

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования
«Ярославский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

На правах рукописи

ПИЗОВ

Николай Александрович

**ФАКТОРЫ РИСКА, МАРКЕРЫ ВОСПАЛЕНИЯ И ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ
ДИСФУНКЦИИ У МУЖЧИН 18-50 ЛЕТ С РАЗЛИЧНЫМИ ПОДТИПАМИ
ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА**

3.1.24 Неврология

Диссертация

на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
Баранова Наталия Сергеевна,
доктор медицинских наук, доцент

Ярославль 2025

ОГЛАВЛЕНИЕ	2
ВВЕДЕНИЕ	7
ГЛАВА 1. Обзор литературы	16
1.1. Эпидемиология ишемического инсульта в молодом возрасте.....	16
1.2. Этиология ишемического инсульта в молодом возрасте	18
1.3. Половые различия в развитии ишемического инсульта в молодом возрасте	19
1.4. Исходы и заболеваемость повторным инсультом в молодом возрасте	21
1.5. Факторы риска ишемического инсульта в молодом возрасте	22
1.5.1 Артериальная гипертензия.....	22
1.5.2 Дислипидемия.....	24
1.5.3 Курение.....	26
1.5.4 Сахарный диабет.....	27
1.5.5 Ожирение.....	27
1.5.6 Фибрилляция предсердий.....	28
1.5.7 Злоупотребление алкоголем.....	29
1.6 Эндотелий и его дисфункция.....	30
1.6.1 Тканевой активатор плазминогена и ингибитор активатора плазминогена-1 и эндотелиальная дисфункция.....	34
1.6.2 Растворимый тромбомодулин и эндотелиальная дисфункция.....	36
1.6.3 Асимметричный диметиларгинин и эндотелиальная дисфункция.....	38
1.6.4 Поток-опосредованная дилатация плечевой артерии и эндотелиальная дисфункция.....	40
ГЛАВА 2. Материалы и методы исследования	43

2.1. Общая характеристика пациентов	43
2.2. Клиническое обследование	44
2.3. Инструментальные и лабораторные методы исследования	46
2.3.1 Ультразвуковое исследование.....	46
2.3.2 Лабораторное исследование.....	48
2.4. Статистическая обработка полученных результатов	49
ГЛАВА 3. Результаты исследований.....	50
3.1. Характеристика обследованных пациентов.....	50
3.1.1 Характеристика пациентов с атеротромботическим инсультом...	51
3.1.1.1 Возрастные особенности пациентов с атеротромботическим инсультом.....	55
3.1.1.2 Основные показатели у пациентов с атеротромботическим инсультом при первичном и повторном инсульте.....	60
3.1.2 Характеристика пациентов с лакунарным инсультом.....	63
3.1.2.1 Возрастные особенности пациентов с лакунарным инсультом.....	67
3.1.2.2 Основные показатели у пациентов с лакунарным инсультом с первичным и повторным инсультом.....	72
3.1.3 Характеристика пациентов с кардиоэмболическим инсультом.....	76
3.1.3.1 Возрастные особенности пациентов с кардиоэмболическим инсультом.....	80
3.1.3.2 Основные показатели у пациентов с кардиоэмболическим инсультом при первичном и повторном инсульте.....	84
3.2. Сравнительный анализ основных показателей у мужчин 18-50 лет с различными подтипами ишемического инсульта	87

3.2.1 Сравнительный анализ основных характеристик в зависимости от подтипа ишемического инсульта	87
3.2.2 Сравнительный анализ основных факторов риска при различных подтипах ишемического инсульта в зависимости от возраста.....	93
3.2.3 Сравнительный анализ основных факторов риска при различных подтипах ишемического инсульта у пациентов с первичным и повторным инсультом	98
3.3. Лабораторные показатели у мужчин 18-50 лет с различными подтипами ишемического инсульта.....	103
3.3.1 Параметры липидного обмена при различных подтипах ишемического инсульта.....	103
3.3.1.1 Параметры липидного обмена при различных подтипах ишемического инсульта в зависимости от возраста.....	104
3.3.1.2 Параметры липидного обмена при различных подтипах ишемического инсульта у пациентов с первичным и повторным инсультом.....	107
3.3.2 Показатели системы гемостаза при различных подтипах ишемического инсульта.....	108
3.3.2.1 Показатели системы гемостаза при различных подтипах ишемического инсульта в зависимости от возраста.....	111
3.3.2.2 Показатели системы гемостаза при различных подтипах ишемического инсульта у пациентов с первичным и повторным инсультом.....	114
3.3.3 Асимметричный диметиларгинин при различных подтипах ишемического инсульта.....	115

3.3.3.1 Асимметричный диметиларгинин при различных подтипах ишемического инсульта в зависимости от возраста.....	116
3.3.3.2 Асимметричный диметиларгинин при различных подтипах ишемического инсульта у пациентов с первичным и повторным инсультом.....	118
3.3.4 Растворимый тромбомодулин при различных подтипах ишемического инсульта.....	119
3.3.4.1 Растворимый тромбомодулин при различных подтипах ишемического инсульта в зависимости от возраста.....	120
3.3.4.2 Растворимый тромбомодулин при различных подтипах ишемического инсульта у пациентов с первичным и повторным инсультом.....	121
3.4 Поток-опосредованная дилатация плечевой артерии по данным ультразвуковой манжеточной пробы у мужчин 18-50 лет.....	122
3.4.1 Поток-опосредованная дилатация плечевой артерии при различных подтипах ишемического инсульта.....	123
3.4.2 Поток-опосредованная дилатация плечевой артерии при различных подтипах ишемического инсульта в зависимости от возраста.....	127
3.4.2.1 Сравнительный анализ показателей поток-опосредованной дилатации плечевой артерии при различных подтипах ишемического инсульта в зависимости от возраста.....	128
3.4.3 Поток-опосредованная дилатация плечевой артерии у пациентов с различными подтипами ишемического инсульта с первичным и повторным инсультом.....	132
3.5 Препредиктивная значимость факторов риска развития инсульта у мужчин 18-50 лет с различными подтипами.....	136

3.5.1 Предиктивная значимость факторов риска развития инсульта у мужчин 18-50 лет с атеротромботическим инсультом.....	136
3.5.2 Предиктивная значимость факторов риска развития инсульта у мужчин 18-50 лет с лакунарным инсультом.....	138
3.5.3 Предиктивная значимость факторов риска развития инсульта у мужчин 18-50 лет с кардиоэмболическим инсультом.....	140
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	144
ВЫВОДЫ	166
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	168
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	169
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	171

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность исследования

В настоящее время инсульт остается одной из ведущих медико-социальных проблем современной медицины как во всем мире, так и в Российской Федерации (РФ). Инсульт является второй по значимости причиной смерти во всем мире после ишемической болезни сердца [1, 2] и наиболее распространенной причиной инвалидности во всем мире [3]. Согласно последним оценкам бремени инсульта, с 1990 по 2021 гг на 70,0% (с 66% до 75%) увеличилось число случаев инсульта, на 44,0% (с 3% до 56%) число смертей от инсульта и на 32% (с 22% до 43%) преждевременно утраченных лет здоровой жизни вследствие смерти или инвалидизации [4]. В 2021 г в глобальном масштабе ишемический инсульт (ИИ) составил 65,3%, внутримозговое кровоизлияние (ВМК) - 28,8%, а субарахноидальное кровоизлияние (САК) - 5,8% от общего числа инсультов, при этом наибольшая доля ИИ наблюдалась в странах с высоким уровнем дохода [4]. В РФ в 2022 г. смертность от сосудистых заболеваний головного мозга (коды МКБ 10 — I60 — I69) составила 169,7/100 тыс., в том числе в трудоспособном возрасте 31,9/100 тыс. [5].

Несмотря на то, что инсульты обычно воспринимаются широкой общественностью как проблема со здоровьем, затрагивающая преимущественно людей среднего и пожилого возраста, новые исследования свидетельствуют о росте заболеваемости среди молодых людей, что представляет собой значительную проблему современности [6]. Уровень заболеваемости пациентов с ИИ в мире составил 7,63 млн в 2019 году [7] и продолжает расти из-за увеличения распространенности сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). В РФ ежегодно выявляют до полумиллиона новых случаев инсультов, среди которых 2/3 приходится на ИИ [8]. Так, в РФ в 2019 г. было зарегистрировано 435,2 тыс. случаев инсульта, из них 80% — ИИ [9]. Затраты по причине инсульта в течение первого года (экономическое бремя) составили 499,4 млрд руб., что составило

около 0,3% ВВП РФ в 2021 г., из 84% были связаны с ИИ, что объясняется его большей распространенностью [9]. При расчете средних затрат на 1 зарегистрированный случай инсульта более затратным оказался ИИ — 1,2 млн руб., по сравнению с 927,7 тыс. руб. при геморрагическом инсульте (ГИ). При ИИ наблюдался более высокий уровень всех видов затрат: медицинских и обусловленных утратой производительности — на 30%, а также немедицинских — на 70% [9].

За последние два десятилетия заболеваемость инсультом, преимущественно ишемическим, среди молодых людей возросла [10]. По данным исследования, проведенного в Великобритании, при сравнении изменения частоты инсультов в период с 2002-2010 по 2010-2018 годы, выявлено увеличение частоты инсульта на 67% среди участников моложе 55 лет [11]. Несмотря на то, что частота ИИ увеличивается с возрастом, по оценкам, от 10% до 20% этих случаев приходится на молодых людей в возрасте от 18 до 50 лет [12]. Инсульт среди молодых взрослых становится глобальной проблемой, поскольку, по оценкам, 3,6 миллиона молодых людей ежегодно страдают от ИИ [13]. Бремя инсульта, особенно когда он происходит в экономически продуктивной возрастной группе, может иметь драматические последствия. Возраст и пол являются важными неизменяемыми факторами риска инсульта.

В последнее время дискутируется вопрос о возрастных определениях «молодой взрослый». Нижние возрастные ограничения варьируют от 15 до 18 лет [14], в то время как верхний возрастной предел для инсульта у молодых взрослых вариабелен. В последних обзорах используются пределы в 45 лет [15], 50 лет [16] или даже 55 лет [11, 17, 18]. Инсульты у молодых взрослых могут привести к большему бремени инвалидности на протяжении всей жизни и могут иметь более катастрофические последствия [19].

В российской популяции отмечена высокая распространенность факторов риска цереброваскулярных заболеваний (ЦВЗ) среди лиц трудоспособного возраста [20, 21]. Рост числа ИИ у молодых взрослых происходит параллельно с увеличением традиционных факторов риска, таких как артериальная

гипертензия (АГ), сахарный диабет (СД) и курение табака, а также употребление алкоголя [10]. В ряде исследований продемонстрировано преобладание у мужчин таких факторов риска, как дислипидемия, курение, АГ, ишемическая болезнь сердца (ИБС), злоупотребление алкоголем [12, 22]. У мужчин, в том числе в возрасте 18-50 лет, основными причинами ИИ служат атеросклероз крупных сосудов и заболевания мелких сосудов, и их частота увеличивается с возрастом пациентов [23, 24]. В исследованиях подтипов ИИ у молодых взрослых сообщалось о несколько более высокой распространенности кардиоэмболического инсульта [25].

В последнее десятилетие половые различия в эпидемиологии инсульта, факторах риска, лечении и исходе исследуются все чаще, и в настоящее время имеется достаточно доказательств того, что патофизиология инсульта зависит от пола. В недавно опубликованных исследованиях ИИ у людей в возрасте 18-50 лет из Европы, США, Китая обнаружено глобальное преобладание мужчин [23]. Показано, что инсульт чаще развивается у мужчин, и что первый инсульт у мужчин случается раньше, чем у женщин [26]. В российской популяции молодых взрослых (18-44 года) с ИИ доля мужчин составила 57,8% [27].

Повторный ИИ признается серьезной проблемой общественного здравоохранения. Развитие повторного инсульта ведет к более обширным поражениям головного мозга, более выраженным физическим и когнитивным нарушениям, ухудшает социальный прогноз. Наиболее часто повторный ИИ встречался при атеротромботическом (АТИ) и кардиоэмболическом (КЭ) подтипах инсульта, а более низкая частота повторных эпизодов отмечена при лакунарном инсульте (ЛИ) [28]. Пациенты в возрасте 50 лет и младше также подвержены высокому риску рецидива ИИ – от 3,4% до 13-14% и даже до 36,2% [29-32].

Таким образом, актуальным становится определение факторов риска и их взаимосвязей с выделением наиболее значимых факторов, оказывающих существенное влияние на развитие атеротромботического, лакунарного и

кардиоэмболического инсультов, а также оценка и значение эндотелиальной дисфункции в развитии различных подтипов ИИ у мужчин 18-50 лет.

Степень разработанности темы исследования

В настоящее время существует множество исследований, посвященных изучению острых нарушений мозгового кровообращения у лиц старшей возрастной группы. При этом число работ, рассматривающих особенности развития и течения инсультов у мужчин в возрасте 18-50 лет, ограничено. В частности, недостаточно данных о состоянии функции эндотелия (на основании лабораторной и инструментальной ее оценки) у мужчин данного возраста с различными патогенетическими подтипами ишемического инсульта, что и определило актуальность, а также цель и задачи проведенного исследования.

Цель исследования

Выявить наиболее значимые факторы риска и оценить состояние липидного обмена, системы гемостаза и функции эндотелия сосудов у мужчин в возрасте 18-50 лет с различными подтипами ИИ.

Задачи исследования

1. Оценить и сопоставить распространенность основных факторов риска развития ИИ у мужчин в возрасте 18-50 лет с атеротромботическим, лакунарным и кардиоэмболическим подтипами.
2. Изучить факторы риска, особенности клинических проявлений и исходов, у мужчин 18-50 лет в зависимости от патогенетического подтипа ИИ при первичных и повторных инсультах, и в различные возрастные периоды.

3. Оценить основные биохимические показатели липидного профиля, гемостаза, функции эндотелия, маркеры воспаления у мужчин в возрасте 18-50 лет с различными патогенетическими подтипами ИИ, а также при первичных и повторных инсультах и в зависимости от возраста больных.

4. Охарактеризовать ультразвуковые признаки эндотелиальной дисфункции у мужчин 18-50 лет с атеротромботическим, лакунарным и кардиоэмболическим подтипами инсультов.

5. Выявить прогностически наиболее неблагоприятные сочетания факторов риска и отклонений лабораторных показателей у мужчин с атеротромботическим, лакунарным и кардиоэмболическим инсультами в возрасте 18-50 лет для определения подходов по персонифицированной профилактике у этой категории лиц.

Научная новизна исследования

1. Уточнена частота встречаемости основных факторы риска развития атеротромботического, лакунарного и кардиоэмболического подтипов ИИ у мужчин в возрасте 18-50 лет.

2. Впервые на российской популяции выявлены прогностически наиболее значимые сочетания факторов риска при различных патогенетических подтипах ИИ у мужчин в возрасте 18-50 лет.

3. Впервые в РФ проведено комплексное исследование лабораторных показателей липидного профиля, гемостаза, воспаления, функции эндотелия и ультразвуковых маркеров эндотелиальной дисфункции у мужчин 18-50 лет при различных подтипах ИИ.

4. Установлена связь факторов риска, отклонений лабораторных показателей и ультразвуковых маркеров эндотелиальной дисфункции с особенностями клинической картины и исходами при атеротромботическом, лакунарном и кардиоэмболическом подтипах ИИ у мужчин в возрасте 18-50 лет.

Теоретическая и практическая значимость

1. Результаты проведенного исследования определили основные модифицируемые факторы риска развития различных подтипов ИИ и их частоту у мужчин в возрасте 18-50 лет, что необходимо учитывать при осуществлении мер первичной профилактики врачами первичной медико-санитарной помощи.

2. Полученные данные подтверждают патогенетическую роль эндотелиальной дисфункции в развитии различных подтипов ИИ. Исследование лабораторных показателей и ультразвуковых маркеров дисфункции эндотелия может быть использовано для оценки тяжести течения инсульта.

3. Выявленные наиболее значимые комбинации факторов риска, лабораторных показателей и ультразвуковых маркеров эндотелиальной дисфункции позволяют определить группы высокого риска по развитию атеротромботического, лакунарного и кардиоэмболического инсульта среди мужчин трудоспособного возраста для более эффективного проведения персонифицированной профилактики инсульта и предотвращения развития повторных инсультов.

Методология и методы исследования

Работа проводилась в ФГБОУ ВО ЯГМУ Минздрава России с 2018 по 2020 гг. Клиническая часть выполнялась на базе неврологического отделения для больных ОНМК (ПСО №1) ГБУЗ ЯО «Клиническая больница №2», ультразвуковая часть исследования в отделении функциональной диагностики ГБУЗ ЯО «КБ №2», лабораторная часть в отделении лабораторной диагностики ГБУЗ ЯО «КБ №2» и базе медицинской лаборатории «Мединком Лаб».

Объектом настоящего исследования явились мужчины в возрасте 18-50 лет с ИИ, поступившие в неврологическое отделение для больных с ОНМК в период до пандемии COVID-19 и выжившие в течение первых 30 дней после первичного

или повторного ИИ. Было обследовано 125 пациентов с различными подтипами ИИ - атеротромботическим, лакунарным и кардиоэмболическим подтипами.

Всем пациентам было проведено детальное клинико-неврологическое обследование, оценка основных факторов риска (АГ, ФП, ИБС, ОИМ в анамнезе, ТИА и предшествующий ИИ в анамнезе, атеросклеротический стеноз ($\geq 50\%$ диаметра) внутренней сонной артерии (ВСА), табакокурение, СД, нарушения липидного обмена, регулярное/чрезмерное употребление алкоголя, избыточная масса тела), компьютерная томография (КТ) головного мозга и/или магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга в стандартных режимах, ультразвуковое исследование брахиоцефальных артерий, ультразвуковая манжеточная проба с исследованием поток-опосредованной дилатации плечевой артерии, лабораторное исследование с определением липидного профиля, параметров гемостаза, эндотелиальной дисфункции и маркеров воспаления.

Положения, выносимые на защиту

1. Выявленные у мужчин в возрасте 18-50 лет с атеротромботическим, лакунарным и кардиоэмболическим инсультами повышенные уровни PAI-1, АДМА и pTM отражают наличие нарушений функции эндотелия при различных патогенетических подтипах ишемического инсульта.
2. У мужчин 18-50 лет с различными патогенетическими подтипами ишемического инсульта при исследовании поток-опосредованной дилатации плечевой артерии выявлены признаки эндотелиальной дисфункции в виде недостаточной вазодилатации или вазоконстрикторных реакций со стороны сосудистой системы.
3. У мужчин 18-50 лет прогностически неблагоприятной в отношении риска развития всех исследованных подтипов ишемического инсульта является комбинация эндотелиальной дисфункции, дислипидемии и атеросклеротического поражения магистральных артерий головы; дополнительными значимыми факторами риска являются при

атеротромботическом инсульте - курение и повышение АД, при лакунарном – возраст пациентов, повышение уровней диастолического АД и фибриногена, при кардиоэмболическом инсульте – возраст пациентов, повышение уровней фибриногена и тромбоцитов.

Степень достоверности и апробация результатов

Достоверность полученных результатов определяется четкой постановкой цели и задач, достаточным объемом выборки пациентов, использованием клинических, современных инструментальных и лабораторных методов исследования, применением современных методов статистической обработки данных, соответствующих поставленным задачам.

Диссертация апробирована и рекомендована к защите на заседании сотрудников кафедры нервных болезней с медицинской генетикой и нейрохирургией, кафедры пропедевтики внутренних болезней и кафедры поликлинической терапии, клинической лабораторной диагностики и медицинской биохимии ФГБОУ ВО ЯГМУ Минздрава России.

Материалы диссертационной работы были представлены на III Российском Конгрессе с международным участием «Инсульт и цереброваскулярная патология» (Москва, 3–4 марта 2025 г), IV Международном Конгрессе «Медицинская реабилитация: научные исследования и клиническая практика» (Санкт-Петербург, 19-20 марта 2025 г.), конференции «Актуальные вопросы неврологии в молодежной науке. Острая и хроническая цереброваскулярная патология» (Санкт-Петербург, 19 февраля 2025 г.), Всероссийской конференции "Нейрокампус 2025: междисциплинарные подходы к изучению и лечению заболеваний нервной системы" (Москва, 4-5 апреля 2025 г.).

Публикации по теме диссертации

По теме диссертации опубликовано 7 работ, в том числе 6 статей в научных рецензируемых изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации.

Личный вклад автора

Автором проведены поиск и анализ научной литературы по теме диссертационной работы, составление дизайна исследования, отбор пациентов, неврологическое исследование, оценка факторов риска, анализ лабораторных показателей, анализ результатов ультразвуковых методов исследования, анализ полученных результатов, статистический анализ, подготовка докладов и научных статей.

Структура и объем диссертации

Диссертация представлена на 202 страницах, включающих перечень сокращений, вводную часть, обзор литературы, описание материалов и методов, описание полученных результатов, обсуждение результатов, выводы, практические рекомендации, список литературы. Приведены тридцать восемь таблиц и тридцать семь рисунков. Список литературы включает 298 источников, в том числе 13 отечественных и 285 зарубежных.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Эпидемиология ишемического инсульта в молодом возрасте

Данные исследования «Глобальное бремя болезней, травм и факторов риска» (The Global Burden of Diseases, Injuries, and Risk Factors Study) свидетельствуют о том, что распространенность всех случаев ССЗ (включая инсульт) почти удвоилась с 271 миллиона в 1990 году до 523 миллионов в 2019 году [33]. В 2021 г. инсульт был третьей по распространенности причиной смерти во всем мире (7,3 млн смертей; 10,7% от всех смертей) [34]. Во всем мире ИИ составил 65,3%, ВМК – 28,8%, САК – 5,8% от общего числа инсультов [34]. ИИ традиционно считается заболеванием пациентов среднего и пожилого возраста. Однако, ИИ в молодом возрасте представляет собой растущую проблему как в развивающихся, так и в развитых странах из-за роста заболеваемости, высокой заболеваемости и смертности, а также долгосрочных психологических, физических и социальных последствиях [12, 35]. По данным недавно опубликованного исследования, проведенного в США, с 2013 по 2019 гг. смертность, связанная с инсультом, среди молодых людей увеличивалась на $\approx 1,5\%$ ежегодно, что можно объяснить увеличением сердечно-сосудистых факторов риска в этой популяции [36]. Особую озабоченность вызывает тот факт, что с 1980-х годов частота ИИ в молодом возрасте неуклонно растет по сравнению с показателями среди пожилых людей [37]. Бремя инсульта, особенно когда он происходит в трудоспособном возрасте, может иметь драматические последствия. За последние 30 лет наблюдается стремительный рост числа людей, умерших или оставшихся инвалидами после инсульта, с тенденцией к росту заболеваемости среди людей моложе 55 лет [34].

В литературе, посвященной ИИ среди молодого населения, нет единого возрастного порога для определения понятия «молодые взрослые» [12, 14-16, 38]. Нижние возрастные границы составляют от 15 до 18 лет [14]. Наиболее выраженные несоответствия относятся к определению верхней возрастной

границе ИИ у молодых людей [14-16]. В недавних обзорах использовался предел в 45 лет [16] или 50 лет [12, 16, 39]; в некоторых предыдущих исследованиях использовался верхний возрастной предел в 55 лет [16, 40].

