

<https://doi.org/10.29296/25877305-2020-10-12>

Значение метаболических маркеров в развитии повторного ишемического инсульта

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. Изучить взаимосвязь уровня адипонектина (АДН) плазмы с частотой развития в течение 3 лет повторного ишемического инсульта (ИИ) некардиоэмболического генеза (НКЭГ).

Материал и методы. В когортном наблюдательном исследовании участвовали 206 пациентов, перенесших первый ИИ НКЭГ, в рамках исследования 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 концентрации АДН. Концентрацию АДН (мкг/мл) в плазме крови определяли натошак с использованием наборов BioVendor (Швеция) на микропланшетном фотометре 3 поколения Ридер УНИПЛАН-9213 (ЗАО «ПИКОН», Россия).

Результаты. Проведенный анализ частоты и времени наступления повторного ИИ НКЭГ в течение трехлетнего периода показал увеличение риска его развития у пациентов с низким уровнем АДН (<7 мкг/мл).

Заключение. В зоне высокого риска развития повторного ИИ НКЭГ находятся пациенты с низким уровнем АДН.

Ключевые слова: неврология, эндокринология, ишемический инсульт, адипонектин, повторный инсульт.

Для цитирования: Шишкова В.Н., Адашева Т.В., Стаховская Л.В. Значение метаболических маркеров в развитии повторного ишемического инсульта. Врач. 2020; 31 (10): 65–68. <https://doi.org/10.29296/25877305-2020-10-12>

Современные данные по заболеваемости и инвалидизации населения вследствие перенесенного ишемического инсульта (ИИ) позволяют говорить об актуальности вопросов первичной и вторичной профилактики данного заболевания. Наиболее частым патогенетическим вариантом является ИИ некардиоэмболического генеза (НКЭГ) [1]. Учитывая вклад в заболеваемость ИИ метаболических заболеваний и состояний, таких, как ожирение, в том числе висцеральное, сахарный диабет типа 2 (СД2) и метаболический синдром, появляется необходимость поиска объ-

единяющего маркера для своевременного выявления риска развития ИИ НКЭГ. Полученные за последние десятилетия данные говорят о том, что представитель класса адипоцитокинов — адипонектин (АДН) — играет значительную роль в патогенезе как метаболических, так и сердечно-сосудистых и цереброваскулярных заболеваний [2].

АДН обладает антиатерогенными, инсулинометическими и противовоспалительными свойствами, являясь ключевой молекулой, препятствующей развитию инсулинорезистентности и макрососудистых осложнений. Показано, что концентрации АДН в плазме крови снижены у лиц с висцеральным ожирением, при СД2, ИБС и атеросклерозе [3, 4]. Таким образом, АДН является важнейшим адипокином, который обладает выраженным кардио- и вазопротективным действием.

Принимая во внимание высокую распространенность метаболических заболеваний, сопровождающуюся ростом числа ИИ, целью настоящего проспективного наблюдательного когортного исследования явилось изучение частоты и времени наступления повторного ИИ НКЭГ в зависимости от уровня АДН.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В наблюдательное когортное исследование, в котором оценивалось количество повторных случаев ИИ (фатальных и нефатальных), включены 206 пациентов (мужчины и женщины) неврологических отделений ГБУЗ «Центр патологии речи и нейрореабилитации» Москвы, перенесших первый ИИ НКЭГ.

Критерии включения:

- первый ИИ в течение последних 6 мес;
- возраст 45–80 лет;
- постоянное проживание в Москве в течение >20 лет до момента включения в исследование;
- подписанное информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии исключения из исследования:

- наличие подтвержденных семейных моногенных форм заболеваний, предрасполагающих к развитию ИИ (болезнь Фабри; синдромы Марфана, Элерса–Данлоса, тип 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); пред-установленный диагноз ИБС;
- беременность;
- подтвержденные состояния алкоголизма и наркомании;

- острые или хронические психиатрические заболевания; терминальные состояния; участие пациента в любом другом исследовании в течение последних 30 дней перед отбором в данное исследование.

Содержание АДН (мкг/мл) в плазме крови определяли натошак с использованием наборов BioVendor (Швеция) на микропланшетном фотометре III поколения Ридер УНИПЛАН-9213 (ЗАО «ПИКОН», Россия).

Верификация ИИ в группе пациентов осуществлялась с помощью магнитно-резонансной томографии. 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. Уровень значимости принимали равным $p < 0,05$. Проверку распределения графически осуществляли с помощью гистограмм распределения и квантильных диаграмм. Из статистических критериев для проверки нормальности использовали W-критерий Шапиро–Уилка и критерий Колмогорова–Смирнова с поправкой Лиллиефорса, значение показателей асимметрии и эксцесса. Для проверки разности дисперсий использовался критерий Ливиня. Для сравнения выборок, удовлетворяющих критериям нормального распределения, использовали t-критерий Стьюдента для независимых,

