

<https://doi.org/10.29296/25877305-2020-11-16>

Построение прогностической модели для оценки вероятности развития 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
¹Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической терапии Минздрава России, Москва
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. Разработка прогностической модели для оценки вероятности возникновения первого ишемического инсульта (ИИ) некардиоэмболического генеза.

Материал и методы. В исследование (дизайн – «случай–контроль») были отобраны 412 участников – 206 пациентов в возрасте от 45 до 80 лет, перенесших первый ИИ некардиоэмболического генеза, и 206 здоровых добровольцев, не переносивших ранее ИИ; все пациенты были сопоставимы по полу и возрасту. У всех участников исследования кровь из локтевой вены брали утром натощак после 12-часового голодания, оценивали концентрации маркеров – глюкозы, инсулина, общего холестерина (ХС), ХС липопротеидов низкой и высокой плотности, триглицеридов, аполипопротеинов В и А1, гомоцистеина, С-реактивного белка, интерлейкинов-1, -4, -6, -8, -10, фактора роста эндотелия сосудов А, фактора некроза опухоли- α , инсулина, адипонектина, мочевой кислоты, N-концевого пропептида натрийуретического гормона, креатинина, цистатина С. У всех участников проводились генотипирование 25 однонуклеотидных полиморфизмов генов (ОНП): APOE (rs7412, rs429358, rs5174), APOA5 (rs34282181, rs619054), APOC4 (rs1132899), APOH (rs4581), LPL (rs199675233), LP(a) (rs41267817), APOB (rs1042031, rs676210), APOD (rs7659), ANGPT4 (rs1044250), TNFa (rs1800620), VEGFA (rs62401172), IL8 (rs1803205), IL6 (rs56383910), MTHFR (rs1801131, rs1801133), ADIPOQ-AS1 (rs17366743, rs185847354), ADIPOR2 (rs12342), GRM1 (rs1047005), GRM3 (rs2228595), BDNF (rs6265), а также анализ распознавания аллелей методом полимеразной цепной реакции с использованием готовых зондов TaqMan, имеющих идентификационный номер Assay ID (Applied Biosystems, США).

Результаты. В полученную модель вошли следующие независимые переменные – сахарный диабет типа 2, адипонектин, ApoA1, IL6, ADIPOQ (rs17366743). Значение площади под кривой AUC (Area under the curve) (95% доверительный интервал) составила 0,947 (0,918; 0,976), порог отсечения Cut-off – 0,565, при этом чувствительность модели – 87,1%, специфичность – 90,3%, процент верной реклассификации – 88,7%.

Заключение. Полученная прогностическая модель включает клинические, биохимические и молекулярно-генетические параметры и характеризуется высокой чувствительностью, специфичностью и точностью реклассификации.

Ключевые слова: неврология, ишемический инсульт некардиоэмболического генеза, прогностическая модель.

Для цитирования: Шишкова В.Н., Адашева Т.В., Стаховская Л.В. Построение прогностической модели для оценки вероятности развития ишемического инсульта некардиоэмболического генеза. Врач. 2020; 31 (11): 78–85. <https://doi.org/10.29296/25877305-2020-11-16>

Современное состояние проблемы заболеваемости инсультом во всем мире сохраняет свою остроту на фоне ежегодного прироста числа поражаемых этой патологией человек — до 6,6 млн, при этом уровень смертности составляет до 4,6 млн [1]. Согласно данным регистра, основной вклад в распространенность инсульта в России вносит ишемический инсульт (ИИ), доля которого от всех острых нарушений мозгового кровообращения составляет 80,0%, а доля среди повторных ИИ — около 25–30% от общего числа всех новых случаев инсульта [2]. Традиционные модифицируемые факторы риска ИИ — это артериальная гипертензия (АГ), фибрилляция предсердий (ФП), курение, заболевания сердца, атеросклеротический стеноз сонных и позвоночных артерий, атерогенная дислипидемия и сахарный диабет типа 2 (СД2). К немодифицируемым факторам относят возраст, пол, наследственность, этническую принадлежность и перенесенный инсульт. Для оценки риска развития первого и повторного ИИ у пациентов с ФП разработаны эффективные прогностические шкалы CHADS2 и CHA2DS2VASc, однако ФП является причиной ИИ лишь в 15–20%, когда происходит развитие ИИ кардиоэмболического генеза [1]. Для пациентов без ФП оценка возможна только на основании расчета общего сердечно-сосудистого риска, включающего не только ИИ, но и другие события. Таким образом, целью настоящего исследования явилась разработка прогностической модели оценки вероятности возникновения первого ИИ некардиоэмболического генеза.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Проведено клиническое исследование (дизайном «случай–контроль»), в котором приняли участие 412 человек, из них — 206 пациентов в возрасте от 45 до 80 лет, перенесших первый ИИ некардиоэмболического генеза; контрольную группу составили 206 здоровых добровольцев, не переносивших ранее ИИ, сопоставимых по полу и возрасту с пациентами основной группы.

Критерии включения в исследование для группы «пациенты»:

- мужчины и женщины в возрасте от 45 до 80 лет, проживающие в Москве >20 лет до момента включения в настоящее исследование;
- перенесшие первый ИИ некардиоэмболического патогенетического типа (определение патогенетического варианта ИИ — атеротромботического — проводилось в первичном сосудистом отделении в течение первых суток от момента развития заболевания, по критериям TOAST в соответствии с Клиническими рекомендациями Министерства здравоохранения РФ, 2017) в течение последних 6–12 мес до момента включения в исследование;
- подписанное информированное согласие на участие.