Эпидемиологические данные последних лет свидетельствуют о том, что стандартизированная по возрасту заболеваемость инсультом среди лиц моложе 55 лет значительно возросла в последние годы [6]. Проведенное в 1981 году Национальное обследование инсульта в США показало, что только 3,7% всех инсультов произошли у пациентов в возрасте 15–45 лет [41]. В ретроспективном исследовании 1990 года сообщалось, что пациенты в возрасте 15–45 лет составляли уже 8,5% всех пациентов, поступивших с инсультом [42]. С 2000 г. исследования показали, что примерно 10% всех инсультов приходится на людей молодого возраста [43, 44]. Недавние исследования отметили, что от 10% до 20% ИИ происходят у молодых людей в возрасте от 18 до 50 лет [12, 45]. По различным оценкам, среди молодых людей (18–50 лет) ежегодно около 2 миллионов во всем мире страдают от инсульта [16, 46].

Заболеваемость ИИ у людей моложе 50 лет значительно различается во всем мире и, как правило, выше в развивающихся, чем в промышленно развитых странах [47]. Опубликованная частота инсульта у людей этого возраста колеблется от 5 до 15 на 100 000 человеко-лет во многих европейских исследованиях, до 20 на 100 000 человеко-лет в большинстве исследований в Северной Америке, Австралии и Азии, и до 40 на 100 000 человеко-лет в некоторых африканских странах и Иране [12]. В 2021 г. наибольшее число случаев инсульта среди молодых людей в возрасте 15–39 лет было зарегистрировано в Юго-Восточной Азии – 183 854,67 случая, в то время как в Океании было наименьшее число – 1 412,05 случая. Самый высокий уровень заболеваемости инсультом среди молодых людей наблюдался в Восточной Европе, а в Австралии и Западной Европе были самые низкие показатели заболеваемости инсультом [48]. С 1990 по 2021 год отмечено увеличение заболеваемости инсультом среди молодых людей в Восточной Европе [48].

В эпидемиологическом исследовании, проведенном в США, показано, что в период с 1993/1994 по 2005 годы средний возраст людей, перенесших инсульт, снизился на 2 года, а доля инсультов среди людей в возрасте от 20 до 54 лет увеличилась почти на 50% - с 12,9% до 18,6%. Это увеличение было значительным как среди чернокожих, так и среди белых, и в первую очередь наблюдалось в отношении ИИ [49]. Несколько других исследований, включая Дижонский регистр инсультов, исследования Национальной выборки пациентов США, Шведский национальный регистр пациентов и Национальный регистр пациентов Дании документально подтвердили увеличение случаев инсульта среди людей моложе 50 лет [49-53]. В Хельсинкском регистре молодых инсультов показано резкое увеличение числа инсультов с возраста 40 лет [54].

1.2 Этиология ишемического инсульта в молодом возрасте

Быстрая идентификация причин ИИ является ключом к оптимизации лечения и предотвращению рецидива. Существует более 150 выявленных причин ИИ у лиц моложе 55 лет, в том числе редких моногенных заболеваний [17]. Тем не менее, в одной трети всех случаев ИИ в этом возрасте точная причина не выявляется после тщательного клинического обследования и использования таких классификаций, как классификация TOAST (Trial of ORG 10172 in Acute Stroke Treatment) и классификация ASCOD (atherosclerosis, small vessel disease, cardiac pathology, other causes, dissection - атеросклероз, заболевание мелких сосудов, сердечная патология, другие причины, диссекция) [55-57]. В одном из недавно опубликованных исследований с включением 1395 пациентов (средний возраст $38,50 \pm 6,3$ лет, 79,1% мужчин) с оценкой этиологии инсульта по классификации TOAST, на атеросклероз крупных артерий и окклюзию мелких сосудов приходилось почти 50% всех случаев. Атеросклероз крупных артерий был выявлен у 596 (42,7%) пациентов, окклюзия мелких сосудов - у 225 (16,1%), кардиоэмболия - у 90 (6,5%), другая установленная этиология - у 84 (6,0%) (49 - с болезнью Мюркшольма, 11 - с диссекцией артерии) и неустановленная причина у

оставшихся пациентов [58]. В другом исследовании среди 779 пациентов в возрасте ≤ 50 лет основными подтипами были кардиоэмболия (6,3%), атеросклероз крупных артерий (10,5%), окклюзия мелких сосудов (30,8%), другая определяемая этиология (26,6%) и неустановленная причина (25,8%) [59]. По данным ретроспективного когортного исследования пациентов в возрасте 18–49 лет криптогенный инсульт наблюдался в 32% случаев, инсульт с другой установленной причиной - в 23%, ЛИ – в 22%, КЭ – в 15% и АТИ – в 7,6%. При этом пациенты с ЛИ и АТИ были значительно старше пациентов с КЭ (средний возраст при ЛИ - 45,09 лет; при АТИ - 44,85 лет; при КЭ - 38,5 лет) [60].

При использовании классификации ASCOD с конкретными этиологическими категориями у 175 пациентов с ИИ (≤ 50 лет) наиболее распространенным был АТИ (51,4%), за ним следовали болезнь мелких сосудов (47,4%), кардиоэмболия (42,3%) и другие причины (35,4%). Диссекция встречалась реже всего (2,3%), а 31,6% всех инсультов имели неясную этиологию [61].

По результатам многоцентрового проспективного когортного исследования, проведенного в Нидерландах, в котором приняли участие 1322 пациента в возрасте от 18 до 49 лет (средний возраст - 44,2 года, 52,7% мужчины) была использована классификация, разработанная для детского и подросткового инсульта в рамках исследования IPSS (International Pediatric Stroke Study). В данной выборке атеросклероз крупных артерий был выявлен как причина инсульта у 4,5% пациентов, вероятный атеротромботический инсульт – у 13,0%, поражение мелких сосудов – у 12,5%, кардиоэмболический инсульт – у 17,1%, другая установленная причина - у 21,7%, множественные причины - у 6,0%, и у 25,2% пациентов инсульт имел неустановленную причину [57].

1.3 Половые различия в развитии ишемического инсульта в молодом возрасте

Из 11,9 миллиона новых инсультов в 2021 году 6,3 миллиона произошли у мужчин и 5,7 миллиона - у женщин [34]. В обновленной статистике ССЗ и

инсультов Американской кардиологической ассоциации за 2021 год отмечается, что «возрастные показатели заболеваемости [инсультом] значительно ниже у женщин, чем у мужчин в группах молодого и среднего возраста» [62]. Возраст является мощным фактором риска возникновения инсульта и смертности. В большинстве возрастных периодов мужчины имеют более высокий пожизненный риск ИИ, чем женщины [63, 64]. Однако в возрасте 85 лет от ИИ страдает значительно больше женщин по сравнению с мужчинами [63].

В настоящее время данные о сравнительной заболеваемости ИИ у мужчин и женщин противоречивы. Несколько исследований из Европы и США показали более высокую заболеваемость у женщин в возрасте до 30 или до 44 лет [16, 65]. Напротив, в Испании заболеваемость была выше среди мужчин (от 18 до 54 лет) [66]. В Корейской популяции молодых пациентов с ИИ также отмечено преобладание мужчин [19]. Показатели заболеваемости были одинаковыми для обоих полов во Франции (пациенты в возрасте от 18 до 55 лет) [51]. В Китае также не выявлено статистических различий в стандартизованной по возрасту распространенности ИИ между мужчинами и женщинами, однако возрастная распространенность инсульта у мужчин в возрасте 40 лет и старше была значительно выше, чем у женщин ($P < 0,001$) [67]. В ряде исследований отмечено преобладание женщин в возрастной группе 16–35 лет в отличие от преобладания мужчин в возрастной группе 36–55 лет [22, 44, 65, 68]. Разница в преобладании ИИ у мужчин или женщин в разных исследованиях может быть связана с разной степенью подверженности факторам риска в зависимости от пола. Мужчины в большей степени, чем женщины, подвержены таким факторам риска, как гипертония, курение сигарет, употребление алкоголя и высокое потребление соли [69]. Кроме того, в период с 1998 по 2009 год тенденция к росту ожирения наблюдалась у мужчин в возрасте 40 лет и младше, но не у женщин той же возрастной группы [70].

1.4 Исходы и заболеваемость повторным инсультом в молодом возрасте

Исходы инсульта у пациентов моложе 50 лет, как правило, благоприятны с высокой частотой хорошего функционального восстановления через 3 месяца и с более низкой краткосрочной смертностью по сравнению с более пожилыми пациентами с инсультом [14, 43, 71]. По сравнению с популяцией того же возраста и пола, долгосрочная смертность у пациентов с инсультом остается в четыре раза выше, при этом в основе большинства смертей лежат сердечно-сосудистые причины. Пациенты с атеросклерозом, источниками кардиоэмболии высокого риска и заболеваниями мелких сосудов, лежащими в основе инсульта, по-видимому, имеют наихудший прогноз в отношении выживаемости и рецидивирующих сосудистых событий [17]. Показано, что у мужчин в возрасте младше 50 лет обнаружены более высокие показатели смертности и более высокий риск повторных сосудистых событий, чем у женщин [72].

Важной проблемой после первого в жизни инсульта у молодых людей является риск повторного сосудистого события, которое увеличивает риск смертности и инвалидности и снижает качество жизни этих пациентов [73, 74]. Кумулятивная частота повторного инсульта увеличивается до 15% в течение 10 лет [17]. По результатам недавно опубликованного исследования среди 1216 пациентов (возраст 44,2 [38,4-47,7] лет; 632 мужчины [52,0%]; 584 женщины [48,0%]) с медианой наблюдения 4,3 года 6-месячный риск повторного ИИ составил 6,7%, а 5-летний риск составил 12,2% [75]. Краткосрочный риск был самым высоким у пациентов с диссекцией позвоночных артерий (13,2%; 95% ДИ, 7,6%-18,7%). Другими факторами, связанными с повторным ИИ, были атеротромботический подтип первичного инсульта, редкие причины инсульта и АГ. Долгосрочный кумулятивный риск был самым высоким для пациентов с атеротромботическим инсультом (22,7%; 95% доверительный интервал (ДИ), 10,6%-34,7%) и самым низким для пациентов с криптогенным инсультом (5,8%; 95% ДИ, 3,0%-8,5%). Также долгосрочный высокий риск повторного ИИ был выше у пациентов с кардиоэмболическим подтипом первичного инсульта.

Сердечно-сосудистые факторы, которые были связаны с риском любого повторного события через 5 лет, включали наличие АГ, СД и злоупотребления алкоголем на исходном уровне [75]. По данным другого исследования, на 100 пациенто-лет приходилось 1,9 случая рецидива ИИ, на 100 пациенто-лет – 2,19 случая смерти от ИИ [76]. Таким образом, более вероятно, что профилактика инсульта может быть достигнута, если пациенты с повышенным риском рецидива будут выявлены на ранней стадии.

1.5 Факторы риска ишемического инсульта в молодом возрасте

Быстрое экономическое развитие, социальный прогресс, изменения в социальной идеологии и старение населения привели к увеличению распространенности поведенческих и метаболических факторов риска ССЗ, таких как курение, высокое потребление соли, высокое систолическое артериальное давление (АД), высокий уровень холестерина липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), болезни почек, высокий уровень глюкозы в плазме натощак и высокий индекс массы тела (ИМТ). Это привело к значительному росту заболеваемости и смертности от ССЗ и цереброваскулярных заболеваний, в том числе ИИ [77]. Традиционные факторы риска, такие как АГ, курение, злоупотребление алкоголем, центральное ожирение, сердечные причины, дислипидемия и психосоциальный стресс, являются важными факторами риска инсульта у людей моложе 45 лет [78]. У молодых пациентов, перенесших инсульт, факторов риска примерно в два раза больше, чем у их сверстников без инсульта [49]. От 19% до 39% молодых людей с ИИ имеют в анамнезе АГ, 17-60% - дислипидемию, 2-10% - СД и 42-57% являются курильщиками [79].

1.5.1 Артериальная гипертензия

АГ - один из наиболее распространенных и управляемых факторов риска ИИ. АГ часто считают болезнью более свойственной пожилым людям, однако она

встречается во всех возрастах, в том числе и у лиц в возрасте ≤ 50 лет. В США 22,4% людей в возрасте 18-39 лет имеют АД выше 130/80 мм рт. ст. По данным Обзора здоровья населения Великобритании 2018 года, 2,6% людей в возрасте 16-24 лет и 12,2% людей в возрасте 35-44 лет страдают АГ (принимают антигипертензивные препараты и/или имеют АД выше 140/90 мм рт. ст.) [80]. Распространенность АГ среди молодого корейского населения в возрасте 30–49 лет составила в общей сложности 15,2% (22,2% у мужчин против 7,7% у женщин). Среди лиц с АГ по сравнению с пациентами без АГ была более высокая доля мужчин в возрастной группе 40–49 лет, индекс массы тела (ИМТ) $\geq 25,0$ кг/м², они были курильщиками, а также имели другие коморбидные заболевания [81]. В крупном популяционном перекрестном исследовании в Китае было обнаружено, что изолированная АГ присутствовала примерно у 1 из 4 взрослых молодого и среднего возраста (26,7%), большинство из которых (86,7%) не получали лечения [82]. По результатам 17 исследований с участием примерно 4,5 миллионов молодых людей (среднее время наблюдения составило 14,7 года) была выявлена связь между повышенным АД и увеличением риска сердечно-сосудистых событий, ишемической болезни сердца, инсульта и смертности от всех причин. Связь между повышенным АД и увеличением риска сердечно-сосудистых событий была более очевидна у людей старше 30 лет [83].

Распространенность АГ у мужчин и женщин значительно различается. По статистическим данным сердечных заболеваний и инсульта за 2021 год распространенность АГ в США в период с 2015 по 2018 год среди лиц старше 20 лет составила 51,7% у мужчин и 42,8% у женщин [62]. Данные 59 805 человек в возрасте от 25 до 69 лет из когорты CONSTANCES во Франции продемонстрировали более высокую распространенность АГ у мужчин, чем у женщин [84]. Также показано, что мужчины чаще, чем женщины, страдают АГ в молодом и среднем возрасте, но после наступления менопаузы у женщин наблюдается более резкое повышение АД и более высокий риск сердечно-сосудистых событий, чем у мужчин [85]. При стратификации по возрасту мужчины имеют более высокие показатели АД по сравнению с женщинами в

различные возрастные периоды: в 18–39 лет - 31,2 против 13,0%; в 40–59 лет - 59,4 против 49,9%; старше 60 лет - 75,2 против 73,9% [86]. Повышение систолического АД на 10 мм рт.ст. увеличивает риск развития ССЗ у мужчин на 15% [87].

АГ является наиболее важным фактором риска развития ИИ в целом [88] и одним из двух основных факторов риска ИИ у людей моложе 55 лет [89, 90]. Примерно у 35% молодых пациентов с ИИ была диагностирована АГ [12]. Исследование «Инсульт у молодых пациентов с болезнью Фабри» (Stroke In Young Fabry Patients) (возраст от 18 до 55 лет) показало, что АГ является наиболее важным индивидуальным фактором риска развития ИИ с популяционным риском 25,5% (95% ДИ 22,1–28,2) и напрямую связана с инсультом у молодых взрослых (отношение шансов (ОШ): 2,3; 95% ДИ 2,0–2,6) [89]. Более низкие показатели были обнаружены в финском исследовании инсульта у молодых людей (возраст от 25 до 49 лет) с популяционным риском 12,2% (95% ДИ от 5,9 до 17,4) и ОШ 1,43 (95% ДИ от 1,17 до 1,75) [90].

1.5.2 Дислипидемия

Распространенность дислипидемии в Европе превышает 50% [91]. Дислипидемия является хорошо известным фактором риска развития атеросклероза, который приводит к ССЗ. Существуют убедительные доказательства того, что развитие атеросклеротических бляшек начинается в раннем детстве и подростковом возрасте и впоследствии приводит к ранним неблагоприятным сердечно-сосудистым событиям. Согласно данным Национального обследования здоровья и питания (NHANES), 20% подростков в возрасте 12-19 лет имеют нарушения липидного обмена [92]. Распространенность дислипидемии среди всей популяции подростков США составляет примерно 25% [93], а у взрослых в возрасте от 18 до 39 лет она составляет примерно 30% [94]. В китайском исследовании 22 379 студентов (средний возраст $20,91 \pm 2,55$ лет) общая распространенность дислипидемии

составила 13,17%, и была достоверно выше у мужчин (23%), чем у женщин (7,2%). Распространенность дислипидемии была самой высокой в возрастной группе > 30 лет (36,4%), за ней следовала возрастная группа 24–30 лет (21,1%), а самая низкая распространенность была в возрастной группе 20–22 года (10,5%) [95]. В голландском исследовании молодых взрослых (n=167729) наибольшая распространенность дислипидемии отмечена у мужчин в возрасте 35-55 лет (30%) [96].

Около 50-60% молодых пациентов, перенесших инсульт, имеют дислипидемию, которая несколько чаще встречается у мужчин, чем у женщин [12]. Положительная связь между высоким уровнем общего холестерина (ОХ) и развитием инсульта и ССЗ была продемонстрирована [97]. В финском исследовании среди 1008 молодых пациентов (возраст 15-49 лет) с инсультом дислипидемия была одним из наиболее распространенных сосудистых факторов риска развития ИИ (60%) [54]. Известно, что дислипидемия увеличивает риск инсульта у мужчин из-за экспрессии эстрогенов [98]. Дислипидемия чаще встречается у пациентов с заболеванием крупных артерий или при болезни мелких сосудов и реже встречается при ИИ, вызванном кардиоэмболией [99]. Показано, что факторы риска раннего атеросклероза чаще встречались у пациентов с инсультом в возрасте 35 лет и старше по сравнению с пациентами моложе 35 лет (96,9% и 89,0% соответственно, $p < 0,05$) [100].

В исследовании, проведенном Schneider S. с соавт. в Эстонии, у молодых пациентов в возрасте от 18 до 54 лет как с первым инсультом, так и у пациентов с повторным инсультом наблюдалась высокая распространенность дислипидемии (45,5% против 47,9% соответственно) [101]. У молодых людей с инсультом из США гиперхолестеринемия была связана с более высоким кумулятивным риском как сердечных событий, так и повторного инсульта [102]. Li F. с соавт. продемонстрировали, что аномальный метаболизм липидов был связан с рецидивом ИИ [58].

1.5.3 Курение

В настоящее время активное курение является признанным фактором риска инсульта [103]. Исследование мировых тенденций о начале курения в 2019 году показало, что 82,6% курильщиков начали курить в возрасте от 15 до 24 лет, а 18,5% - в возрасте до 15 лет [104]. Распространенность курения среди российских мужчин находится на очень высоком уровне. В то время как распространенность курения среди мужчин снижается на протяжении десятилетий почти во всех странах с высоким уровнем дохода, в России она остается относительно стабильной [105].

Доля курильщиков среди пациентов в возрасте 18-49 лет, перенесших инсульт, высока: до 50% из них сообщают о себе как о курильщиках [12]. Более сильная зависимость между курением и риском ИИ обнаружена у мужчин молодого возраста по сравнению с пожилыми людьми [106]. В исследовании INTERHEART отмечено, что молодые мужчины курят чаще, чем женщины [107]. В настоящее время отмечено, что курящие пациенты с ИИ на 10 лет моложе тех, кто не курит, что доказывает, что курение является важным фактором риска развития ИИ [108]. Для лиц до 55 лет с ИИ относительный риск инсульта, связанного с курением, оценивался в 2,9 [109]. В исследовании «Профилактика инсульта у молодых мужчин» (мужчины в возрасте от 15 до 49 лет) было выявлено, что отношение шансов для текущей курящей группы по сравнению с никогда не курившими составило 1,88. Кроме того, когда текущая группа курильщиков была стратифицирована по количеству выкуренных сигарет, наблюдалась зависимость доза-реакция для отношения шансов, варьирующаяся от 1,46 для тех, кто курил менее 11 сигарет в день, до 5,66 для тех, кто курил 40+ сигарет в день [106]. Увеличение распространенности курения у взрослых в возрасте ≤ 50 лет приводит к соответствующему увеличению развития атеросклеротических и кардиоэмболических инсультов [106].

У молодых эстонских пациентов в возрасте 18-54 лет с ИИ курильщики встречались практически с одинаковой частотой как в подгруппе первого в

истории, так и в подгруппе повторного инсульта (34,7 против 28,1 соответственно) [101]. В исследовании Pezzini A. с соавт. [110] курильщики выявлялись значительно чаще среди пациентов молодого возраста с рецидивирующими сосудистыми событиями, чем в группе без рецидива (46,6% против 37% соответственно). В свою очередь, у молодых китайских пациентов курение было связано только с рецидивом инсульта в однофакторном анализе, в то время как многофакторный анализ не подтвердил этот вывод [58].

1.5.4 Сахарный диабет

СД - частое неинфекционное хроническое заболевание, распространенность которого вырастет с 425 миллионов человек во всем мире в 2017 году до 629 миллионов к 2045 году [111]. СД 2 типа, условно считающийся заболеванием среднего и старшего возраста, все чаще диагностируется в более молодом возрасте [111]. Диабет любого типа является одним из наиболее распространенных факторов риска как ИБС, так и инсульта. В недавнем метаанализе скорректированное отношение рисков развития инсульта варьируют от 1,5 до 2 [112]. Примерно 30% пациентов с острым инсультом имеют СД 1 типа или СД 2 типа [112]. СД встречается у 10% пациентов в возрасте 18-49 лет, перенесших инсульт [12]. За некоторыми исключениями, эпидемиологические исследования показывают, что пациенты с СД на момент инсульта имеют более высокий риск повторного инсульта по сравнению с пациентами без диабета. Согласно недавнему метаанализу, у пациентов с СД риск развития повторного ИИ на 50% выше по сравнению с пациентами без СД [113].

1.5.5 Ожирение

За последние два десятилетия наблюдался быстрый рост показателей ожирения, при этом последние данные свидетельствуют о продолжающемся росте распространенности ожирения [114]. Ожирение поражает примерно 36,9%

мужчин и 38,0% женщин в мире и является предиктором ИБС, ИИ и преждевременной смерти [115]. Ожирение не только влияет на повседневную жизнь, но и является основным фактором развития многочисленных хронических заболеваний, в том числе ССЗ [116].

У более молодого населения с избыточным весом и ожирением существует повышенный риск развития инсульта, помимо других ССЗ [117]. Этот риск увеличивается постепенно с увеличением массы тела и независимо от других факторов риска ССЗ [117]. Ожирение является независимым предиктором ИИ с увеличением риска на 4% для каждой единицы увеличения ИМТ. Увеличение ИМТ у лиц молодого и среднего возраста было в значительной степени связано с повышенным риском ИИ [118]. По данным метаанализа показано, что избыточный вес и ожирение в молодом возрасте связаны с повышенным риском инсульта в последующие годы. Так, скорректированный относительный риск ИИ составил 1,40 для избыточной массы тела и 1,78 - для ожирения [119]. Ожирение наблюдается более чем у 10% людей в возрасте 18-49 лет, перенесших инсульт [12]. Крупное проспективное европейское когортное исследование пациентов в возрасте 18-55 лет с инсультом (Stroke in Young Fabry Patients) показало, что абдоминальное ожирение является наиболее распространенным фактором риска и более распространено у женщин (73%), чем у мужчин (64%) [120]. Ожирение также является значимым фактором риска повторного инсульта, но это может быть не так в отношении сердечно-сосудистого риска после первого инсульта [121].

