

УДК 616.831-005.1+616.13-004.6+616.379-008.64
DOI: [https://doi.org/10.31612/2616-4868.3\(13\).2020.09](https://doi.org/10.31612/2616-4868.3(13).2020.09)

ПРОГНОЗИРОВАНИЕ РАЗВИТИЯ ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА У ПАЦИЕНТОВ С ЦЕРЕБРАЛЬНЫМ АТЕРОСКЛЕРОЗОМ И САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ

Н. Д. Тронько¹, В. Е. Кондратюк², М. С. Черская¹, В. Г. Гурьянов²

¹ Гу«Институт эндокринологии и обмена веществ имени В.П. Комиссаренко НАМН Украины», Киев, Украина

² Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, Киев, Украина

Резюме

Цереброваскулярная патология и метаболические нарушения – проблемы современного здравоохранения, имеющие колоссальную медико-социальную значимость. Высокий процент не только смертности, но и инвалидизации определяет чрезвычайную актуальность изучения их различных аспектов, а наличие сочетанной патологии требует выработки персонализированного подхода к тактике ведения таких больных.

Целью нашего исследования является прогнозирование развития ИИ на основании показателей структурно-функционального состояния сердца и церебральных сосудов и вариабельности ритма сердца у пациентов с церебральным атеросклерозом (ЦА) и СД2.

Материалы и методы. В комплексном клинико-инструментальном исследовании приняли участие 229 пациентов с ЦА 1–3-й степени. Дизайн исследования: простое, проспективное, нерандомизированное, с последовательным включением пациентов. Все пациенты проходили инструментальные исследования: трансторакальная ЭхоКГ, электрокардиография ЭКГ, ультразвуковая доплерография сосудов головы и шеи, МРТ головного мозга. Все пациенты принимали антигипертензивные и антидиабетические препараты, антиагреганты, статины.

Результаты: Пациенты были разделены на 2 группы: I – с ЦА 1–2-й степени, II – с ЦА 3 степени (перенесшие ишемический атеротромботический инсульт (ИИ)). Средний возраст = 65.1 ± 10.5 и 65.4 ± 9.1 лет, соответственно. Доля мужчин составила 21,2% в 1-й и 52% во 2-й группах. Количество пациентов с СД 2 типа, средний уровень глюкозы натощак и гликозилированного гемоглобина были сопоставимы в обеих группах. У всех пациентов на момент обследования было достигнуто целевое значение АД и компенсация СД2. В проведенном нами исследовании для пациентов с ЦА была установлена отрицательная связь ИИ с иКДР и положительные связи с толщиной МЖПд и мужским полом, что логично объясняет важную роль геометрии ЛЖ в развитии ИИ. Для пациентов с СД2 была установлена отрицательная связь ИИ с показателем диастолической функции ЛЖ и положительные – с уровнем глюкозы натощак и толщиной КИМ.

Вывод: На основании многофакторного регрессионного анализа у пациентов с ЦА с развитием ИИ выявлено наличие связи толщины МЖПд, иКСР, иКДР и мужского пола ($AUC=0.94$ (CI 0.91 – 0.97)), а у пациентов с СД2 и ЦА – уровня глюкозы натощак, толщины МЖПд, толщины КИМ и E/A $AUC = 0.99$ (95% CI 0.94 – 1.00).

Ключевые слова: церебральный атеросклероз, сахарный диабет, прогнозирование ишемического инсульта

ВВЕДЕНИЕ

Сахарный диабет 2 типа (СД2) – неинфекционное хроническое заболевание, вызывающее множество осложнений. В основе развития сосудистой пато-

логии мозга при СД2 лежат как атеросклеротическое поражение крупных и мелких церебральных артерий, так и расстройства в системе микроциркуляции [8]. Риск ЦВЗ возрастает у пациента с СД в сочетании с дислипидемией и артериальной гипертензией (АГ).

В частности, повышенный уровень систолического АД у больного с СД в 2-3 раза увеличивает риск инсульта (И) [5]. Кроме того, АГ индуцирует атеросклероз и фибриноидный некроз стенки сосудов, приводя к развитию микроаневризм, которые способствуют разрывам сосудистой стенки [5, 8].

СД является причиной ускоренного старения сосудов. У пациентов с СД риск И примерно в два раза выше по сравнению с недиабетиками. Гипергликемия является ведущим фактором риска неблагоприятного исхода после И, но она может быть просто маркером неблагоприятного исхода, а не причиной. В некоторых исследованиях было показано, что снижение уровня глюкозы не связано с улучшением прогноза И. Точно так же долговременная профилактика риска И у пациентов с СД не дает улучшения только с помощью глюкозоснижающей терапии.

Цереброваскулярная патология и метаболические нарушения – проблемы современного здравоохранения, имеющие колоссальную медико-социальную значимость [1, 8]. Высокий процент не только смертности, но и инвалидизации определяет чрезвычайную актуальность изучения их различных аспектов, а наличие сочетанной патологии требует выработки персонализированного подхода к тактике ведения таких больных.

