10.1016/S0140-6736(10)60834-3.
4. Авдоница М.А., Наседкина Т.В., Иконникова А.Ю. и др. Исследование ассоциации полиморфных маркеров генов *F12*, *PON1*, *PON2*, *NOS2*, *PDE4D*, *HIF1a*, *GPIIb*, *CYP11B2* с ишемическим инсультом среди русского населения Центральной России // *Журн. неврол. и психиат. им. С.С. Корсакова*. – 2012; 112 (2): 51–4.

5. Шишкова В.Н., Ременник А.Ю., Валяева В.Н. и др. Изучение ассоциаций полиморфных вариантов генов липидного и углеводного обмена, сосудисто-го воспаления и нейротрансмиттерных систем с развитием первого ишемического инсульта // *Кардиоваск. тер. и профилактик.* – 2017; 16 (5): 27–33. DOI: 10.15829/1728-8800-2017-5-27-33.

6. Rothwell P., Giles M., Flossmann E. A simple score (ABCD) to identify individuals at high early risk of stroke after transient ischaemic attack // *Lancet*. – 2005; 366 (9479): 29–36.

7. Weimar Ch., Diener H.-Ch., Alberts M. et al. The Essen Stroke of Risk Score predicts recurrent cardiovascular events // *Stroke*. – 2009; 40: 350–4.

8. Hixson J., Vernier D. Restriction isotyping of human apolipoprotein E by gene amplification and cleavage with HhaI // *J. Lipid Res.* – 1990; 31 (3): 545–8.

9. Greenberg D., Kunlin J. Vascular Endothelial Growth Factors (VEGFs) and Stroke // *Cell Mol. Life Sci.* – 2013; 70 (10): 1753–61. DOI: 10.1007/s00018-013-1282-8.

10. Liu X., Liu J., Zhao S. et al. Interleukin-4 is essential for microglia/macrophage M2 polarization and long-term recovery after cerebral ischemia // *Stroke*. – 2016; 47: 498–504. DOI: 10.1161/STROKEAHA.115.012079.

11. Prugger C., Luc G., Haas B. et al. Adipocytokines and the risk of ischemic stroke: the PRIME Study // *Arterioscler. Thromb. Vasc Biol.* – 2013; 33 (3): 659–66. DOI: 10.1161/ATVBAHA.112.300109.

12. Arregui M., Buijsse B., Fritsche A. et al. Adiponectin and risk of stroke: prospective study and meta-analysis // *Stroke*. – 2014; 45 (1): 10–7. DOI: 10.1161/STROKEAHA.113.001851.

13. Moons K., Bots M., Salonen J. et al. Prediction of stroke in the general population in Europe (EUROSTROKE): is there a role for fibrinogen and electrocardiography? // *J. Epidemiol. Community Health*. – 2002; 56: 30–6. DOI: 10.1136/jech.56.suppl_1.i30.

14. Lee J.-W., Lim H.-S., Kim D.-W. et al. The development and implementation of stroke risk prediction model in National Health Insurance Service's personal health record // *Computer Methods and Programs in Biomedicine*. – 2018; 153: 253–7. DOI: 10.1016/j.cmpb.2017.10.007.

15. Wolf P., D'Agostino R., Belanger A. et al. Probability of stroke a risk profile from the Framingham study // *Stroke*. – 1991; 22: 312–8.

16. Zhang X.-F., Attia J., D'Este C. et al. A risk score predicted coronary heart disease and stroke in a Chinese cohort // *J. Clin. Epidemiol.* – 2005; 58: 951–8. DOI: 10.1016/j.jclinepi.2005.01.013.

17. Jee S., Park J., Lee S.-Y. et al. Stroke risk prediction model: a risk from the Korean study // *Atherosclerosis*. – 2008; 197: 318–25. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2007.05.014.

PREDICTORS OF RECURRENT ISCHEMIC STROKE

V. Shishkova¹, Candidate of Medical Sciences; **T. Adasheva**²; **A. Remennik**¹; **V. Valyaeva**¹; **V. Shklovsky**¹

¹Center for Speech Pathology and Neurorehabilitation, Moscow Healthcare Department

²A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow

The authors have investigated the correlations between clinical, biochemical, metabolic, vascular inflammatory, and molecular genetic parameters and the development of recurrent ischemic stroke; a prognostic model for determining the probability of its occurrence has been constructed.

Key words: ischemic stroke; predictors of recurrent stroke; prognostic model.

For citation: Shishkova V., Adasheva T., Remennik A. et al. Predictors of recurrent ischemic stroke // *Vrach*. – 2018; 29 (2): 38–44. DOI: 10.29296/25877305-2018-02-10