1.5.6 Фибрилляция предсердий

Фибрилляция предсердий (ФП) является наиболее распространенной формой аритмии. Распространенность ФП составляет <1% среди молодых людей в возрасте до 40 лет и от 10% до 17% среди пожилых людей старше 80 лет [122]. Наиболее частой причиной кардиоэмболического инсульта является ФП, заболевание, которым страдают почти 3 миллиона человек в США и 4,5

миллиона в Европе. ФП увеличивает риск развития ИИ в 3-5 раз. Подсчитано, что ФП ответственна за 15% всех инсультов во всем мире [123]. Хотя ФП гораздо реже встречалась у молодых людей, чем у немолодых, она была наиболее распространенным источником кардиоэмболии в молодом возрасте. Клиническое значение ФП нельзя игнорировать даже у молодых людей, особенно в возрасте >30 лет [59].

1.5.7 Злоупотребление алкоголем

Употребление алкоголя – признанный фактор риска инфаркта головного мозга. Результаты исследования INTERSTROKE показали, что употребление алкоголя в настоящее время более распространено среди мужчин, в особенности в Западной Европе/Северной Америке, Австралии и Южной Америке [124]. Исследование «Глобальное бремя болезней, травм и факторов риска» 2020 Alcohol Collaboration показывает, что употребление алкоголя является ведущим фактором риска смертности среди мужчин в возрасте 15–49 лет, в первую очередь повышая риск ишемической болезни. Лица в возрасте 15–39 лет составляют 59,1% людей, употребляющих алкоголь [125]. Предыдущие исследования показали, что между употреблением алкоголя и инсультом может существовать J-образная связь, при которой употребление небольших доз алкоголя может обеспечить защиту церебральных сосудов, в то время как умеренное или чрезмерное употребление алкоголя может вызвать и усугубить инсульт [126]. Эпизодическое употребление алкоголя в больших количествах связано с повышенным риском инсульта у взрослых в возрасте 18-55 лет в европейских странах [89]. В исследовании INTERSTROKE выявлено, что потребление алкоголя ассоциировалось с повышением вероятности всех видов инсульта (ОШ 1,23; 95% ДИ 1,07–1,41) и ИИ (ОШ 1,18; 95% ДИ 1,00–1,39), но не ВМК [124].

Кроме того, растет распространенность наличия множественных факторов риска среди взрослых моложе 55 лет [49, 99, 100]. Риск сосудистых событий в будущем возрастает пропорционально количеству факторов риска [127].

Увеличение сосудистых факторов риска, по-видимому, более выражено в популяции в возрасте 35 лет и старше, чем в более молодом возрасте [16, 43, 54]. Связь ИИ с ССЗ (наличие ИБС, сердечной недостаточности или заболевания периферических артерий), СД 2 типа, АГ, положительным семейным анамнезом и низким уровнем липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) была значимой только среди мужчин в недавнем исследовании [90]. Наличие ≥ 4 хорошо документированных факторов риска независимо ассоциировалось с более высоким риском рецидива ИИ [127].

Таким образом, инсульт у людей в возрасте 18-50 лет является проблемой общественного здравоохранения из-за роста заболеваемости и тяжести долгосрочных последствий. В связи с сопутствующим ростом сосудистых факторов риска во всем мире, акцент на первичную и вторичную профилактику следует начинать в молодом возрасте. В связи с важными эпидемиологическими особенностями и различиями в воздействии факторов риска в разных возрастных группах возникает потребность в региональных программах для взрослых в различные возрастные периоды по профилактике инсульта и региональных рекомендациях по более эффективному выявлению инсульта в более молодом возрасте и улучшению лечения, что в конечном итоге приведет к улучшению прогноза.

1.6 Эндотелий и его дисфункция

Эндотелий сосудов представляет собой непрерывный монослой эндотелиальных клеток, который формирует внутреннюю клеточную выстилку артерий, вен и капилляров [128]. Механически он представляет собой барьер между тканями и кровью с функциональной способностью эндокринного органа. Эндотелий принимает непосредственное участие в ряде патофизиологических процессов благодаря своему динамическому взаимодействию с компонентами крови и другими циркулирующими клетками. В физиологических условиях сложные функции этого большого эндокринного органа имеют решающее

значение для поддержания гемостатического баланса. Функции эндотелия включают восстановление целостности сосудов при повреждении сосудов и ингибирование чрезмерного тромбоза и образования сгустков с помощью нескольких антикоагулянтных механизмов [129]. Эндотелиальные клетки взаимодействуют с тромбоцитами и лейкоцитами, вызывая их рекрутмент, адгезию и взаимодействие на тромбогенных поверхностях, в участках повреждения сосудов, вызванных воспалением или инфекцией, или в участках, подверженных поражению, таких как бифуркация сонной артерии [129, 130]. Эндотелий играет важную роль в регуляции сосудистого тонуса путем синтеза и высвобождения различных вазоактивных веществ, как сосудорасширяющих, таких как оксид азота (NO), простагландины и факторы эндотелий-зависимой гиперполяризации, так и сосудосуживающих, такие как эндотелин и ангиотензин II [131]. Биосинтез NO эндотелиальными клетками является наиболее важным для поддержания гомеостаза сосудов. Сбалансированная выработка этих вазоактивных факторов является атеропротективной, в то время как нарушение выработки этих факторов приводит к эндотелиальной дисфункции (ЭД). В таких условиях защитные свойства эндотелия утрачиваются со сдвигом в сторону нарушения вазодилатации и формирования провоспалительного, проатеросклеротического и протромботического фенотипа в сосудистой сети, который напрямую связан с ССЗ [132].

Появляется все больше доказательств того, что ЭД играет решающую роль в развитии различных ССЗ, включая ИИ [131, 133]. ЭД при инсульте приводит к окислительному стрессу, воспалению, повышению тонуса сосудов, повреждению гематоэнцефалического барьера (ГЭБ) и дальнейшим церебральным осложнениям. ЭД также является ключевым признаком при хронических заболеваниях, таких как атеросклероз и АГ [134]. Хорошо известно, что функция эндотелия нарушается уже на ранних стадиях развития атеросклероза, еще до того, как происходят морфологические изменения, тесно связанные с инсультом. Исследования показали, что у пациентов с

традиционными сосудистыми факторами риска инсульта, такими как АГ, СД и курение, наблюдается нарушение функции системного эндотелия [135].

Значение функции эндотелия в развитии атеросклероза было широко задокументировано. ЭД способствует инфильтрации липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) в субэндотелиальный слой, что приводит к их накоплению и последующему окислению до ок-ЛПНП. Этот процесс запускает экспрессию молекул клеточной адгезии, включая VCAM1 и ICAM1, с помощью эндотелиальных клеток, которые, в свою очередь, привлекают воспалительные иммунные клетки в субэндотелиальное пространство. Различные факторы риска ССЗ, включая гипергликемию, гиперлипидемию, старение и курение, дополнительно способствуют миграции иммунных клеток, часто приводя к хроническому воспалению [132]. Гемодинамические изменения являются фактором риска развития атеросклероза из-за их роли в развитии ЭД. Напряжения сдвига, действующие на стенки артерий, играют решающую роль в регулировании различных физиологических процессов, таких как тонус сосудов, гомеостаз и целостность сосудов [136].

ЭД рассматривается как значимый показатель изменений сосудистого фенотипа у лиц с АГ [137]. Снижение биодоступности NO является решающим фактором в патофизиологии АГ, наряду с окислительным стрессом и воспалением сосудов [137]. Считается, что возрастное увеличение жесткости крупных артерий является ключевым фактором, способствующим увеличению распространенности АГ с увеличением возраста людей, в то время как у молодых людей основным механизмом считается повышенное периферическое сопротивление [138].

У пациентов, перенесших инсульт, наблюдается системная ЭД, характеризующаяся снижением поток-опосредованной дилатации плечевой артерии (ПОДПЛА) в ответ на ацетилхолин [139], и церебральная ЭД, свидетельствующая о снижении цереброваскулярной реактивности к L-аргинину [140]. Периферическая ЭД, оцениваемая по индексу реактивной гиперемии, также была идентифицирована у пациентов, перенесших инсульт, и коррелирует

с уровнем асимметричного диметиларгинина (АДМА) [141]. Кроме того, в острой фазе инсульта повышаются сывороточные уровни эндотелиальных маркеров и молекул адгезии, включая плазменную активность фактора фон Виллебранда, сывороточные уровни тромбомодулина и плазменные концентрации Р-селектина и Е-селектина, что указывает на активацию эндотелиальных клеток [142].

В отношении инсульта, несколько исследований показали связь между лакунарным ИИ и ЭД. Как системная, так и церебральная функция эндотелия были более нарушены у пациентов с лакунарным инсультом по сравнению со здоровыми контрольными группами и пациентами с аналогичными сосудистыми факторами риска [143, 144.]. ЭД, оцениваемая по ПОДПЛА, также была зарегистрирована у пациентов, перенесших инсульт со стенозом сонной артерии, у которых отмечалось улучшение через несколько месяцев после эндартерэктомии [145].

ЭД является не только отличительной чертой сосудистых заболеваний, но и, как было показано, предсказывает будущие неблагоприятные сердечно-сосудистые события, такие как смерть от ССЗ, инфаркт миокарда, нестабильная стенокардия и инсульт [146].

Оценка функции эндотелия широко исследована и разработана. Среди различных методов оценки функции эндотелия можно выделить биохимические и физические методы. Физические методы можно разделить на инвазивные и неинвазивные. Биохимические методы определяют концентрацию в крови выделенных веществ, которые синтезируются в пределах эндотелиальных клеток, а их повышенная концентрация свидетельствует о повреждении и дисфункции эндотелия. К таким веществам относятся, в частности растворимый тромбомодулин (рТМ), тканевой ингибитор плазминогена (t-РА), ингибитор активатора плазминогена-1 (РАI-1), асимметричный демитиларгинин (АДМА) и другие [147, 148]. Среди неинвазивных физических методов могут применяться различные методы, в том числе поток-опосредованная дилатация плечевой артерии [147].

В настоящее время остается практически неисследованной ЭД у пациентов с ИИ в возрасте 18-50 лет. Одно исследование, включающее молодых пациентов со спонтанным диссекцией позвоночной артерии, показало нарушение ПОДПЛА [149]. Другое исследование с участием пациентов среднего возраста с ИИ также показало нарушение ПОДПЛА, но отсутствовали существенные различия между подтипами инсульта [150]. Несколько исследований, посвященных молодым людям, не перенесшим инсульт, показали, что мужской пол, увеличение возраста, масса тела, злоупотребление алкоголем, курение, СД и соотношение общего холестерина (ОХ) и холестерина липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) были связаны с ЭД [151, 152].

1.6.1 Тканевой активатор плазминогена и ингибитор активатора плазминогена-1 и эндотелиальная дисфункция

Гемостаз является важным физиологическим процессом для поддержания целостности сосудов и обеспечения достаточного кровотока по всей системе кровообращения. Следовательно, требуется динамическое взаимодействие между сосудистой системой, тромбоцитами крови, коагуляторной системой и фибринолитической системой [153]. В ответ на повреждение сосудов (или другие патологические состояния) происходят изменения в системе гемостаза [154]. Фибринолитическая система растворяет и удаляет тромбы из сосудистой системы [155]. Фибринолитический процесс начинается с превращения плазминогена в плазмин после активации тканевым активатором плазминогена (t-РА) или активатором плазминогена урокиназного типа (u-РА) [156]. Плазмин является основным белком, который расщепляет волокна фибрина, в результате чего образуются продукты деградации фибрина [157]. Выработка плазмина контролируется не только активаторами, но и ингибиторами, чтобы избежать чрезмерного лизиса сгустков. PAI-1 является одним из самых мощных антифибринолитических белков, который связывается с t-РА или u-РА, ингибируя их функцию и снижая генерацию плазмина [157].

PAI-1 является основным ингибитором фибринолитической системы. Повышенный уровень PAI-1 создает гипофибринолитическое или протромботическое состояние, которое может способствовать развитию ССЗ [153].

В дополнение к влиянию на лизис тромба, последние данные свидетельствуют о том, что повышенный сосудистый PAI-1 может непосредственно ускорять атеротромботический процесс, способствуя образованию неоинтимальных бляшек [158]. Это свидетельствует о том, что нарушения в свертывающей системе не только влияют на потенциал тромбоза, но и могут способствовать прогрессированию атеросклероза. Было показано, что PAI-1 индуцирует ЭД и атеросклероз через антифибринолитические зависимые механизмы, включая воспаление [159], ингибирование эндотелиальной синтазы оксида азота (eNOS) [160], неоинтимальную гиперплазию [161] и сосудистое старение [162].

PAI-1 может синтезироваться различными типами клеток, включая тромбоциты, макрофаги, адипоциты, гепатоциты, гладкомышечные клетки сосудов, эндотелиальные клетки и другие. Примерно 10% продуцируемого PAI-1 циркулирует в крови или откладывается в субэндотелиальном матриксе, в то время как остальная часть задерживается в тромбоцитах. Тромбоциты могут *de novo* синтезировать PAI-1, несмотря на отсутствие ядер, через активированную мРНК PAI-1, при этом скорость синтеза увеличивается при активации тромбоцитов [155]. PAI-1, содержащийся в тромбоцитах, также играет важную роль при физиологических и патологических состояниях, хотя регуляторный механизм его секреции до сих пор не выяснен, PAI-1, возникающий в тромбоцитах, способствует тромбогенезу при сдвиговом напряжении, что связано с артериальной тромбогенностью [163].

Уровни PAI-1 в плазме крови повышаются при многочисленных патологических состояниях [153]. Несколько эпидемиологических исследований показали, что повышенные уровни циркулирующего PAI-1 и активности PAI-1 являются важным маркером развития метаболических нарушений, включая

ожирение, СД 2 типа и метаболический синдром [153]. В нескольких исследованиях были продемонстрированы существенные доказательства того, что PAI-1 является независимым фактором риска развития ССЗ, включая инфаркт миокарда, инсульт и атеросклероз [164-167].

1.6.2 Растворимый тромбомодулин и эндотелиальная дисфункция

Тромбомодулин (ТМ) играет центральную роль в нормальном функционировании всех органов, поскольку он экспрессируется эндотелиальными клетками, а также иммунными клетками (включая нейтрофилы, макрофаги, моноциты и дендритные клетки), гладкомышечными клетками сосудов, кератиноцитами и эпителиальными клетками альвеол легких [168]. Таким образом, он участвует в регуляции свертывания крови, врожденного иммунитета и воспаления [169]. ТМ экспрессируется в различных клетках, связанных с атеросклеротическими поражениями. К ним относятся эндотелиальные клетки, пенистые макрофаги, веретенообразные клетки, гладкомышечные клетки интимы и медиальные гладкомышечные клетки [170].

ТМ играет важную модулирующую роль в биологии свертывания крови. В ответ на выработку тромбина ТМ на эндотелии действует как рецептор тромбина, снижая способность тромбина, который превращает фибриноген в фибрин и активирует тромбоциты. Тромбин-тромбомодулиновые комплексы активируют белок С, а активированный белок С (APC) инактивирует Va и VIIIa, что приводит к подавлению генерации тромбина. Таким образом, ТМ естественным образом служит для прекращения чрезмерного внутрисосудистого свертывания крови [168]. Помимо антикоагулянтного эффекта, ТМ обладает множеством регуляторных свойств против воспаления, что, возможно, может способствовать прекращению внутрисосудистого повреждения [169]. Так, ТМ непосредственно действует как естественный регулятор воспаления через свой лектиноподобный домен, ингибируя лейкоцитарно-опосредованное внутрисосудистое повреждение. В совокупности ТМ регулирует воспаление, систему комплемента

и эндотелиальную защиту в дополнение к антикоагулянтной функции при внутрисосудистом повреждении, следовательно, сохраняя внутрисосудистый гомеостаз [168].

Растворимый ТМ (рТМ) образуется путем расщепления ТМ в результате протеолиза или химического и физического воздействия. рТМ состоит из фрагментов различной молекулярной массы, присутствие которых может варьировать в зависимости от заболевания [171].

Повышенный уровень рТМ в плазме крови считается чувствительным маркером повреждения эндотелия [171]. В нормальных условиях рТМ присутствует в низких концентрациях (<10 нг/мл) в крови, но повышен при различных патологических состояниях, связанных с ЭД, таких как сердечно-сосудистые, воспалительные, инфекционные и метаболические заболевания [171]. Поскольку рТМ высвобождается из поврежденного эндотелия для противодействия патологическому процессу, уровни рТМ часто увеличиваются с тяжестью заболевания [172], в том числе при инфарктах головного мозга [142, 173, 174].

В настоящее время выявлена связь между высоким уровнем рТМ и каротидным атеросклерозом [175]. Учитывая, что при СД наблюдается ЭД, было проведено значительное количество исследований о том, как изменяются уровни рТМ при СД. Общая тенденция заключается в том, что уровни рТМ повышаются в биологических жидкостях пациентов с СД [171]. Известно, что уровни рТМ повышены и у пациентов с АГ пропорционально тяжести сосудистого поражения [176]. Перекрестное исследование с участием пациентов с эссенциальной АГ показало, что уровни рТМ были повышены у пациентов с АГ по сравнению с пациентами без АГ, и что уровень рТМ может быть маркером латентного прогрессирования атеросклероза у пациентов с АГ [177].

Более раннее исследование не обнаружило связи между повышением концентрации рТМ и риском инфаркта головного мозга [178]. Однако более позднее исследование подтвердило, что уровень рТМ был связан с лакунарным инсультом и бессимптомным прогрессированием стеноза сонной артерии [179].

Другие исследователи также подтвердили повышение уровня pTM в плазме крови при ИИ [180]. В одном из последних опубликованных исследований показано, что уровни pTM, определяемые через 24 ч и 48 ч после развития инсульта были достоверно выше по сравнению с пациентами без инсульта, а также коррелировали со степенью неврологического дефицита, полом и дислипидемией [181].

1.6.3 Асимметричный диметиларгинин и эндотелиальная дисфункция

Асимметричный диметиларгинин (АДМА) – это белок, играющий важную роль в развитии множества патологических состояний. Он был открыт в 1970-х годах японскими учеными Kakimoto и Akazawa [182]. АДМА получается в результате катаболизма белков, содержащих метилированные остатки аргинина. В то же время имеется другой белок - симметричный диметиларгинин, являющийся стереоизомером АДМА. АДМА играет непосредственную роль в производстве NO, в то время как симметричный диметиларгинин не обладает этим свойством. Как асимметричный диметиларгинин, так и симметричный диметиларгинин конкурируют не только друг с другом, но и с аргинином за клеточный транспорт NO. Таким образом, повышенные концентрации АДМА в плазме препятствуют межклеточному транспорту L-аргинина, что, в свою очередь, приведет к снижению продукции NO за счет ингибирования его синтазы [182].

АДМА является природным аналогом L-аргинина. Он является конкурентным ингибитором всех трех изоформ синтазы оксида азота (NOS) и играет восстановительную функцию в отношении образования NO [183]. АДМА связан с ЭД, которая играет важную роль в повреждении сосудов, вызванном различными кардиометаболическими факторами риска. В клинических исследованиях была задокументирована сильная корреляция между повышением уровня АДМА и нарушением эндотелиально-зависимой вазодилатации, сердечно-сосудистой заболеваемостью и смертностью в разных популяциях [184,

185]. В современных исследованиях подчеркивается негативное влияние даже незначительного увеличения уровня плазматического АДМА. Более высокие плазматические уровни АДМА нарушают соотношение между факторами, обеспечивающими защиту сердечно-сосудистой системы, и факторами, способствующими процессу атероматоза [182].

АДМА был идентифицирован как биохимический фактор, способный опосредовать негативные сосудистые эффекты, вызванные различными факторами риска ССЗ. Фактически, сообщалось, что повышенные концентрации АДМА в плазме крови связаны с традиционными и новыми факторами риска ССЗ, такими как возраст, АГ, СД, гиперхолестеринемия, гипергомоцистеинемия, ИБС, ФП, гипертрофия левого желудочка [186]. Несколько исследований показали, что повышенный уровень АДМА связан с процессом атеросклероза и ЭД [187, 188]. Исследования, проведенные на бессимптомных пациентах, показали, что более высокие плазматические уровни АДМА коррелировали с субклиническими сосудистыми заболеваниями [189].

Уровень АДМА в сыворотке крови у пациентов с ИИ был достоверно выше, чем у здоровых людей [187]. В другом исследовании было показано, что повышенные значения АДМА связаны с повышенным риском ИИ у пациентов в возрасте 15-49 лет [190]. Повышенный уровень АДМА параллельно со снижением уровня NO в сыворотке крови у пациентов с инсультом был идентифицирован как независимый фактор риска ИИ [191]. В популяционной когорте с продолжительностью наблюдения 24 года частота инфаркта миокарда и инсульта увеличивалась при повышении уровня АДМА [192]. Кроме того, в 11-летнем проспективном исследовании 3320 пациентов Framingham Offspring более высокая смертность от всех причин ассоциировалась с повышенным уровнем АДМА [193]. Недавний мета-анализ с участием почти 20 000 пациентов подтвердил эти результаты, показав коэффициент риска неблагоприятных исходов сердечно-сосудистых заболеваний 1,42 по сравнению со значениями АДМА верхнего и нижнего тертиля [185]. Также была продемонстрирована

корреляция между толщиной комплекса интима-медиа (КИМ) и концентрациями АДМА [194].

1.6.4 Поток-опосредованная дилатация плечевой артерии и эндотелиальная дисфункция

ЭД является одним из отличительных признаков атерогенеза и коррелирует со многими факторами ССЗ. Одной из особенностей ЭД является потеря биодоступности NO, что приводит к нарушениям сосудорасширяющего ответа стенки сосуда. Дисфункция эндотелиальных клеток является важным фактором, способствующим повышению артериальной жесткости, атеросклерозу и сердечно-сосудистым событиям [195].

Метод измерения ПОДПЛА у людей впервые был описан в литературе в 1989 году в работе Anderson E.A. и соавторов [196], и впоследствии был применен в клинических исследованиях Celermajer D.S. с соавт. в 1992 году [197]. В настоящее время ПОДПЛА является общепринятым методом неинвазивной оценки системной функции эндотелия [198]. У здоровых людей реактивная гиперемия приводит к сдвиговому стрессу и, таким образом, к расширению артерии за счет высвобождения вазоактивных медиаторов, полученных из эндотелия. У лиц с ЭД дилатация артерий выражена меньше. Результатом ПОДПЛА является процентное изменение диаметра сосуда до и после реактивной гиперемии [131]. Этот параметр коррелирует с сердечно-сосудистыми рисками, ИБС и сердечно-сосудистыми событиями. Другим параметром ультразвукового исследования (УЗИ) является скорость пульсовой волны (маркер жесткости артерий, механически связанный с ЭД) [131]. Отмечено, что вазодилатация ПЛА на фоне реактивной гиперемии менее 2,9% была связана с более высоким риском серьезных сердечно-сосудистых событий [199].

ПОДПЛА широко используется в исследованиях в качестве метода рутинной оценки ЭД в больших когортах, в том числе во Framingham Heart Study,

Young Finns Study и Gutenberg Heart Study [200-202]. Функция эндотелия ухудшается во время естественного течения ССЗ, что позволяет предположить, что она может быть потенциальным биомаркером, требующим дальнейшего изучения [203]. Исследования показывают, что имеется обратная связь между величиной ПОДПЛА и будущими сердечно-сосудистыми событиями, при этом снижение величины ПОДПЛА даже на 1% связано с увеличением риска будущих сердечно-сосудистых событий [204, 205].