равенство дисперсий проверялось по критерию Ливиня. Переменные представляли в виде $M (m)$, где M – среднее арифметическое (Mean), m – стандартное отклонение (SE). В случае непараметрического распределения для сравнения выборок использовали непараметрический критерий U Манна–Уитни. Переменные представляли в виде $Me (Q25; Q75)$, где Me – медиана, $Q25$ – 25-й, $Q75$ – 75-й процентиля, также рассчитывался 95% доверительный интервал (ДИ). Для анализа времени до наступления повторного инсульта использовались методы Каплана–Мейера и Катлера–Эдерера.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

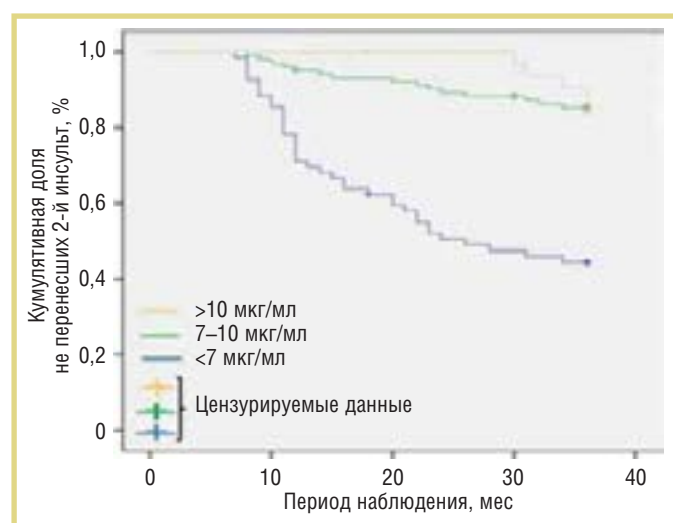
За период проспективного наблюдения (36 мес), повторный ИИ развился у 58 пациентов, при этом фатальных ИИ достоверно не отмечено; 7 пациентов были из исследования по причине потери связи.

Оценка концентрации АДН показала, что в группе пациентов, перенесших повторный ИИ, уровень АДН составил 5,5 (4,2; 6,3) мкг/мл, а в группе пациентов, перенесших только один ИИ – 8,0 (6,5; 10,3) мкг/мл, различия были достоверны ($p < 0,00011$).

На рисунке представлены кривые Каплана–Мейера наступления повторного ИИ в зависимости от уровня АДН. Значения оценочных критериев для сравнения данных кривых: логранговый ($p < 0,001$), Breslow ($p < 0,001$) и Tarone–Ware ($p < 0,001$) позволяют отклонить нулевую гипотезу и свидетельствуют о наличии статистически значимых различий во времени наступления повторного ИИ между группами пациентов с разной концентрацией АДН. Согласно полученным данным (см. таблицу), у 38 пациентов с концентрацией АДН < 7 мкг/мл развился повторный ИИ, у 15 пациентов концентрация АДН составила 7–10 мкг/мл, у 5 > 10 мкг/мл. Рассчитанное среднее время до развития повторного ИИ при показателе концентрации АДН < 7 мкг/мл составляет 24,6 мес (95% ДИ – 21,9–27,3), при 7–10 мкг/мл – 33,6 мес (95% ДИ – 32,2–34,8), при > 10 мкг/мл – 35,6 мес (95% ДИ – 35,1–36,1). Для пациентов с концентрацией АДН < 7 мкг/мл значение Me времени развития повторного ИИ составило 26,0 (14,5; 37,5) мес.

Наибольшая плотность вероятности развития повторного ИИ для пациентов с концентрацией АДН < 7 мкг/мл составило 0,036 (SE 0,008), при концентрации АДН 7–10 мкг/мл – 0,006 (SE – 0,003), при > 10 мкг/мл – 0,0016 (SE – 0,009). Кумулятивная частота наступления повторного ИИ при концентрации АДН < 7 мкг/мл за все время проспективного наблюдения составила 55,5% (SE – 6,0%), при показателе 7–10 мкг/мл – 14,8% (SE – 3,5%), > 10 мкг/мл – 15,6% (SE – 6,4%).

Таким образом, согласно полученным данным, уровень АДН значимо влияет на риск развития повторного ИИ, при этом у лиц с более низким уровнем АДН



Кривые Каплана–Мейера у пациентов с разными уровнем АДН
The Kaplan-Meier curves in patients with different AND levels

Наступление повторного инсульта (метод Катлера–Эдерера) в зависимости от уровня АДН
The onset of a second stroke (Cutler-Ederer method) according to AND levels

