

Прогностические маркеры функционального исхода при подтипах ишемического инсульта

А. М. Тынтерова*, Е. М. Моисеева, М. С. Хоймов, Н. Н. Шушарина

Балтийский федеральный университет им. Иммануила Канта,
Россия, 236041, г. Калининград, ул. Александра Невского, д. 14

Для цитирования: А. М. Тынтерова, Е. М. Моисеева, М. С. Хоймов, Н. Н. Шушарина. Прогностические маркеры функционального исхода при подтипах ишемического инсульта. *Общая реаниматология*. 2025; 21 (5). <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2025-5-2579> [На русск. и англ.]

*Адрес для корреспонденции: Анастасия Михайловна Тынтерова, antynterova@mail.ru

Резюме

Цель исследования — выявить потенциальные предикторы функционального исхода (ФИ) у пациентов с подтипами ишемического инсульта (ИИ), не получавших реперфузионную терапию.

Материалы и методы. В проспективное исследование включили 229 пациентов с диагнозом «ишемический инсульт», которых разделили на три группы в зависимости от подтипа ИИ: 1-я группа — 84 пациента с кардиоэмболическим ИИ; 2-я группа — 65 пациентов с атеротромботическим ИИ; 3-я группа — 80 пациентов с лакунарным ИИ. В качестве критериев ФИ рассматривали изменения значения mRS путем вычисления разницы между параметрами при поступлении и на 21-й день от развития ИИ — ΔmRS . С целью оптимизации работы модели машинного обучения (ML), выбрали бинарную классификацию ФИ на 21-й день от развития ИИ: показатель $mRS \geq 3$ баллов соответствовал неблагоприятному нелетальному исходу, $mRS = 0-2$ балла — благоприятному ФИ. Анализировали взаимосвязь с ФИ (коэффициент корреляции, r) и предиктивную способность (ML (дерево решений), прирост информации, п. и.) 29-ти параметров: демографические; коморбидность; данные инструментальных методов исследования; NIHSS, BI, CDR; сывороточные концентрации цитокинов на 2-й день госпитализации.

Результаты. Выявили значимые ($p < 0,0001$) предикторы неблагоприятного нелетального ФИ: в 1-й группе — женский пол (п. и. = 0,346), наличие повторного ИИ (п. и. = 0,248), сахарный диабет (п. и. = 0,442), концентрацию CXCL2 (п. и. = 0,306); во 2-й группе — степень ГИБВ (п. и. = 0,206), наличие сахарного диабета (п. и. = 0,340), содержание CCL2 (п. и. = 0,116), CCL3 (п. и. = 0,202) и CCL23 (п. и. = 0,101); в 3-й группе — возраст (п. и. = 0,106), ожирение 2–3-й степени (п. и. = 0,150), степень ГИБВ (п. и. = 0,300), содержание CXCL5 (п. и. = 0,143) и MIF (п. и. = 0,145). В качестве предикторов благоприятного ФИ ($p < 0,0001$) в 1-й группе выявили концентрации CCL25 (п. и. = 0,108) и IL-6 (п. и. = 0,401); во 2-й группе — ожирение 1-й степени (п. и. = 0,118) и концентрация TNF- α (п. и. = 0,211); в 3-й группе — наличие ГВ (п. и. = 0,113) и ожирение 1-й степени.

Закключение. Результаты исследования продемонстрировали различия в структуре факторов, влияющих на ФИ в зависимости от патогенетического подтипа. Несмотря на определенную ценность полученных данных, для расширения возможностей прогнозирования исхода острого ИИ, требуется дальнейшее проведение исследований с целью подтверждения значимости выявленных маркеров.

Ключевые слова: ишемический инсульт, острый период, функциональный исход, mRS, подтипы ишемического инсульта, прогностические маркеры

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Predictive Markers of Functional Outcome in Subtypes of Ischemic Stroke

Anastasia M. Tynterova*, Ekaterina M. Moiseeva,
Matvey S. Khoymov, Natalya N. Shusharina

Immanuel Kant Baltic Federal University,
14 Aleksandr Nevsky Str., 236041 Kaliningrad, Russia

Summary

The aim of the study was to identify potential predictors of functional outcome (FO) in patients with subtypes of ischemic stroke (IS) who did not receive reperfusion therapy.

Materials and methods. A prospective study included 229 patients with ischemic stroke divided into three groups based on the IS subtype: Group 1 — 84 patients with cardioembolic IS; Group 2 — 65 patients with atherothrombotic IS; Group 3 — 80 patients with lacunar IS. Changes in the modified Rankin Scale (mRS) scores were considered as FO criteria calculated as the difference between the scores on admission and on the 21st day after IS onset — ΔmRS . In order to optimize the performance of the machine learning (ML) model, a

binary FO approach was chosen for assessment on the 21st day after IS onset: mRS ≥ 3 scores corresponded to an unfavorable non-lethal outcome, and mRS = 0–2 scores corresponded to a favorable FO. We analyzed the interrelation with FO (correlation coefficient, r) and the predictive ability (ML (decision tree), information gain, $i. g.$) of 29 parameters, including demographic features; comorbidities; instrumental examination findings; NIHSS, BI, CDR scores; serum concentrations of cytokines on the 2nd day of hospital stay.

Results. The following significant ($P < 0.0001$) predictors of unfavorable non-lethal FO were identified: female sex ($i. g.$ = 0.346), recurrent IS ($i. g.$ = 0.248), diabetes mellitus ($i. g.$ = 0.442), and CXCL2 concentration ($i. g.$ = 0.306) in Group 1; WMHs severity ($i. g.$ = 0.206), diabetes mellitus ($i. g.$ = 0.340), content of CCL2 ($i. g.$ = 0.116), CCL3 ($i. g.$ = 0.202) and CCL23 ($i. g.$ = 0.101) in Group 2; age ($i. g.$ = 0.106), 2nd–3rd degree obesity ($i. g.$ = 0.150), WMHs severity ($i. g.$ = 0.300), CXCL5 content ($i. g.$ = 0.143) and MIF ($i. g.$ = 0.145) in Group 3. Concentrations of CCL25 ($i. g.$ = 0.108) and IL-6 ($i. g.$ = 0.401) were found as predictors of favorable FO ($P < 0.0001$) in Group 1; 1st degree obesity ($i. g.$ = 0.118) and TNF- α concentration ($i. g.$ = 0.211) in Group 2; arterial hypertension (AH) ($i. g.$ = 0.113) and 1st degree obesity in Group 3.

Conclusion. Study results made evident the variances in combination of factors affecting FO, depending on IS pathogenetic subtype. Despite undoubtful value of the data obtained, further research is needed to expand the potentiality in predicting acute IS outcome and confirm the relevance of identified markers.

Keywords: *ischemic stroke, acute phase, functional outcome, mRS, subtypes of ischemic stroke, prognostic markers*

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Информация об авторах/Information about the authors:

Тынтерова Анастасия Михайловна/Anastasia M. Tynterova: <https://orcid.org/0000-0003-1743-4713>

Моисеева Екатерина Михайловна/Ekaterina M. Moiseeva: <https://orcid.org/0000-0003-4052-1604>

Хоймов Матвей Сергеевич/Matvey S. Khoimov: <https://orcid.org/0000-0001-8056-2019>

Шушарина Наталья Николаевна/Natalia N. Shusharina: <https://orcid.org/0000-0002-8848-6134>

Read the full-text English version at www.reanimatology.com

Введение

Разработка методов раннего прогнозирования и выявление предикторов неблагоприятного функционального исхода (ФИ) у пациентов в остром периоде ишемического инсульта (ИИ) является актуальным направлением современной персонализированной медицины [1, 2]. На сегодняшний день в отечественной и зарубежной литературе представлено достаточное количество исследований, посвященных разработке, оценке и внедрению прогностических моделей в отношении ФИ ишемического инсульта. Однако, большинство данных работ посвящено лонгитудинальным исследованиям с оценкой инвалидизации пациента в восстановительном периоде и более поздние сроки от перенесенного ИИ [3, 4]. И лишь немногочисленные исследования демонстрируют перспективы и возможности оценки сохранения или нарастания неврологического и когнитивного дефицита в течение острого периода ИИ, появившегося в его дебюте [5, 6].

Также, в ряде исследований недостаточная состоятельность прогностических моделей риска развития неблагоприятного ФИ обусловлена ограниченным набором оцениваемых потенциальных предикторов, в качестве которых традиционно рассматриваются демографические характеристики, клинико-функциональные показатели, данные лабораторных и инструментальных исследований. В данном аспекте исследование иммунологического статуса с целью поиска потенциальных биомаркеров функционального восстановления пациента является одним из многообещающих направлений, по-

вышающих значимость стратификационных моделей риска неблагоприятного ФИ.