Ишемический инсульт (ИИ) – одно из тяжелейших заболеваний. Ежегодно в мире 15 млн. человек переносят инсульт, в результате которого 5 млн. умирают, а 5 млн. утрачивают функциональную состоятельность. Утрата функциональной состоятельности у лиц, перенесших И, обуславливает актуальность проблемы [7, 8]. Одним из перспективных направлений повышения эффективности лечебных мероприятий при ИИ и СД2 является выявление предрасположенности пациентов к И. Прогнозирование вероятного И позволит организовать превентивную терапию, что будет способствовать уменьшению числа больных с ИИ, в частности с СД2.

На сегодняшний день рассматривается множество клинических признаков для стратификации риска возникновения И. Наибольшее распространение получили прогностические системы SCORE и CHADS2, в которых используются такие показатели, как возраст, курение, уровень общего холестерина, артериальное давление и др. [5, 6]. Существующие системы не лишены такого недостатка, как недооценка вероятности развития острых нарушений мозгового кровообращения у пациентов. Мероприятия по превентивной терапии должны учитывать разнообразные факторы риска возникновения ИИ. Возможность предотвращения И обусловлена тем, что многие из факторов риска подлежат коррекции [7, 8]. Для решения этой задачи необходимо оцени-

вать не только структурно-функциональное состояние церебральных сосудов и уровень гликемии натощак, но и структурно-функциональное состояние и вариабельность ритма сердца, и определять их прогностическую значимость [5].

Целью нашего исследования является прогнозирование развития ИИ на основании показателей структурно-функционального состояния сердца и церебральных сосудов и вариабельности ритма сердца у пациентов с церебральным атеросклерозом (ЦА) и СД2.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В комплексном клинико-инструментальном исследовании приняли участие 229 пациентов с ЦА 1-3-й степени. Диагноз «Церебральный атеросклероз» формулировался в соответствии с классификацией атеросклероза Всемирной организации здравоохранения от 2015 года и подтверждался данными лабораторных и инструментальных исследований (ультразвуковая доплерография церебральных артерий, магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга).

Дизайн исследования: простое, проспективное, нерандомизированное, с последовательным включением пациентов.

В исследование не включали пациентов со всеми формами фибрилляции предсердий, с некорректируемым артериальным давлением (АД) > 160/90 мм рт. ст., другими нарушениями ритма, требующими проведения антиаритмической терапии, снижением ФВ < 40% по данным двухмерной эхокардиографии (ЭхоКГ), клинически выраженной сердечной недостаточностью, значительно выраженными нарушениями функции почек и печени, с наркотической или алкогольной зависимостью, перенесенными острыми воспалительными заболеваниями в течение предшествующего месяца. Также в исследовании не принимали участие пациенты, перенесшие реваскуляризацию, с нестабильной стенокардией или инфарктом миокарда и ревматическими пороками сердца.

Все пациенты проходили общепринятое клиническое, лабораторное (общий анализ крови и мочи, определение липидного профиля, уровня креатинина, мочевины, глюкозы, аспаратаминотрансферазы, аланинаминотрансферазы, билирубина) и инструментальное исследование (трансторакальная ЭхоКГ, электрокардиография (ЭКГ), ультразвуковая доплерография сосудов головы и шеи, МРТ головного мозга). Все пациенты принимали антигипертензивные и антидиабетические препараты, антиагреганты, статины.

Эхокардиографические исследования проведены на аппарате «Aplio XG» («Toshiba», Япония)

с использованием фазированного датчика PST-30BT 3МГц, в соответствии с рекомендациями европейского кардиологического общества. Определялись: конечно-систолический размер (КСР), конечно-диастолический размер (КДР), конечно-систолический и конечно-диастолический объёмы сердца (КСО, КДО), размер ЛП, правого желудочка (ПЖ), толщина межжелудочковой перегородки (МЖП) и задней стенки левого желудочка (ЗСЛЖ). Рассчитывались индексы ЛП (иЛП) КСО и КДО (иКСО, иКДО), а также КСР и КДР (иКСР, иКДР), фракция выброса ЛЖ (ФВ), ударный объём (УО), масса миокарда ЛЖ (ММЛЖ) и индекс ММЛЖ (иММЛЖ).

Больным проводилось комплексное исследование, включающее дуплексное сканирование магистральных артерий головы и шеи без предварительной подготовки в положении пациента лежа на спине и сидя на приборе Aplio XG (Toshiba) линейным датчиком, работающим в частотном диапазоне 7,0-10,0 МГц. Исследовались следующие гемодинамические параметры: линейная систолическая скорость кровотока (ЛССК), индекс пульсативности (PI), индекс периферического сопротивления (RI). При оценке состояния кровообращения в артериях Виллизиева круга с помощью транскраниального дуплексного сканирования учитывались следующие параметры: варианты анатомического строения артерий; частота окклюзирующих поражений артерий; функциональное состояние артерий и степень перестройки гемодинамики в артериях Виллизиева круга на стороне инфаркта и противоположной стороне.