ЭД, оцененная с помощью ПОДПЛА, описана у пациентов с разными подтипами ИИ [206, 207]. Так, при изучении ПОДПЛА среди 182 пациентов с любыми факторами риска ССЗ или с цереброваскулярными событиями в анамнезе было выявлено, что среднее значение ПОДПЛА в группах без инсульта, АТИ, КЭ, ЛИ, другой известной или неизвестной этиологии составило $7,03 \pm 2,14\%$, $5,02 \pm 2,75\%$, $4,97 \pm 1,62\%$, $5,19 \pm 2,67\%$, $3,55 \pm 1,42\%$ и $6,55 \pm 3,50\%$ соответственно. Среднее значение ПОДПЛА было ниже в группе с инсультом другой известной этиологии, чем в группах АТИ и КЭ, но разница не была значительной [206]. При оценке процента прироста при измерении ПОДПЛА у 62 пациентов было отмечено, что % прироста был достоверно ниже у пациентов с любыми подтипами ИИ (АТИ, КЭ и ЛИ), чем у пациентов контрольной группы. Также он был значительно ниже у мужчин, чем у женщин, и у пациентов с АГ или СД, чем без них [208]. Таким образом, существует настоятельная необходимость в оценке функции эндотелия неинвазивно у человека с целью раннего выявления ЭД.

Следует отметить, что проведенные исследования оценивали факторы риска и состояние эндотелиальной функции преимущественно у лиц пожилого и старческого возраста, и есть мало работ, посвященных пациентам более молодого возраста. Также недостаточно данных о зависимости ЭД от половой принадлежности, в том числе у мужчин, у которых ИИ в возрасте до 50 лет развиваются чаще, чем у женщин. Поэтому раннее выявление ЭД, своевременное вмешательство и управляемое лечение имеют важное значение для поддержания здоровья сердечно-сосудистой системы и снижения заболеваемости и

смертности, связанных с ССЗ, и медицинских расходов, в первую очередь у лиц в достаточно молодом возрасте (18-50 лет).

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Данное исследование было проведено в ГБУЗ ЯО «Кб № 2» на выборке 125 мужчин с ИИ, поступивших в неврологическое отделение для больных ОНМК в период до пандемии COVID-19 (2018-2020 гг). Исследование включало клинический, инструментальный и лабораторный аспекты.

Исследование было одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО ЯГМУ Минздрава России, протокол № 26 от 11.10.2018.

2.1 Общая характеристика больных

В общей сложности в исследование было включено 125 мужчин в возрасте 18-50 лет (средний возраст $42,6 \pm 5,3$ лет). Подтип ИИ определялся на основании исследования ORG 10172 (TOAST) [55], согласно которому в исследуемой группе было 60 пациентов с АТИ, 46 пациентов с ЛИ и 19 пациентов с КЭ.

Критерии включения:

1. возраст пациентов на момент развития инсульта 18-50 лет (согласно большинству мировых исследований последних лет [12, 14, 16, 23, 29, 31, 39, 45, 46]:
2. ИИ с развитием инфаркта головного мозга, подтвержденного нейровизуализационными данными;
3. кардиоэмболический, лакунарный или атеротромботический подтип ИИ;
4. пациенты, выжившие в течение 30 дней от момента развития ИИ;
5. подписанное информированное согласие на проведение диагностических и лечебных мероприятий.

Критерии невключения:

1. ИИ, обусловленный редкими причинами (диссекция артерий, васкулиты, тромбофилии и др.);
2. ИИ с неустановленной причиной;
3. пациенты с двумя и более потенциальными причинами ИИ;
4. транзиторная ишемическая атака (ТИА);

5. геморрагический инсульт;
6. геморрагический инсульт в анамнезе.

2.2 Клиническое обследование

Обследование пациентов проводилось на базе неврологического отделения для больных ОНМК (ПСО №1) ГБУЗ ЯО КБ № 2 и включало:

1. сбор жалоб, анамнеза, детальную оценку имеющей медицинской документации (анамнез пациентов с афатическими нарушениями уточнялся у родственников больных);
2. детальный соматический и неврологический осмотры;
 - выраженность очаговой неврологической симптоматики оценивалась по шкале инсульта Национальных институтов здоровья (NIHSS) (легкая степень тяжести выставляется пациентам, набравшим до 4-х баллов по шкале; средняя степень тяжести при оценке от 5 до 21-го балла; тяжелая степень выставляется пациентам, набравшим более 22 баллов),
 - функциональное восстановление или степень инвалидизации после инсульта оценивались по модифицированной шкале Рэнкин (mRS) (0 – нет симптомов; 1 – отсутствие существенных нарушений жизнедеятельности, несмотря на наличие некоторых симптомов: способен выполнять все повседневные обязанности; 2 – легкое нарушение жизнедеятельности: неспособен выполнять некоторые прежние обязанности, однако справляется с собственными делами без посторонней помощи; 3 – умеренное нарушение жизнедеятельности: требуется некоторая помощь, однако способен ходить без посторонней помощи; 4 – выраженное нарушение жизнедеятельности: неспособен ходить без посторонней помощи, неспособен справляться со своими физическими потребностями без посторонней помощи; 5 – тяжелое нарушение жизнедеятельности: прикован к постели, недержание мочи и кала, требует постоянной помощи и присмотра персонала);

- оценки мобильности пациента проводилась по шкале мобильности Ривермид (от 0 - невозможность самостоятельного выполнения каких-либо произвольных движений до 15 - возможность пробежать 10 метров);

3. определение факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний.

Из факторов риска анализировались АГ, ФП, ИБС, ТИА и предшествующий ИИ в анамнезе, острый инфаркт миокарда (ОИМ) в анамнезе, атеросклеротический стеноз ($\geq 50\%$ диаметра) внутренней сонной артерии (ВСА), табакокурение, СД, нарушения липидного обмена, регулярное/чрезмерное употребление алкоголя, избыточная масса тела. Критериями основных факторов риска развития ИИ были следующие [21, 59, 209]:

1. АГ - в хронической стадии или до ИИ систолическое артериальное давление было ≥ 140 мм рт.ст. или диастолическое артериальное давление ≥ 90 мм рт.ст. или пациент постоянно принимал гипотензивные препараты, или указание на АГ в предоставленной медицинской документации;
2. СД – уровень глюкозы в крови натощак был $\geq 7,0$ ммоль/л, или пациент принимал противодиабетические препараты до ИИ, или указание на СД в предоставленной медицинской документации;
3. ФП - пациентам производилась запись электрокардиограммы (при необходимости – холтеровский мониторинг электрокардиограммы), а также учитывались указания на ФП в анамнезе;
4. дислипидемия – когда в сыворотке крови натощак уровень триглицеридов (ТГ) был $>1,7$ ммоль/л и уровень ЛПНП $>3,4$ ммоль/л или до ИИ пациент принимал препараты для снижения уровня холестерина;
5. табакокурение - предшествующее или текущее курение сигарет с уточнением количества выкуриваемых сигарет в день;
6. регулярное употребление алкоголя, в том числе накануне развития инсульта (по данным самого пациента или его родственников);
7. избыточная масса тела - ИМТ был ≥ 25 ;
8. наличие источника высокого кардиоэмболического риска.

На момент лабораторного и инструментального исследований все пациенты получали базисную и дифференцированную терапию согласно патогенетическому подтипу ИИ, в том числе по показаниям антиагреганты/антикоагулянты и нейропротекторы. Ни одному пациенту из нашей выборки не была проведена тромболитическая терапия.

2.3 Инструментальные и лабораторные методы исследования

Всем пациентам проводили КТ головного мозга на аппарате Toshiba Aquilion 16, модель TSX-101A и/или МРТ головного мозга в стандартных режимах (T1, T2, T2d-f) и режиме диффузионно-взвешенных изображений на аппарате GE «BRIVO» 1,5 Тесла.

2.3.1 Ультразвуковое исследование

Ультразвуковое исследование брахиоцефальных артерий выполняли в кабинете ультразвуковых исследований (зав. отделением функциональной диагностики ГБУЗ ЯО КБ№2 М.В.Бакучева) на аппарате Vivid E90 с мультисистемными датчиками. При стандартном ультразвуковом исследовании оценивали состояние подключичных артерий (ПКА), общих сонных артерий (ОСА), ВСА и позвоночных артерий (ПА) и определяли следующие характеристики: толщина комплекса интима-медиа (КИМ) в области бифуркации, наличие атеросклеротической бляшки (АСБ), наличие и степень стеноза.

При выявлении окклюзии или тромбоза проводилось КТ-ангиография брахиоцефальных артерий с контрастным усилением на аппарате Toshiba Aquilion 16, модель TSX-101A.

ЭХО-кардиоскопия проводилась в кабинете ультразвуковых исследований (зав. отделением функциональной диагностики ГБУЗ ЯО КБ№2 М.В.Бакучева) на приборе Vivid E90 с мультисистемными датчиками, оценивались

патологические изменения в строении отделов сердца (как врождённые, так и приобретённые), клапанов, сосудов, приходящих к сердцу и отходящих от него.

Для оценки сосудодвигательной функции эндотелия использовалась ультразвуковая манжеточная проба (МП) по методике Celermajer D.S. с соавт. [197] с исследованием ПОДПЛА (эндотелий-опосредованная реакция). Перед проведением теста на ПОДПЛА пациенты оставались в положении лежа на спине не менее 20 минут в тихом помещении с климат-контролем (22–24°C). Исследование проводилось при условии голодания не менее 4 часов, при отсутствии курения и выполнений физических упражнений в течение как минимум 12 часов перед измерением, а также не было приема витаминных добавок в течение 72 часов [210]. ПЛА визуализировалась в продольном сечении на 2–10 см выше локтевого сгиба на ультразвуковом приборе Vivid E90 с мультисистемными датчиками. После определения аппаратом на здоровой руке диаметра плечевой артерии (ПЛА) ($D_{\text{исх}}$) и исходной максимальной линейной скорости кровотока (V_{max1}) с помощью манжеты тонометра создавалось давление, превышающее исходное на 50 мм.рт.ст. Сразу после выпуска воздуха из манжеты в течение первых 10–15 с измеряли V_{max2} в ПЛА, через 60 с – ее конечный диаметр ($D_{\text{кон}}$). Затем подсчитывали максимальный процент прироста средней скорости (прирост $V\%$) по следующей формуле: Прирост $V\% = (V_{\text{max2}} - V_{\text{max1}}) / V_{\text{max1}} \times 100\%$, где V_{max1} – исходная (до постановки МП) средняя скорость кровотока; V_{max2} – максимальное значение средней скорости кровотока в периоде после завершения компрессии [211]. Аналогично рассчитывался максимальный процент прироста диаметра ПЛА. Нормальной реакцией считалась дилатация плечевой артерии (ПЛА) на фоне реактивной гиперемии более чем на 10% от исходного диаметра, недостаточная вазодилатация регистрировалась при приросте диаметра от 3 до 10%, вазоконстрикция – при увеличении диаметра менее 2,9% [212]. Исследование ПОДПЛА проводилось на 3-и сутки от развития ИИ.

Ультразвуковая МП с оценкой ПОДПЛА была проведена 90 пациентам, среди которых с АТИ – 37 пациентам, С ЛИ – 34 пациентам и с КЭ – 19 пациентам.

2.3.2 Лабораторное исследование

Исследование биоматериала проводилось на базе отдела лабораторной диагностики ГБУЗ ЯО КБ № 2 (зав. отделение – Н.Р. Замчурина) и на базе медицинская лаборатория «Мединком Лаб» (заведующая – О.П. Речкина).

Образцы крови были получены при кубитальной венопункции в утренние часы, натощак, в пробирки вакутейнеры с активатором свертывания для соответствующих исследований. Исследование показателей крови включало: клинический и биохимический анализы, в том числе определение уровня фибриногена (ФГ), растворимые фибрин-мономерные комплексы (РФМК), активированного частичного тромбопластинового время (АЧТВ), международного нормализованного отношения (МНО), определение липидного профиля, определение уровней t-PA, PAI-1, pTM и АДМА. Исследование концентраций t-PA, PAI-1, pTM и АДМА проводилось на 3-и сутки от развития ИИ.

Исследование t-PA было сделано 89 пациентам (АТИ – 37 чел, ЛИ – 33 чел и КЭ – 19 чел). Исследование PAI-1 было проведено 88 пациентам (АТИ – 36 чел, ЛИ – 33 чел и КЭ – 19 чел). Исследование АДМА было выполнено 87 пациентам (АТИ – 35 чел, ЛИ – 33 чел и КЭ – 19 чел). Исследование pTM было проведено 87 пациентам (АТИ – 35 чел, ЛИ – 33 чел и КЭ – 19 чел).

Определение t-PA и PAI-1 проводили твердофазным иммуноферментным методом (ELISA) сэндвич-типа. Использовали наборы реагентов Technoclone (Австрия). Система обнаруживает активные комплексы PAI-1, t-PA. Предел обнаружения составляет 0,5 нг/мл.

Концентрация pTM исследовалась методом ELISA с использованием реагентов фирмы HycultBiotech (Нидерланды).

Концентрация АДМА определялась с использованием метода ELISA. Нами использовались наборы реагентов фирмы Immundiagnostik (Германия).

2.4 Статистическая обработка полученных результатов

Статистический анализ проводился с помощью программного обеспечения STATISTICA StatSoft (США) и Excel. Количественные переменные были представлены в виде среднего и стандартного отклонений, а также медианы и квартилей, качественные и порядковые переменные – в виде абсолютной частоты и доли в процентах.

Для сравнения качественных переменных использовался точный критерий Фишера. Для проверки нормальности распределения количественного признака использовался критерий Шапиро–Уилка. Количественные показатели с типом распределения, отличным от нормального, для несвязанных совокупностей сравнивали при помощи критерия Манна-Уитни а также Краскела-Уоллиса, апостериорные попарные сравнения проводились с помощью критерия Манна-Уитни с последующим введением поправки Бонферрони на множественность сравнений.

Использовался критерий корреляции Пирсона – как метод параметрической статистики. Нулевую гипотезу отвергали при $p < 0,05$.

Применяли факторный анализ методом главных компонент для выделения наиболее важных факторов риска развития инсульта при каждом патогенетическом подтипе у мужчин молодого возраста.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

3.1 Характеристика обследованных пациентов

В исследование вошли 125 мужчин с ИИ, средний возраст $42,6 \pm 5,3$ года (22-50 лет). По социальному статусу пациенты распределились следующим образом: работающие - 90 пациентов (72%), неработающие без инвалидности – 30 пациентов (24%), инвалиды III группы – 3 пациента (2,4%) и по 1 пациенту являлись инвалидами I и II групп (0,8% и 0,8% соответственно). На момент поступления средний балл по шкале NIHSS составил $7,23 \pm 4,9$ балла (1-27), по шкале Рэнкина - $3,76 \pm 0,86$ балла (1-5) и индексу мобильности Ривермид – $3,75 \pm 3,68$ балла (0-14).

ОНМК развивались в бассейне средней мозговой артерии (СМА) у 87 пациентов (67,2%) левой ($n=43$, 34,4%) или правой ($n=44$, 35,2%); у 7 пациентов (5,6%) в бассейне передней мозговой артерии (ПМА) - левой ($n=4$, 3,2%) или правой ($n=3$, 2,4%), у 19 пациентов (15,2%) в бассейне задней мозговой артерии (ЗМА) – левой ($n=13$, 10,4%) или правой ($n=6$, 4,8%) и у 12 пациентов - в вертебрально-базилярной системе (ВБС) (9,6%).

Основные факторы риска в данной группе: АГ в 83,2% случаев ($n=104$), дислипидемию в 50,4% случаев ($n=63$), СД в 8% случаев ($n=10$), курение в 67,2% случаев ($n=84$), употребление алкоголя в 29,6% случаев ($n=37$), ожирение в 16,8% случаев ($n=21$), нарушение ритма сердца (НРС) в 12% случаев ($n=15$). Указания на перенесенный ранее инсульт зафиксированы у 16,8% пациентов ($n=21$), указания на ранее перенесенный ОИМ - у 10,4% пациентов ($n=13$).

В соответствии с основной целью работы пациенты были разделены на три группы в зависимости от подтипа ИИ. Согласно критериям TOAST, с АТИ было 60 пациентов (48%), с ЛИ – 46 пациентов (36,8%) и с КЭ – 19 пациентов (19,2%).

3.1.1 Характеристика пациентов с атеротромботическим инсультом

Средний возраст пациентов с АТИ составил $43,3 \pm 3,8$ года (33-50). В данной подгруппе не было пациентов моложе 30 лет. В возрасте 31-40 лет было 10 пациентов (16,7%) и в возрасте 41-50 лет – 50 пациентов (83,3%). На момент развития инсульта первичный ИИ был у 52 человек (86,7%) и у 8 человек – повторный ИИ (13,3%). Среди данных пациентов работающих было 47 человек (78,4%), неработающих без инвалидности - 11 (18,3%) и по 1 пациенту были инвалидами 1 и 3 группы (3,3%).

В большинстве случаев инсульт развивался в бассейне СМА – 46 пациентов (76,7%), преимущественно в правой СМА ($n=31$, 67,4%). В бассейне ЗМА инсульт наблюдался у 4 пациентов (6,7%), ПМА – у 2 (3,3%) и в ВБС – у 8 пациентов (13,3%).

Выраженность очаговой неврологической симптоматики в остром периоде АТИ при оценке по шкале инсульта NIHSS составила $9,08 \pm 5,66$ балла. Легкая степень тяжести (0-4 балла) наблюдалась у 15 пациентов (25%), средняя степень тяжести (5-21 балла) – у 43 пациентов (71,7%) и тяжелая степень (более 22 баллов) – у 2 пациентов (3,3%). Средний балл по шкале Рэнкин на момент поступления был $3,83 \pm 0,82$ балла, по шкале Ривермид - $3,24 \pm 3,17$ балла.

У пациентов с АТИ отмечена достоверная корреляция между баллом по шкале Рэнкин при поступлении и наличием в анамнезе перенесенного инсульта ($r=0,315$, $p=0,029$).

В данной группе основные факторы риска включали: АГ - у 45 пациентов (75%), при этом гипотензивные препараты принимали 12 человек (20%), дислипидемию - у 36 пациентов (60%) (все пациенты не принимали статины), СД II типа - у 5 пациентов (8,3%) (все принимали гипогликемические препараты), курение - у 43 пациентов (71,7%), употребление алкоголя - у 21 пациента (35%), ожирение - у 14 больных (23,3%) (рисунок 1). Накануне развития инсульта 20 человек употребляли алкоголь (33,3%). В течение суток пациенты-курильщики в

среднем выкуривали 20 сигарет (10-50). Указание на ранее перенесенный ОИМ было у 8 пациентов (13,3%).

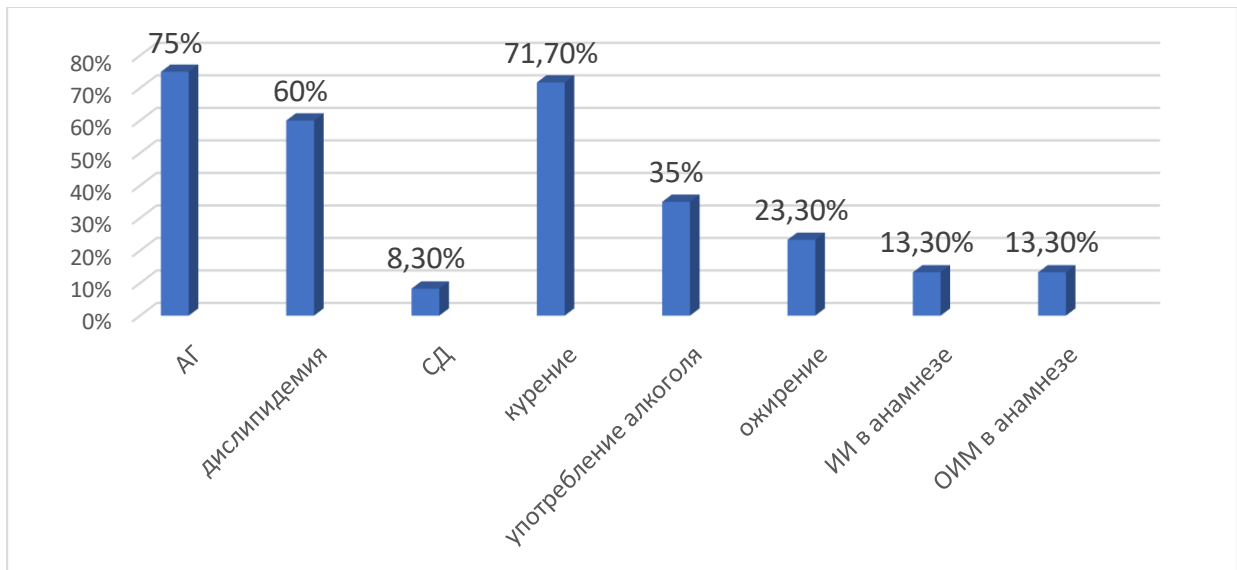


Рисунок 1. Факторы риска развития инсульта у пациентов с АТИ (n=60).

Среди пациентов с АТИ отмечалось сочетание атеросклеротического поражения МАГ с другими факторами риска. Одновременно наличие 2 факторов выявлялось у 5 пациентов (8,30%), 3 факторов – у 12 пациентов (20%), 4 факторов – у 27 пациентов (45%), 5 факторов – у 11 пациентов (18,4%) и 6 факторов – у 5 пациентов (8,3%) (рисунок 2). Таким образом, у пациентов с АТИ в 71,7% случаев регистрировалось 4 и более факторов риска.

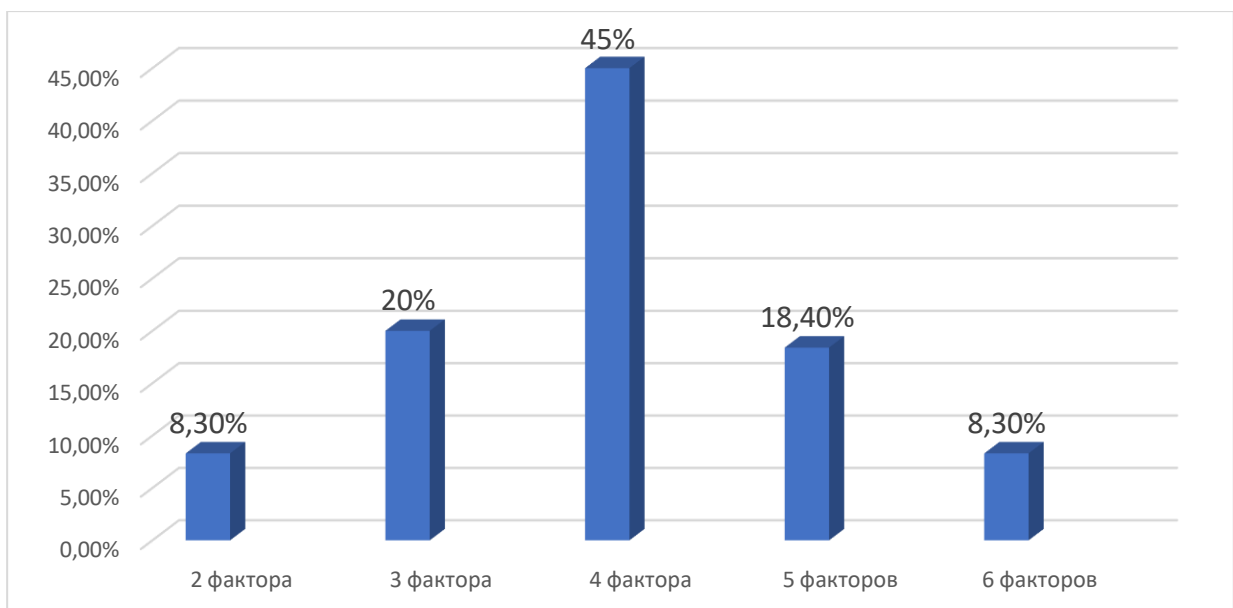


Рисунок 2. Частота сочетания нескольких факторов риска развития АТИ.

