

<https://doi.org/10.29296/25877305-2020-10-09>

Роль сахарного диабета и гендерного фактора в развитии повторного ишемического инсульта некардиоэмболического генеза

В.Н. Шишкова^{1,2}, кандидат медицинских наук,
Т.В. Адашева², доктор медицинских наук, профессор,
Л.В. Стаховская³, доктор медицинских наук, профессор

¹Центр патологии речи и нейрореабилитации
Департамента здравоохранения Москвы

²Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова Минздрава России

³Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва

E-mail: Veronika-1306@mail.ru

Цель. Провести анализ частоты и времени наступления повторного ишемического инсульта (ИИ) некардиоэмболического генеза в течение трехлетнего периода в зависимости от пола пациента и наличия сахарного диабета (СД).

Материал и методы. В когортном наблюдательном исследовании участвовали 206 пациентов, перенесших первый ИИ некардиоэмболического генеза. Изучены клинические и метаболические параметры участников, а также методами Катлера–Эдерера и Каплана–Мейера проведена оценка частоты и времени наступления повторного ИИ в зависимости от пола пациента и наличия СД.

Результаты. Проведенный анализ частоты и времени наступления повторного ИИ некардиоэмболического генеза в течение трехлетнего периода показал увеличение риска развития данной патологии у пациентов мужского пола, а также у больных СД типа 2 (СД2).

Заключение. В зоне высокого риска развития повторного ИИ некардиоэмболического генеза находятся пациенты мужского пола, а также пациенты с СД2.

Ключевые слова: неврология, эндокринология, ишемический инсульт некардиоэмболического генеза, сахарный диабет, мужской пол.

Для цитирования: Шишкова В.Н., Адашева Т.В., Стаховская Л.В. Роль сахарного диабета и гендерного фактора в развитии повторного ишемического инсульта некардиоэмболического генеза. Врач. 2020; 31 (10): 50–54. <https://doi.org/10.29296/25877305-2020-10-09>

Актуальность проблемы инсульта обусловлена его лидирующими позициями по показателям заболеваемости, смертности и инвалидизации практически во всех странах мира, в том числе в Российской Федерации (РФ) [1]. Согласно данным регистра, основной вклад в распространенность инсульта в РФ вносит ишемический инсульт (ИИ), доля которого среди всех острых нарушений мозгового кровообращения (ОНМК) составляет 80%, а среди повторных ИИ —

около 25–30% от общего числа всех новых случаев инсульта. Установлено, что у пациентов, выживших после первого ИИ, вероятность развития повторного ОНМК в течение первых 6–12 мес достигает 30%, что в 9 раз превышает таковую в общей популяции. ИИ — многофакторное гетерогенное заболевание, но наиболее частыми патогенетическими вариантами являются атеротромботический и кардиоэмболический ИИ [1]. Факторами риска кардиоэмболического варианта являются все состояния, связанные с развитием тромбов в полостях сердца, в первую очередь — это нарушения ритма, такие как фибрилляция предсердий. Для атеротромботического варианта характерно сочетание метаболических состояний и заболеваний, таких как сахарный диабет (СД), ожирение, атеросклероз и атеротромбоз [1].

СД типа 2 (СД2) относится к наиболее важным факторам риска развития ИИ, как первого, так и повторного. В эпидемиологических исследованиях показано, что СД2 и увеличение возраста — единственные независимые факторы риска развития повторного инсульта. Так, почти 9% всех повторных инсультов связаны с наличием СД [2]. Также под пристальным вниманием исследователей остается гендерный фактор, так как во всем мире мужчины чаще заболевают ИИ, чем женщины [3].

Принимая во внимание многофакторность природы ИИ, целью настоящего проспективного наблюдательного когортного исследования явилось изучение частоты и времени наступления повторного ИИ некардиоэмболического генеза в зависимости от гендерного и метаболических параметров.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В наблюдательное когортное исследование, в котором оценивалось количество повторных случаев ИИ (фатальных и нефатальных), включены 206 пациентов из неврологических отделений ГБУЗ «Центр патологии речи и нейрореабилитации» Москвы, перенесших первый ИИ некардиоэмболического генеза. Критерии включения:

- подписанное информированное согласие на участие в исследовании; мужчины и женщины в возрасте 45–80 лет, перенесшие первый ИИ в течение последних 6 мес;
- время постоянного проживания в Москве >20 лет 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–Данлоса типа IV; CADASIL; наследственные тромбофилии и т.д.); заболевания с высоким риском развития кардиоэмболических осложнений в анамнезе (фибрилляция предсердий, ревматические пороки сердца, протезированные клапаны сердца, тромб

в левом желудочке, дилатационная кардиомиопатия, миксома предсердия, инфекционный эндокардит, синдром слабости синусового узла, острая и хроническая сердечная недостаточность); предустановленный диагноз ИБС; беременность; подтвержденные алкоголизм и наркомания; острые или хронические психиатрические 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 с помощью магнитно-резонансной томографии (МРТ). Исходно всем участникам исследования проводили клиническое обследование: анализ жалоб и анамнеза, в том числе семейного, оценку общего состояния и наличия вредных привычек, изучались вопросы питания, отношения к алкоголю, уровень ежедневной активности, измерение АД, анализ антропометрических параметров, выявление традиционных факторов риска развития ИИ. Все участники исследования подписывали форму информированного согласия. Среднее время наблюдения составило 36 мес.

Для статистической обработки результатов применяли программу SPSS Version 20. Сравнение групп с помощью критерия χ^2 с поправкой Йетса, расширения Фримена–Холтона для точного критерия Фишера (двухстороннего), критерия χ^2 для произвольных таблиц сопряженности, точного критерия Фишера (двухстороннего), а также рассчитывалось отношение шансов (ОШ) и 95% доверительный интервал (ДИ). Критическое значение уровня значимости принималось равным 5%. Для анализа времени до наступления повторного инсульта использовался метод Каплана–Мейера и метод Катлера–Эдерера.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящее исследование были включены 206 пациентов, перенесшие первый ИИ некардиоэмболиче-

ского генеза. За период проспективного наблюдения (36 мес) повторный ИИ развился у 58 пациентов, при этом фатальных ИИ достоверно не отмечено, из исследования выбыли 7 пациентов по причине потерянной связи. Основные клинические характеристики участников исследования, перенесших один или несколько ИИ, представлены в табл. 1.

Таблица 1
Основные демографические и клиничко-антропометрические параметры групп пациентов; n (%)

Table 1
Basic demographic, clinical, and anthropometric parameters in patient groups; n (%)

Параметры	Повторный ИИ (n=58)	Первый ИИ (n=141)	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, кг/м ²	30 (5)	30 (5)	0,873*
ОТ, см	103 (11)	100 (13)	0,081*
Пол:			
мужчины	49 (84,4)	63 (44,7)	<0,001**
женщины	9 (15,6)	78 (55,3)	
СД, n (%):			
есть	47 (81,0)	88 (62,4)	0,017**
нет	11(19,0)	53 (37,6)	
Курение	54 (93,1)	124 (87,9)	0,411**
Артериальная гипертензия	39 (67,2)	90 (63,8)	0,769**
Наследственность по ИИ	56 (96,5)	99 (70,2)	<0,001**

Примечание. Данные представлены в виде M (SD) для количественных данных, где M – среднее значение, SD – стандартное отклонение и в виде частот для номинальных данных; * – критерий Стьюдента (t-критерий), ** – критерий χ^2 с поправкой Йетса; ИМТ – индекс массы тела, ОТ – объем талии.

Note. The data are presented as M (SD) for quantitative data, where M is the mean, SD is the standard deviation, and as frequencies for nominal data; * Student's test (t-test); ** χ^2 test with the Yates correction.

Таблица 2
Таблица сопряженности для определения взаимосвязи между повторным ИИ, полом и СД2

A contingency table for determining the relationship between recurrent IS, gender, and T2DM

	Группа исследования (n/частота)		χ^2	p	ОР		ϕ	p
	инсульт	контроль			значение	95% ДИ		
Пол:								
мужчины	49/0,844	63/0,447	24,866	<0,001*	6,741 0,148	3,076–14,771 0,068–0,325	0,365	<0,001
женщины	9/0,156	78/0,553						
СД:								
есть	47/0,810	88/0,624	5,707	0,017*	2,573 0,389	1,228–5,392 0,185–0,814	0,181	0,015
нет	11/0,190	53/0,376						

Примечание. * – критерий χ^2 с поправкой Йетса.
Note. * χ^2 test with the Yates correction.