Исследование ВРС проводилось на аппарате Schiller AT-10 plus (Швейцария) с использованием статистического анализа временной области и спектрального анализа короткой (пятиминутной) последовательности электрокардиографических интервалов R–R в состоянии покоя. Определялись следующие показатели временного анализа: стандартное отклонение (SDNN, мс), стандартное отклонение разностей продолжительности соседних интервалов R–R (RMSSD, мс). При выполнении спектрального анализа определялись: общая мощность спектра ритма сердца (tP, мс²), мощности в диапазоне 0,00-0,04 Гц (ОНЧ, мс²), 0,04-0,15 Гц (НЧ, мс²), 0,15-0,4 Гц (ВЧ, мс²) и соотношение НЧ/ВЧ.

Этические аспекты. Протокол исследования был одобрен комитетами по этике ГУ «Институт эндокринологии и обмена веществ имени В. П. Комиссаренко» и ГУ «Институт геронтологии имени Д. Ф. Чеботарева» (оба являются частью Национальной академии медицинских наук Украины). Все участники дали письменное информированное согласие. Хельсинкская декларация (2000 г.) и применимые национальные стандарты, касающиеся их участия в исследованиях, были учтены.

Статистический анализ. Для представления результатов в случае количественных переменных рассчитывалось среднее значение показателя и его среднеквадратическое отклонение ($\pm SD$) в случае нормального закона распределения, либо медианное значение показателя (Me) и значения первого (Q_1) и третьего (Q_3) квартилей в случае закона распределения, отличного от нормального. Проверка распределения на нормальность проводилась с использованием критерия Шапиро-Уилка. Для представления качественных признаков рассчитывалась их частота (%). При проведении сравнения количественных показателей в двух группах использован t-критерий (в случае нормального закона распределения), критерий Манна-Уитни (в случае закона распределения, отличного от нормального). При проведении сравнения качественных показателей использован точный критерий Фишера.

Для анализа связи показателя T/S (зависимая переменная) с факторными признаками использовался метод построения и анализа логистической регрессии. Показатель отношения шансов (OR) и его 95% доверительный интервал (95% CI) рассчитывался для оценки степени связи между зависимой и независимыми переменными [1]. Для анализа адекватности моделей регрессии был проведен ROC-анализ [1], была рассчитана площадь под кривой операционных характеристик (AUC). Порог значимости во всех случаях был установлен на уровне $p < 0,05$.

Статистический анализ был выполнен на MedCalc v.18.10 (MedCalc Software Inc., Broekstraat, Бельгия, 1993-2018).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Пациенты были разделены на 2 группы: I – с ЦА 1-2-й степени, II – с ЦА 3 степени (перенесшие ишемический атеротромботический инсульт (ИИ)) (таблица 1). Средний возраст = 65.1 ± 10.5 и 65.4 ± 9.1 лет, соответственно. Доля мужчин составила 21,2% в 1-й и 52% во 2-й группах. Количество пациентов с СД 2 типа, средний уровень глюкозы натощак и гликозилированного гемоглобина были сопоставимы в обеих группах. У всех пациентов на момент обследования было достигнуто целевое значение АД и компенсация СД2.

Величина КИМ с обеих сторон была значимо ($p < 0.05$) больше у пациентов 2-й группы. При этом пациенты двух групп не различались по показателям структурно-функционального состояния сердца: ФВ, ММЛЖ, КДО и показатели диастолической функции сердца были сопоставимы. Показатель НЧ/ВЧ отражает состояние симпато-парасимпатического баланса ВНС. Большие значения этого показателя свидетель-

ствують о преобладании тонуса симпатического отдела ВНС, что статистически значимо наблюдалось у пациентов 1-й группы, при этом триангулярный индекс

и индекс HRV, применяемые для оценки общей ВРС были сопоставимы в обеих группах и выше нормальных международных значений.

Таблица 1.

Клинико-инструментальная и лабораторная характеристика пациентов

Показатель	Гр1 (n=131)	Гр2 (n=89)	Уровень значимости различия, p
Возраст, лет	65.1±10.5	65.4±9.1	0.83
Пол (м)	21,2%	52%	0.01
СД2, %	38,1%	37,3%	0.58
Глюкоза натощак, ммоль/л	5.1±0.6	5.0±0.7	0.88
КИМ_справа, см	1.00 (0.90; 1.02)	1.00 (1.00; 1.10)	0.02
КИМ_слева, см	1.00 (0.90; 1.10)	1.00 (1.00; 1.20)	0.02
Индекс_HRV	8 (6; 9)	7 (5; 9)	0.52
Триангулярный индекс	112 (88; 152)	96 (80; 134)	0.23
НЧ/ВЧ	-49.275(-183.25; 1.89)	0.39 (-61.39; 3.242)	0.01
иКДР	2,71 (2,38;2,95)	2,59 (2,39;2,74)	0,28
иКСР	1,81 (1,56;2,01)	1,69 (1,56;1,84)	0,33
МЖПд,	1,02 (1,10; 1,20)	1,20 (1,00; 1,30)	0.01
КДО, мл	106 (89.6; 134.)	101 (89.6; 125.3)	0.30
ФВ, %	62.0±4.2	61.9±4.2	0.91
ММЛЖ	193 (152; 244)	173 (137.5; 221.25)	0.21
Е\А	0.82 (0.7; 1.14)	0.83 (0.722; 1.13)	0.94
Е/Е'	8 (6; 8)	7 (6; 8.)	0.19