В этом направлении, помимо достаточно хорошо изученных механизмов действия интерлейкинов (IL), интерферона гамма (IFN- γ) и фактора некроза опухоли (TNF- α), в настоящее время активно изучается роль «индуцибельных» цитокинов — хемокинов кластеров CXC и CC в патогенезе ИИ и регуляции процессов иммунного ответа в острую фазу ишемии. С каждым годом накапливается все больше данных, демонстрирующих взаимосвязь концентраций различных хемокинов с патогенетическими механизмами развития цереброваскулярных заболеваний, процессами апоптоза, нейро- и ангиогенеза в острый период ИИ.

Наиболее перспективными в данном контексте рассматриваются хемокины — лиганды рецепторов CXCR1 и CCR1/2, в большей степени связанные с течением острого периода ИИ и ФИ в различные сроки от перенесенного ИИ [7, 8]. Кроме того, особый интерес представляет верификация факторов, влияющих на динамику функционального статуса пациентов в зависимости от патогенетических механизмов развития инсульта и сопутствующих заболеваний [9]. Таким образом, проведение исследований, ориентированных на комплексную диагностику больных в остром периоде ИИ с последующим моделированием прогноза ФИ на основании современных методов математического анализа является перспективной траекторией в рамках персонализированной медицины.

Цель исследования — выявить потенциальные предикторы функционального исхода

у пациентов с подтипами ишемического инсульта, не получавших реперфузионную терапию.

Материал и методы

Проспективное исследование было одобрено Независимым этическим комитетом Центра клинических исследований БФУ им. И. Канта (Выписка из протоколов заседания № 2 от 27.04.21, № 34 от 29.09.2022). В исследование включили 229 пациентов с диагнозом «Ишемический инсульт», проходивших лечение с января 2023 г. по февраль 2025 г. на базах неврологического отделения ГБУЗ «Больница скорой медицинской помощи» и отделения медицинской реабилитации пациентов с нарушением функций центральной нервной системы ГБУЗ КО «Центральная городская клиническая больница», г. Калининград. Размер выборки исследования предварительно не рассчитывали. Диагноз ИИ устанавливали на основании наличия быстрого развития (минуты, часы) очаговых неврологических нарушений, характерных для повреждения в одном из сосудистых бассейнов длительноностью не менее 24 ч.

Критериями включения являлись клинические признаки и симптомы, соответствующие диагнозу «ишемический инсульт в каротидном бассейне». Критерии исключения включали: проведение реперфузионной терапии; транзиторную ишемическую атаку; инсульт в вертебробазилярном бассейне, летальный исход пациента и развитие тяжелых осложнений в течение 21 дня. Отбор пациентов осуществляли в соответствии с критериями включения/исключения из исходной выборки ($n=508$, рис. 1).

С целью верификации подтипа ИИ, согласно критериям TOAST (Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment), провели клинико-диагностические обследования в рамках стандарта оказания медицинской помощи больным с инсультом. Для уточнения диагноза при поступлении пациентам выполняли неврологический осмотр и стандартизированное обследование: компьютерную и магнитно-резонансную томографию (КТ/МРТ) головного мозга, транскраниальную доплерографию экстра — и интракраниальных сосудов, электрокардиограмму, лабораторные исследования.

Тяжесть инсульта и показатель повседневной активности при поступлении верифицировали в соответствии со шкалой Национального института здоровья (National Institutes of Health Stroke Scale, NIHSS) и индексом Бартел (Barthel Index, BI). Степень когнитивного снижения оценивали по рейтинговой шкале де-

менции (Clinical Dementia Rating scale, CDR) на 14-й день госпитализации.

Лабораторное исследование включало количественное определение концентраций биологически активных молекул (цитокинов) в сыворотке крови пациентов. Забор крови осуществляли на 2-й день госпитализации. Исследовали концентрации хемокинов (Gro-a/CXCL1, Gro-b/CXCL-2, GCP-2/CXCL6, ENA-78/CXCL5, MIP-1a/CCL3, MIP-1d/CCL15, MPIF-1/CCL23, MCP-1/CCL2, TECK/CCL25) интерлейкинов (IL-1b, IL-6, IL-16), интерферона гамма (IFN-g), фактора, ингибирующего миграцию макрофагов (MIF) и фактора некроза опухоли (TNF α). Анализ проводили методом проточной флуориметрии на двухлучевом лазерном автоматическом анализаторе (Bio-Plex® 200 Systems, «Bio-Rad», США) с использованием коммерческой тест-системы (Bio-Plex Human Panel, 40-Plex Assay, «Bio-Rad», США). Результаты выражали в пг/мл.

Оценку параметров нейровизуализации проводили по данным магнитно-резонансной томографии (МРТ) (магнитно-резонансный томограф Optima, MR450w 1.5T) с применением протокола сканирования в режимах DWI, T2* (hemo), T2/Flair. Степень гиперинтенсивности белого вещества (ГИБВ) оценивали с использованием визуальной шкалы Fazekas. Локализацию ИИ верифицировали в соответствии с ишемическим поражением в бассейнах передней мозговой (ПМА), средней мозговой (СМА) и передней воссинчатой (ПВА) артерий по данным нейровизуализации.

В качестве критериев ФИ острого ИИ рассматривали изменение показателя инвалидизации пациента в соответствии с модифицированной шкалой Рэнкина (The Modified Rankin Scale, mRS), которое обозначали абсолютными значениями путем вычисления разницы между параметрами mRS при поступлении и на 21-й день от развития ИИ — ΔmRS . С целью оптимизации работы модели машинного

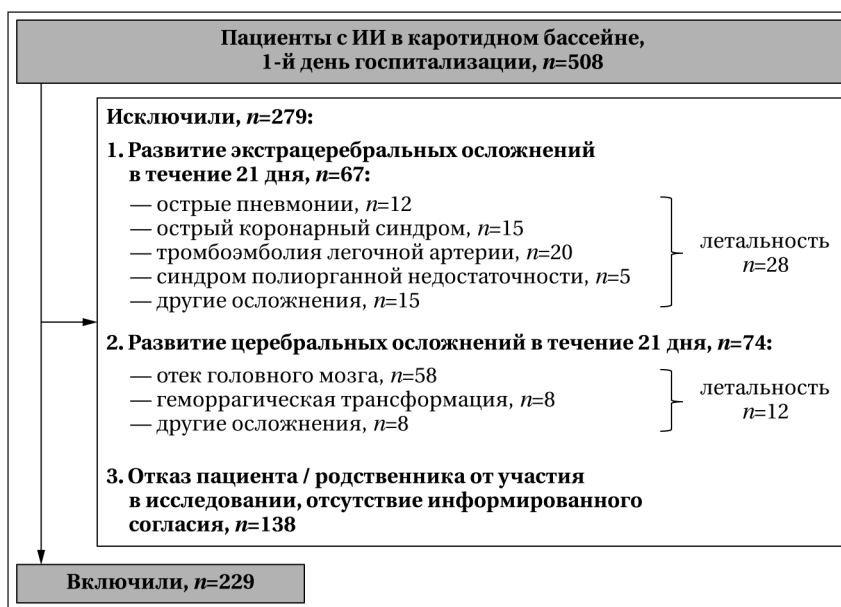


Рис. 1. Схема отбора пациентов в исследование.

обучения, выбрали бинарную классификацию ФИ на 21-й день от развития ИИ: показатель mRS ≥ 3 баллов соответствовал неблагоприятному нелетальному исходу, mRS = 0–2 балла — благоприятному ФИ.

Для статистической обработки данных использовали стандартный пакет прикладных программ SPSS Statistics V23.0 for Windows, язык программирования Python, библиотеки Pandas и SciPy. Характер распределения количественных показателей оценивали с помощью критерия Шапиро–Уилка. Количественные показатели, имеющие нормальное распределение, описывали с помощью средних арифметических величин и стандартных отклонений ($M \pm \sigma$). Данные с нормальным характером распределения сравнивали с помощью дисперсионного теста ANOVA для зависимых и независимых выборок. В случае ненормального распределения количественные данные описывали с помощью медианы (Me), нижнего и верхнего квартилей [$Q1$ – $Q3$]. Для данных, не подчиняющихся нормальному распределению, применяли непараметрический критерий Уилкоксона. Количественные показатели в группах, распределение которых отличалось от нормального, сравнивали с помощью U -критерия Манна–Уитни. Для множественного сравнения переменных с целью отклонения ложноположительных результатов применяли поправку Бонферрони. Анализ различий частот в двух независимых группах проводили при помощи точного критерия Фишера с двусторонней доверительной вероятностью, критерия χ^2 с поправкой Йетса. Критическим уровнем статистической значимости принимали $p < 0,05$. Не использовали Z -оценку для расчета по шкале CDR в отсутствие референсных показателей контрольной группы.