Проведенный анализ взаимосвязи между полом, наличием СД2 и развитием повторного ИИ показал, что существует значимая связь как между гендерным признаком и развитием повторного ИИ, так и между наличием СД2 и повторным ИИ. Коэффициент меры связи ϕ между наличием СД2 и повторным ИИ составил 0,181 ($p < 0,015$), а для гендерного признака и повторного ИИ ϕ составил 0,365 ($p < 0,001$). В резуль-

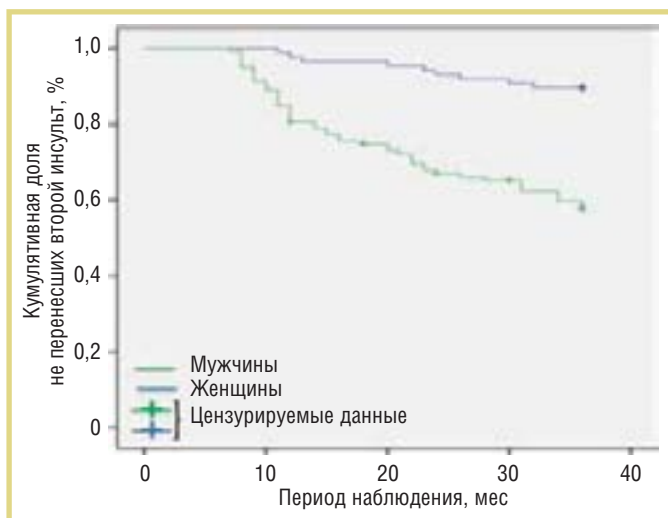


Рис. 1. Кривые Каплана–Мейера, построенные для мужчин и женщин
Fig. 1. The Kaplan-Meier curves constructed for males and females

тате расчета отношения рисков (ОР) было показано, что риск возникновения повторного ИИ у пациентов с СД2 в 2,5 раза выше, чем у лиц без такового (табл. 2). Таким образом, по мере роста числа людей с ожирением и другими метаболическими нарушениями, предрасполагающими к развитию СД2, распространенность ИИ будет увеличиваться. Учитывая, что СД2 способствует распространению ИИ, а долгосрочный жесткий гликемический контроль не имеет преимуществ в плане снижения риска развития ИИ перед воздействием на модифицируемые факторы риска, то вероятно, только ранние профилактические мероприятия могут иметь достаточный результат.

Также в результате расчета ОР показано, что риск возникновения повторного ИИ у пациентов мужского пола в настоящем исследовании был выше почти в 7 раз, чем у женщин. Полученные данные свидетельствуют о значимом влиянии немодифицируемого гендерного фактора на риск развития повторного ИИ, который сохраняет свою актуальность на сегодняшний день не только в РФ, но и в других странах мира [3, 4].

Для проведения анализа частоты и времени наступления повторного ИИ в течение трехлетнего периода наблюдения пациентов, перенесшими первый ИИ, нами были использованы методы Катлера–Эдерера и Каплана–Мейера. Построенные кривые Каплана–Мейера для мужчин и женщин представлены на рис. 1. Из табл. 3 видно, что наибольшая плотность вероят-

Наступление повторного инсульта (Life tables, метод Катлера–Эдерера) с учетом гендерного признака

Таблица 3

The onset of a second stroke (Life tables, Cutler-Ederer method) in terms of gender

Table 3

Время начала интервала, мес	Число достигших интервала	Число выбытий в течение интервала	Число, подвергающихся риску	Число, перенесших второй инсульт	Накопленная доля, не перенесших второй инсульт	
					доля	стандартная ошибка
<i>Женщины</i>						
0	87	0	87,0	0	1,00	–
6	87	0	87,0	1	0,99	0,1
12	86	0	86,0	2	0,97	0,2
18	84	0	84,0	2	0,94	0,2
24	82	0	82,0	2	0,92	0,3
30	80	0	80,0	2	0,90	0,3
36	78	78	39,0	0	0,90	0,3
<i>Мужчины</i>						
0	119	0	119,0	0	1,0	–
6	119	0	119,0	18	0,85	0,3
12	101	1	100,5	11	0,76	0,4
18	89	2	88,0	9	0,68	0,4
24	78	1	77,5	3	0,65	0,4
30	74	3	72,5	6	0,60	0,5
36	65	63	33,5	2	0,56	0,5