Примечание: приведено среднее значение \pm SD в случае нормального закона распределения, Me (Q1; Q3) в случае закона распределения, отличного от нормального. $p < 0.05$ - статистически значимые различия; КИМ – комплекс интима-медиа, индекс HRV – индекс вариабельности ритма сердца, НЧ/ВЧ – соотношение низкочастотного спектра с высокочастотным, КДО – конечно-диастолический объём, ФВ – фракция выброса, ММЛЖ – масса миокарда левого желудочка, Е/А и Е/Е' – показатели диастолической функции левого желудочка, МЖПд – толщина межжелудочковой перегородки в диастолу, иКСР и иКДР – индекс конечно-систолического и конечно-диастолического размеров.

Для выявления факторов, влияющих на развитие инсульта в общей когорте пациентов, использовался метод построения логистических моделей регрессии [3]. Важно учитывать и тот факт, что именно комбинация факторов риска, а не каждый отдельный фактор риска по отдельности, может приводить к развитию инсульта. Для отбора совокупности значимых факторов риска использовался метод пошагового вклю-

чения/исключения признаков (Stepwise при пороге исключения $p > 0.15$ и пороге включения $p < 0.03$). На выделенных значимых факторах риска была построена многофакторная модель логистической регрессии, в которую вошли показатели, представленные в таблице 2. Была также установлена статистически значимая положительная связь инсульта с полом и МЖПд, а также отрицательная связи с иКДР.

Таблица 2.

Многофакторный анализ показателей структурно-функционального состояния сердца у пациентов с ЦА

Независимые переменные	Коэффициент регрессии, $b \pm m$	Уровень значимости отличия коэффициента от 0, p	OR (95% CI)
Пол м	1.77±0.46	0.01	5.91 (2.37-14.71)
иКДР	-4.22±1.53	0.01	0.01 (0.01-0.29)
иКСР	3.40±2.10	0.10	30.03 (0.48-1854.15)
МЖПд	2.19±0.83	0.01	8.96 (1.74-45.96)

Примечание: $p < 0.05$ - статистически значимые различия.

Виявлена хороша согласованность выделенных факторных признаков с риском развития ишемического инсульта – AUC=0.94 (CI 0.91 – 0.97) (рис.1), что может указывать на полноту модели и предикторов инсульта, рассмотренных в данном исследовании. Все представленные в таблице 3 показатели являются весомыми в общей многофакторной модели, хотя статистической значимости для некоторых получено не было.

Для выявления факторов, влияющих на развитие инсульта у пациентов с СД2, была построена отдельно логистическая модель регрессии. Алгоритм построения модели использовался такой же, как и в общей группе пациентов с ЦА. На выделенных значимых факторах риска была построена многофакторная модель логистической регрессии, в которую вошли показатели, представленные в таблице 3. Была также установлена статистически значимая положительная связь инсульта с уровнем глюкозы натощак и толщиной КИМ, а также отрицательная связи с показателем диастолической функции ЛЖ Е/А.

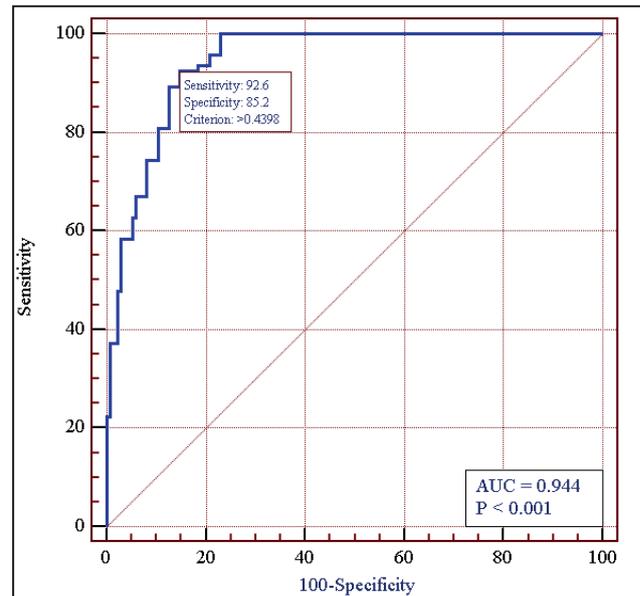


Рисунок 1. ROC-кривая 4-х факторной модели прогнозирования риска развития ишемического инсульта у пациентов с ЦА AUC = 0.94 (95% CI 0.91 – 0.97)

Таблица 3.