В качестве исходных данных для математического анализа выбрали 29 параметров, объединенные в основные группы: демографические (возраст, пол); показатели коморбидности (наличие/отсутствие гипертонической болезни, повторного ИИ, сахарного диабета; степень ожирения в соответствии с индексом массы тела (ИМТ)); данные инструментальных методов исследования (локализация и латерализация ИИ, степень ГИБВ, размер очага, наличие многоочагового поражения); показатели NIHSS, BI и CDR; иммунологические показатели — сывороточные концентрации цитокинов. Для оптимизации статистических методов все данные классифицировали с учетом природы: непрерывные (концентрации цитокинов, возраст, размер очага ИИ, показатели CDR, NIHSS и BI), категориальные (локализация ИИ, степень ГИБВ, степень ожирения) и бинарные значения (данные о коморбидной патологии и многоочаговом поражении, латерализация очага ИИ, пол).

Для оценки связи параметров функционального исхода по шкале mRS с исследуемыми показателями вычисляли коэффициент корреляции (r). Значение r находилось в промежутке от -1 до 1 , где -1 — полная обратная зависимость, 0 — отсутствие какой-либо зависимости, 1 — полная прямая зависимость. Кор-

реляцию ΔmRS с бинарными переменными оценивали биссерийальным методом, с категориальными и непрерывными значениями — методом Спирмена. В качестве порога выбрали стандартное значение — $0,05$. Если p -значение было меньше $0,05$, считали, что значимость коэффициента корреляции подтверждается статистически. Коэффициенты корреляции с p -значением выше $0,05$ исключали из рассмотрения. Корреляционный анализ выполняли отдельно для каждой группы. С целью обнаружения конфаундер — спутывающих переменных вычисляли коэффициенты корреляции между признаками с последующим исключением их из статистического анализа. По данным корреляционного анализа отбирали признаки, имеющие коэффициент корреляции $r > 0,300$, которые использовались для обучения моделей в математическом анализе с применением алгоритмов ML. В качестве метода ML выбрали алгоритм для предсказания значения целевой переменной — дерево решений (decision trees) с ограничением глубины и дополнительным отбором признаков при помощи метода Select From Model библиотеки Scikit-learn. Важность (значимость) признака определялась, как прирост информации (п. и.), обусловленный выбором признака.

Результаты

В зависимости от подтипа ИИ, пациентов разделили на три группы: 1-я группа — 84 пациента с кардиоэмболическим подтипом ИИ; 2-я группа — 65 пациентов с атеротромботическим подтипом ИИ; 3-я группа — 80 пациентов с лакунарным подтипом ИИ.

Лечение пациентов проводили в соответствии со стандартом оказания специализированной медицинской помощи при инфаркте мозга. Тромболитическую терапию не проводили в связи с наличием противопоказаний или поступлением пациента в стационар вне терапевтического окна. На основании проведенного обследования верифицировали следующие клинические и нейровизуализационные признаки ишемического инсульта (таблица).

В 1-й группе, по сравнению со 2-й и 3-й группами, чаще выявляли гипертоническую болезнь ($p=0,0041$, $p=0,0007$), у пациентов 3-й группы по сравнению с больными 1-й и 2-й групп — повторный ИИ ($p=0,0017$, $p=0,0025$). Также выявили более высокие показатели ИМТ у пациентов 2-й и 3-й групп по сравнению с пациентами 1-й группы ($p < 0,0001$, $p=0,009$). При оценке параметров нейровизуализации, установили, что в 3-й группе в сравнении со 2-й группой преобладали пациенты с многоочаговым поражением головного мозга ($p < 0,0001$), во 2-й и 3-й группах в сравнении с 1-й группой — больные с МРТ — признаками ГИБВ 3-й стадии по шкале Fazekas ($p=0,0009$, $p=0,0039$). На основании оценки показателей основных клиниче-

Таблица 1. Демографическая характеристика и характеристика церебрального ишемического инсульта у пациентов 1-й, 2-й и 3-й групп.

Показатели	Значения показателей в группах			p
	1, n=84	2, n=65	3, n=80	
Демографическая характеристика, n (%)				
Мужчины, n (%)	46 (54,8)	32 (49,2)	46 (57,5)	p ₁ =0,497; p ₂ =0,727; p ₃ =0,318
Женщины, n (%)	38 (45,2)	33 (50,8)	34 (42,5)	p ₁ =0,497; p ₂ =0,727; p ₃ =0,318
Средний возраст, лет, M±σ	66,65±3,2	66,48±2,9	67,03±3,9	p ₁ =0,738; p ₂ =0,495; p ₃ =0,305
Коморбидная патология				
Сахарный диабет 2-го тип, n (%)	29 (34,5)	16 (24,6)	26 (32,5)	p ₁ =0,192; p ₂ =0,786; p ₃ =0,297
Гипертоническая болезнь, n (%)	75 (89,3)	46 (70,8)	54 (67,5)	p ₁ =0,0041*; p ₂ =0,0007*; p ₃ =0,669
Повторный ИИ, n (%)	15 (17,8)	11 (16,9)	32 (40,0)	p ₁ =0,887; p ₂ =0,0017*; p ₃ =0,0025*
ИМТ, кг/м², M±σ	25,15±3,8	28,14±2,5	27,04±3,3	p ₁ <0,0001*; p ₂ =0,009*; p ₃ =0,0169
Избыточный вес (ИМТ 25–30 кг/м²)	30 (25,2)	29 (44,6)	24 (30,0)	p ₁ =0,0130; p ₂ =0,491; p ₃ =0,0694
Ожирение 1 степени (ИМТ = 30–35 кг/м²)	4 (4,8)	7 (10,8)	10 (12,5)	p ₁ =0,165; p ₂ =0,070; p ₃ =0,715
Ожирение 2–3-й степени (ИМТ > 35 кг/м²)	11 (13,1)	10 (15,4)	18 (22,5)	p ₁ =0,694; p ₂ =0,165; p ₃ =0,281
Параметры нейровизуализации				
Многоочаговое поражение, n (%)	8 (9,5)	0 (0)	18 (22,5)	p ₁ =0,106; p ₂ =0,023; p ₃ <0,0001*
Размер очага, Me [Q1; Q3], мм	25 [23; 48]	23 [20; 36]	5 [3–10]	p ₁ =0,567; p ₂ =0,0111*; p ₃ <0,0001*
ГИБВ (Fazekas 2), n (%)	46 (54,8)	28 (43,1)	48 (60,0)	p ₁ =0,156; p ₂ =0,846; p ₃ =0,110
ГИБВ (Fazekas 3), n (%)	2 (2,4)	12 (18,5)	14 (17,5)	p ₁ =0,0009*; p ₂ =0,0039*; p ₃ =0,572
Очаг ИИ в правой гемисфере	38 (45,2)	32 (49,2)	54 (67,5)	p ₁ =0,627; p ₂ =0,004*; p ₃ =0,026
Очаг ИИ в левой гемисфере	46 (54,8)	33 (50,8)	26 (32,5)	p ₁ =0,627; p ₂ =0,004; p ₃ =0,026
Бассейн СМА	56 (66,7)	48 (73,8)	78 (97,5)	p ₁ =0,349; p ₂ <0,0001*; p ₃ <0,0001*
Бассейн ПМА	21 (25,0)	10 (15,4)	2 (2,5)	p ₁ =0,152; p ₂ <0,0001*; p ₃ =0,0051
Бассейн ПвА	7 (8,3)	7 (10,8)	0 (0)	p ₁ =0,603; p ₂ =0,0085*; p ₃ =0,0026*
Клинические шкалы (баллы), M±σ				
NIHSS (при поступлении)	9,6±1,6	7,5±0,9	5,8 2,4	p ₁ <0,0001*; p ₂ <0,0001*; p ₃ <0,0001*
BI (при поступлении)	76,18±5,8	82,76±8,3	86,51±5,4	p ₁ =0,048; p ₂ <0,0001*; p ₃ =0,0131
CDR (14-й день)	0,64±0,1	0,65±0,1	0,86±0,4	p ₁ =0,991; p ₂ <0,0001*; p ₃ <0,0001*
Характеристики функционального исхода				
mRS (1-й день), баллы, M±σ	3,6±1,9	3,4±1,8	2,8±0,8	p ₁ =0,515; p ₂ =0,0018*; p ₃ =0,0083*
mRS (21-й день), баллы, M±σ	2,40±1,3	2,17±1,9	1,35±0,9	p ₁ =0,382; p ₂ <0,0001*; p ₃ =0,0006*
Благоприятный исход (mRS = 0–2 балла), n (%)	40 (47,6)	32 (49,2)	63 (78,8)	p ₁ =0,846; p ₂ <0,0001*; p ₃ =0,0002*
Неблагоприятный исход (mRS ≥ 3 баллов), n (%)	44 (52,3)	33 (50,8)	17 (21,2)	p ₁ =0,846; p ₂ <0,0001*; p ₃ =0,0002*

Примечание. p_1 — показатель статистической значимости отличия между параметрами 1-й и 2-й групп; p_2 — показатель статистической значимости отличия между параметрами 1-й и 3-й групп; p_3 — показатель статистической значимости отличия между параметрами 2-й и 3-й групп; * — различия показателей статистически значимы ($p<0,0125$ с поправкой Бонферрони). ВСА — внутренняя сонная артерия; ИИ — ишемический инсульт; ИМТ — индекс массы тела; ГИБВ — гиперинтенсивность белого вещества; ПМА — передняя мозговая артерия; СМА — средняя мозговая артерия; ПвА — передняя ворсинчатая артерия; CDR — Клиническая рейтинговая шкала деменции (Clinical Dementia Rating scale); mRS — модифицированная шкала Рэнкина (The Modified Rankin Scale); NIHSS — шкала Национального института здоровья (National Institutes of Health Stroke Scale).