Время начала интервала, мес	Число больных			Накопленная доля не перенесших 2-й инсульт		
	достигших интервала	выбывших в течение интервала	подвергающихся риску	перенесших 2-й инсульт	доля	стандартная ошибка
<i>АДН < 7 мкг/мл</i>						
0	69	0	69,0	0	1,00	–
6	69	0	69,0	15	0,78	0,05
12	54	0	54,0	10	0,64	0,06
18	44	1	43,5	8	0,52	0,06
24	35	0	35,0	3	0,48	0,06
30	32	0	32,0	2	0,45	0,06
36	30	30	15,0	0	0,45	0,06
<i>АДН 7–10 мкг/мл</i>						
0	103	0	103,0	0	1,00	–
6	103	0	103,0	4	0,96	0,2
12	99	1	98,5	3	0,93	0,2
18	95	0	95,0	3	0,90	0,3
24	92	0	92,0	2	0,88	0,3
30	90	3	88,5	3	0,85	0,4
36	84	84	42,0	0	0,85	0,4
<i>АДН > 10 мкг/мл</i>						
0	34	0	34,0	0	1,00	–
6	34	0	34,0	0	1,00	–
12	34	0	34,0	0	1,00	–
18	34	1	33,5	0	1,00	–
24	33	1	32,5	0	1,00	–
30	32	0	32,0	3	0,91	0,5
36	29	27	15,5	2	0,79	0,9

(в нашем исследовании <7 мкг/мл) отмечены более высокий риск развития повторного ИИ и в среднем более короткий промежуток времени до его возникновения. Полученные нами результаты нашли подтверждение в других исследованиях [3–6].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Основываясь как на полученных нами данных, так и на результатах предыдущих исследований, необходимо отметить, что АДН представляет собой многогранный маркер, изменения в концентрации которого ассоциировано с различными вариантами течения сердечно-сосудистых и цереброваскулярных заболеваний. Информативность измерения уровней АДН в сыворотке крови, учитывая, что данные уровни являются высоконаследуемыми и обратно коррелируют с риском развития СД2, ИБС, ИИ и целого ряда других состояний, возможно, следует рассматривать в совокупности с определением генетических факторов, отвечающих за

его синтез и передачу сигналов рецепторами АДН в различных условиях [7, 8].

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. Шишкова В.Н. Механизмы развития сердечно-сосудистых заболеваний и сахарного диабета типа 2: роль инсулинорезистентности, гиперинсулинемии и гипoadипонектинемии. Вопросы коррекции. *Системные гипертензии*. 2014; 11 (2): 48–53 [Shishkova V.N. The mechanisms of development cardiovascular disease and type 2 diabetes: the role of insulin resistance, hyperinsulinemia and hypoadiponectinemia. Treatment and management. *Systemic Hypertension*. 2014; 11 (2): 48–53 (in Russ.).] DOI: 10.26442/2075-082X_11.2.48-53
3. 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

4. Bang O.Y., Savel J.L., Ovbiagele V. et al. Adiponectin levels in patients with intracranial atherosclerosis. *Neurology*. 2007; 68 (22): 1931–7. DOI: 10.1212/01.wnl.0000263186.20988.9f

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 nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2018; 118 (2): 4–11 (in Russ.)]. <https://doi.org/10.17116/jnevro2018118214-11>

6. Dastani Z., Hivert M.F., Timpson N. et al. Novel Loci for Adiponectin Levels and Their Influence on Type 2 Diabetes and Metabolic Traits: A Multi-Ethnic Meta-Analysis of 45,891 Individuals. *PLoS. Genet.* 2012; 8 (3): e1002607. DOI: 10.1371/journal.pgen.1002607

7. Kawai T., Ohishi M., Takeya Ya. et al. Adiponectin single nucleotide polymorphism is a genetic risk factor for stroke through high pulse wave pressure: a cohort study. *J Atheroscler Thromb.* 2013; 20 (2): 152–60. DOI: 10.5551/jat.14696

8. Chen L., Sun K.X., Juan J. et al. CDH13 genetic polymorphisms, adiponectin and ischemic stroke: a Chinese family-based sib-pair study. *Biomed Environ Sci.* 2017; 30 (1): 35–43. DOI: 10.3967/bes2017.004

THE IMPORTANCE OF METABOLIC MARKERS IN THE DEVELOPMENT OF A SECOND ISCHEMIC STROKE

V. Shishkova^{1,2}, Candidate of Medical Sciences; Professor **T. Adasheva**², MD; Professor **L. Stakhovskaya**³, 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 investigate the relationship between plasma adiponectin (ADN) levels and the rate of a second noncardioembolic ischemic stroke (IS) over a three-year period

Subjects and methods. The cohort observational study covered 206 patients who had experienced a first noncardioembolic IS, explored the clinical and metabolic parameters of the participants, and assessed the frequency and date of onset of a secondary IS using the Cutler-Ederer and Kaplan-Meier methods according to ADN concentrations. Fasting plasma ADN concentrations ($\mu\text{g/ml}$) were determined using the BioVendor kits (Sweden) on a third-generation Reader UNIPLAN-9213 microplate photometer (PIKON, Russia).

Results. The analysis of the frequency and date of onset of a second noncardioembolic IS over a three-year period showed an increased risk of its development in patients with low ADN levels ($<7 \mu\text{g/ml}$).

Conclusion. The patients with a low ADN level are at a high risk for a second noncardioembolic IS.

Key words: neurology, endocrinology, ischemic stroke, adiponectin, second stroke.

For citation: Shishkova V., Adasheva T., Stakhovskaya L. The importance of metabolic markers in the development of a second ischemic stroke. *Vrach.* 2020; 31 (10): 65–68. <https://doi.org/10.29296/25877305-2020-10-12>