Критерии включения в исследование для группы «контроль»:

- мужчины и женщины в возрасте от 45 до 80 лет, проживающие в Москве >20 лет до момента включения в настоящее исследование;
- обратившиеся в амбулаторно-поликлинические отделения районных ГБУЗ «Городские поликлиники» с целью прохождения профилактического осмотра;
- не переносившие ИИ или другой вариант острого нарушения мозгового кровообращения или черепно-мозговую травму;
- подписанное информированное согласие на участие.

Критерии исключения из исследования для обеих групп:

- наличие подтвержденных семейных моногенных форм заболеваний, предрасполагающих к развитию ИИ (болезнь Фабри; синдром Марфана; синдром Элерса–Данлоса, тип IV; CADASIL; наследственные тромбофилии и т.д.);
- указания в анамнезе на заболевания с высоким риском развития кардиоэмболических осложнений (ФП, 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 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.

Исходно всем участникам исследования проводили клиническое обследование — анализ жалоб и анамнеза, в том числе семейного, оценка общего состояния и наличия вредных привычек, измерение АД, анализ антропометрических параметров (рост, масса тела, индекс массы тела — ИМТ, объем талии — ОТ, объем бедер — ОБ), наличие традиционных факторов риска развития ИИ. Все участники исследования подписывали информированное согласие.

У всех участников исследования брали кровь из локтевой вены утром натощак после 12-часового голодания, оценивали концентрации глюкозы, инсулина, общего холестерина (ОХС), холестерина (ХС) липопротеидов низкой (ЛПНП) и высокой (ЛПВП) плотности, триглицеридов (ТГ), аполипопротеинов В (АpoB) и А1 (АpoA1), гомоцистеина, С-реактивного белка (СРБ_{вч}), интерлейкинов (IL) -4, -6, -8, -1b, -10, фактора роста эндотелия сосудов А (VEGFA), факто-

ра некроза опухоли- α (ФНО α), адипонектина (АДН), мочевой кислоты (МК), N-концевого пропептида натрийуретического гормона (NT-proBNP), креатинина, цистатина С, проводили расчет скорости клубочковой фильтрации (СКФ) по формулам СКД-EPIC и MDRD.

У всех участников исследования проводился забор крови для генотипирования по методике J.E. Nixson и D.T. Vernier. Для типирования 25 однонуклеотидных полиморфизмов (ОНП) генов, отвечающих за липидный, углеводный и фолатный обмен, регуляцию синтеза факторов сосудистого воспаления и эндотелиальной дисфункции, влияющих на ангиогенез, а также на нейропластические и нейротрансмиттерные функции: *APOE* (rs7412, rs429358, rs5174), *APOA5* (rs34282181, rs619054), *APOC4* (rs1132899), *APOH* (rs4581), *LPL* (rs199675233), *LP(a)* (rs41267817), *APOB* (rs1042031, rs676210), *APOD* (rs7659), *ANGPT4* (rs1044250), *TNFA*

(rs1800620), *VEGFA* (rs62401172), *IL8* (rs1803205), *IL6* (rs56383910), *MTHFR* (rs1801131, rs1801133), *ADIPOQ-AS1* (rs17366743, rs185847354), *ADIPOR2* (rs12342), *GRM1* (rs1047005), *GRM3* (rs2228595), *BDNF* (rs6265). Анализ распознавания аллелей проводили методом полимеразной цепной реакции с использованием готовых зондов TaqMan, имеющих идентификационный номер Assay ID (Applied Biosystems, США).

Аmplификацию полиморфных участков исследуемых генов проводили на амплификаторе 7500 Real-Time PCR System (Applied Biosystems, США). Условия амплификации были стандартные и соответствовали указанному поставщиком реагентов для каждого Assay ID. Обозначения генотипов даны в соответствии с международной базой данных dbSNP (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/SNP/>).

Для статистической обработки результатов применяли программу SPSS v.20. Уровень значимости p принимали $<0,05$. 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 $M \pm m$, где M – среднее арифметическое (Mean), m – стандартное отклонение (SD). В случае непараметрического распределения для сравнения выборок использовали непараметрические критерий U Манна–Уитни. Переменные представляли в виде Me (Q25; Q75), где Me – медиана (Median), Q25 – 25-й процентиль, Q75 – 75-й процентиль.

Сравнение частот 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 по методу ранговой корреляции Спирмана, меру связи – по критерию ϕ . Оценивались показатель отношения шансов (ОШ) или отношение рисков (ОР), для данных величин рассчитывали 95% доверительный интервал (ДИ).