ских шкал, выявили, что по сравнению с другими группами, пациенты 1-й группы имели более высокие исходные показатели по шкале NIHSS ($p<0,0001$), пациенты 3-й группы — по шкале CDR на 14-й день госпитализации ($p<0,0001$). На основании оценки динамики показателя mRS выявили значимое ($p<0,0001$) уменьшение данного показателя к 21-му дню госпитализации во всех исследуемых группах.

При исследовании цитокинов выявили более высокие концентрации MIP-1d/CCL15 во 2-й группе по сравнению с 1-й группой ($p=0,0002$), MCP-1/CCL2 — в 3-й группе по сравнению с 1-й группой ($p=0,0004$, рис. 1). В отношении других показателей статистически значимых различий не выявили ($p>0,0125$, рис. 2).

При исследовании корреляционных взаимоотношений между исследуемыми параметрами и Δ mRS в группах установили связи различной силы. Во всех группах выявили значимые корреляции ($p<0,0001$) показателя Δ mRS с наличием сахарного диабета ($r=0,884$, $r=0,749$,

$r=0,475$). Во 1-й и 3-й группах установили значимую корреляцию показателя Δ mRS с наличием повторного ИИ ($r=0,701$, $p=0,0021$; $r=0,413$, $p=0,0001$) и латерализацией очага ИИ ($r=0,359$, $p=0,0071$; $r=0,454$, $p=0,001$). Во 2-й и 3-й группах установили положительную корреляцию Δ mRS со степенью ГИБВ ($r=0,625$, $p<0,0001$; $r=0,601$, $p=0,004$) и наличием ожирения 2–3-й степени ($r=0,343$, $p=0,011$; $r=0,624$, $p<0,0001$) и отрицательную корреляцию с наличием ожирения 1-й степени ($r=-0,427$, $p=0,0021$; $r=-0,518$, $p<0,0001$). У больных 1-й и 2-й групп выявили корреляцию Δ mRS с исходными показателями NIHSS ($r=0,338$, $p=0,01$; $r=0,547$, $p=0,012$).

У пациентов 1-й группы выявили также наиболее значимую корреляцию с полом ($r=0,508$, $p<0,0001$), у больных 3-й группы — с наличием ГБ ($r=-0,329$, $p<0,0001$) и возрастом ($r=0,488$, $p=0,0001$). При исследовании корреляционных взаимоотношений между показателями иммунологического статуса и показателями ФИ в 1-й группе установили значимые положитель-

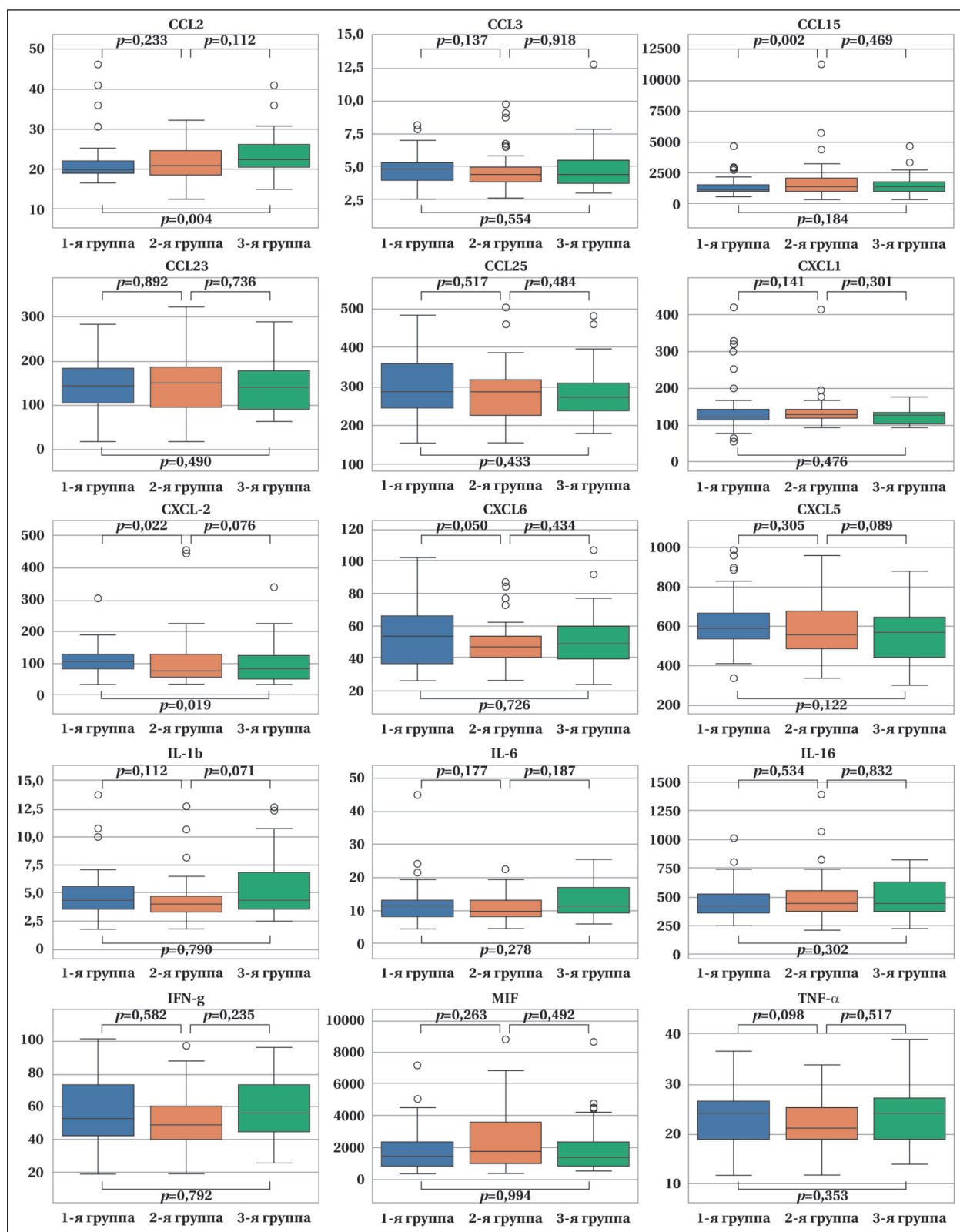


Рис. 2. Концентрации цитокинов (пг/мл) в группах пациентов с различными подтипами ишемического инсульта ($p < 0,0125$ с поправкой Бонферрони).

ные связи Δ mRS с концентрациями CXCL6 ($r=0,413$, $p=0,001$), CXCL1 ($r=0,782$, $p=0,0017$), CXCL-2 ($r=0,635$, $p=0,0024$), CCL23 ($r=0,358$, $p<0,0001$) и CCL3 ($r=0,343$, $p=0,001$). Отрицательную корреляцию Δ mRS выявили с IL-6 ($r=-0,474$,

$p=0,0004$), CCL25 ($r=-0,508$, $p=0,002$) и TNF- α ($r=-0,401$, $p=0,001$). Во 2-й группе значимые положительные корреляции параметра Δ mRS выявили с концентрациями CCL2 ($r=0,632$, $p=0,001$), CCL3 ($r=0,423$, $p=0,011$), CCL23 ($r=0,351$, $p<0,0001$),

IL-1b ($r=0,365$, $p=0,0213$), CXCL5 ($r=0,341$, $p<0,0001$), CXCL6 ($r=0,334$, $p<0,0001$) и IL-16 ($r=0,328$, $p=0,0031$). Отрицательную корреляцию ΔmRS установили с IL-6 ($r=-0,468$, $p=0,0004$) и TNF- α ($r=-0,358$, $p=0,011$). В 3-й группе значимую корреляцию ΔmRS выявили с концентрациями CXCL5 ($r=0,741$, $p<0,0001$), MIF ($r=0,606$, $p<0,0001$) и CXCL10 ($r=0,499$, $p=0,0074$, рис. 3).