ности развития повторного ИИ для женщин составила 0,004 (SE – 0,003), а для мужчин – 0,025 (SE – 0,005). Кумулятивная частота наступления повторного ИИ у женщин за все время проспективного наблюдения составила 11,3% (SE – 3,3%), а у мужчин – 34,9% (SE – 4,4%). Рассчитанное среднее время до развития повторного ИИ для мужчин составляет 28,3 мес (95% ДИ – 26,3–30,2 мес), для женщины – 34,5 мес (95% ДИ – 33,4–35,5 мес). Таким образом, полученные нами результаты говорят о более высокой частоте, а также о более раннем периоде развития повторного ИИ у мужчин в наблюдаемой группе, чем у женщин, что совпадает с ранее описанными данными других исследователей. Далее мы сравнили кривые Каплана–Мейера для пациентов с установленным диагнозом СД2 и без такового (рис. 2).

Из табл. 4 видно, что наибольшая плотность вероятности развития повторного ИИ для пациентов с СД2 составила 0,020 (SE – 0,005), для пациентов без СД – 0,008 (SE – 0,004).

Рассчитанная кумулятивная частота наступления повторного ИИ в группе пациентов с СД2 за все время проспективного наблюдения составила 34,0% (SE – 4,0%), в группе пациентов без СД2 – 17,0% (SE – 4,7%). Рассчитанное среднее время до развития повторного инсульта для группы с СД составляет 29,8 мес (95% ДИ – 28,1–31,5), для группы без СД – 33,3 мес (95% ДИ – 31,5–35,1). Таким образом, в результате

анализа данных с применением методов Каплана–Мейера и Катлера–Эдерера мы увидели, что частота развития повторного ИИ у пациентов с СД2 выше, чем у пациентов без СД2, а интервал времени до начала повторного ИИ – меньше, что совпадает с ранее полученными данными в других исследованиях [2, 5, 6].

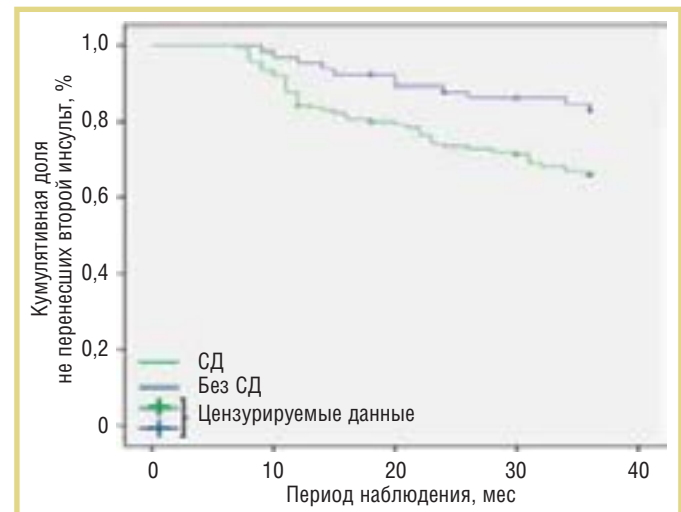


Рис. 2. Кривые Каплана–Мейера для пациентов с установленным диагнозом СД2 и без такового

Fig. 2. The Kaplan-Meier curves for patients with and without an established diagnosis of T2DM

Наступление повторного инсульта (Life tables, метод Катлера–Эдерера) у перенесших первый инсульт с учетом наличия СД

Таблица 4

Table 4

The onset of a second stroke (Life tables, Cutler-Ederer method) in first stroke survivors in terms of DM

Время начала интервала, мес	Число достигших интервала	Число выбытий в течение интервала	Число подвергавшихся риску	Число перенесших второй инсульт	Накопленная доля, не перенесших второй инсульт	
					доля	стандартная ошибка
<i>Без СД</i>						
0	66	0	66,0	0	1,00	–
6	66	0	66,0	2	0,97	0,2
12	64	0	64,0	3	0,92	0,3
18	61	1	60,5	2	0,89	0,4
24	58	1	57,5	2	0,86	0,4
30	55	1	54,5	1	0,85	0,4
36	53	52	27,0	1	0,82	0,5
<i>СД</i>						
0	140	0	140	0	1,00	–
6	140	0	140	17	0,88	0,3
12	140	1	122,5	10	0,81	0,3
18	123	1	111,5	9	0,74	0,4
24	102	0	102,0	3	0,72	0,4
30	99	2	98,0	7	0,67	0,4
36	90	89	45,5	1	0,65	0,4

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, учитывая полученные результаты, можно сделать вывод, что в зоне высокого риска развития повторного ИИ находятся пациенты мужского пола и пациенты с СД2, что может позволить индивидуализировать мероприятия по вторичной профилактике.