Многофакторный анализ показателей структурно-функционального состояния сердца и сосудов у пациентов с ЦА и СД2

Независимые переменные	Коэффициент регрессии, $b \pm m$	Уровень значимости отличия коэффициента от 0, p	OR (95% CI)
Глюкоза натощак	8.06 ± 4.06	0.05	3171.35 (1.11-9036025.97)
МЖПд	-1.27 ± 0.91	0.10	0.28 (0.05-1.66)
Е/А	-6.19 ± 3.21	0.05	0.01 (0.01-1.12)
КИМ	15.84 ± 7.93	0.05	7.56 (1.33-42.80)

Примечание: $p < 0.05$ - статистически значимые различия.

Виявлена хороша согласованность выделенных факторных признаков с риском развития ишемического инсульта – AUC=0.99 (CI 0.94 – 1.00) (рис.2), что может указывать на полноту модели и предикторов инсульта, рассмотренных в данном исследовании. Все представленные в таблице 3 показатели являются весомыми в общей многофакторной модели, хотя статистической значимости для некоторых получено не было. Вероятно, необходим больший размер выборки.

Клинические работы, изучающие взаимосвязь структурно-функционального состояния сердца и сосудов, ВРС с развитием ИИ малочисленны. Так, в публикации В. Кондратюка, Л. Ены было продемонстрировано, что пациенты, перенесшие ИИ, по сравнению с пациентами с АГ без ИИ характеризуются более выраженной ГЛЖ, большими размерами полостей сердца и снижением систолической функции ЛЖ, однако авторы не изучали влияние показателей структурно-функционального состояния сердца на прогноз развития ИИ [2].

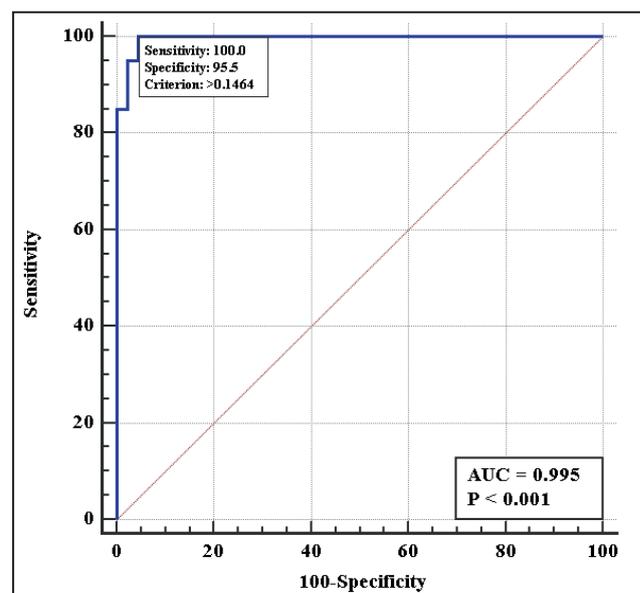


Рисунок 2. ROC-кривая 4-х факторной модели прогнозирования риска развития ишемического инсульта у пациентов с СД2 AUC = 0.99 (95% CI 0.94 – 1.00).

И.Е. Каленова и соавт. [1] с использованием дискриминантного анализа предложили методику оценки вероятности возникновения инсульта в течение 3-х лет у пожилых больных АГ в сочетании с ИБС, СД2 и ожирением на основании совокупности синдромов и сопутствующих осложнений (ФП, нарушение гемостаза и т.д.), но непосредственно показатели структурно-функционального состояния сердца в их анализ не входили.

КИМ общей сонной артерии является надежным маркером атеросклеротического процесса. По данным ряда авторов, утолщение КИМ общей сонной артерии на 0,16 мм повышает риск возникновения инсульта в 1,6 раза, существует и обратная зависимость скорости кровотока от степени стеноза артерии [4]. Необходимо отметить, что в нашу модель прогнозирования ИИ в общей когорте пациентов с ЦА методом логистической регрессии КИМ не вошел, а у пациентов с СД2 напротив имеет ключевое значение.

Важно отметить тот факт, что в большом систематическом обзоре и мета-анализе, проведенном Mohammad Ziaul Islam Chowdhury et al. [5], представлены данные 26202 публикаций (до 22 апреля 2019 включительно баз PubMed, EMBASE и MedLINE),

в которых изучались предикторы ИИ у пациентов с СД2. Выводы этого мета-анализа остаются обнадеживающими для последующих исследователей: модели прогнозирования, по мнению авторов, неудовлетворительны и требуют введения новых показателей для улучшения валидации.

В проведенном нами исследовании для пациентов с ЦА была установлена отрицательная связь ИИ с иКДР и положительные связи с толщиной МЖПд и мужским полом, что логично объясняет важную роль геометрии ЛЖ в развитии ИИ. Для пациентов с СД2 была установлена отрицательная связь ИИ с показателем диастолической функции ЛЖ и положительные – с уровнем глюкозы натощак и толщиной КИМ.