Для оценки влияния нескольких независимых переменных на дихотомическую переменную отклика применялся метод бинарной логистической регрессии. Построение прогностической модели осуществлялось с применением методологии теории распознавания образов. В частности, коэффициенты регрессии в модели определялись с использованием информации только о 75% участников, отобранных случайным об-

Таблица 1

Основные демографические и клинично-антропометрические параметры в группах исследования

Table 1

The main demographic and clinical-anthropometric parameters of patients after the first ischemic stroke and in the control group

Параметр	Основная группа (n=206)	Контрольная группа (n=206)	p
Возраст, лет	56 \pm 10	54 \pm 11	0,16*
Пол, n (%): мужчины женщины	117 (56,8) 89 (43,2)	116 (56,3) 90 (43,6)	>0,05**
Рост, см	168 \pm 9	167 \pm 9	0,104*
Масса тела, кг	86 \pm 15	80 \pm 16	0,002*
ИМТ, кг/м ²	30 \pm 5	29 \pm 6	0,026*
ОТ, см	101 \pm 12	93 \pm 16	<0,001*
Наследственность по ИИ, n (%)	161 (78%)	125 (61%)	0,047**
СД, n (%): есть нет	143 (69) 63 (31)	22 (11) 184 (89)	<0,001**
Курение, n (%)	126 (61)	135 (65)	>0,05**
АГ, n (%)	134 (65)	125 (61)	>0,05**
ФП, ИБС, n	0	0	–
Прием препаратов, n:			
антигипертензивные	65	61	>0,749**
сахароснижающие	69	11	<0,001**
статины	95	18	<0,001**
ИПП	34	7	<0,001**
ноотропы	43	0	<0,001***
антидепрессанты	27	0	<0,001***

Примечание. * – критерий Стьюдента (t -критерий); ** – критерий χ^2 с поправкой Йетса; *** – точный критерий Фишера; ИПП – ингибиторы протонной помпы.

Note. * Student's test (t -test); ** χ^2 test with the Yates correction; *** Fisher's exact test.

разом из всех включенных и составивших так называемую обучающую выборку. Эффективность прогностической модели оценивалась как на обучающей выборке, так и на независимой выборке, в которую были включены оставшиеся 25% участников исследования. Для оценки также использовалась ROC-кривая и площадь под указанной кривой.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В исследование дизайна «случай-контроль» были включены 412 участников. Основные демографические и клинично-антропометрические характеристики участников исследования представлены в табл. 1.

АГ регистрировалась у обследованных с уровнем АД $\geq 140/90$ мм рт. ст. и (или) участников, принимающих антигипертензивные препараты. Распространенность таких традиционных факторов риска ИИ, как курение и АГ достоверно не различалась между исследуемыми группами. Достоверно большее значение массы тела и число участников с ожирением, в том числе висцеральным, было характерно для группы пациентов, перенесших первый ИИ ($p < 0,05$). Отмечалось значимое различие между участниками исследования двух групп по применению следующих классов препаратов: сахароснижающие и гиполипидемические средства, ингибиторы протонной помпы, ноотропные препараты и антидепрессанты.

Проведенный анализ взаимосвязи между наличием СД2 и развитием первого ИИ некардиоэмболического генеза показал, что согласно полученным данным ОШ, шансы возникновения первого инсульта у больных СД2 в 18 раз выше, чем у лиц без такового (табл. 2). Коэффициент меры связи ϕ между наличием СД2 и первым ИИ некардиоэмболического генеза составил 0,599 ($p < 0,0001$). При проведении сравнительного анализа метаболических, гормональных и воспалительных маркеров между группами (табл. 3) были получены достоверные различия в концентрациях следующих метаболических показателей: глюкоза, ОХС, ХС ЛПНП, ХС ЛПВП, ТГ, МК, АроВ, АроА1, креатинин, цистатин С, инсулин, АДН, NT-проBNP.

Высокая концентрация инсулина, глюкозы, ТГ и МК, с одновременным снижением уровня АДН и ХС ЛПВП, могли быть следствием процессов, связанных

Таблица 2

Анализ сопряженности для определения взаимосвязи между первым ИИ и СД

Table 2

Contingency analysis to determine the relationship between the first ischemic stroke and diabetes

СД	Группа исследования п/частота		χ^2	р	ОШ		ϕ	р
	ИИ	контроль			значение	95% ДИ		
Есть	143/0,347	22/0,053	148,01	<0,001	18,984	11,149–32,327	0,599	<0,001
Нет	63/0,153	184/0,447						

Таблица 3

Значения гормональных, метаболических параметров, маркеров сосудистого воспаления и эндотелиальной дисфункции в группах

Table 3

Values of hormonal, metabolic parameters, markers of vascular inflammation and endothelial dysfunction in groups