При обучении алгоритмов ML единым набором признаков для каждой группы качество работы модели для верификации бинарного ФИ составило 0,91. Значимыми признаками, имеющими высокий прирост информации, в отношении неблагоприятного нелетального исхода ($mRS \geq 3$ баллов) в 1-й группе были: женский пол (п. и. = 0,346; $p<0,0001$), наличие повторного ИИ (п. и. = 0,248; $p<0,0001$), сахарный диабет (п. и. = 0,442; $p<0,0001$) и концентрации CXCL2 (п. и. = 0,306, $p<0,0001$). В качестве предикторов благоприятного ФИ в 1-й группе выявили концентрации CCL25 (п. и. = 0,108, $p<0,0001$) и IL-6 (п. и. = 0,401, $p<0,0001$). Во 2-й группе больных в качестве релевантных показателей, ассоциированных с неблагоприятным ФИ, выявили степень ГИБВ (п. и. = 0,206; $p<0,0001$), наличие сахарного диабета (п. и. = 0,340; $p<0,0001$), содержание CCL2 (п. и. = 0,116; $p<0,0001$), CCL3 (п. и. = 0,202; $p<0,0001$) и CCL23 (п. и. = 0,101; $p<0,0001$). Параметрами, связанными с благоприятным ФИ, были ожирение 1-й степени (п. и. = 0,118, $p<0,0001$) и концентрация TNF- α (п.и.=0,211, $p<0,0001$). У пациентов 3-й группы возраст (п. и. = 0,106; $p<0,0001$), степень ожирения 2–3-й степени (п. и. = 0,150; $p<0,0001$), ГИБВ (п. и. = 0,300; $p<0,0001$), содержание CXCL5 (п. и. = 0,143; $p<0,0001$) и MIF (п. и. = 0,145; $p<0,0001$) были индикаторами неблагоприятного ФИ, тогда как наличие ГБ (п. и. = 0,113; $p<0,0001$) и степень ожирения 1-й степени — благоприятного ФИ. Учитывая высокий процент больных с ГБ и сахарным диабетом в общей когорте, проводили дискриминантный анализ с целью выявления релевантных параметров для данных категорий в группах. У пациентов 1-й и 2-й групп в качестве предиктора неблагоприятного ФИ пациентов

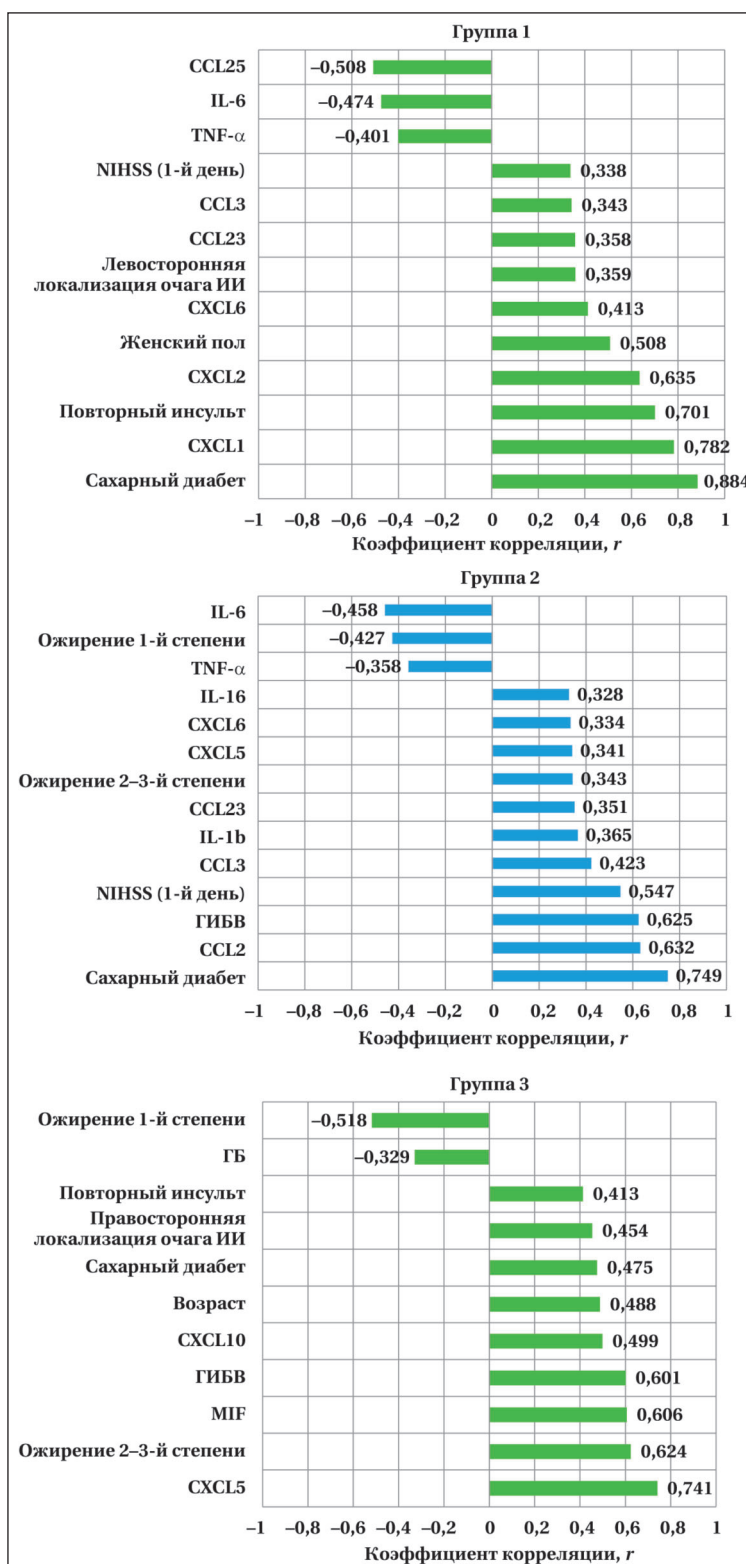


Рис. 3. Корреляция клинических параметров и содержания цитокинов (пг/мл) с показателями ΔmRS у пациентов с различными подтипами ИИ.

с ГБ выявили концентрацию CXCL1 (п. и. = 0,206, $p<0,0001$; п. и. = 0,105, $p<0,0001$), у больных 1-й и 3-й групп с сахарным диабетом — концентрацию CXCL5 (п. и. = 0,206, $p<0,0001$; п. и. = 0,105, $p<0,0001$).

Неблагоприятный нелетальный функциональный исход острого периода ИИ выявили у половины пациентов на фоне атеросклероза церебральных артерий крупного или среднего калибра и закупорке церебральных артерий эмболами из полостей сердца. У пациентов с лакунарным подтипом ИИ тенденцию к неблагоприятному исходу установили у 21,2% больных, несмотря на высокий среднестатистический показатель выживаемости и относительно хороший прогноз в отношении функционального восстановления в данной когорте больных. Полученные результаты отчасти соответствуют данным современных исследований, в которых продемонстрировано, что ранние инвалидизирующие функциональные нарушения развиваются у пациентов с кардиоэмболическим и атеротромботическим инсультом в 50–60% случаев, у больных с лакунарным подтипом — в 20–30% случаев [10–12].

В качестве предиктора неблагоприятного исхода, вне зависимости от подтипа ИИ, выявили сахарный диабет 2 типа, что согласуется с данными работ, которые отражают влияние нарушений углеводного обмена на летальность, восстановление пациента и частоту развития повторного ИИ в различные сроки от перенесенного инсульта [13, 14]. Несмотря на то, что взаимосвязь между наличием избыточного веса и развитием любого подтипа ИИ продемонстрирована в когортных исследованиях и мета-анализах [15–17], в настоящем исследовании ожирение 2–3-й степени являлось значимым предиктором неблагоприятного исхода только у пациентов с лакунарным подтипом ИИ. В этом контексте интересным представляется факт благоприятного исхода у пациентов с атеротромботическим и лакунарным подтипами ИИ, имеющими ИМТ — 30–35 кг/м² (ожирение 1-й степени). Полученные результаты можно рассматривать в рамках так называемого «парадокса ожирения», который отражает взаимосвязь избыточной массы тела и ожирения 1-й степени с хорошим исходом и снижением смертности у пациентов, перенесших ИИ [18].

Однако, определение метаболического ожирения, основанное только на оценке ИМТ в качестве маркера неблагоприятного исхода, является недостаточным, что диктует необходимость верификации значимости ожирения как важного предиктивного фактора в отношении исхода ИИ при метаболическом синдроме (с исследованием показателей центрального ожирения, липидного профиля, нарушений углеводного обмена и инсулинорезистентности пациента) [19, 20]. Демографические показатели были значимы для прогноза исхода острого

периода ИИ у пациентов с кардиоэмболическим (женский пол) и лакунарным (возраст) подтипами. Данные результаты согласуются с некоторыми исследованиями последних лет, в которых продемонстрированы различия в отношении нелетальных функциональных исходов, связанных с половозрастными характеристиками и худшие исходы острого периода кардиоэмболического ИИ у женщин в сравнении мужчинами [21].