* * *

Авторы заявляют об отсутствии финансовых и иных конфликтных интересов.

Литература/Reference

1. Стаховская Л.В., Котов С.В., Исакова Е.В. Инсульт: руководство для врачей. М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2013; 400 с. [Stakhovskaya L.V., Kotov S.V., Isakova E.V. Insul't: rukovodstvo dlya vrachei. M.: ООО «Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo», 2013; 400 s. (in Russ.)].
2. Hewitt J., Castilla G.L., Fernández-Moreno M.C. et al. Diabetes and stroke prevention: a review. *Stroke Res Treat.* 2012; 2012: 673187. DOI: 10.1155/2012/673187
3. Gibson C.L. Cerebral ischemic stroke: is gender important? *J Cereb Blood Flow Metab.* 2013; 33 (9): 1355–61. DOI: 10.1038/jcbfm.2013.102
4. Giralt D., Domingues-Montanari S., Mendioroz M. et al. The gender gap in stroke: a meta-analysis. *Acta Neurol Scand.* 2012; 125 (2): 83–90. DOI: 10.1111/j.1600-0404.2011.01514.x
5. Шишкова В.Н., Адашева Т.В., Ременник А.Ю. и др. Прогностическая значимость клинико-антропометрических, биохимических, метаболических, сосудисто-воспалительных и молекулярно-генетических маркеров в развитии первого ишемического инсульта. *Журнал неврол. и психиатр. им. С.С. Корсакова.* 2018; 118 (2): 4–11 [Shishkova V.N., Adasheva T.V., Remenik A.Yu. et al. Prognostic significance of clinical-anthropometric, biochemical, metabolic, vascular-inflammatory and molecular-genetic markers in the development of the first ischemic stroke. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry = Zhurnal neurologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova.* 2018; 118 (2): 4–11 (in Russ.)]. <https://doi.org/10.17116/jnevro2018118214-11>
6. Chen R., Ovbiagele B., Feng W. Diabetes and stroke: epidemiology, pathophysiology, pharmaceuticals and outcomes. *Am J Med Sci.* 2016; 351 (4): 380–6. DOI: 10.1016/j.amjms.2016.01.011

THE ROLE OF DIABETES MELLITUS AND A GENDER FACTOR IN THE DEVELOPMENT OF A SECOND NONCARDIOEMBOLIC ISCHEMIC STROKE

V. Shishkova^{1,2}, Candidate of Medical Sciences; Professor T. Adasheva², MD; Professor L. Stakhovskaya³, MD

¹Center for Speech Pathology and Neurorehabilitation, Moscow Healthcare Department

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

³N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow

Objective. To analyze the frequency and date of onset of a secondary noncardioembolic ischemic stroke (IS) over a three-year period according to a patient's gender and the presence of diabetes mellitus (DM).

Subjects and methods. The cohort observational study covered 206 patients who had experienced a first noncardioembolic IS. The clinical and metabolic parameters were studied in the participants, as well as the frequency and date of onset of a secondary IS were assessed using the Cutler-Ederer and Kaplan-Meier methods according to gender and DM.

Results. The analysis of the frequency and date of onset of a second noncardioembolic IS over a three-year period showed an increase in the risk of this pathology in both male patients and type 2 diabetes (T2DM) ones.

Conclusion. Male patients and T2DM ones are at a high risk for a secondary noncardioembolic IS.

Key words: neurology, endocrinology, non-cardioembolic ischemic stroke, diabetes mellitus, male sex.

For citation: Shishkova V., Adasheva T., Stakhovskaya L. The role of diabetes mellitus and a gender factor in the development of a second noncardioembolic ischemic stroke. *Vrach.* 2020; 31 (10): 50–54. <https://doi.org/10.29296/25877305-2020-10-09>