ВЫВОДЫ

На основании многофакторного регрессионного анализа у пациентов с ЦА с развитием ИИ выявлено наличие связи толщины МЖПд, иКСР, иКДР и мужского пола (AUC=0.94 (CI 0.91 – 0.97), а у пациентов с СД2 и ЦА - уровня глюкозы натощак, толщины МЖПд, толщины КИМ и E/A AUC = 0.99 (95% CI 0.94 – 1.00).

ЛИТЕРАТУРА

1. Прогнозирование возникновения ишемического инсульта / Каленова И. Е., Шмырев В. И., Бояринцев В. В., Четкарёв Ю. Э., Ардашев В. Н. // Клиническая медицина. 2013. № 9. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/prognozirovanie-vozniknoveniya-ishemicheskogo-insulta>
2. Кондратюк В. Є., Єна Л. М. Особливості змін електричної гомогенності міокарда у взаємозв'язку з показниками структурно-функціонального стану серця у хворих старшого віку, які перенесли ішемічний інсульт, на тлі артеріальної гіпертензії. Серце і судини. 2013. № 2. С. 43-54. http://nbuv.gov.ua/UJRN/sis_2013_2_8
3. Petrie A., Sabin C. Medical Statistics at a Glance. 3rd edition. Wiley Blackwell, 2009. 180 p. doi: 10.1111/j.1469-7580.2010.01210.x
4. Abraham T. M., Pencina K. M., Pencina M. J., Fox C. S. Trends in diabetes incidence: the Framingham Heart Study. Diabetes Care. 2015. 38(3). 482-487. DOI: 10.2337/dc14-1432
5. Banerjee C., Chimowitz M. I. Stroke Caused by Atherosclerosis of the Major Intracranial Arteries. Circ Res. 2017. 120(3). 502-513. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.116.308441
6. Chen R., Ovbiagele B., Feng W. Diabetes and Stroke: Epidemiology, Pathophysiology, Pharmaceuticals and Outcomes. Am J Med Sci. 2016. 351(4). 380-386. DOI: 10.1016/j.amjms.2016.01.011
7. Chowdhury M. Z. I., Yeasmin F., Rabi D. M., et al. Predicting the risk of stroke among patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of C-statistics. BMJ Open 2019. 9. e025579. DOI: 10.1136/bmjopen-2018-025579
8. Gao X., Song J., Watase H., et al. Differences in Carotid Plaques Between Symptomatic Patients With and Without Diabetes Mellitus. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2019. 39(6). 1234-1239. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.118.312092>
9. Hill M. D. Stroke and diabetes mellitus. Handb Clin Neurol. 2014. 126. 167-174. DOI: 10.1016/b978-0-444-53480-4.00012-6
10. International Diabetes Federation. Diabetes and cardiovascular disease. Brussels: International Diabetes Federation, 2016. p. 144 p. <http://www.idf.org/cvd>
11. Kim J. S., Kim Y. J., Ahn S. H., Kim B. J. Location of cerebral atherosclerosis: Why is there a difference between East and West?. Int J Stroke. 2018. 13(1). 35-46. DOI: 10.1177/1747493016647736
12. Prevalence of diabetes and its effects on stroke outcomes: A meta-analysis and literature review / Lau L. H., Lew J., Borschmann K., Thijs V., Ekinci E. I.. J Diabetes Investig. 2019. 10(3). 780-792. DOI: 10.1111/jdi.12932

13. Li M. F., Zhao C. C., Li T.T Tu Y. F., Lu J. X., Zhang R., Chen M. Y., Bao Y. Q., Li L. X., Jia W. P. The coexistence of carotid and lower extremity atherosclerosis further increases cardio-cerebrovascular risk in type 2 diabetes. *Cardiovasc Diabetol.* 2016. 15. 43. DOI <https://doi.org/10.1186/s12933-016-0360-2>
14. Ma Y. H., Leng X. Y., Dong Y., et al. Risk factors for intracranial atherosclerosis: A systematic review and meta-analysis. *Atherosclerosis.* 2019. 281. 71-77. doi: 10.18632/aging.102216
15. Schnell O., Rydén L., Standl E., Ceriello A. Updates on cardiovascular outcome trials in diabetes. *Cardiovasc Diabetol.* 2017. 16. 128. DOI: 10.1186/s12933-017-0610-y
16. van der Flier W. M., Skoog I., Schneider J. A., et al. Vascular cognitive impairment. *Nat Rev Dis Primers.* 2018. 4. 18003. Published 2018 Feb 15. DOI: 10.1038/nrdp.2018.3