Данные различия, согласно немногочисленным источникам, связаны с более высоким содержанием молекулярно-генетических маркеров фибрилляции предсердий, в частности, мозгового натрийуретического гормона (NT-proBNP) и фактора роста фибробластов-23 (FGF-23) у женщин в сравнении мужчинами [22, 23]. Возрастной показатель, выявленный в качестве важного предиктора неблагоприятного исхода в отношении лакунарного подтипа ИИ, наряду со степенью ГИБВ и показателем когнитивного снижения вероятнее всего ассоциирован с течением возраст-зависимой церебральной микроангиопатии, которая является ведущим фактором риска развития данного подтипа ИИ [24]. Тяжелое повреждение микроциркуляторного сосудистого русла и прогрессирующее течение микроангиопатии может приводить к развитию повторного ИИ, наличие которого в настоящем исследовании служило релевантным показателем и маркером неблагоприятного исхода в группе пациентов с лакунарным инсультом. Дискуссионным остается вопрос о взаимосвязи ГВ с хорошим исходом у пациентов с лакунарным подтипом ИИ. Возможно, полученные результаты отражают более благоприятный функциональный исход в группе пациентов, имеющих гипертоническую микроангиопатию, чем у пациентов с лакунарным инсультом атеросклеротического и эмболического генеза.

Однако, в отсутствии оценки гетерогенности и верификации причин, приведших к развитию данного подтипа ИИ, результаты требуют дальнейшего подтверждения в исследованиях, направленных на изучение ФИ у пациентов с различными патогенетическими подтипами лакунарного инсульта. В качестве основного иммунологического маркера неблагоприятного ФИ в группе пациентов с кардиоэмболическим подтипом ИИ верифицировали повышение концентрации хемокина CXCL2. Несмотря на достаточный экспериментальный опыт в изучении роли СХС — хемокинов в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний, в настоящее время еще недостаточно исследованы механизмы действия цитокинов данного семейства в условиях ишемии и гипоксии головного мозга в остром периоде ИИ.

В экспериментальных исследованиях последних лет продемонстрирована ключевая роль рецептора CXCR2 в патогенезе фибрилляции предсердий, которая является ведущим фактором риска развития кардиоэмболического подтипа ИИ. Наряду с основным действием — хемоаттракцией моноцитов в эндотелий сосудов и ткани сердца, экспрессия CXCL-2 способствует секреции тромбоцитарного фактора роста A (PDGF-A) и увеличению уровня провоспалительных цитокинов, тем самым потенцируя развитие фиброза предсердий и ремоделирования сердца, что, в свою очередь, является основным звеном патогенеза нарушения ритма сердца, характеризующегося нерегулярностью электрической активности [25].

В клинических исследованиях также выявлены более высокие концентрации циркулирующего в крови CXCL-2 у пациентов с фибрилляцией предсердий по сравнению с участниками контрольной группы с синусовым ритмом [26]. Другим представителем семейства CXС-хемокинов, в отношении которого установили предиктивную значимость, являлся CXCL-1, повышение концентрации которого являлось фактором, ведущим к неблагоприятному ФИ у пациентов с атеротромботическим и кардиоэмболическим подтипами ИИ, имеющими ГБ. Полученные результаты согласуются с данными исследований, в которых отражена роль CXCL1 в патогенезе ГБ за счет потенцирования экспрессии рецепторов ангиотензина 1-го и 2-го типов, толл-подобного рецептора 4 (TLR4), продукции трансформирующего фактора роста β (TGF- β) и выявлен более высокий CXCL1 у пациентов с гипертензией по сравнению со здоровыми обследуемыми [27, 28].

У пациентов с атеротромботическим подтипом ИИ в качестве биомаркеров неблагоприятного ФИ были выявлены хемокины-лиганды рецепторов CCR1 (CCL3) и CCR2 (CCL2), проатерогенная роль которых достаточно хорошо изучена и продемонстрирована в ряде экспериментальных и клинических исследований. Повышение концентраций как CCL2, так и CCL3 индуцируют миграцию лейкоцитов в стенку артерии, участвуют в регуляции образования пенистых клеток, дестабилизации и разрыва атеросклеротической бляшки.

В исследованиях на моделях животных с индуцированной гиперхолестеринемией также выявлена непосредственная корреляция концентраций CCL2, CCL3 и ЛПНП, снижение данных цитокинов на фоне приема статинов, что также доказывает связь повышения CCL2 и CCL3 с течением с ранних атеросклеротических процессов [29]. Проатерогенный эффект CCL23 реализуется за счет его экспрессии в условиях по-

вышения ЛПНП с последующей стимуляцией хемотаксиса моноцитов и макрофагов в сосудистую стенку, усиления экспрессии молекул адгезии и высвобождения матриксной металлопротеиназы 2 (MMP-2) из моноцитов [30, 31]. Благоприятный исход у пациентов с атеротромботическим и кардиоэмболическим подтипами ИИ был ассоциирован с повышением концентраций хемокина CCL25, TNF- α и IL-6.

Несмотря на достаточный опыт в изучении провоспалительных свойств данных цитокинов, в отношении течения острого периода ИИ рядом исследователей продемонстрирован противоположный эффект, который реализовывался за счет снижения гипоксически — ишемического повреждения, артериогенного и антиапоптозного действия. Протективную функцию CCL25 в отношении нейронов, эндотелия и клеток микроглии связывали с активацией протеинов семейства NLR (NOD-like receptors), которые в свою очередь участвовали в регуляции воспалительного процесса за счет ингибирования процессинга транскрипционного ядерного фактора-каппа В (NF- κ B) и митоген-активируемых протеинкиназ (MAPK), а также активации регулятора апоптоза Bcl-2 (Apoptosis regulator Bcl-2) [32]. В отношении IL-6 и TNF α в ряде исследований также был определен защитный механизм действия, направленный на модуляцию процессов нейрогенеза, ангиогенеза и реваскуляризации в условиях эксайтотоксического повреждения за счет активации сигнальных путей JAK/STAT (The Janus kinase/signal transducers and activators of transcription) и PI3K (The phosphoinositide 3-kinase) [33, 34].

В качестве иммунологических маркеров неблагоприятного прогноза у пациентов с лакунарным ИИ выявили концентрации CXCL5 и MIF. В настоящее время научный опыт в отношении роли CXCL5 в патогенезе лакунарного ИИ ограничивается преимущественно экспериментальными исследованиями, которые демонстрируют экспрессию астроцитарного и эндотелиального CXCL5 в процессе прогрессирования хронической ишемии мозга и степени ГИБВ посредством модуляции активности микроглии и индуцирования экспрессии интерлейкина-17 [35, 36]. Кроме того, установили содержание CXCL5 в качестве маркера неблагоприятного ФИ у пациентов, страдающих сахарным диабетом. Данные результаты можно рассматривать в контексте основного действия данного хемокина — влияния на формирование инсулинорезистентности посредством потенцирования эффектов TNF α и активации JAK/STAT (Janus kinases/ signal transducer and activator of transcription) [37, 38]. В отличие от CXCL5, роль MIF в развитии ИИ довольно тщательно изучена,

но остается спорной. Согласно результатам исследований последних лет, повышение уровня и активности MIF в условиях гипоксии под действием экспрессия гипоксия-индуцируемого фактора 1 α (HIF-1 α) положительно коррелировало с тяжестью заболевания, размером очага ишемии и неврологическими исходами [39, 40].

Результаты некоторых работ отражают прямую взаимосвязь степени ГИБВ по шкале Fazekas и концентрации MIF, что позволяет рассматривать повышение MIF в качестве предиктора прогрессирования церебральной микроангиопатии [41]. Учитывая широкую представленность больных с высоким показателем ИМТ в группе пациентов с лакунарным подтипом ИИ, экспрессию MIF можно ассоциировать с ожирением. Это подтверждается исследованиями, демонстрирующими участие MIF в ингибции чувствительной к гормонам липазы, что способствует повышению уровня триглицеридов и усугубляет развитие ожирения [42, 43]. Также экспрессия MIF способствует эндотелиальной дисфункции за счет регуляции таксиса лейкоцитов в стенку эндотелия, экспрессии молекул адгезии и фактора некроза опухоли посредством стимулирования эндотелиального гранулярного белка Р-селектина [44].

Ограничения. Основными ограничениями исследования явились исключение из регистрационных данных пациентов с летальным исходом и отсутствие проведения мониторинга основных иммунологических показателей, регистрации протокола проспективного исследования.