У пациентов с АТИ отмечены достоверные корреляции употребления алкоголя с АГ ($r=0,706$, $p<0,001$), дислипидемией ($r=0,825$, $p<0,001$), СД ($r=0,914$, $p<0,001$), ожирением ($r=0,937$, $p<0,001$).

Среди пациентов с АТИ, по данным ультразвукового исследования (УЗИ), толщина КИМ в бифуркации ОСА составила справа $1,16\pm0,17$ мм (1,0-1,6), слева – $1,09\pm0,15$ мм (0,9-1,5). Выявлена достоверная корреляция величины КИМ в области бифуркации ОСА с табакокурением ($r=0,346$, $p=0,007$).

УЗИ брахиоцефальных артерий головы выявило наличие АСБ в зоне бифуркации с двух сторон у 23 пациентов (38,3%), слева – у 28 пациентов (46,7%) и справа – у 9 пациентов (15%). Согласно диагнозу АТИ, стенозы крупных церебральных артерий ($>50\%$) отмечены у всех пациентов этой подгруппы. Стенозы правой ВСА $>50\%$ наблюдались у 41 пациента (68,3%), среди которых у 35 человек (85,4%) стенозы были 50-69% и у 6 человек (14,6%) – 70-80% (рисунок 3). Стенозы левой ВСА $>50\%$ регистрировались у 32 пациентов (53,3%), среди которых у 28 человек (87,5%) они были 50-69% и у 4 человек (12,5%) – 70-80%. При этом двусторонние стенозы ВСА $>50\%$ выявлялись у 24 пациентов (40%). Стенозы правой ОСА 50-69% наблюдались у 13 пациента (21,7%), стенозы левой ОСА 50-69% - у 8 пациентов (13,3%), двусторонние стенозы ОСА 50-69% - у 6 пациентов (10%). Стенозы правой ПА 50-69% регистрировались у 7 пациента (11,7%), стенозы левой ПА 50-69% - у 8 пациентов (13,3%), при этом двусторонние стенозы ПА $>50\%$ - у 3 пациентов (5%). Сочетанные стенозы ВСА и ОСА $>50\%$ были у 12 человек (20%), ВСА и ПА $>50\%$ – у 3 человек (5%). Стенозы подключичной артерии (ПКА) наблюдались у 34 пациентов (56,7%), при этом у 24 пациентов они локализовались справа (70,6%), у 7 пациентов - слева (20,6%) и у 3 пациентов - с двух сторон (8,8%). Степень стеноза ПКА в большинстве случаев составляла 15-49% ($n=32$, 94,1%) и только у 2 пациентов (5,9%) была 50-60%.

У всех пациентов с АТИ по данным ЭХО-КС отмечалось уплотнение аорты, аортального клапана (АК) и митрального клапана (МК).

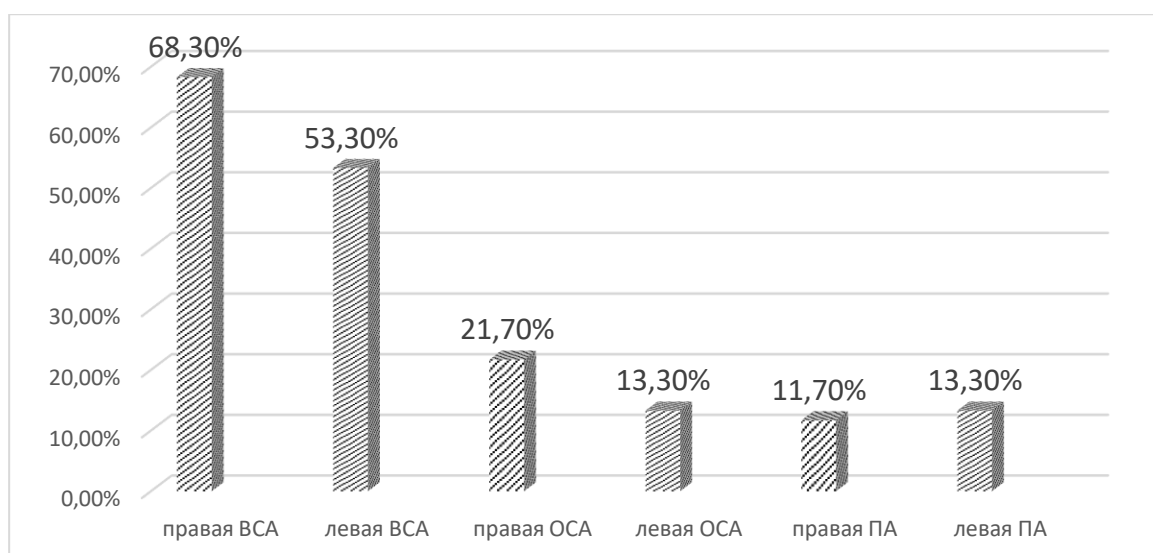


Рисунок 3. Частота встречаемости стенозов МАГ у пациентов с АТИ.

У пациентов с АТИ отмечена достоверная корреляция между баллом по шкале инсульта NIHSS при поступлении и выраженностью атеросклеротического стеноза ВСА ($r=0,421$, $p<0,001$).

По данным нейровизуализации у всех пациентов выявлялись острые ишемические очаги $>1,5$ см в диаметре (рисунок 4).

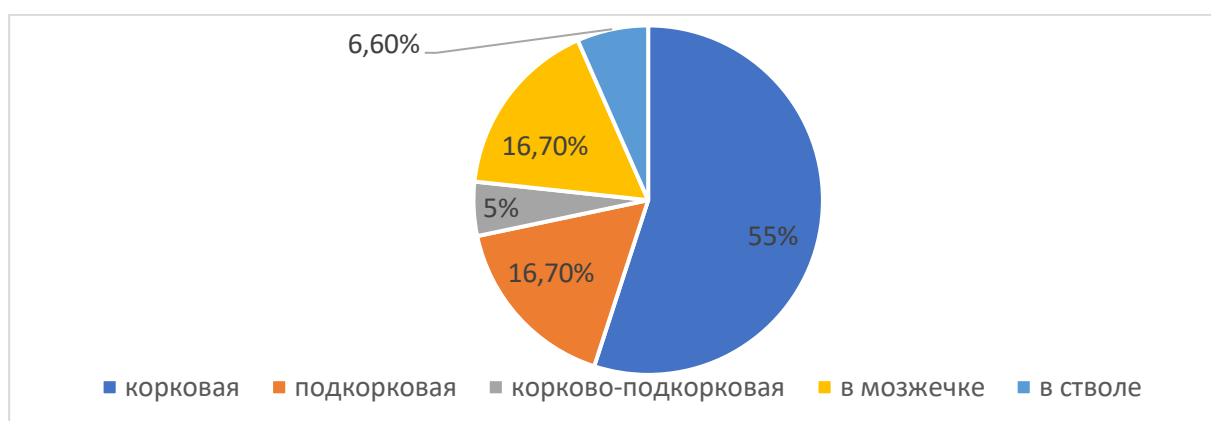


Рисунок 4. Локализация острых ишемических очагов у пациентов с АТИ.

Локализация очагов была следующая: корковая - у 33 пациентов (55%), подкорковая – у 10 пациентов (16,7%), корково-подкорковая – у 3 пациентов (5%), в мозжечке – у 10 пациентов (16,7%) и в стволе мозга – у 4 пациентов (6,6%). «Старые» очаги наблюдались у 14 человек (23,3%).

Среди пациентов с АТИ на момент выписки выраженность очаговой неврологической симптоматики при оценке по шкале инсульта NIHSS составила $4,22 \pm 4,4$ балла: легкая степень - у 38 пациентов (63,3%), средняя степень – у 21 пациентов (35%) и тяжелая степень – у 1 пациентов (1,7%) (рисунок 5).

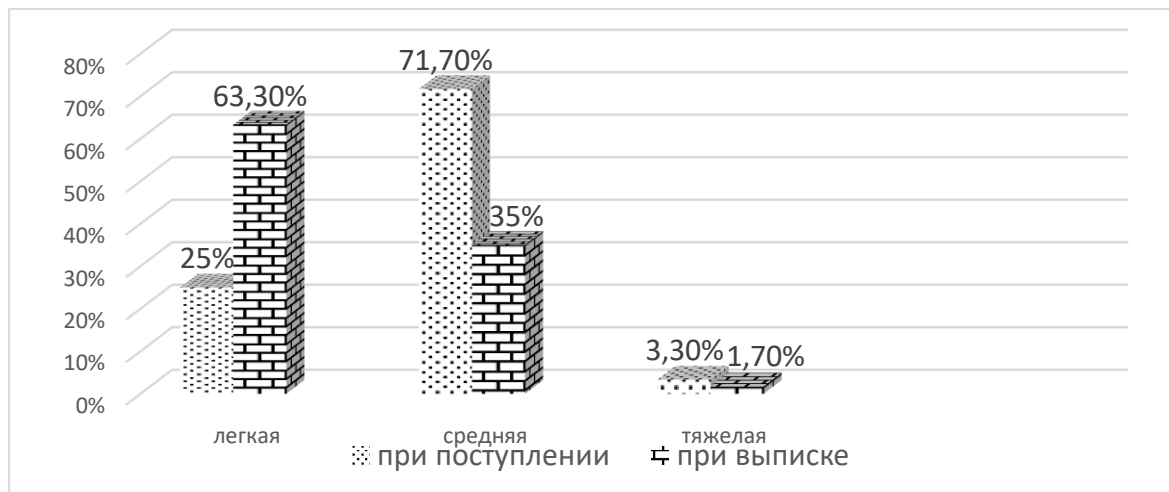


Рисунок 5. Выраженность очаговой неврологической симптоматики по шкале инсульта NIHSS у пациентов с АТИ при поступлении и выписке.

Средний балл по шкале Рэнкин на момент выписки составил $2,14 \pm 1,34$ балла, по шкале Ривермид – $9,97 \pm 4,73$ балла.

Выявлены достоверные ассоциации между указанием на перенесенный ранее ИИ и баллом по шкале Рэнкин при выписке ($r=0,400$, $p=0,014$), и баллом по шкале NIHSS при выписке ($r=0,350$, $p=0,034$).

3.1.1.1 Возрастные особенности пациентов с атеротромботическим инсультом

Все пациенты с АТИ были поделены на две подгруппы в зависимости от возраста: 31-40 лет ($n=10$) и 41-50 лет ($n=50$). Основные факторы риска при АТИ в зависимости от возраста представлены в таблице 1. Пациенты с АТИ в возрасте 31-40 лет достоверно чаще принимали гипотензивные препараты по сравнению с пациентами в возрасте 41-50 лет ($p=0,01$). У пациентов в возрасте 41-50 лет чаще в анамнезе было указание на перенесенные ОИМ и ОНМК ($p<0,05$).

Таблица 1.

Частота встречаемости основных факторов риска развития АТИ в зависимости от возраста

Показатель	31-40 лет (n=10)	41-50 лет (n=50)	P
Средний возраст	37,4±2,6	44,5±2,8	-
АГ	90% (n=9)	72% (n=36)	-
АД сист. мм рт ст	145,0±32,0	160,0±26,0	-
АД диаст. мм рт ст	89,0±14,5	91,7±11,5	-
Отсутствие гипотензивной терапии	55,6% (n=5)	86% (n=43)	<0,01
СД	0%	10% (n=5)	-
Дислипидемия	66,7% (n=6)	60% (n=30)	-
Курение	70% (n=7)	72% (n=36)	-
Среднее количество сигарет в день	16,5±12,5	17±14,5	-
Регулярное употребление алкоголя	30% (n=3)	36% (n=18)	-
Употребление алкоголя накануне ИИ	30% (n=3)	34% (n=17)	-
ИМТ ≥25	40% (n=4)	20% (n=10)	
ОНМК в анамнезе	10% (n=1)	14% (n=7)	<0,05
ОИМ в анамнезе	10% (n=1)	14% (n=7)	<0,05

У пациентов с АТИ в возрасте 31-40 лет выявлена положительная корреляционная связь между АГ и баллом по шкале Рэнкин при поступлении ($r=0,700$, $p<0,05$).

В возрасте 31-40 лет наличие 3 факторов риска выявлялось у 3 пациентов (30%), 4 факторов – у 4 пациентов (40%) и 5 факторов – у 3 пациентов (30%). В возрасте 41-50 лет наличие 2 факторов было у 5 пациентов (10%), 3 факторов – у 9 пациентов (18%), 4 факторов – у 23 пациентов (46%), 5 факторов – у 8 пациентов (16%) и 6 факторов – у 5 пациентов (10%) (рисунок 6).

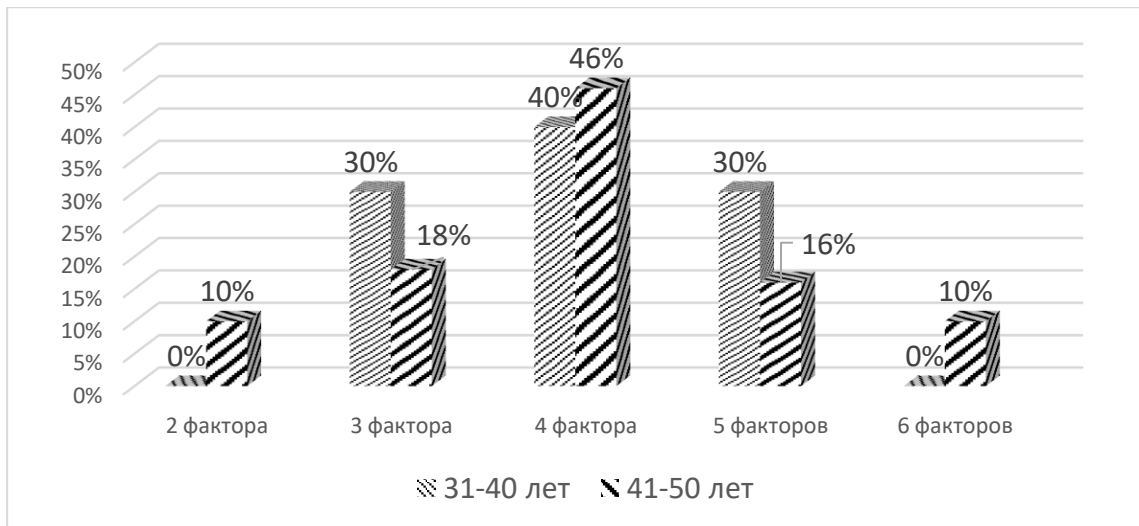


Рисунок 6. Частота сочетания нескольких факторов риска развития АТИ у пациентов в возрасте 31-40 и 41-50 лет.

На момент поступления у пациентов с АТИ в группе 31-40 и 41-50 лет средний балл по шкале NIHSS был $8,4 \pm 5,6$ балла и $9,2 \pm 7,6$ балла, по шкале Рэнкин – $3,88 \pm 0,6$ и $3,83 \pm 0,8$ баллов и по шкале Ривермид – $2,0 \pm 2,18$ и $3,53 \pm 3,3$ баллов, не различаясь достоверно.

Пациенты с АТИ в возрасте 31-40 статистически достоверно различались на момент выписки по сравнению с поступлением более низким баллом по шкалам NIHSS и Рэнкин ($p=0,036$) и более высоким баллом по шкале Ривермид ($p=0,04$) (рисунок 7).

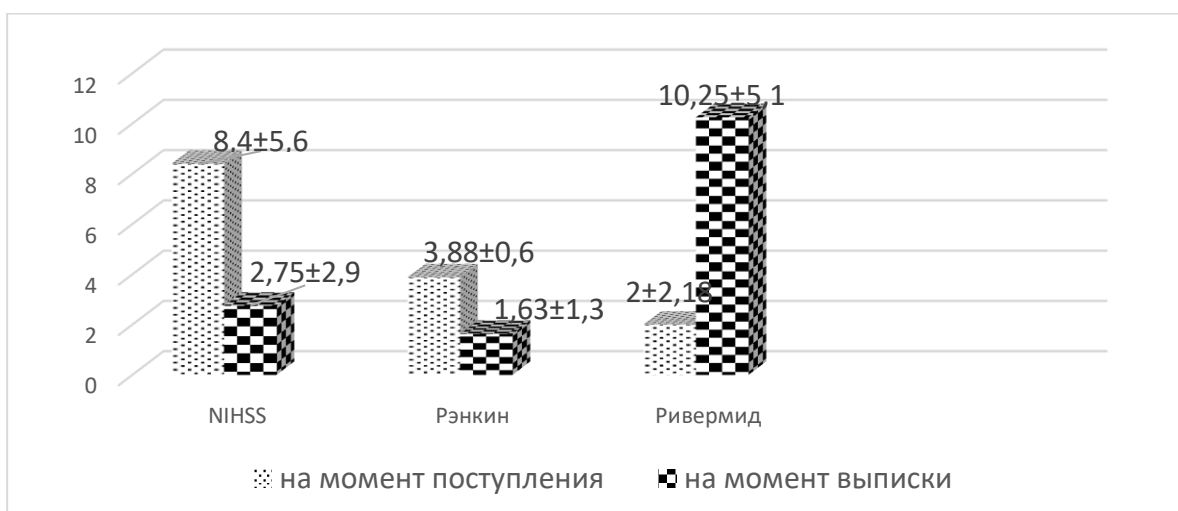


Рисунок 7. Баллы по шкалам инсульта NIHSS, Рэнкин и Ривермид у пациентов с АТИ в возрасте 31-40 лет на момент поступления и выписки.

Пациенты с АТИ в возрасте 41-50 статистически достоверно различались на момент выписки по сравнению с поступлением более низким баллом по шкалам NIHSS ($p=0,037$) и более высоким баллом по шкале Ривермид ($p=0,042$) (рисунок 8).

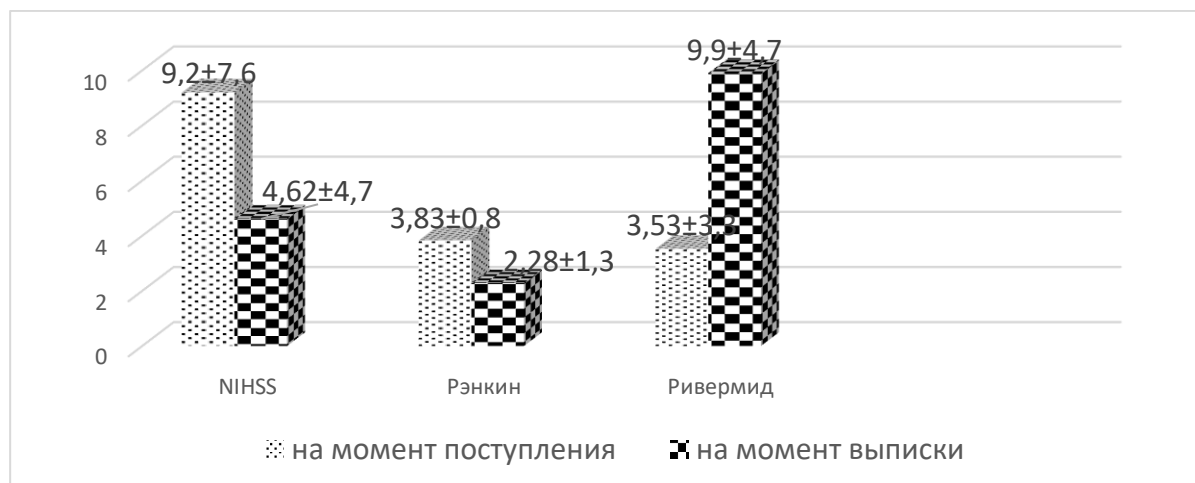


Рисунок 8. Баллы по шкалам инсульта NIHSS, Рэнкин и Ривермид у пациентов с АТИ в возрасте 41-50 лет на момент поступления и выписки.

На момент выписки в группе 31-40 и 41-50 лет средний балл по шкале NIHSS был $2,75\pm2,9$ балла и $4,62\pm4,7$ балла, по шкале Рэнкин – $1,63\pm1,3$ и $2,28\pm1,3$ баллов и по шкале Ривермид – $10,25\pm5,1$ и $9,9\pm4,7$ баллов, не различаясь достоверно.

В зависимости от возрастной подгруппы были получены следующие данные при УЗИ МАГ (таблица 2).

Таблица 2.

Данные УЗИ МАГ в зависимости возраста пациентов с АТИ (n=60)

Показатель	31-40 лет (n=10)	41-50 лет (n=50)	P
КИМ справа, мм	$1,14\pm0,15$	$1,15\pm1,16$	-
КИМ слева, мм	$1,14\pm0,19$	$1,17\pm1,17$	-
Наличие АСБ в бифуркации ОСА с двух сторон	20% (n=2)	42% (n=21)	-

Продолжение таблицы 2.

Показатель	31-40 лет (n=10)	41-50 лет (n=50)	P
АСБ в бифуркации ОСА справа изолированно	0%	18% (n=9)	-
АСБ в бифуркации ОСА слева изолированно	40% (n=4)	48% (n=24)	-
Стеноз правой ВСА >50% <70%	70% (n=7)	56% (n=28)	-
Стеноз правой ВСА >70%	0%	12% (n=6)	<0,05
Стеноз левой ВСА >50% <70%	50% (n=5)	48% (n=24)	-
Стеноз левой ВСА >70%	0%	6% (n=3)	-
Двухсторонний стеноз ВСА >50% <70%	30% (n=3)	42% (n=21)	-
Стеноз правой ОСА >50% <70%	40% (n=4)	18% (n=9)	-
Стеноз левой ОСА >50% <70%	20% (n=2)	12% (n=6)	-
Двухсторонний стеноз ОСА >50% <70%	20% (n=2)	8% (n=4)	-
Стеноз правой ПА >50%	0%	14% (n=7)	-
Стеноз левой ПА >50%	20% (n=2)	12% (n=6)	-
В том числе 2-сторонний стеноз ПА >50%	0%	12% (n=6)	<0,05

Только в группе в возрасте 41-50 лет выявлялись изолированная АСБ в бифуркации ОСА справа, стенозы ВСА степенью более 70% и наличие двухсторонних стенозов ПА.

У пациентов с АТИ в возрасте 31-40 лет выявлены положительные корреляции между баллом по шкале Рэнкин при выписке и атеросклеротическим стенозом ОСА ($r=0,872$, $p=0,01$) и между баллом по шкале NIHSS при выписке и атеросклеротическим стенозом ОСА ($r=0,792$, $p=0,034$).