REFERENCES

1. Kalenova, IE, Shmyirev, VI, Boyarintsev, VV, Chetkarev, YE, Ardashev VN (2019). Prognozirovanie voznikoveniya ishemicheskogo insulta [Prediction of the occurrence of ischemic stroke] . *Clinical Medicine*, 9. Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/prognozirovanie-voznikoveniya-ishemicheskogo-insulta>
2. Kondratyuk, VE., Ena LM. Osoblivosti zmin elektrichnoyi gomogenosti miokarda u vzaemozv'yazku z pokaznikami strukturno-funktsionalnogo stanu sertsya u hvorih starshogo viku, yaki perenesli ishemichniy insult, na tli arterialnoyi gipertenziyi (2013). [The peculiarities of changes in the electrical homogeneity of the myocardium in connection with the indicators of the structural and functional stance of the heart in elderly patients, who suffered an ischemic stroke, on the background of arterial hypertension] . *Heart and vessels*, 2, 43 - 54.
3. Petrie, A, Sabin, C. (2009). *Medical Statistics at a Glance*. 3rd edition. Wiley Blackwell, 180. Available at: <https://doi.org/10.1111/j.1469-7580.2010.01210.x>
4. Abraham, TM, Pencina, KM, Pencina, MJ, Fox, CS. Trends in diabetes incidence: the Framingham Heart Study (2015). *Diabetes Care*, 38(3), 482-487. Available at: <https://doi.org/10.2337/dc14-1432>
5. Banerjee, C, Chimowitz MI. (2017). Stroke Caused by Atherosclerosis of the Major Intracranial Arteries. *Circ Res.*, 120(3), 502-513. Available at: <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.116.308441>
6. Chen, R., Ovbiagele, B., & Feng, W. (2016). Diabetes and Stroke: Epidemiology, Pathophysiology, Pharmaceuticals and Outcomes. *The American journal of the medical sciences*, 351(4), 380-386. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.amjms.2016.01.011>
7. Chowdhury, M., Yeasmin, F., Rabi, D. M., Ronksley, P. E., & Turin, T. C. (2019). Predicting the risk of stroke among patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of C-statistics. *BMJ open*, 9(8), e025579. Available at: <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2018-025579>
8. Gao, X, Song, J, Watase, H, et al. Differences in Carotid Plaques Between Symptomatic Patients With and Without Diabetes Mellitus (2019). *Arterioscler Thromb Vasc Biol.*, 39(6), 1234-1239. Available at: <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.118.312092>
9. Hill, MD. Stroke and diabetes mellitus (2014). *Handb Clin Neurol.*, 126, 167-174.
10. International Diabetes Federation (2016). Diabetes and cardiovascular disease. Brussels: International Diabetes Federation, 1-144. <http://www.idf.org/cvd>
11. Kim, JS, Kim, YJ, Ahn, SH, Kim, BJ. Location of cerebral atherosclerosis: Why is there a difference between East and West? (2018). *Int J Stroke*, 13(1), 35-46. Available at: <https://doi.org/10.1177/1747493016647736>
12. Lau, LH., Lew, J, Borschmann, K, Thijs, V, & Ekinci, EI. (2019). Prevalence of diabetes and its effects on stroke outcomes: A meta-analysis and literature review. *Journal of diabetes investigation*, 10(3), 780-792. Available at: <https://doi.org/10.1111/jdi.12932>
13. Li, M., Zhao, C., Li, T. et al. (2016). The coexistence of carotid and lower extremity atherosclerosis further increases cardio-cerebrovascular risk in type 2 diabetes. *Cardiovasc Diabetol.*, 15, 43. Available at: <https://doi.org/10.1186/s12933-016-0360-2>
14. Ma, YH, Leng, XY, Dong, Y, et al. (2019). Risk factors for intracranial atherosclerosis: A systematic review and meta-analysis. *Atherosclerosis*, 281, 71-77. doi: 10.18632/aging.102216
15. Schnell, O, Rydén, L, Standl, E, Ceriello, A, & D&CVD EASD Study Group (2017). Updates on cardiovascular outcome trials in diabetes. *Cardiovascular diabetology*, 16(1), 128. Available at: <https://doi.org/10.1186/s12933-017-0610-y>
16. van der Flier, W, Skoog, I, Schneider, J et al. (2018). Vascular cognitive impairment. *Nat Rev Dis Primers* 4, 18003. Available at: <https://doi.org/10.1038/nrdp.2018.3>

*Резюме***ПРОГНОЗУВАННЯ РОЗВИТКУ ІШЕМІЧНОГО ІНСУЛЬТУ У ПАЦІЄНТІВ З ЦЕРЕБРАЛЬНИМ АТЕРОСКЛЕРОЗОМ І ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ****М.Д. Тронько¹, В.Є. Кондратюк², М.С. Черська¹, В.Г. Гур'янов²**¹ ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин імені В.П. Комісаренка НАМН України», Київ, Україна² Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, Київ, Україна

Цереброваскулярна патологія та метаболічні порушення - проблеми сучасної охорони здоров'я, що мають колосальну медико-соціальну значимість. Високий відсоток не тільки смертності, а й інвалідації визначає надзвичайну актуальність вивчення їх різних аспектів, а наявність поєднаної патології вимагає вироблення персоналізованого підходу до тактики ведення таких хворих.

Метою нашого дослідження є прогнозування розвитку ІІ на підставі показників структурно-функціонального стану серця і церебральних судин і варіабельності ритму серця у пацієнтів з церебральним атеросклерозом (ЦА) і ЦД2.