Параметры	ИИ (n=206)	Контроль (n=206)	р
Глюкоза, ммоль/л	5,7 (5,3; 6,5)	5,2 (4,9; 5,7)	<0,001*
ОХС, ммоль/л	4,9 (4,1; 5,8)	5,6 (4,7; 6,4)	<0,001*
ХС ЛПНП, ммоль/л	2,74 (2,00; 3,43)	3,17 (2,42; 3,64)	0,004*
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,25 (1,06; 1,49)	1,64 (1,30; 1,96)	<0,001*
АроВ, г/л	1,24 (1,01; 1,45)	1,35 (1,11; 1,55)	0,016*
АроА1, г/л	1,35 (1,18; 1,64)	1,53 (1,30; 1,99)	<0,001*
ТГ, ммоль/л	1,73 (1,26; 2,29)	1,28 (0,84; 1,70)	0,001*
Креатинин, мкмоль/л	97 (88; 107)	89 (81; 100)	<0,001*
МК, мкмоль/л	333±110	284±94	<0,001**
Инсулин, пмоль/л	64,5 (40,2; 90,9)	45,9 (31,3; 69,2)	<0,001*
АДН, мкг/мл	7,1 (5,5; 9,0)	11,0 (8,9; 12,7)	<0,001*
Цистатин С, мг/мл	1,53 (1,10; 2,70)	1,19 (0,93; 1,67)	<0,001*
NT-проBNP, пг/мл	59,3 (30,1; 119,8)	45,0 (25,0; 78,0)	0,014*
IL1b, пг/мл	3,87 (2,48; 6,77)	5,72 (3,61; 8,55)	<0,001*
IL4, пг/мл	1,64 (1,18; 3,16)	0,98 (0,71; 1,48)	0,001*
IL6, пг/мл	3,80 (2,76; 5,40)	2,59 (1,93; 3,89)	<0,001*
IL8, пг/мл	9,86 (6,82; 13,30)	7,90 (6,42; 11,03)	0,007*
IL10, пг/мл	4,02 (2,83; 5,20)	3,60 (2,54; 4,74)	0,220*
ФНО α , пг/мл	1,08 (0,71; 2,05)	0,64 (0,30; 2,39)	0,067*
VEGFA, пг/мл	346 (206; 454)	304 (183; 420)	0,061*
Гомоцистеин, мкмоль/л	14,6 (12,1; 17,4)	11,6 (10,0; 14,1)	<0,001*
СРБ _{вч} , мг/л	2,33 (1,14; 4,48)	1,29 (0,58; 3,00)	<0,001*
СКФ, формула MDRD	64,0 (58,5; 72,0)	71,0 (64,0; 76,9)	0,001*
СКФ, формула CKD-EPIC	59,0 (37,6; 84,9)	73,5 (58,5; 94,3)	0,002*

Примечание. Данные представлены в виде Me (Q25; Q75), где Me – медиана, Q25 и Q75 – соответственно 25 и 75 процентиля, или в виде $M \pm SD$, где M – среднее значение, SD – стандартное отклонение; * – U-критерий Манна-Уитни, ** – критерий Стьюдента (t-критерий).

Note. The data are presented as Me (Q25; Q75), where Me is the median, Q25 and Q75 are 25th and 75th percentiles, respectively, or as $M \pm SD$, where M is the mean, SD is the standard deviation; * Mann-Whitney U-test, ** Student's test (t-test).

с развитием инсулинорезистентности (ИР), лежащей в основе патогенеза таких состояний, как висцеральное ожирение, СД2, атеросклероз и других сердечно-сосудистых заболеваний [3]. Низкий уровень АДН в группе пациентов, перенесших первый ИИ, также мог быть патогенетически связан с процессами ИР, учитывая, что АДН играет важную роль в патогенезе АГ, СД2, висцерального ожирения и атеросклероза [4]. Выявленный уровень липидных показателей (ОХС, ХС ЛПНП, ХС ЛПВП, АроВ и АроА1) в группе пациентов, перенесших ИИ, был значимо ниже, чем в группе контроля. Данные результаты могли явиться следствием начала гиполипидемической терапии у пациентов после первого ИИ, что подтверждается и более частым приемом гиполипидемической терапии в данной группе. Уровень NT-proBNP не достигал пороговых значений для ранней диагностики развития сердечной недостаточности, но отмечались достоверно более высокие его показатели в группе пациентов, перенесших первый ИИ, в сравнении с группой контроля, что также может свидетельствовать о связи повышения секреции NT-proBNP с развитием метаболических нарушений [5]. Значение СКФ было достоверно ниже в группе пациентов, перенесших первый ИИ, что дает возможность предполагать более частое развитие хронической болезни почек в данной группе. Полученные нами результаты также находят подтверждение в литературе [6]. Концентрации маркеров воспаления и эндотелиальной дисфункции (гомоцистеина, СРБ_{вч}, IL4, IL6, IL8) были значимо выше в группе пациентов, перенесших первый ИИ, в то вре-

мя как концентрация IL1b была выше в группе контроля. Содружественное повышение в группе пациентов, перенесших первый ИИ, концентраций СРБ_{вч}, гомоцистеина, IL6, IL4 и IL8 может быть объяснено общими путями активации синтеза данных маркеров при развитии атеросклеротических процессов [7]. Показано достоверное снижение уровня провоспалительного IL1b и увеличение нейропротективного противовоспалительного IL4 в группе пациентов, перенесших первый ИИ. Известно, что IL4 представляет собой многофункциональный цитокин, который может оказывать нейропротективный эффект и способствовать выживанию нейронов, ингибируя продукцию IL1b, IL6 и ФНОα. В условиях ишемии центральной нервной системы IL4 может также способствовать восстановлению головного мозга путем регулирования функций микроглии и макрофагов [8]. Определенные нами значимые уровни корреляционных связей (табл. 4), а также их направленность показывают наличие взаимосвязи между развитием первого ИИ некардиоэмболического генеза и такими параметрами, как концентрация АДН, ХС ЛПВП, АроА1, IL6, гомоцистеина, цистатина С, АроВ, глюкозы, ТГ, инсулина, МК, IL1b, IL4, IL8 а также значениями массы тела и ОТ. Данные результаты могут свидетельствовать о влиянии метаболических нарушений, развивающихся при увеличении массы тела и накоплении жира в абдоминальной области, т.е. прогрессии ИР, таких как гипoadипонектинемия, сопровождающаяся дислипидемией и повышением концентраций инсулина, глюкозы, гомоцистеина, цистатина С, МК

Результаты корреляционного анализа антропометрических, метаболических, гормональных, биохимических параметров и маркеров сосудистого воспаления и эндотелиальной дисфункции с возникновением первого ИИ