У пациентов с АТИ в возрасте 41-50 лет отмечены положительные корреляции между курением и толщиной КИМ в области бифуркации ОСА ($r=0,348$, $p=0,013$) и атеросклеротическим стенозом ВСА ($r=0,435$, $p=0,002$); между баллом по шкале Рэнкин при выписке и указанием на ранее перенесенный ИИ ($r=0,418$, $p=0,03$), атеросклеротическим стенозом ВСА ($r=0,872$, $p=0,01$).

Выявлена отрицательная корреляционная связь между баллом по шкале Ривермид при выписке и атеросклеротическим стенозом ОСА ($r=-0,448$, $p=0,019$).

3.1.1.2 Основные показатели у пациентов с атеротромботическим инсультом при первичном и повторном инсульте

Среди пациентов с АТИ первичный ИИ регистрировался у 52 человек (86,7%) и повторный - у 8 человек (13,3%). Основные факторы риска у пациентов с первичным и повторным АТИ представлены в таблице 3.

Таблица 3.

Частота встречаемости основных факторов риска развития инсульта у пациентов с АТИ при первичном и повторном инсульте

Показатель	первичный (n=52)	повторный (n=8)	P
Средний возраст	43,3±3,9	43,4±3,7	-
АГ	76,9% (n=40)	62,5% (n=5)	-
АД сист. мм рт ст	157,3±25,8	170,0±32,95	-
АД диаст. мм рт ст	91,1±11,8	92,5±13,9	-
Отсутствие гипотензивной терапии	80,8% (n=42)	75% (n=6)	-
СД	5,8% (n=3)	25% (n=2)	-
Дислипидемия	59,6% (n=31)	62,5% (n=5)	-
Курение	75% (n=39)	50% (n=4)	-
Среднее количество сигарет в день	18,3±14,3	8,1±9,2	0,04
Регулярное употребление алкоголя	36,5% (n=19)	25% (n=2)	-
Употребление алкоголя накануне ИИ	36% (n=19)	12,5% (n=1)	-
ИМТ ≥ 25	23,1% (n=12)	25% (n=2)	-
ОИМ в анамнезе	15,4% (n=8)	-	-

У пациентов с АТИ с первичным и повторным инсультами на момент поступления средний балл по шкале NIHSS был $9,02 \pm 5,3$ и $9,5 \pm 7,9$ балла соответственно, средний балл по шкале Рэнкин – $3,7 \pm 0,8$ и $4,5 \pm 0,5$ баллов соответственно ($p=0,017$) и средний балл по шкале Ривермид – $3,4 \pm 3,3$ и $2,0 \pm 1,3$ баллов соответственно, не различаясь достоверно.

Пациенты с первичным АТИ по сравнению с пациентами с повторным АТИ статистически достоверно выкуривали большее количество сигарет в день ($18,3 \pm 14,3$ и $8,1 \pm 9,2$ соответственно, $p=0,04$) и имели менее выраженный неврологический дефицит по шкале Рэнкин на момент поступления ($3,74 \pm 0,8$ и $4,5 \pm 0,5$ баллов соответственно, $p=0,019$).

В подгруппе пациентов с АТИ при первичном инсульте были выявлены статистически значимые корреляции между курением и толщиной КИМ ($r=0,320$, $p=0,021$), между курением и стенозом ВСА ($r=0,516$, $p<0,001$), между баллом по шкале Рэнкин при поступлении и возрастом ($r=0,300$, $p<0,05$). В подгруппе пациентов с АТИ при повторном инсульте были выявлены статистически значимые корреляции между курением и возрастом ($r=0,830$, $p=0,011$).

У пациентов с первичным инсультом наличие 2 факторов риска выявлялось у 5 пациентов (9,6%), 3 факторов – у 12 пациентов (23,1%), 4 факторов – у 22 пациентов (42,3%), 5 факторов – у 9 пациентов (17,3%) и 6 факторов – у 4 пациентов (7,7%) (рисунок 9).

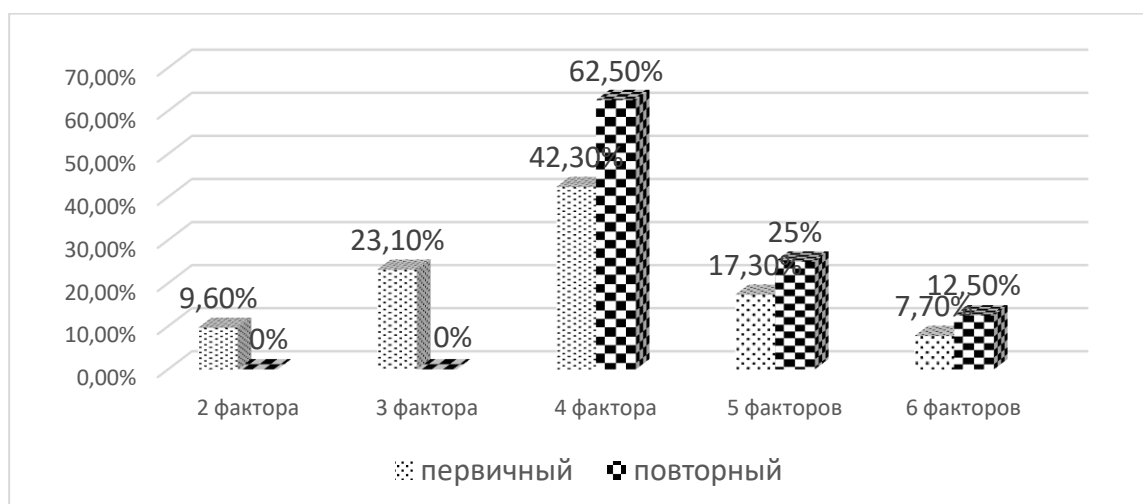


Рисунок 9. Частота сочетания нескольких факторов риска развития АТИ у пациентов с первичным и повторным инсультом.

У пациентов с повторным инсультом отмечалось наличие 4 факторов риска у 5 пациентов (62,5%), 5 факторов – у 2 пациентов (25%) и 6 факторов – у 1 пациента (12,5%).

Результаты УЗИ у пациентов с АТИ при первичном и повторно инсультах представлены в таблице 4.

Таблица 4.

Данные УЗИ МАГ у пациентов АТИ с первичным и повторным инсультом.

Показатель	первичный (n=52)	повторный (n=8)	P
КИМ справа, мм	1,1±0,15	1,03±0,13	-
КИМ слева, мм	1,1±0,16	1,0±0,08	-
Наличие АСБ в бифуркации ОСА с двух сторон	34,6% (n=18)	62,5% (n=5)	-
АСБ в бифуркации ОСА справа изолированно	17,3% (n=9)	0%	-
АСБ в бифуркации ОСА слева изолированно	48,1% (n=25)	37,5% (n=3)	-
Стеноз правой ВСА >50%	65,4% (n=34)	87,5% (n=7)	-
Стеноз левой ВСА >50%	53,8% (n=28)	50% (n=4)	-
Двухсторонний стеноз ВСА >50%	38,5% (n=20)	50% (n=4)	-
Стеноз правой ОСА >50%	21,2% (n=11)	25% (n=2)	-
Стеноз левой ОСА >50%	11,5% (n=6)	25% (n=2)	-
Двухсторонний стеноз ОСА >50%	7,7% (n=4)	25% (n=2)	-
Стеноз правой ПА >50%	11,5% (n=6)	12,5% (n=1)	-
Стеноз левой ПА >50%	15,4% (n=8)	0%	-
В том числе 2-сторонний стеноз ПА >50%	5,8% (n=3)	0%	-

Стенозы ВСА >70% наблюдались у 8 пациентов с первичным инсультом и у 1 пациента с повторным.

По данным УЗИ МАГ у пациентов с АТИ с первичным и повторным инсультом статистически значимых различий получено не было.

В подгруппе с АТИ с первичным инсультом на момент выписки средний балл по шкале Рэнкин составил $1,9 \pm 1,3$ (0-5), по шкале NIHSS – $3,55 \pm 3,08$ (0-12) и по шкале Ривермид – $10,55 \pm 4,5$ (0-14). В подгруппе с АТИ с повторным инсультом на момент выписки средний балл по шкале Рэнкин составил $3,3 \pm 1,03$ (2-5), достоверно отличаясь от пациентов с первичным АТИ ($p=0,017$), по шкале NIHSS – $7,7 \pm 8,09$ (1-23) и по шкале Ривермид – $7,0 \pm 5,4$ (0-14). Таким образом, пациенты с повторным инсультом имели худший прогноз на восстановление.

Таким образом, у пациентов с АТИ средний возраст составил $43,3 \pm 3,8$ года, первичный ИИ наблюдался у 52 человек (86,7%) и у 8 человек – повторный инсульт (13,3%). На момент поступления выраженность очаговой неврологической симптоматики по шкале инсульта NIHSS составила $9,08 \pm 5,66$ балла и в 71,7% случаев была средней степени тяжести. У этих пациентов в 71,7% случаев выявлялось 4 и более факторов риска развития инсульта. На момент выписки выраженность очаговой неврологической симптоматики при оценке по шкале инсульта NIHSS составила $4,22 \pm 4,4$ балла и в 63,3% случаев преобладала легкая степень тяжести. Более выраженная степень тяжести при поступлении отмечалась у пациентов с более выраженным атеросклеротическим стенозом ВСА, а при выписке - у пациентов с повторным инсультом. У пациентов в возрасте 41-50 лет чаще в анамнезе было указание на перенесенные ОИМ и ОНМК. Стенозы ВСА степенью более 70% и двухсторонние стенозы ПА выявлялись только у пациентов в возрасте 41-50 лет и не встречались в более молодом возрасте. Пациенты с АТИ с повторным инсультом имели 4 и более факторов риска, отличались большей степенью инвалидизации по шкале Рэнкин на момент выписки по сравнению с пациентами с первичным инсультом.

3.1.2 Характеристика пациентов с лакунарным инсультом

Средний возраст пациентов с ЛИ ($n=46$) составил $41,4 \pm 6,4$ года. В данной подгруппе в возрасте 18-30 лет было 3 пациента (6,5%), в возрасте 31-40 лет - 14 пациентов (30,4%) и в возрасте 41-50 лет – 29 человек (63,1%). Первичный ИИ

регистрировался у 38 человек (82,6%) и у 8 человек был повторный ИИ (17,4%). Среди данных пациентов работающих было 34 человека (73,9%), неработающих без инвалидности - 12 (26,1%).

ИИ развивался в бассейне СМА у 29 пациентов (63,1%), преимущественно в левой СМА (n=21, 72,4%). В бассейне ЗМА инсульт наблюдался у 12 пациентов (26,1%), ПМА – у 3 пациентов (6,5%) и в ВБС – у 2 пациентов (4,3%).

Среди факторов риска регистрировались: АГ - у 45 пациентов (97,8%), гипотензивные препараты принимали 7 человек (15,6%), дислипидемия - у 19 пациентов (41,3%), курение - у 31 пациента (67,4%), употребление алкоголя – у 9 пациентов (19,6%), ИМТ $\geq$ 25 - у 4 больных (8,7%) (рисунок 10). У 1 пациента был СД I типа (2,2%) и у 2 пациентов – СД II типа (4,3%). Накануне развития инсульта 5 человек (10,7%) употребляли алкоголь. В течение суток пациенты в среднем выкуривали 20 сигарет.

У пациентов с ЛИ отмечены достоверные корреляции употребления алкоголя с дислипидемией ($r=0,919$, $p<0,001$), СД ($r=0,984$, $p<0,001$), ожирением ($r=0,971$, $p<0,001$).

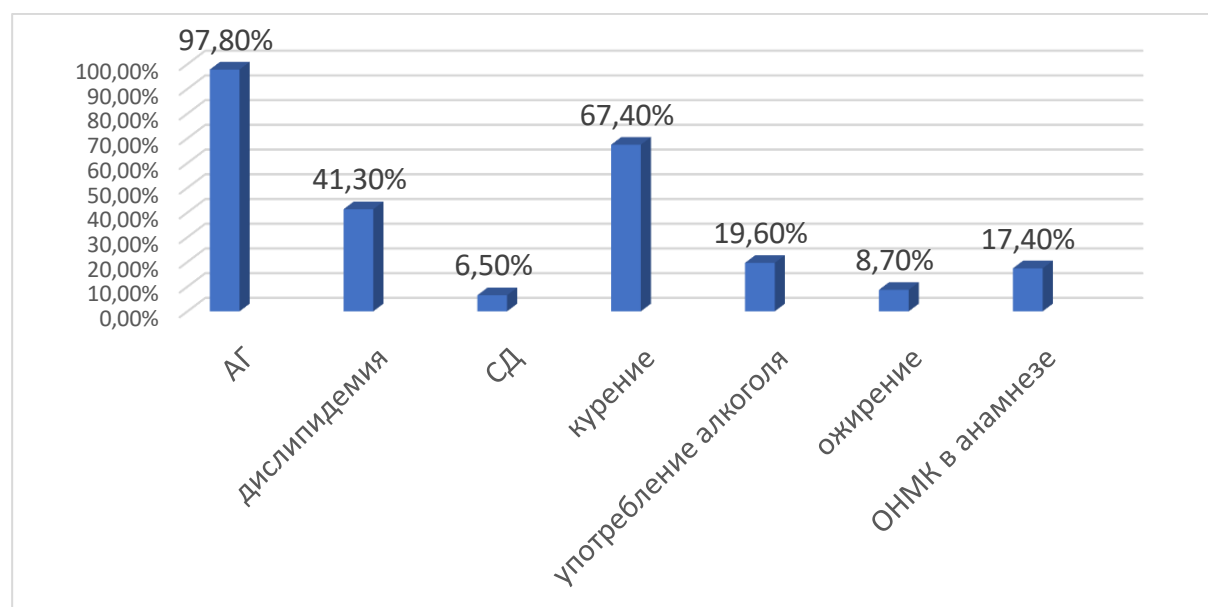


Рисунок 10. Факторы риска развития инсульта у пациентов с ЛИ (n=46).

У большинства пациентов отмечалось сочетание нескольких факторов риска развития ИИ (рисунок 11). Наличие 1 фактора риска отмечалось у 5

пациентов (10,9%), 2 факторов – у 17 пациента (36,9%), 3 факторов – у 17 пациентов (36,9%), 4 факторов – у 6 пациентов (13,1%) и 5 факторов – у 1 человека (2,2%) (рисунок 11). Среди пациентов, у которых был 1 фактор риска, АГ выявлялась у 4 пациентов и только СД – у 1 пациента.

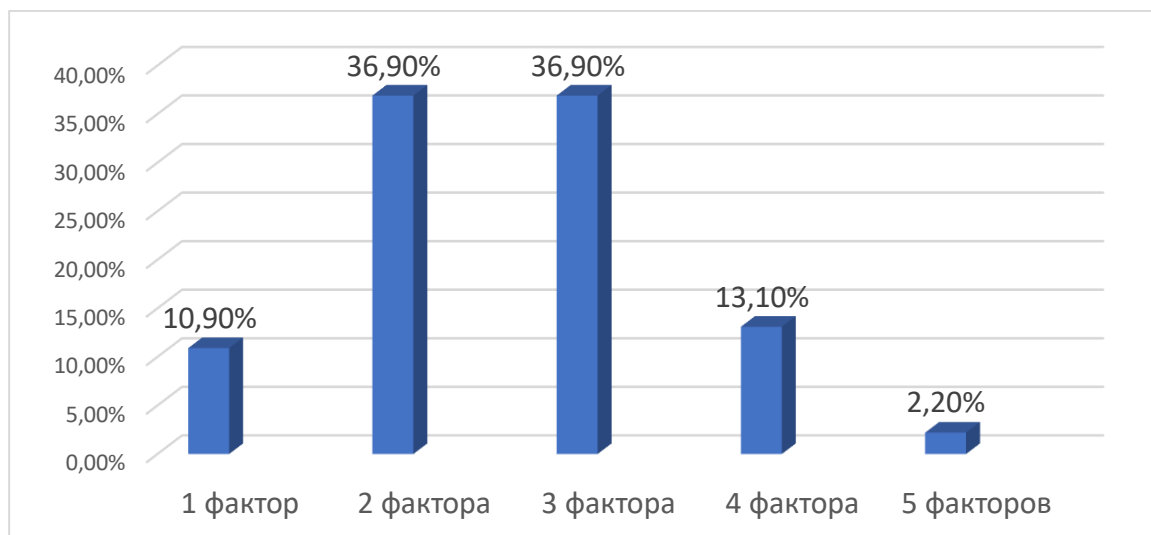


Рисунок 11. Частота сочетания факторов риска у пациентов с ЛИ.

По данным УЗИ брахиоцефальных артерий головы, АСБ в зоне бифуркации выявлялись с двух сторон у 9 пациентов (19,6%), только слева – у 3 пациентов (6,5%) и только справа – у 4 пациента (8,7%). У пациентов с ЛИ все стенозы ВСА и ОСА были 20-49%. Изолированные стенозы правой ВСА наблюдались у 4 пациентов (8,7%), левой ВСА – у 5 пациентов (10,9%) и двусторонние стенозы ВСА – у 7 пациентов (15,2%). Изолированные стенозы правой ОСА выявлялись у 3 пациентов (6,5%), стенозы левой ОСА – у 2 пациентов (4,3%), двусторонние стенозы ОСА – у 6 пациентов (13,0%). Сочетанные стенозы ВСА и ОСА были у 5 человек (10,9%). Стенозы ПКА 20-30% были только у 2 пациентов (4,3%) и локализовались справа. Среди пациентов с ЛИ, по данным УЗИ, толщина КИМ в бифуркации ОСА составила справа $0,97 \pm 0,18$ мм, слева – $1,01 \pm 0,33$ мм.

У пациентов с ЛИ выявлялись статистически значимые корреляции между толщиной КИМ в области бифуркации и возрастом ($r=0,455$, $p=0,001$), толщиной КИМ и указанием на перенесенный в анамнезе ИИ ($r=0,319$, $p=0,031$).

По данным ЭХО-КС, отмечалось уплотнение аорты, АК и МК у 21 пациента (45,7%), уплотнение только аорты – у 1 пациента (2,2%), уплотнение только АК – у 1 пациента (2,2%), уплотнение аорты и МК – у 1 пациента (2,2%), уплотнение аорты и АК – у 2 пациентов (4,3%).

По данным нейровизуализации у всех пациентов выявлялись острые ишемические очаги в стволе или подкорковом веществе диаметром <1,5 см. У большинства пациентов очаги локализовались в подкорковой области (n=39, 84,8%), реже обнаруживалась корково-подкорковая локализация (n=4, 8,7%), в мозжечке – у 1 пациентов (2,2%) и в стволе – у 2 пациентов (4,3%) (рисунок 12). «Старые» очаги наблюдались у 8 человек (17,4%).

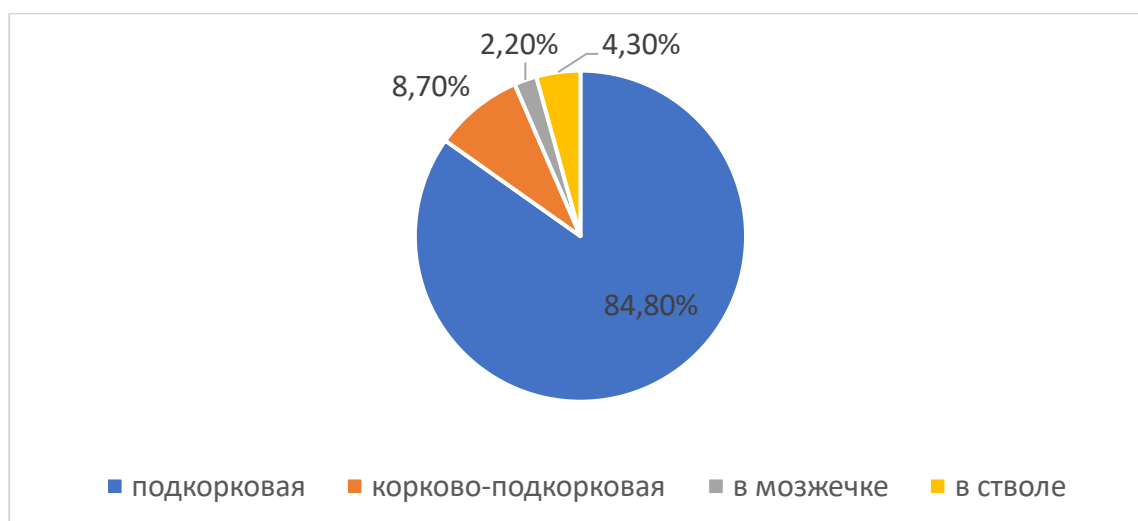


Рисунок 12. Локализация острого ишемического очага у пациентов с ЛИ.

На момент поступления у пациентов с ЛИ выраженность очаговой неврологической симптоматики при оценке по шкале инсульта NIHSS составила $4,85 \pm 2,46$ балла: легкая степень - у 21 пациентов (45,7%) и средняя степень – у 25 пациентов (54,3%) (рисунок 13). Средний балл по шкале Рэнкин был $3,72 \pm 0,83$ балла, по шкале Ривермид - $3,88 \pm 3,74$ балла.

На момент выписки среди пациентов с ЛИ выраженность очаговой неврологической симптоматики при оценке по шкале инсульта NIHSS составила $1,79 \pm 2,1$ балла (0-8): легкая степень - у 36 пациентов (78,3%), средняя степень –

у 10 пациентов (21,7%) (рисунок 13). Средний балл по шкале Рэнкин составил $1,44 \pm 1,07$ балла, по шкале Ривермид – $12,1 \pm 2,93$ балла.

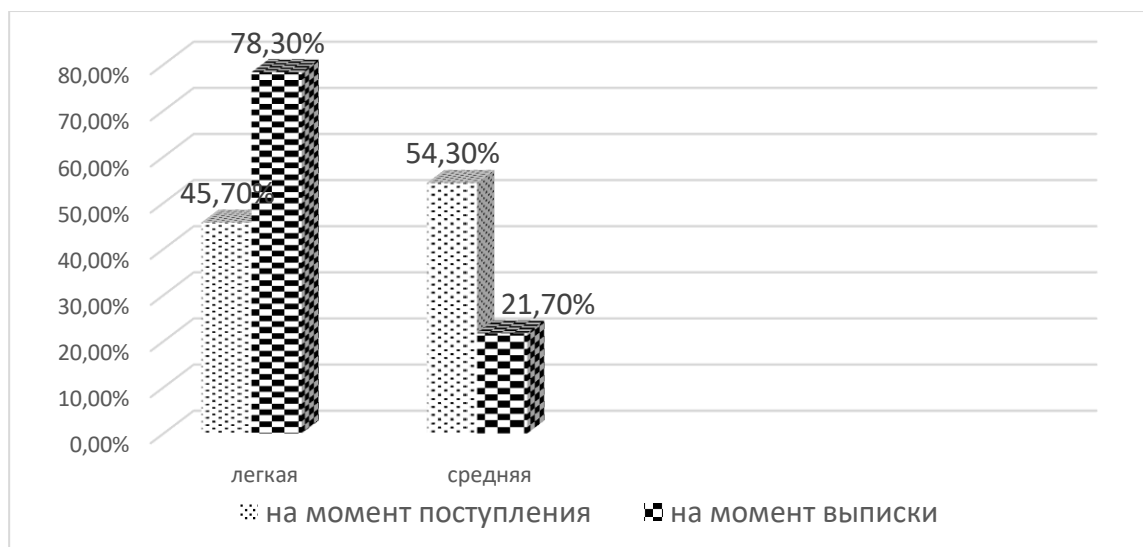


Рисунок 13. Выраженность очаговой неврологической симптоматики при оценке по шкале инсульта NIHSS у пациентов с ЛИ.