Литература

1. Савелло А. В., Вознюк И. А., Бабичев К. Н., Кандыба Д. В., Шендеров С. В., Власенко С. В., Сараев Г. Б. Шкала прогнозирования раннего функционального исхода после внутрисосудистой тромбоземболизации при каротидном ишемическом инсульте. *Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова*. 2021; 121 (6): 34–39. Savello A. V., Voznyuk I. A., Babichev K. N., Kandyba D. V., Shenderov S. V., Vlasenko S. V., Saraev G. B. A prognosis scale for functional outcome at discharge after endovascular thrombectomy in the carotid artery territory. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2021; 121 (6): 34–39. (in Russ.). DOI: 10.17116/jnevro202112106134.
2. Силкин В. В., Еришов В. И., Бурдаков В. В., Бирюкова Т. В., Бредихин А. Ю., Лозинская Т. Ю. Математическое моделирование тяжелого ишемического инсульта с полиорганной недостаточностью: ретроспективное наблюдательное исследование. *Вестник интенсивной терапии им. А. И. Солтанова*. 2023; 1: 91–100. Silkin V. V., Ershov V. I., Burdakov V. V., Biryukova T. V., Bredikhin A. Yu., Lozinskaya T. Yu. Mathematical modeling of severe ischemic stroke with multiple organ failure: a retrospective observational study. *Annals of Critical Care*. 2023; 1: 91–100. (in Russ.). DOI: 10.21320/1818-474X-2023-1-91-100.
3. Manchi M. R., Venkatachalam A. M., Atem F. D., Stone S., Mathews A. A., Abraham A. M., Chavez A. A., et al. Effect of inpatient rehabilitation facility care on ninety day modified Rankin score in ischemic stroke patients. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2023 Jun; 32 (6): 107109. DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2023.107109. PMID: 37031503.
4. Guzek Z., Dziubek W., Stefańska M., Kowalska J. Evaluation of the functional outcome and mobility of patients after stroke depending on their cognitive state. *Sci Rep*. 2024 Jan 17; 14 (1): 1515. DOI: 10.1038/s41598-024-52236-8. PMID: 38233519.

Результаты исследования продемонстрировали различия в структуре факторов, влияющих на функциональный исход пациентов, перенесших ИИ, в зависимости от патогенетического подтипа. Для пациентов с кардиоэмболическим ИИ предикторами неблагоприятного исхода являлись женский пол, наличие повторного ИИ, повышение CXCL-2. Для больных с атеротромботическим подтипом значимыми факторами неблагоприятного прогноза были степень ГИБВ, содержание CCL2, CCL3 и CCL23. Возраст, повторный ИИ, ИМТ > 35 кг/м², степень ГИБВ наряду с повышением уровня CXCL5 и MIF выявили в качестве индикаторов неблагоприятного ФИ для пациентов с лакунарным подтипом ИИ. Наличие сахарного диабета верифицировали как независимый предиктор развития инвалидизирующих нарушений независимо от патогенетических механизмов инсульта. Параметрами, связанными с благоприятным ФИ у пациентов с кардиоэмболическим подтипом ИИ, были экспрессия CCL25 и IL-6, с атеротромботическим подтипом — наличие ожирения 1-й степени наряду с экспрессией TNF- α , с лакунарной ИИ — наличие ГБ и степень ожирения 1-й степени. Несмотря на определенную ценность полученных результатов для расширения возможностей прогнозирования исхода острого ИИ, требуются дальнейшие исследования для подтверждения значимости выявленных маркеров с мониторингом основных клинических показателей, расширением выборки и использованием разносторонних методов статистического анализа.

5. Gardener H., Romano L. A., Smith E. E., Campo-Bustillo I., Khan Y., Tai S., Riley N., et al. Functional status at 30 and 90 days after mild ischaemic stroke. *Stroke Vasc Neurol*. 2022 Apr 26; 7 (5): 375–380. DOI: 10.1136/svn-2021-001333. PMID: 35474180.
6. Новикова Л. Б., Акопян А. П., Латыпова Р. Ф. Анализ исхода острого периода ишемического инсульта. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2022; 16 (4): 5–11. Novikova L. B., Akopyan A. P., Latypova R. F. Evaluation of the outcome in ischemic stroke acute period. *Annals of Clinical and Experimental Neurology*. 2022; 16 (4): 5–11. (In Russ.) DOI: 10.54101/ACEN.2022.4.1.
7. Pawluk H., Woźniak A., Grześ G., Kołodziejewska R., Kozakiewicz M., Korkowska E., Grzechowiak E., Kozera G. The Role of Selected Pro-Inflammatory Cytokines in Pathogenesis of Ischemic Stroke. *Clin Interv Aging*. 2020 Mar 23; 15: 469–484. DOI: 10.2147/CIA.S233909. PMID: 32273689.
8. Klimiec-Moskal E., Koceniak P., Węglarczyk K., Słowik A., Siedlar M., Dziedzic T. Circulating chemokines and short- and long-term outcomes after ischemic stroke. *Mol Neurobiol*. 2025 Jan; 62 (1): 421–428. DOI: 10.1007/s12035-024-04279-1. PMID: 38861234.
9. Голубев А. М. Модели ишемического инсульта (обзор). *Общая реаниматология*. 2020; 16 (1): 59–72. Golubev A. M. Models of Ischemic Stroke (Review). *General Reanimatology*. 2020; 16 (1): 59–72. (In Russ.) DOI: 10.15360/1813-9779-2020-1-59-72.
10. Poomalai G., Prabhakar S., Sirala Jagadeesh N. Functional Ability and Health Problems of Stroke Survivors: An Explorative Study. *Cureus*. 2023 Jan 4; 15 (1): e33375. DOI: 10.7759/cureus.33375. PMID: 36751244.
11. Hu Y., Jiang X., Li Y., Yang C., Ma M., Fang J., He L. Endovascular treatment with or without intravenous thrombolysis for acute ischemic stroke due to tandem occlusion: a systematic review and meta-analysis. *J Am Heart Assoc*. 2024 Sep 3; 13 (17): e034829. DOI: 10.1161/JAHA.124.034829. PMID: 39206729.
12. Максимова М. Ю., Гулевская Т. С. Лакунарный инсульт. *Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова*. 2019; 119 (8 вып. 2):