Таблица 4

The correlation analysis of anthropometric, metabolic, hormonal, biochemical parameters and markers of vascular inflammation, endothelial dysfunction with the onset of the first ischemic stroke

Table 4

	Масса тела	Рост	ИМТ	ОТ	Гомоцистеин	Инсулин	АДН
r_s	0,278	0,092	0,126	0,277	0,215	0,297	-0,515
p	0,002	0,104	0,026	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
	Цистатин С	АроА1	АроВ	ОХС	ХС ЛПВП	ХС ЛПНП	ТГ
r_s	0,208	-0,345	0,216	0,180	-0,435	0,129	0,201
p	<0,001	<0,001	0,025	0,001	<0,001	0,022	<0,001
	СРБ _{вч}	Глюкоза	Креатинин	МК	IL1b	IL4	IL6
r_s	0,220	0,214	0,091	0,216	0,210	-0,206	0,383
p	0,033	<0,001	0,109	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
	IL8	IL10	ФНОα	VEGFA	NT-proBNP		
r_s	0,252	-0,035	0,119	0,129	0,012		
p	0,007	0,539	0,035	0,022	0,827		

Примечание. r_s – точно-бисериальный коэффициент корреляции; p – уровень значимости.

Note. r_s is the point-biserial correlation coefficient, the significance level p is indicated in parentheses.

и маркеров воспаления в развитии первого ИИ некардиоэмболического генеза.

Далее проводился анализ распределения аллелей и генотипов для генов, контролирующих липидный, углеводный и фолатный обмен, развитие реакций сосудистого воспаления и эндотелиальной дисфункции, а также нейротрансмиттерные нарушения. Важно подчеркнуть, что большинство из 25 выбранных нами для исследования полиморфных вариантов генов были впервые изучены в России, это ОНП: *APOE* (rs5174), *APOA5* (rs34282181 и rs619054), *APOB* (rs1042031 и rs676210), *APOC4* (rs1132899), *APOH* (rs4581), *APOD* (rs7659), *LPL* (rs199675233), *LP(a)* (rs41267817), *ANGPT4* (rs1044250), *TNFA* (rs1800620), *VEGFA* (rs62401172), *IL6* (rs56383910), *ADIPOQ-AS1* (rs185847354), *ADIPOR2* (rs12342), *IL8* (rs1803205), *GRM1* (rs1047005), *GRM3* (rs2228595).

Распределение полиморфных вариантов аллелей, отобранных в настоящее исследование генов, представлено на рис. 1. Для 5 ОНП генов – *APOB* (rs676210), *APOA5* (rs619054), *APOD* (rs7659), *IL8* (rs1803205)

и *ADIPOQ-AS1* (rs17366743) – было получено значимое различие в распределении минорных аллелей и достоверная ассоциация с развитием первого ИИ некардиоэмболического генеза. Наши результаты согласуются с данными других исследований, полученных в других территориальных и этнических группах, что может свидетельствовать о существенном вкладе в патогенез первого ИИ некардиоэмболического генеза потенцирующем взаимном влиянии аполипопротеинов, цитокинов и АДН на процессы атеросклероза и атеротромбоза [9–11].

Для построения модели использовался метод бинарной логистической регрессии. По результатам проведенного корреляционного и регрессионного анализов выделен ряд параметров, обладающих наибольшей прогностической значимостью в отношении развития первого ИИ некардиоэмболического генеза и получена модель прогноза вероятности его развития (табл. 5). Значения показателей критериев согласия: Cox & Snell, Nagelkerke и Hosmer & Lemeshow для полученной модели составили 0,554, 0,743 и 0,590, что свиде-