Выявлена достоверная ассоциация между баллом по шкале Рэнкин при выписке и возрастом пациентов с ЛИ ($r=0,316$, $p<0,05$), баллом по шкале Рэнкин при выписке и указанием на перенесенный ранее ИИ ($r=0,422$, $p=0,007$), баллом по шкале NIHSS при выписке ($r=0,481$, $p=0,02$) и указанием на перенесенный ранее ИИ, между баллом по NIHSS при выписке и курением ($r=0,323$, $p=0,04$).

3.1.2.1 Возрастные особенности пациентов с лакунарным инсультом

Учитывая, что в возрасте 18-30 лет было только 3 пациента, то в основном оценивались подгруппы пациентов в возрасте 31-40 лет и 41-50 лет. Среди пациентов в возрасте 18-30 лет у всех была АГ, двое – курили, у одного наблюдалась дислипидемия. Частота встречаемости основных факторов риска развития ЛИ в зависимости от возраста представлена в таблице 5.

Пациенты в возрасте 41-50 лет достоверно отличались от пациентов в возрасте 31-40 лет более высокими цифрами систолического и диастолического АД ($p=0,037$ и $p=0,017$ соответственно).

Таблица 5.

Частота встречаемости основных факторов риска развития ЛИ в зависимости от возраста (n=43)

Показатель	31-40 лет (n=14)	41-50 лет (n=29)	p
Средний возраст	36,6±3,1	45,3±2,8	<0,001
АГ	92,9% (n=13)	100% (n=29)	-
АД сист. мм рт ст	147,1±15,4	162,2±23,8	0,037
АД диаст. мм рт ст	87,5±7,5	90,9±10,0	0,017
Отсутствие гипотензивной терапии	85,7% (n=12)	86,2% (n=25)	-
СД	7,1% (n=1)	6,9% (n=2)	-
Дислипидемия	28,6% (n=4)	48,3% (n=14)	-
Курение	71,4% (n=10)	65,5% (n=19)	-
Среднее количество сигарет в день	17,1±13,3	14,5±14,5	-
Регулярное употребление алкоголя	28,6% (n=4)	17,2% (n=5)	-
Употребление алкоголя накануне ИИ	21,4% (n=3)	6,9% (n=2)	-
ИМТ≥25	28,6% (n=4)	24,1% (n=7)	-
ОНМК в анамнезе	7,1% (n=1)	24,1% (n=7)	-

На момент поступления у пациентов в возрасте 31-40 и 41-50 лет выраженность очаговой неврологической симптоматики при оценке по шкале инсульта NIHSS составила 4,64±2,6 и 5,0±2,5 балла, по шкале Рэнкин - 3,54±0,78 и 3,85±0,82 балла и по шкале Ривермид – 5,31±3,4 и 3,19±3,67 балла. На момент поступления пациенты в возрасте 31-40 лет отличались более высоким баллом по шкале мобильности Ривермид ($p<0,05$).

Среди пациентов в возрасте 31-40 лет наличие 1 фактора риска отмечалось у 2 пациентов (14,3%), 2 факторов – у 6 пациентов (42,8%), 3 факторов – у 4 пациентов (28,6%), 4 факторов – у 2 пациентов (14,3%). У пациентов в возрасте 41-50 лет наличие 1 фактора риска выявлялось у 3 пациентов (10,3%), 2 факторов

– у 8 пациентов (27,6%), 3 факторов – у 13 пациентов (44,8%), 4 факторов – у 4 пациентов (13,8%) и 5 факторов – у 1 человека (3,5%) (рисунок 14). Таким образом, у пациентов с ЛИ в возрасте 31-40 лет в 57,1% случаев выявлялись 1 или 2 фактора риска, а в возрасте 41-50 лет в 62,1% - 3 и более факторов риска.

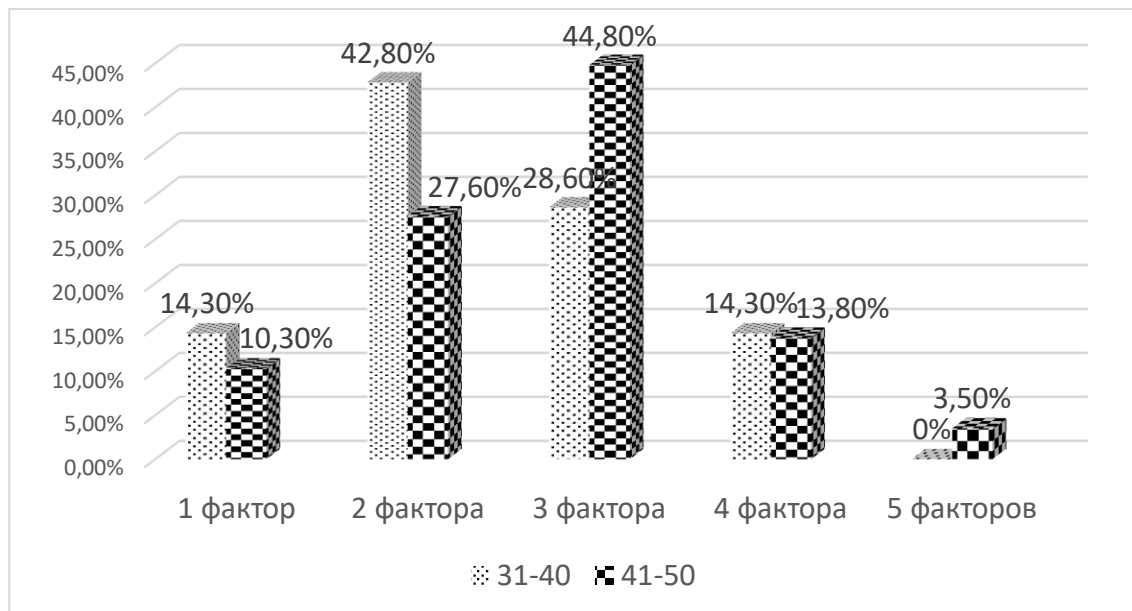


Рисунок 14. Частота сочетания факторов риска у пациентов с ЛИ в возрасте 31-40 и 41-50 лет.

В возрасте 31-40 лет выявлена статистически значимая корреляция между баллом по шкале NIHSS при поступлении и атеросклеротическим стенозом ВСА ($r=0,602$, $p=0,022$), между баллом по шкале Рэнкин при поступлении и приемом гипотензивных препаратов ($r=-0,594$, $p=0,032$).

Среди пациентов в возрасте 41-50 лет выявлена корреляционная связь между баллом по шкале NIHSS при поступлении и уровнем АД диас ($r=0,470$, $p=0,01$), баллом по шкале NIHSS при поступлении и толщиной КИМ ($r=0,362$, $p<0,05$), между баллом по шкале Рэнкин при поступлении и толщиной КИМ ($r=0,439$, $p=0,022$).

У пациентов с ЛИ в возрасте 31-40 лет на момент выписки отмечались статистически значимые снижение балла по шкале NIHSS ($p=0,037$) и Рэнкин ($p=0,041$) и увеличение балла по шкале Ривермид ($p=0,042$) по сравнению с поступлением (рисунок 15).

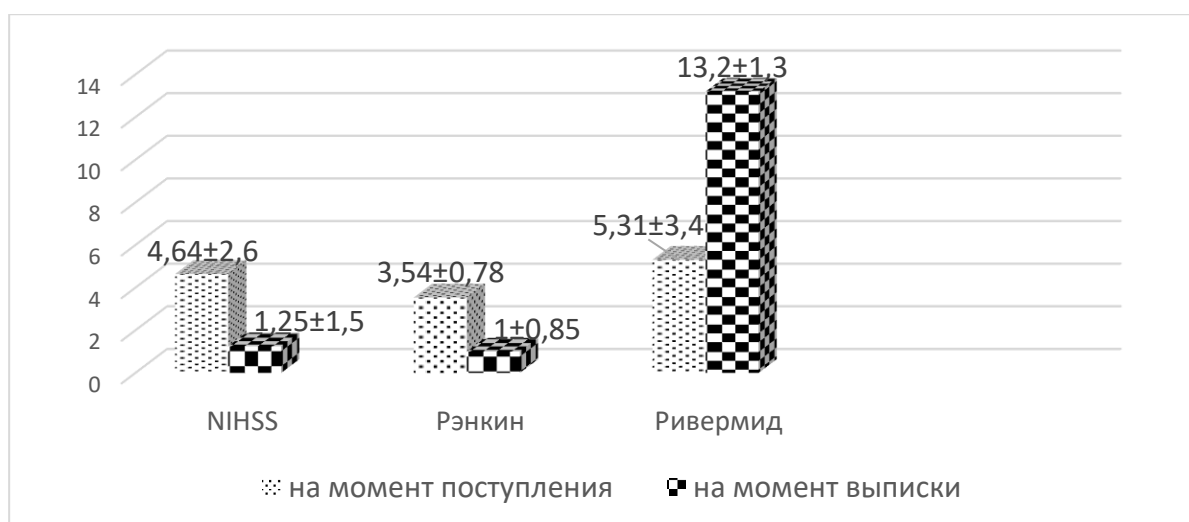


Рисунок 15. Баллы по шкалам инсульта NIHSS, Рэнкин и Ривермид у пациентов с ЛИ в возрасте 31-40 лет на момент поступления и выписки.

У пациентов с ЛИ в возрасте 41-50 лет на момент выписки отмечались значимые снижение балла по шкале NIHSS ($p=0,047$) и увеличение балла по шкале Ривермид ($p=0,039$) по сравнению с поступлением (рисунок 16).

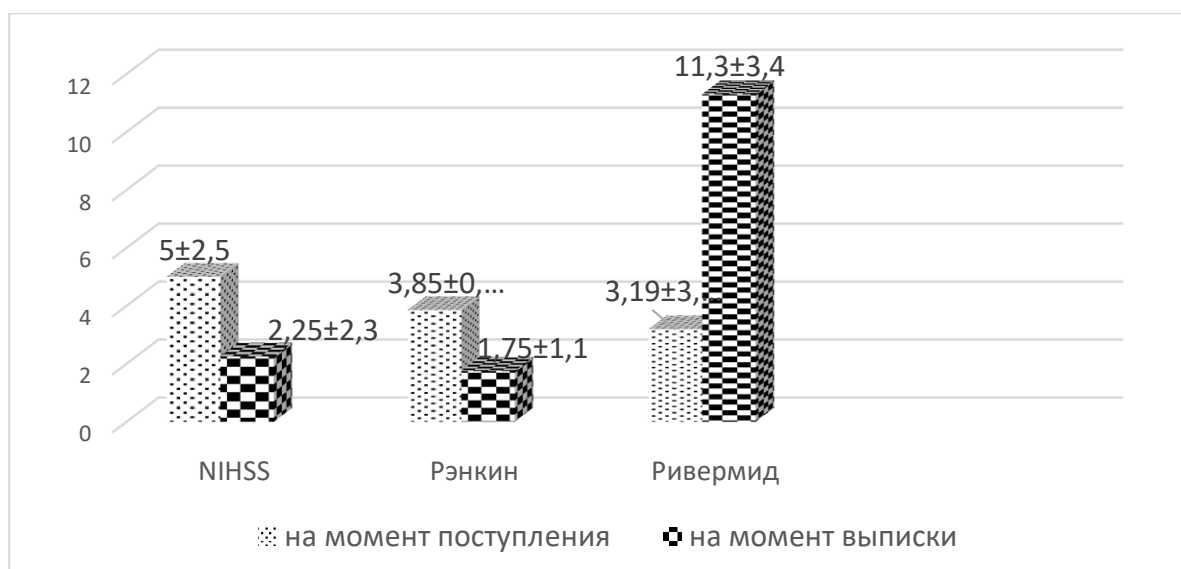


Рисунок 16. Баллы по шкалам инсульта NIHSS, Рэнкин и Ривермид у пациентов с ЛИ в возрасте 41-50 лет на момент поступления и выписки.

В зависимости от возрастной подгруппы были получены следующие данные при ультразвуковых исследованиях (таблица 6). У пациентов в возрасте

18-30 лет не было выявлено АСБ в области бифуркации и стенозов МАГ. У одного из них выявлялось уплотнение аорты и АК.

Таблица 6.

Данные УЗИ МАГ и сердца в зависимости возраста пациентов с ЛИ (n=43).

Показатель	31-40 лет (n=14)	41-50 лет (n=29)	P
КИМ справа, мм	0,87±0,14	1,0±0,19	0,007
КИМ слева, мм	0,87±0,13	1,0±0,17	0,007
Наличие АСБ в бифуркации ОСА с двух сторон	14,3% (n=2)	24,1% (n=7)	-
АСБ в бифуркации ОСА справа изолированно	0%	13,8% (n=4)	-
АСБ в бифуркации ОСА слева изолированно	14,3% (n=2)	3,4% (n=1)	-
Стеноз правой ВСА <50%	0%	13,8% (n=4)	-
Стеноз левой ВСА <50%	7,1% (n=1)	13,8% (n=4)	-
Двухсторонний стеноз ВСА <50%	7,1% (n=1)	20,7% (n=6)	-
Стеноз правой ОСА <50%	0%	10,3% (n=3)	-
Стеноз левой ОСА <50%	7,1% (n=1)	3,4% (n=1)	-
Двухсторонний стеноз ОСА <50%	7,1% (n=1)	17,2% (n=5)	-
Уплотнение аорты	28,6% (n=4)	65,5% (n=19)	0,014
Уплотнение АК	28,6% (n=4)	62,1% (n=18)	0,024
Уплотнение МК	28,6% (n=4)	65,5% (n=19)	0,024

Пациенты в возрасте 41-50 лет достоверно отличались от пациентов в возрасте 31-40 лет большей величиной КИМ ($p=0,007$) и у них чаще выявлялись уплотнение аорты ($p=0,014$), уплотнение АК ($p=0,024$) и МК ($p=0,024$).

На момент выписки средний балл по шкале NIHSS был $1,25 \pm 1,5$ балла в подгруппе 31-40 лет и $2,25 \pm 2,3$ балла в подгруппе 41-50 лет, средний балл по шкале Рэнкин – $1,0 \pm 0,85$ и $1,75 \pm 1,1$ баллов соответственно и средний балл по

шкале Ривермид – $13,2 \pm 1,3$ и $11,3 \pm 3,4$ баллов соответственно. Достоверных различий не выявлено.

Среди пациентов с ЛИ в возрасте 41-50 лет отмечена корреляция между баллом по шкале Рэнкин при выписке и наличием в анамнезе перенесенного ОНМК ($r=0,048$, $p=0,017$), баллом по шкале Рэнкин при выписке и курением ($r=0,423$, $p=0,039$), баллом по шкале Рэнкин при выписке и толщиной КИМ в области бифуркации ОСА ($r=0,745$, $p<0,001$).

3.1.2.2 Основные показатели у пациентов с лакунарным инсультом с первичным и повторным инсультом

Среди пациентов с ЛИ первичный ИИ регистрировался у 38 человек (82,6%) и повторный - у 8 человек (17,4%). Основные факторы риска у пациентов с первичным и повторным ЛИ представлены в таблице 7.

Таблица 7.

Частота встречаемости основных факторов риска развития инсульта у пациентов с первичным и повторным ЛИ (n=46)

Показатель	первичный (n=38)	повторный (n=8)	P
Средний возраст	$42,3 \pm 5,1$	$43,3 \pm 4,7$	-
АГ	97,4% (n=37)	100% (n=8)	-
АД сист. мм рт ст	$155,9 \pm 21,6$	$163,8 \pm 26,2$	-
АД диаст. мм рт ст	$88,3 \pm 8,8$	$96,3 \pm 9,2$	0,032
Отсутствие гипотензивной терапии	86,8% (n=33)	75% (n=6)	-
СД	5,3% (n=2)	12,5% (n=1)	-
Дислипидемия	50% (n=19)	0%	0,009
Курение	60,5% (n=23)	100% (n=8)	0,031
Среднее количество сигарет в день	$13,4 \pm 14,1$	$23,8 \pm 10,6$	0,042
Регулярное употребление алкоголя	15,8% (n=6)	37,5% (n=3)	-

Продолжение таблицы 7.

Показатель	первичный (n=38)	повторный (n=8)	P
Регулярное употребление алкоголя	15,8% (n=6)	37,5% (n=3)	-
Употребление алкоголя накануне ИИ	7,9% (n=3)	25% (n=2)	-
ИМТ ≥ 25	10,5% (n=4)	0%	-

У пациентов с ЛИ с первичным и повторным инсультами на момент поступления средний балл по шкале NIHSS был $4,63 \pm 2,5$ и $6,0 \pm 2,1$ балла соответственно, средний балл по шкале Рэнкин – $3,71 \pm 0,8$ и $4,0 \pm 1,1$ баллов соответственно и средний балл по шкале Ривермид – $4,03 \pm 3,8$ и $3,0 \pm 3,1$ баллов соответственно. Достоверных различий не выявлено.

Пациенты с ЛИ при повторном инсульте статистически достоверно отличались от пациентов с ЛИ при первичном инсульте более высоким АД диас ($96,3 \pm 9,2$ и $88,3 \pm 8,8$ мм рт ст соответственно, $p=0,032$), среди них было больше курильщиков ($p=0,031$), они выкуривали большее количество сигарет в сутки ($23,8 \pm 10,6$ и $3,4 \pm 14,1$ сигарет соответственно, $p=0,042$) и у них не было дислипидемии ($p=0,009$).

У пациентов с первичным инсультом наличие 1 фактора риска отмечалось у 5 пациентов (13,2%), 2 факторов – у 17 пациента (44,7%), 3 факторов – у 12 пациентов (31,6%) и 4 факторов – у 4 пациентов (10,5%) (рисунок 17).

У пациентов с повторным инсультом всегда отмечалась комбинация 3 и более факторов риска. У пациентов с повторным инсультом 3 фактора риска было у 5 пациентов (62,5%), 4 фактора – у 2 пациентов (25%) и 5 факторов – у 1 человека (12,5%) (рисунок 17).

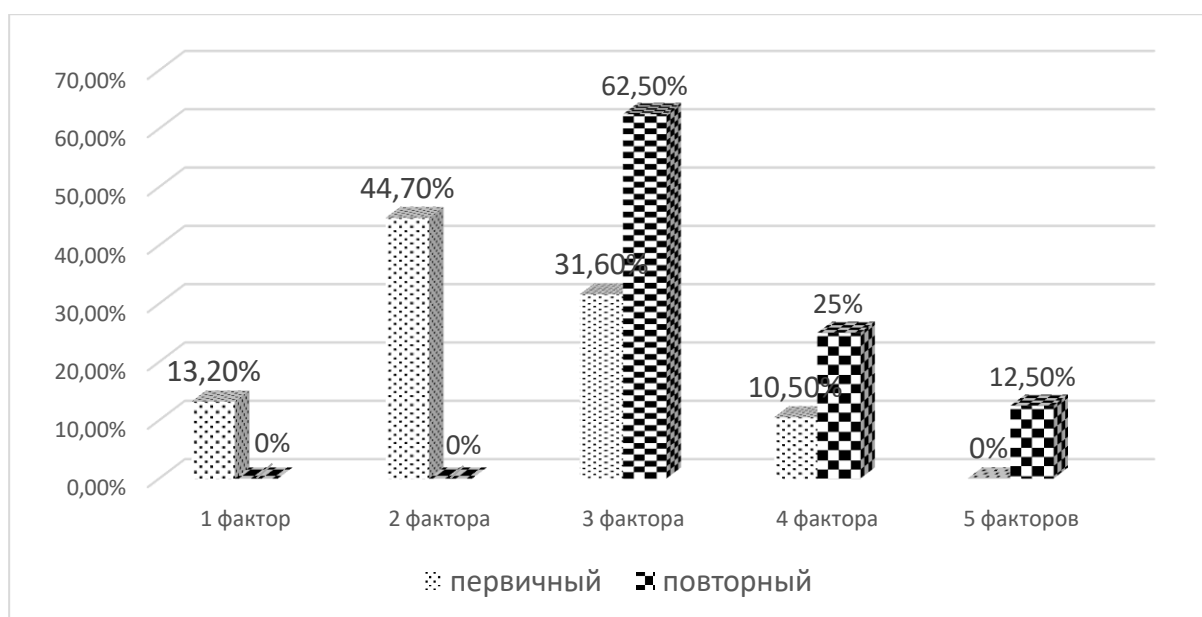


Рисунок 17. Частота сочетания факторов риска у пациентов с ЛИ при первичном и повторном инсульте.

У пациентов с ЛИ при первичном и повторном инсультах были получены следующие данные при УЗИ (таблица 8). Достоверных различий получено не было.

Таблица 8.

Данные УЗИ МАГ и сердца у пациентов с ЛИ при первичном и повторном инсульте (n=46)

Показатель	первичный (n=38)	повторный (n=8)	P
КИМ справа, мм	0,99±0,24	1,2±0,56	-
КИМ слева, мм	0,94±0,18	1,18±0,35	-
Наличие АСБ в бифуркации ОСА с двух сторон	18,4% (n=7)	25% (n=2)	-
АСБ в бифуркации ОСА справа изолированно	7,9% (n=3)	12,5% (n=1)	-
АСБ в бифуркации ОСА слева изолированно	7,9% (n=3)	0%	-
Стеноз правой ВСА <50%	2,6% (n=1)	37,5% (n=3)	-
Стеноз левой ВСА <50%	10,5% (n=4)	12,5% (n=1)	-
Двухсторонний стеноз ВСА <50%	13,2% (n=5)	12,5% (n=1)	-

Продолжение таблицы 8.

Показатель	первичный (n=38)	повторный (n=8)	P
Стеноз правой ОСА <50%	7,9% (n=3)	0%	-
Стеноз левой ОСА <50%	5,3% (n=2)	0%	-
Двухсторонний стеноз ОСА <50%	10,5% (n=4)	25% (n=2)	-
Уплотнение аорты	52,6% (n=20)	62,5% (n=5)	-
Уплотнение АК	47,4% (n=18)	62,5% (n=5)	-
Уплотнение МК	47,4% (n=18)	62,5% (n=5)	-

У пациентов с ЛИ при первичном инсульте выявлены достоверные корреляции между возрастом и АГ ($r=0,352$, $p=0,038$), возрастом и толщиной КИМ ($r=0,498$, $p=0,002$), курением и АД диас ($r=0,443$, $p=0,008$).

На момент выписки средний балл по шкале NIHSS был $1,52 \pm 1,6$ (0-6) балла в подгруппе с первичным инсультом и $4,4 \pm 3,4$ (1-8) балла в подгруппе с повторным инсультом ($p=0,029$), по шкале Рэнкин – $1,3 \pm 1,0$ (0-5) и $2,6 \pm 0,89$ (1-3) баллов ($p=0,01$) и по шкале Ривермид – $12,6 \pm 2,3$ (4-14) и $7,8 \pm 3,7$ (5-14) баллов соответственно ($p=0,013$). Пациенты с ЛИ с повторным инсультом на момент выписки достоверно отличались более выраженным неврологическим дефицитом по сравнению с пациентами с ЛИ с первичным инсультом.