- 13–27. Maksimova M. Yu., Gulevskaya T. S. Lacunar stroke. S. S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry. 2019; 119 (8 вып. 2): 13–27. (In Russ.). DOI: 10.17116/jnevro.201911908213.
13. Lau L. H., Lew J., Borschmann K., Thijs V., Ekinici E. I. Prevalence of diabetes and its effects on stroke outcomes: A meta-analysis and literature review. *J Diabetes Investig.* 2019 May; 10 (3): 780–792. DOI: 10.1111/jdi.12932. PMID: 30220102.
14. Воронина В. П., Загребельный А. В., Лукина Ю. В., Кутушиенко Н. П., Дмитриева Н. А., Лерман О. В., Лукьянов М. М. с соавт. Особенности течения мозгового инсульта у больных сахарным диабетом по данным регистра РЕГИОН-М. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2019; 18 (5): 60–65. <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2019-5-60-65>. Voronina V. P., Zagrebelskiy A. V., Lukina Yu. V., Kutishenko N. P., Dmitrieva N. A., Lerman O. V., Lukyanov M. M., et al. Features of cerebral stroke course in patients with diabetes mellitus according to the REGION-M register. *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2019; 18 (5): 60–65 (In Russ.). DOI: 10.15829/1728-8800-2019-5-60-65.
15. Miwa K., Nakai M., Yoshimura S., Sasahara Y., Wada S., Koge J., Ishigami A., et al. Clinical impact of body mass index on outcomes of ischemic and hemorrhagic strokes. *Int J Stroke.* 2024 Oct; 19 (8): 907–915. DOI: 10.1177/17474930241249370. PMID: 38651751.
16. Захарычева Т. А., Широкова А. С., Поляков А. Г., Яицкая Е. О., Чекурина С. Л. Лакунарные инсульты. Клинические наблюдения. Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2022; 21 (4): 94–101. <https://doi.org/10.24884/1682-6655-2022-21-4-94-101>. Zakharycheva T. A., Shirokova A. S., Polyakov A. G., Yaitskaya E. O., Chekurina S. L. Lacunary stroke. Clinical cases. *Regional blood circulation and microcirculation.* 2022; 21 (4): 94–101. (In Russ.). DOI: 10.24884/1682-6655-2022-21-4-94-101.
17. Миклишанская С. В., Мазур Н. А., Соломасова Л. В., Чигинева В. В. «Парадокс ожирения» и степень его доказанности. Терапевтический архив. 2020; 92 (4): 84–90. Miklisanskaya S. V., Mazur N. A., Solomasova L. V., Chigineva V. V. The «obesity paradox» and its degree of proof. *Therapeutic Archive.* 2020; 92 (4): 84–90. (In Russ.) DOI: 10.26442/00403660.2020.04.000421.
18. Антонова К. В., Танашия М. М., Раскुरажев А. А., Спрышков Н. Е., Панина А. А., Лагода О. В., Аметов А. С. с соавт. Ожирение и нервная система. Ожирение и метаболизм. 2024; 21 (1): 68–78. Antonova K. V., Tanashiy M. M., Raskurazhev A. A., Spryskov N. E., Panina A. A., Lagoda O. V., Ametov A. S., et al. Obesity and the nervous system. *Obesity and metabolism.* 2024; 21 (1): 68–78. DOI: 10.14341/omel13019.
19. Horn J. W., Feng T., Mørkedal B., Strand L. B., Horn J., Mukamal K., Janszky I. Obesity and Risk for First Ischemic Stroke Depends on Metabolic Syndrome: The HUNT Study. *Stroke.* 2021 Nov; 52 (11): 3555–3561. DOI: 10.1161/STROKEAHA.120.033016. PMID: 34281375.
20. Ruan H., Ran X., Li S.S., Zhang Q. Dyslipidemia versus obesity as predictors of ischemic stroke prognosis: a multi-center study in China. *Lipids Health Dis.* 2024 Mar 9; 23 (1): 72. DOI: 10.1186/s12944-024-02061-9. PMID: 38461258.
21. Dahl S., Hjalmarsson C., Andersson B. Sex differences in risk factors, treatment, and prognosis in acute stroke. *Womens Health (Lond).* 2020 Jan–Dec; 16: 1745506520952039. DOI: 10.1177/1745506520952039. PMID: 32997605
22. Ko D., Rahman E., Schnabel R. B., Yin X., Benjamin E. J., Christophersen I. E. Atrial fibrillation in women: epidemiology, pathophysiology, presentation, and prognosis. *Nat Rev Cardiol.* 2016 Jun; 13 (6): 321–32. DOI: 10.1038/nrcardio.2016.45. PMID: 27053455.
23. Santamaría M., López-Dequid I., López-Loureiro I., Rodríguez-Pérez M., Hervella P., Sobrino T., Campos F. et al. Influence of Sex on Stroke Prognosis: A Demographic, Clinical, and Molecular Analysis. *Front Neurol.* 2019 Apr 17; 10: 388. DOI: 10.3389/fneur.2019.00388. PMID: 31057479.
24. Мхитарян Э. А., Фатеева В. В. Возраст-зависимая церебральная микроангиопатия, ассоциированная с сосудистыми факторами риска: как распознать на гериатрическом приеме. Российский журнал гериатрической медицины. 2024; (1): 49–55. Mkhitarian E. A., Fateeva V. V. Age-Dependent Cerebral Microangiopathy Associated with Vascular Risk Factors: How to Recognize the Signs? *Russian Journal of Geriatric Medicine.* 2024; (1): 49–55. (In Russ.) DOI: 10.37586/2686-8636-1-2024-49-55.
25. Lu X., Wang Z., Ye D., Feng Y., Liu M., Xu Y., Wang M., et al. The Role of CXCL Chemokines in Cardiovascular Diseases. *Front Pharmacol.* 2022 May 20; 12: 765768. DOI: 10.3389/fphar.2021.765768. PMID: 35668739.
26. Zhang Y. L., Cao H. J., Han X., Teng F., Chen C., Yang J., Yan X., et al. Chemokine Receptor C. XCR-2 Initiates Atrial Fibrillation by Triggering Monocyte Mobilization in Mice. *Hypertension.* 2020 Aug; 76 (2): 381–392. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.14698. PMID: 32639881.
27. Zhang R. M., McNerney K. P., Riek A. E., Bernal-Mizrachi C. Immunity and Hypertension. *Acta Physiol. (Oxf)* 2021; 231: e13487. DOI: 10.1111/apha.13487. PMID: 32359222.
28. Korbecki J., Maruszevska A., Bosiacki M., Chlubek D., Baranowska-Bosiacka I. The Potential Importance of CXCL1 in the Physiological State and in Noncancer Diseases of the Cardiovascular System, Respiratory System and Skin. *Int J Mol Sci.* 2022 Dec 22; 24 (1): 205. DOI: 10.3390/ijms24010205. PMID: 36613652.
29. Yan Y., Thakur M., van der Vorst E. P. C., Weber C., Döring Y. Targeting the chemokine network in atherosclerosis. *Atherosclerosis.* 2021 Aug; 330: 95–106. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2021.06.912. PMID: 34247863.
30. Kim C. S., Kang J. H., Cho H. R., Blankenship T. N., Erickson K. L., Kawada T., Yu R. Potential involvement of CCL23 in atherosclerotic lesion formation/progression by the enhancement of chemotaxis, adhesion molecule expression, and MMP-2 release from monocytes. *Inflamm Res.* 2011 Sep; 60 (9): 889–95. DOI: 10.1007/s00011-011-0350-5. PMID: 21656154.
31. Tsioufis P., Theofilis P., Tsioufis K., Tousoulis D. The impact of cytokines in coronary atherosclerotic plaque: current therapeutic approaches. *Int J Mol Sci.* 2022 Dec 14; 23 (24): 15937. DOI: 10.3390/ijms232415937. PMID: 36555579.
32. Wu X., Sun M., Yang Z., Lu C., Wang H., Deng C., Liu Y., Yang Y. The Roles of CCR9/CCL25 in Inflammation and Inflammation-Associated Diseases. *Front Cell Dev Biol.* 2021 Aug 19; 9: 686548. DOI: 10.3389/fcell.2021.686548. PMID: 34490243
33. Kummer K. K., Zeidler M., Kalpachidou T., Kress M. Role of IL-6 in the regulation of neuronal development, survival and function. *Cytokine.* 2021 Aug; 144: 155582. DOI: 10.1016/j.cyt.2021.155582. PMID: 34058569.
34. Xue Y., Zeng X., Tu W. J., Zhao J. Tumor Necrosis Factor- α : The Next Marker of Stroke. *Dis Markers.* 2022 Feb 27; 2022: 2395269. DOI: 10.1155/2022/2395269. PMID: 35265224.
35. Cao Q., Chen J., Zhang Z., Shu S., Qian Y., Yang L., Xu L., et al. Astrocytic CXCL5 hinders microglial phagocytosis of myelin debris and aggravates white matter injury in chronic cerebral ischemia. *J Neuroinflammation.* 2023 May 3; 20 (1): 105. DOI: 10.1186/s12974-023-02780-3. PMID: 37138312
36. Xiao G., Kumar R., Komuro Y., Burguet J., Kakarla V., Azizkhanian I., Sheth S. A., et al. IL-17/CXCL5 signaling within the oligovascular niche mediates human and mouse white matter injury. *Cell Rep.* 2022 Dec 20; 41 (12): 111848. DOI: 10.1016/j.celrep.2022.111848. PMID: 36543124
37. Chen C., Chang T. T., Chen J. W. Mechanistic role of CXCL5 in cardiovascular disease, diabetes mellitus, and kidney disease. *Life Sci.* 2023 Oct 1; 330: 122018. DOI: 10.1016/j.lfs.2023.122018. PMID: 37567498.
38. Chen C., Lin L. Y., Wu Y. W., Chen J. W., Chang T. T. CXCL5 inhibition improves kidney function by protecting renal tubular epithelial cells in diabetic kidney disease. *Clin Immunol.* 2024 Nov; 268: 110369. DOI: 10.1016/j.clim.2024.110369. PMID: 39326648.
39. Zhang Y., Yu Z., Ye N., Zhen X. Macrophage migration inhibitory factor (MIF) in CNS diseases: Functional regulation and potential therapeutic indication. *Fundam Res.* 2023 May 30; 4 (6): 1375–1388. DOI: 10.1016/j.fmre.2023.05.008. PMID: 39734533
40. Li Y. S., Chen W., Liu S., Zhang Y. Y., Li X. H. Serum macrophage migration inhibitory factor levels are associated with infarct volumes and long-term outcomes in patients with acute ischemic stroke. *Int J Neurosci.* 2017 Jun; 127 (6): 539–546. DOI: 10.1080/00207454.2016.1211648. PMID: 27402018.
41. Zhao J., Wang X., Yu M., Zhang S., Li Q., Liu H., Zhang J., et al. The relevance of serum macrophage migration inhibitory factor level and executive function in patients with white matter hyperintensity in cerebral small vessel disease. *Brain Sci.* 2023 Apr 5; 13 (4): 616. DOI: 10.3390/brainsci13040616. PMID: 37190581
42. Chen L., Li L., Cui D., Huang Y., Tong H., Zabihi H., Wang S., et al. Extracellular macrophage migration inhibitory factor (MIF) down-regulates adipose hormone-sensitive lipase (HSL) and contributes to obesity. *Mol Metab.* 2024 Jan; 79: 101834. DOI: 10.1016/j.molmet.2023.101834. PMID: 37935315
43. Cui N., Li H., Dun Y., Ripley-Gonzalez J. W., You B., Li D., Liu Y., et al. Exercise inhibits JNK pathway activation and lipotoxicity via macrophage migration inhibitory factor in nonalcoholic fatty liver disease. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2022 Sep 6; 13: 961231. DOI: 10.3389/fendo.2022.961231. PMID: 36147562
44. Cheng Q., McKeown S. J., Santos L., Santiago F. S., Khachigian L. M., Morand E. F., Hickey M. J. Macrophage migration inhibitory factor increases leukocyte-endothelial interactions in human endothelial cells via promotion of expression of adhesion molecules. *J Immunol.* 2010 Jul 15; 185 (2): 1238–47. DOI: 10.4049/jimmunol.0904104. PMID: 20554956.

Поступила 05.05.2025
Принята 09.09.2025