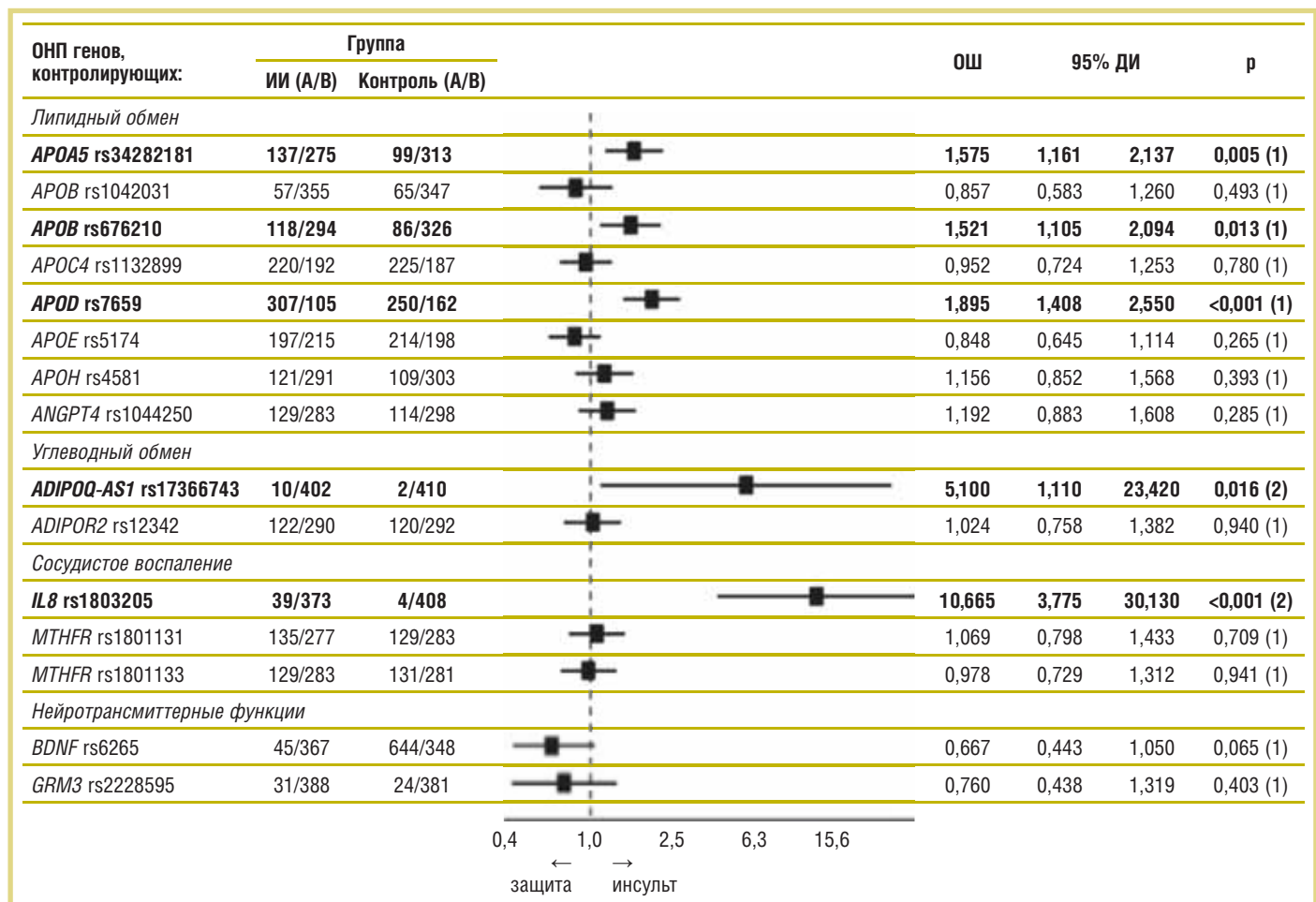


Рис. 1. Распределение полиморфных вариантов аллелей в группах.

Примечание. А – полиморфный аллель; В – нормальный аллель; (1) – критерий χ^2 с поправкой Йетса, (2) – точный критерий Фишера.

Fig. 1. Distribution of polymorphic variants of alleles in the groups.

Note. A – polymorphic allele; B – normal allele; (1) – χ^2 test with the Yates correction, (2) – Fisher's exact test.

Таблица 5
Параметры модели логистической регрессии

Таблица 5

Table 5

Parameters of a logistic regression model

Переменная (X)	Коэффициент (β)	Стандартная ошибка	Статистика критерия Вальда χ ²	p	Exp(β) (95% ДИ)
СД2	1,834	0,571	10,327	0,001	6,527 (2,045–19,144)
АДН	-0,677	0,137	24,285	<0,001	0,508 (0,388–0,655)
АроА1	-4,102	1,169	12,323	<0,001	0,017 (0,002–0,163)
IL6	0,188	0,116	2,607	0,041	1,207(1,058–1,516)
ADIPOQ (rs17366743)	-2,017	0,968	4,340	0,037	0,133 (0,020–0,887)
Константа, a	13,673	3,214	18,103	<0,001	–

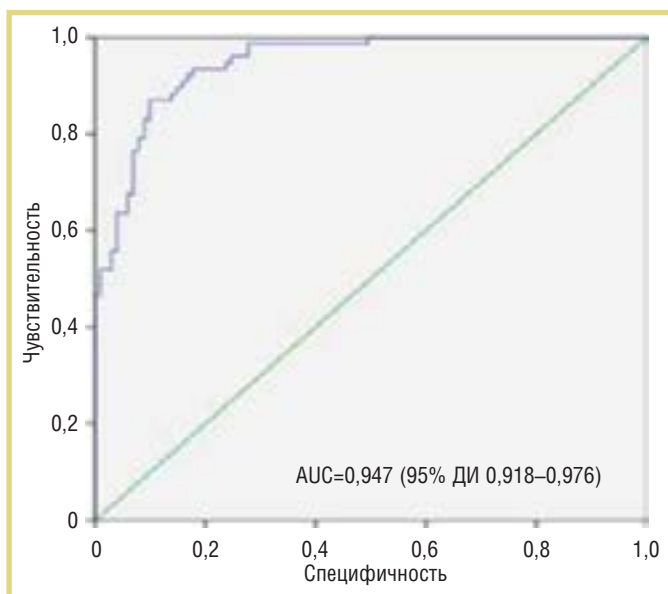


Рис. 2. ROC-кривая прогностической модели
Fig. 2. ROC-curve of a predictive model

тельствует о хорошем соответствии модели данным исследования. Для оценки качества полученной модели был использован ROC-анализ (Receiver Operating Characteristic), значение площади под кривой AUC (Area under the curve) (95% ДИ) составила 0,947 (0,918; 0,976), что соответствует высокому качеству модели (рис. 2). Порог отсечения Cut-off составил 0,565, при этом чувствительность модели – 87,1%, специфичность – 90,3%, процент верной реклассификации – 88,7%. Проведенное испытание полученной модели на независимой выборке составило 86,2% верной реклассификации, при этом чувствительность модели – 84,3%, специфичность – 88,2%, что является хорошим прогностическим результатом (табл. 6).