Матеріали та методи. У комплексному клініко-інструментальному дослідженні взяли участь 229 пацієнтів з ЦА 1-3-го ступеня. Дизайн дослідження: просте, проспективне, нерандомізоване, з послідовним включенням пацієнтів. Всі пацієнти проходили інструментальні дослідження: трансторакальна ЕхоКГ, електрокардіографія ЕКГ, ультразвукова доплерографія судин голови і шиї, МРТ головного мозку. Всі пацієнти приймали антигіпертензивні і антидіабетичні препарати, антиагреганти, статини. **Результати:** Пацієнти були розділені на 2 групи: І - з ЦА 1-2-го ступеня, ІІ - з ЦА 3 ступеня (які перенесли ішемічний атеротромботический інсульт (ІІ)). Середній вік = 65.1 ± 10.5 і 65.4 ± 9.1 років, відповідно. Частка чоловіків складала 21,2% в 1-й і 52% у 2-й групах. Кількість пацієнтів з ЦД 2 типу, середній рівень глюкози натще і глікозильованого гемоглобіну можна було порівняти в обох групах. У всіх пацієнтів на момент обстеження було досягнуто цільове значення АТ і компенсація ЦД2. У проведеному нами дослідженні для пацієнтів з ЦА була встановлена негативна зв'язок ІІ з іКДР і позитивні зв'язку з товщиною МЖПд і чоловічою статтю, що логічно пояснює важливу роль геометрії ЛШ у розвитку ІІ. Для пацієнтів з ЦД2 була встановлена негативна зв'язок ІІ з показником діастолічної функції ЛШ і позитивні - з рівнем глюкози натще і товщиною КІМ.

Висновок: На підставі багатофакторного регресійного аналізу у пацієнтів з ЦА з розвитком ІІ виявлено наявність зв'язку товщини МЖПд, іКСР, іКДР і чоловічої статі ($AUC = 0.94$ (СІ 0.91 - 0.97)), а у пацієнтів з ЦД2 і ЦА - рівня глюкози натще, товщини МЖПд, товщини КІМ і Е / А ($AUC = 0.99$ (95% СІ 0.94 - 1.00)).

Ключові слова: церебральний атеросклероз, цукровий діабет, прогнозування ішемічного інсульту

Summary

PREDICTING THE DEVELOPMENT OF ISCHEMIC STROKE IN PATIENTS WITH CEREBRAL ATHEROSCLEROSIS AND DIABETES MELLITUS

N. D. Tronko¹, V. E. Kondratiuk², M. S. Cherska¹, V. G. Gurianov²

¹ State Institution «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Kyiv, Ukraine

² Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Background. Cerebrovascular pathology and metabolic disorders are problems of modern health care, which are of colossal medical and social significance. A high percentage of not only mortality, but also disability determines the extreme urgency of studying their various aspects, and the presence of combined pathology requires the development of a personalized approach to the tactics of managing such patients.

Aim: to predict the development of IS based on indicators of the structural and functional state of the heart and cerebral vessels and heart rate variability in patients with cerebral atherosclerosis (CA) and DM2.

Material and methods. The complex clinical and instrumental study involved 229 patients with CA 1–3 degrees. Study design: simple, prospective, non-randomized, sequential enrollment. All patients underwent instrumental examinations: transthoracic echocardiography, electrocardiography ECG, ultrasound Doppler of the vessels of the head and neck, MRI of the brain. All patients took antihypertensive and antidiabetic drugs, antiplatelet agents, statins.

Results. Patients were divided into 2 groups: I - with CA 1–2 degrees, II - with CA 3 degrees (after ischemic atherothrombotic stroke (IS)). Average age = 65.1 ± 10.5 and 65.4 ± 9.1 years, respectively. The share of men was 21.2% in the 1st and 52% in the 2nd groups. The number of patients with type 2 diabetes, mean fasting glucose and glycosylated hemoglobin levels were comparable in both groups. At the time of examination, all patients achieved the target BP and T2DM compensation. In our study, for patients with CA, a negative relationship between ischemic stroke and end-diastolic size index and a positive relationship with the thickness of the interventricular septum and male sex was established, which logically explains the important role of LV geometry in the development of ischemic stroke. For patients with T2DM, a negative relationship was found between ischemic stroke and LV diastolic function and positive - with fasting glucose and IM thickness.

Conclusion. Based on multivariate regression analysis, in patients with cerebral atherosclerosis with the development of ischemic stroke, the presence of a relationship between the thickness of the interventricular septum, end-systolic size index, end-diastolic size index and the male sex was revealed (AUC = 0.94 (CI 0.91-0.97)), but in patients with DM2 and CA - fasting glucose level, interventricular septum thickness, intima-media complex thickness and E/A AUC = 0.99 (95% CI 0.94 -1.00).

Key words: cerebral atherosclerosis, diabetes mellitus, predicting ischemic stroke

Інформація про авторів знаходиться на сайті <http://www.cp-medical.com>.

Дата надходження до редакції – 9.09.2020