Из полученной модели видно, что самый большой вклад в модель вносит АДН, при этом с увеличением его концентрации вероятность развития инсульта уменьшается. Так, при увеличении уровня АДН на 1 мг/мл шанс возникновения инсульта снижается в 2 раза, при уровне значимости критерия Вальда $p < 0,001$. Вторым по значению в полученной модели является влияние динамики концентрации АроА1, с повышением его концентрации вероятность развития инсульта падает. При увеличении уровня концентрации АроА1 на 0,1 г/л шансы возникновения инсульта снижаются на 9,8% при уровне значимости критерия Вальда $p < 0,001$. Следующим фактором, влияющим на вероятность развития инсульта, является наличие СД2, что, согласно полученным данным, повышает шансы возникновения ИИ в 6,3 раза при уровне значимости критерия Вальда $p = 0,001$. Данные независимые маркеры, отобранные путем математического моделирования, являются наиболее яркими предикторами, отражающими, вероятно, процессы, предшествующие развитию ИИ некардиоэмболического генеза у участников настоящего исследования.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, в настоящем исследовании включение в прогностическую модель развития первого ИИ некардиоэмболического генеза, помимо хорошо из-

Таблица 6
Абсолютные показатели качества модели:
различение наличия инсульта у пациентов

Таблица 6

Absolute model quality indicators:
distinguishing the presence of stroke in patients

Table 6

Фактически	Модель (обучающая выборка)	
	здоров	инсульт
Здоров	140	15
Инсульт	20	135
Модель (независимая выборка)		
Здоров	45	6
Инсульт	8	43
Модель (все данные)		
Здоров	185	21
Инсульт	28	178

COVID-19:

СОВРЕМЕННЫЕ РЕШЕНИЯ ЛАБОРАТОРНОЙ ДИАГНОСТИКИ



«Изотерм SARS-CoV-2 РНК-скрин»*

- выявление РНК коронавируса SARS-CoV-2 в назальных и/или назофарингеальных мазках
- точность диагностики более 96%
- определение РНК и проведение анализа образцов в течение 40 минут

РУ № РЗН 2020/9957 от 02.04.2020

Наборы реагентов «Антигма»**

- определение иммуноглобулинов трех классов (IgA, IgM, IgG) к коронавирусу SARS-CoV-2
- в основе – метод иммуноферментного анализа (ИФА) с применением двух антигенов коронавируса – S1-белку и нуклеокапсиду (COVNC-S)



Комплекс для суммарного выявления трех классов антител IgA, IgM и IgG

- Скрининг и оценка степени распространения COVID-19

РУ № РЗН 2020/10718 от 04.06.2020



Определение антител класса А (IgA)

- Выявление антител «быстрого» реагирования при COVID-19

РУ № РЗН 2020/10722 от 04.06.2020



Количественное выявление антител класса G (IgG)

- Оценка формирования иммунного ответа к коронавирусу SARS-CoV-2

РУ № РЗН 2020/10592 от 29.05.2020

ИНФОРМАЦИЯ ПРЕДНАЗНАЧЕНА ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ НЕОБХОДИМО ОЗНАКОМИТЬСЯ С ИНСТРУКЦИЕЙ ПО ПРИМЕНЕНИЮ



АО «ГЕНЕРИУМ», 123112, г. Москва, ул. Тестовская, д. 10; тел./факс: +7 (495) 988-47-94

* Инструкция по применению на медицинское изделие для диагностики in vitro «Набор реагентов для выявления РНК SARS-CoV-2 методом петлевой изотермальной амплификации «Изотерм SARS-CoV-2 РНК-скрин».
** Инструкция по применению медицинского изделия для диагностики in vitro «Антигма-Скрин», набор реагентов для иммуноферментного выявления суммарных антител к вирусу SARS-CoV-2, ТУ 2120.23-072-26329720-2020; Инструкция по применению медицинского изделия для диагностики in vitro «Антигма-А», набор реагентов для иммуноферментного выявления антител класса А (IgA) к вирусу SARS-CoV-2, ТУ 2120.23-071-26329720-2020; Инструкция по применению медицинского изделия для диагностики in vitro «Антигма-Г», набор реагентов для иммуноферментного выявления антител класса G (IgG) к вирусу SARS-CoV-2, ТУ 2120.23-070-26329720-2020.

вестного традиционного фактора риска – СД2, новых маркеров – концентрация АДН, ApoA1, IL6 и генетический маркер *ADIPOQ* (rs17366743), дало возможность улучшить прогностическую ценность полученной модели, что и было подтверждено в тестировании на обучающей и независимой выборках.

Конфликт интересов.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование.

Исследование не имело спонсорской поддержки.

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. Insult: rukovodstvo dlya vrachei. M: ООО «Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo», 2013; 400 s. (in Russ.)].
2. Стаховская Л.В., Клочихина О.А., Богатырева М.Д. и др. Эпидемиология инсульта в России по результатам территориально-популяционного регистра (2009–2010). *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2013; 113 (5): 4–10 [Stakhovskaia L.V., Klochikhina O.A., Bogatyreva M.D. et al. Epidemiology of stroke in the Russian Federation: results of territory's population registry (2009–2010). *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry = Zhurnal nevrologii i psikhiiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2013; 113 (5): 4–10 (in Russ.)].
3. DeFronzo R.A., Ferrannini E. Insulin resistance. A multifaceted syndrome responsible for NIDDM, obesity, hypertension, dyslipidemia, and atherosclerotic cardiovascular disease. *Diabetes Care*. 1991; 14 (3): 173–94. DOI: 10.2337/diacare.14.3.173
4. Шишкова В.Н. Механизмы развития сердечно-сосудистых заболеваний и сахарного диабета типа 2: роль инсулинорезистентности, гиперинсулинемии и гипoadипонектинемии. *Вопросы коррекции. Системные гипертензии*. 2014; 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.)].
5. Hobbs F.D., Davis R.C., Roalfe A.K. et al. Reliability of N-terminal pro-brain natriuretic peptide assay in diagnosis of heart failure: cohort study in representative and high risk community populations. *BMJ*. 2002; 232 (7352): 1498–500. DOI: 10.1136/bmj.324.7352.1498
6. Wang Y., Li W., Yang J. et al. Association between cystatin C and the risk of ischemic stroke: a systematic review and meta-analysis. *J Mol Neurosci*. 2019; 69 (3): 444–9. DOI: 10.1007/s12031-019-01373-1
7. Jeon S.B., Kang D.W., Kim J.S. et al. Homocysteine, small-vessel disease, and atherosclerosis: an MRI study of 825 stroke patients. *Neurology*. 2014; 83 (8): 695–701. DOI: 10.1212/WNL.0000000000000720
8. Zhao X., Wang H., Sun G. et al. Neuronal interleukin-4 as a modulator of microglial pathways and ischemic brain damage. *J Neurosci*. 2015; 35 (32): 11281–91. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.1685-15.2015

9. 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
10. Dong H., Chen W., Wang X. et al. Apolipoprotein A1, B levels, and their ratio and the risk of a first stroke: a meta-analysis and case-control study. *Metab Brain Dis*. 2015; 30 (6): 1319–30. DOI: 10.1007/s11011-015-9732-7
11. Doll N.D., Barr T.L., Simpkin J.W. Cytokines: Their role in stroke and potential use as biomarkers and therapeutic targets. *Aging Dis*. 2014; 5 (5): 294–306. DOI: 10.14336/AD.2014.0500294

CONSTRUCTION OF A PREDICTIVE MODEL FOR ASSESSING THE RISK OF NONCARDIOEMBOLIC ISCHEMIC STROKE

V. Shishkova^{1,2}, Candidate of Medical Sciences; Professor **T. Adasheva**², MD; Professor **L. Stakhovskaya**³, MD

¹National Medical Research Center for Therapy and Preventive Therapy, Ministry of Health of Russia, Moscow

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

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

Objective. To develop a predictive model to assess the risk of a first noncardioembolic ischemic stroke (IS).

Subjects and methods. A case-control study enrolled 412 participants aged 45 to 80 years, including 206 patients who had experienced a first noncardioembolic IS and 206 healthy volunteers who had not and were matched for gender and age to those in the study group. In all the participants of the investigation, their blood was taken from the cubital vein in the morning on an empty stomach after 12-hour fasting, and was estimated using the concentrations of markers, such as glucose, insulin, total cholesterol, low- and high-density lipoprotein cholesterol, triglycerides, apolipoproteins B and A1, homocysteine, C-reactive protein, interleukins 1, 4, 6, 8, and 10, vascular endothelial growth factor A, tumor necrosis factor- α , adiponectin, uric acid, N-terminal propeptide of natriuretic hormone, creatinine, and cystatin C. All the participants underwent genotyping of 25 single nucleotide polymorphisms (SNPs): APOE (rs7412, rs429358, rs5174), APOA5 (rs34282181, rs619054), APOC4 (rs1132899), APON (rs4581), LPL (rs199675233), LPL (rs199675233), LP(a) (rs41267817), APOB (rs1042031, rs676210), APOL1 (rs7659), ANGPT4 (rs1044250), TNFA (rs1800620), VEGFA (rs62401172), IL8 (rs1803205), IL6 (rs56383910), MTHFR (rs1801131, rs1801133), ADIPOQ-AS1 (rs17366743, rs185847354), ADIPOR2 (rs12342), GRM1 (rs1047005), GRM3 (rs2228595), and BDNF (rs6265). Analysis of allele recognition by a polymerase chain reaction assay using the ready-made TaqMan probes with Assay ID identification number (Applied Biosystems, USA).

Results. The resulting model included the following independent variables: type 2 diabetes mellitus (DM2), adiponectin, ApoA1, IL6, ADIPOQ (rs17366743). The area under the curve (AUC) (95% confidence interval) was 0.947 (0.918; 0.976), the cut-off threshold was 0.565, while the sensitivity of the model was 87.1%, the specificity was 90.3%; the percentage of correct reclassification was 88.7%.

Conclusion. The resulting predictive model includes clinical, biochemical, and molecular genetic parameters and is characterized by the high sensitivity, specificity, and accuracy of reclassification.

Key words: neurology, noncardioembolic ischemic stroke, predictive model.

For citation: Shishkova V., Adasheva T., Stakhovskaya L. Construction of a predictive model for assessing the risk of noncardioembolic ischemic stroke. *Vrach*. 2020; 31 (11): 78–85. <https://doi.org/10.29296/25877305-2020-11-16>