Таким образом, у пациентов с ЛИ средний возраст составил $41,4 \pm 6,4$ года, первичный ИИ наблюдался у 38 человек (82,6%) и у 8 человек был повторный ИИ (17,4%). На момент поступления выраженность очаговой неврологической симптоматики по шкале инсульта NIHSS составила $4,85 \pm 2,46$ балла и практически с одинаковой частотой отмечалась легкая (45,7%) и умеренная (54,3%) степень тяжести. У этих пациентов наиболее часто было 2 (36,9%) и 3 (36,9%) факторов риска развития инсульта. У пациентов с ЛИ увеличение толщины КИМ в области бифуркации ОСА отмечалось с увеличением возраста и с наличием повторного ИИ. На момент выписки выраженность очаговой неврологической симптоматики при оценке по шкале инсульта NIHSS составила

1,79±2,1 балла и в 78,3% случаев преобладала легкая степень тяжести. На момент выписки более выраженная неврологическая симптоматика отмечалась у пациентов с повторным инсультом и у курящих. У пациентов с ЛИ с возрастом наблюдалось увеличение как систолического, так и диастолического АД. С возрастом наблюдалось увеличение факторов риска развития инсульта (в возрасте 31-40 лет преобладало наличие 2 факторов (42,8%), в возрасте 41-50 лет – 3 факторов (44,8%)). С увеличением возраста пациентов более выраженная степень тяжести при поступлении выявлялась у пациентов с более высоким АД диаст и с большей толщиной КИМ. Пациенты с ЛИ при повторном инсульте имели более высокие цифры АД диас, чаще курили и выкуривали большее количество сигарет в сутки по сравнению с пациентами с первичным инсультом. Пациенты с ЛИ с повторным инсультом имели 3 и более факторов риска, отличались более выраженной неврологической симптоматикой на момент выписки по сравнению с пациентами с первичным инсультом.

3.1.3 Характеристика пациентов с кардиоэмболическим инсультом

Средний возраст пациентов с КЭ (n=19) составил 43,2±6,4 года (32-50). В данной подгруппе в возрасте 18-30 лет пациентов не было. В возрасте 31-40 лет было 6 пациентов (31,6%) и в возрасте 41-50 лет – 13 человек (68,4%). Первичный ИИ регистрировался у 14 человек (73,7%) и у 5 развился повторный ИИ (26,3%). Среди пациентов работающих было 9 человек (47,4%), неработающих без инвалидности - 7 (36,8%), инвалидов II группы – 1 пациент (5,3%) и инвалидов III групп – 2 пациента (10,5%).

ИИ развивался в бассейне СМА у 13 пациентов (68,4%), в том числе у 7 пациентов - в левой СМА (53,8%) и у 6 пациентов – в правой СМА (46,2%). В бассейне ЗМА инсульт наблюдался у 3 пациентов (15,8%), ПМА – у 2 пациентов (10,5%) и в ВБС – у 1 пациента (5,3%).

В остром периоде КЭ выраженность очаговой неврологической симптоматики при оценке по шкале инсульта NIHSS составила 7,11±4,48 балла:

легкая степень - у 7 пациентов (36,8%) и средняя степень – у 12 пациентов (63,2%). Средний балл по шкале Рэнкин на момент поступления был $3,65 \pm 1,11$ балла, по шкале Ривермид - $4,88 \pm 4,73$ балла.

У пациентов с КЭ основными факторами риска были АГ у 14 пациентов (73,7%), при этом гипотензивные препараты принимали только 2 человека (14,3%), дислипидемия - у 8 пациентов (42,1%), курение - у 10 пациентов (52,6%), регулярное употребление алкоголя – у 7 пациента (36,8%), ИМТ ≥ 25 - у 3 больных (15,8%) (рисунок 18). У 2 пациентов был СД II типа (10,5%). Накануне развития инсульта 1 человек употреблял алкоголь (5,3%). В течение суток пациенты в среднем выкуривали 18 сигарет. Указание на перенесенный ранее ОИМ было у 8 пациентов (42,1%). У 7 пациентов с ОИМ в анамнезе имела место АГ (36,8%), 3 пациента регулярно курили (15,8%), 3 пациента регулярно употребляли алкоголь (15,8%). ОНМК в анамнезе наблюдались у 5 пациентов (26,3%). У 2 пациентов из этой группы в анамнезе были и ОИМ, и ОНМК.

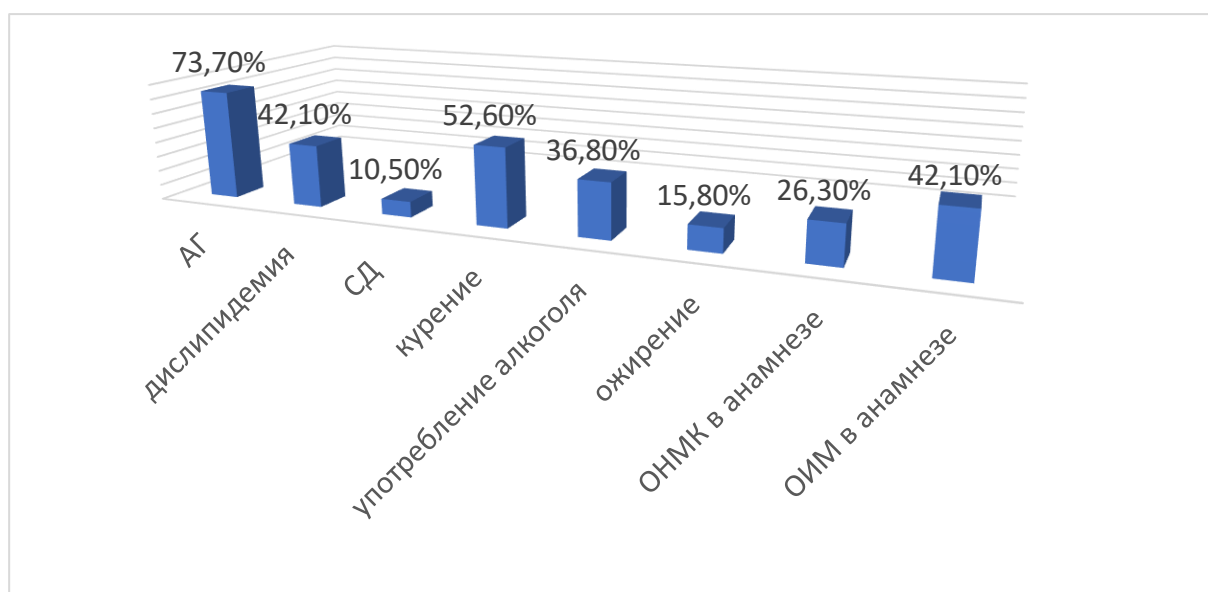


Рисунок 18. Факторы риска развития инсульта у пациентов с КЭ.

У пациентов с КЭ отмечены достоверные ассоциации употребления алкоголя с АГ ($r=0,691$, $p=0,001$), дислипидемией ($r=0,961$, $p<0,001$), СД ($r=0,895$, $p<0,001$), ожирением ($r=0,916$, $p<0,001$) и НРС ($r=0,973$, $p<0,001$), а также взаимосвязь ожирения с НРС ($r=0,877$, $p<0,001$).

Источники высокого кардиоэмболического риска были у всех пациентов и включали трепетание предсердий - у 1 пациента (5,3%), изолированная ФП – у 8 пациентов (42,0%), механические клапанные протезы у 4 пациентов (21,1%), тромб в левом предсердии – у 1 пациента (5,3%), тромб в левом желудочке – у 2 пациентов (10,5%), инфекционный эндокардит – у 2 пациентов (10,5%) и стеноз митрального клапана с миксоматозной дегенерацией – у 1 пациента (5,3%).

Наряду с наличием у всех пациентов источника кардиоэмболии, отмечалось сочетание с другими факторами риска развития ИИ. При этом 2 фактора риска было у 2 пациентов (10,5%), 3 фактора – у 3 пациентов (15,8%), 4 фактора – у 9 пациентов (47,4%), 5 факторов – у 4 пациентов (21%) и 6 факторов – у 1 пациента (5,3%) (рисунок 19). Таким образом, у пациентов с КЭ в 73,7% случаев регистрировалось 4 и более факторов риска.

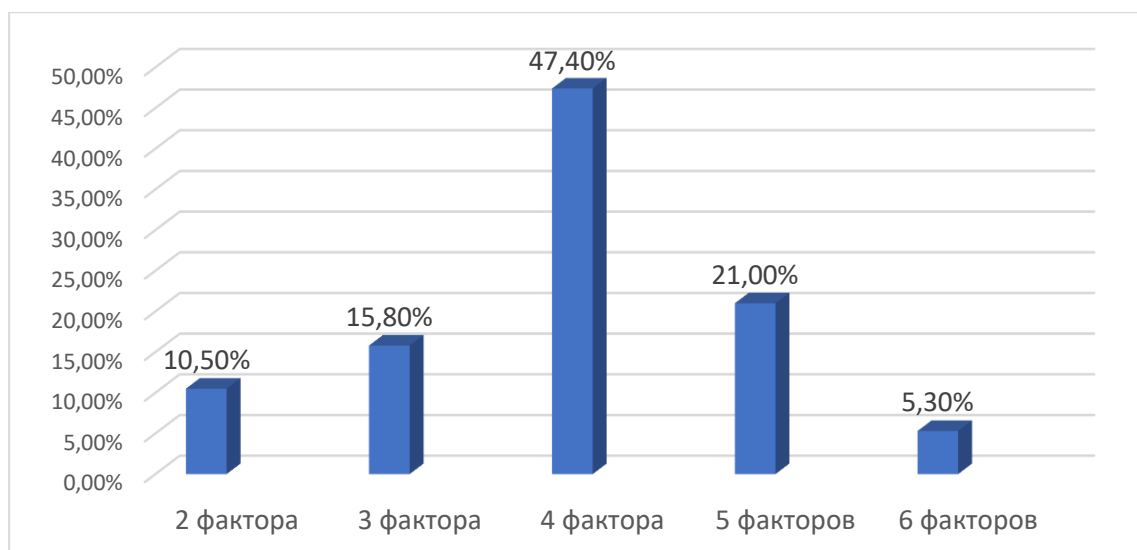


Рисунок 19. Частота встречаемости сочетания основных факторов риска развития КЭ.

У пациентов с КЭ толщина КИМ в области бифуркации ОСА справа составила $0,91 \pm 0,14$ мм, слева – $0,91 \pm 0,14$ мм. Признаки атеросклеротического поражения МАГ встречались только у пациентов старше 41 года. У них УЗИ брахиоцефальных артерий головы выявило наличие АСБ в зоне бифуркации с двух сторон у 3 пациентов (15,8%) и только справа – у 2 пациента (10,5%). У пациентов с КЭ все стенозы ВСА и ОСА были 20-35%. Изолированный стеноз

левой ВСА был у 1 пациента (5,3%), изолированный стеноз правой ОСА - у 2 пациентов (10,5%), изолированный стеноз левой ОСА - у 1 пациента (5,3%), двусторонние стенозы ОСА - у 1 пациента (5,3%) и сочетание двустороннего стеноза ОСА с односторонним стенозом ВСА - у 1 человека (5,3%).

По данным ЭХО-КС отмечалось уплотнение аорты, АК и МК у 12 пациентов (63,2%). Уплотнение только аорты было у 1 пациента (5,3%), уплотнение аорты и АК – у 1 пациента (5,3%).

Острые ишемические очаги по данным нейровизуализации регистрировались у всех пациентов. У большинства пациентов очаги имели корковую локализацию (n=15, 78,9%), реже была подкорково-подкорковая локализация (n=3, 15,8%) и очаги в мозжечке – у 1 пациента (5,3%) (рисунок 20). «Старые» очаги отмечались у 4 человек (21,1%).

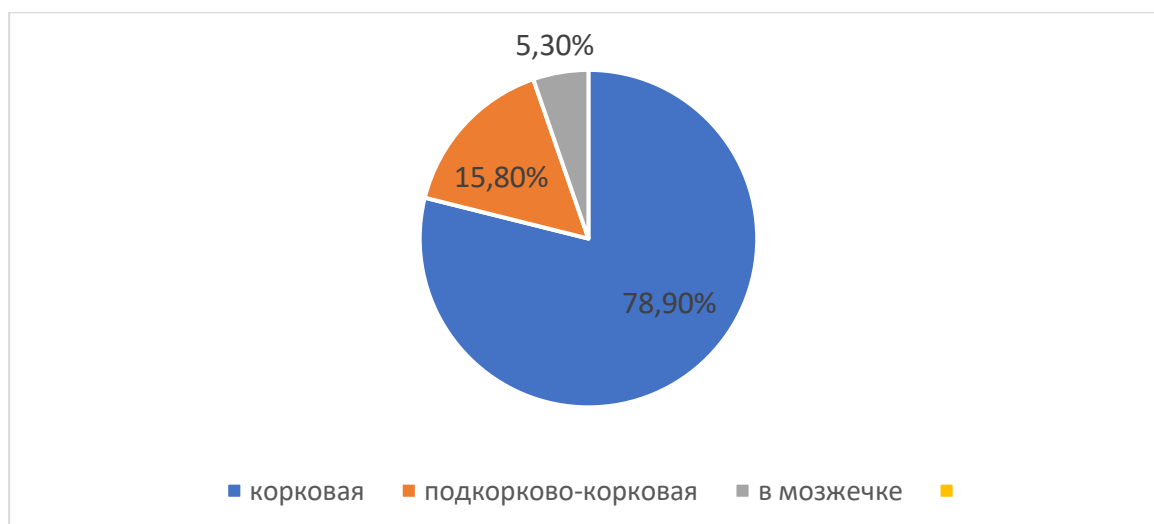


Рисунок 20. Локализация острого ишемического очага у пациентов с КЭ.

К моменту выписки среди пациентов с КЭ выраженность очаговой неврологической симптоматики при оценке по шкале инсульта NIHSS составила $3,7 \pm 4,3$ балла: легкая степень - у 13 пациентов (68,4%), средняя степень – у 6 пациентов (31,6%) (рисунок 21). Средний балл по шкале Рэнкин на момент выписки был $2,1 \pm 1,2$ балла, по шкале Ривермид – $10,4 \pm 3,8$ балла.

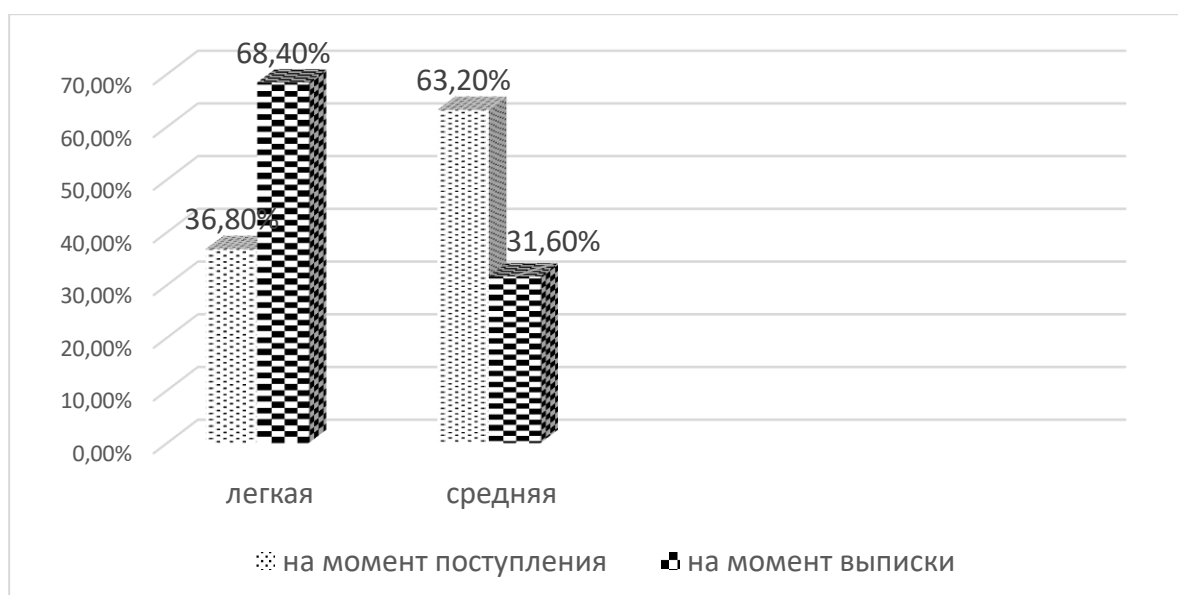


Рисунок 21. Выраженность очаговой неврологической симптоматики при оценке по шкале инсульта NIHSS у пациентов с КЭ.

3.1.3.1 Возрастные особенности пациентов с кардиоэмболическим инсультом

Основные факторы риска при КЭ в зависимости от возраста представлены в таблице 9.

Таблица 9.

Частота встречаемости основных факторов риска развития КЭ в зависимости от возраста

Показатель	31-40 лет (n=6)	41-50 лет (n=13)	P
Средний возраст	34,8±3,3	47,0±2,3	<0,001
АГ	66,7% (n=4)	76,9% (n=10)	-
АД сист.	136,7±18,7	144,6±19,8	-
АД диаст.	86,7±12,1	81,9±8,5	-
Отсутствие гипотензивной терапии	83,3% (n=5)	92,3% (n=12)	-
СД	0%	15,3% (n=2)	-
Дислипидемия	33,3% (n=2)	46,1% (n=6)	-

Продолжение таблицы 9.

Показатель	31-40 лет (n=6)	41-50 лет (n=13)	P
Курение	50% (n=3)	53,8% (n=7)	-
Среднее количество сигарет в день	5,7±8,0	11,5±12,8	-
Регулярное употребление алкоголя	50% (n=3)	30,8% (n=4)	-
Употребление алкоголя накануне ИИ	16,7% (n=1)	0%	-
ИМТ≥25	0%	23,1% (n=3)	-
ОНМК в анамнезе	16,7% (n=1)	30,8% (n=4)	-
ОИМ в анамнезе	16,7% (n=1)	53,8% (n=7)	-
Механические клапанные протезы	33,3% (n=2)	15,3% (n=2)	-
Тромб в левом предсердии	0%	7,6% (n=1)	-
Тромб в левом желудочке	16,7% (n=1)	7,6% (n=1)	-
Инфекционный эндокардит	0%	15,3% (n=2)	-
Трепетание предсердий	0%	7,6% (n=1)	-
Изолированная ФП	33,3% (n=2)	46,1% (n=6)	-
Стеноз митрального клапана с миксоматозной дегенерацией	0%	7,6% (n=1)	-

Достоверных различий у пациентов в возрасте 31-40 лет и в возрасте 41-50 лет по факторам риска выявлено не было. Как фактор риска изолированная ФП чаще встречалась у пациентов в возрасте 41-50 лет.

В возрасте 31-40 лет 2 фактора риска выявлялись у 1 пациента (16,7%), 3 фактора – у 3 пациентов (50%), 4 фактора – у 1 пациента (16,7%) и 5 факторов – у 1 пациента (16,7%). В возрасте 41-50 лет 2 фактора риска отмечались у 1 пациент (7,7%), 4 фактора – у 8 пациентов (61,5%), 5 факторов – у 3 пациентов (23,1%) и 6 факторов – у 1 пациента (7,7%) (рисунок 22). Таким образом, у

пациентов с КЭ в возрасте 31-40 лет в 66,7% случаев регистрировалось 2 или 3 фактора риска, а в возрасте 41-50 лет в 92,3% случаев – 4 и более фактора риска.

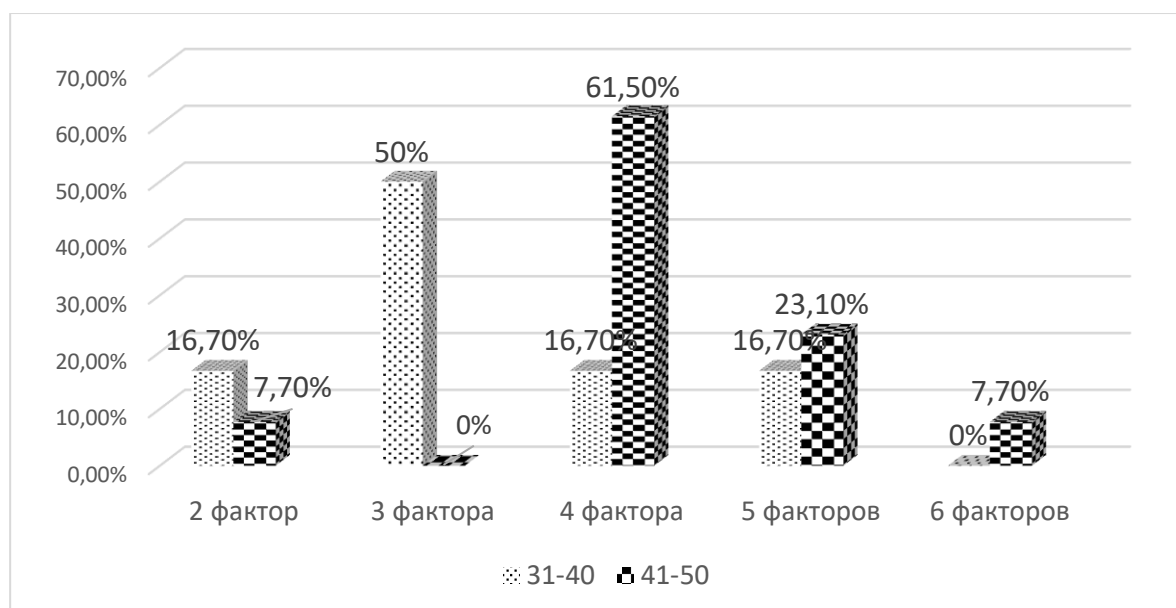


Рисунок 22. Частота встречаемости сочетания основных факторов риска развития КЭ у пациентов 31-40 и 41-50 лет.

Среди пациентов с КЭ в возрасте 41-50 лет выявлена корреляция между курением и величиной АД диас ($r=0,593$, $p=0,033$), а в возрасте 41-50 лет - между баллом по шкале NIHSS при поступлении и возрастом ($r=0,677$, $p=0,016$).

На момент поступления в возрасте 31-40 и 41-50 лет средний балл по шкале NIHSS был $6,4 \pm 3,58$ и $6,92 \pm 4,8$ балла, по шкале Рэнкин – $3,6 \pm 1,3$ и $3,67 \pm 1,2$ баллов и по шкале Ривермид – $5,8 \pm 5,6$ и $4,5 \pm 4,5$ баллов соответственно.

Не было выявлено разницы в толщине КИМ в зависимости от возраста – $0,92 \pm 0,16$ мм в подгруппе 31-40 лет и $0,91 \pm 0,14$ мм в подгруппе 41-50 лет. Признаки атеросклеротического поражения МАГ встречались только в подгруппе 41-50 лет.

Среди пациентов с КЭ в возрасте 31-40 лет отмечена корреляция между толщиной КИМ в области бифуркации ОСА и ранее перенесенным ОНМК ($r=0,866$, $p=0,022$). У пациентов с КЭ в возрасте 41-50 лет выявлена корреляции между толщиной КИМ и $ИМТ \geq 25$ ($r=0,741$, $p=0,004$).

По данным ЭХО-КС отмечалось уплотнение аорты, АК и МК у 3 пациентов (50%) в возрасте 31-40 лет и у 9 пациентов (69,2%) в возрасте 41-50 лет.

Пациенты с КЭ в возрасте 31-40 лет не имели статистически достоверных различий по баллам по шкалам NIHSS, Рэнкин и Ривермид на момент поступления и на момент выписки (рисунок 23).

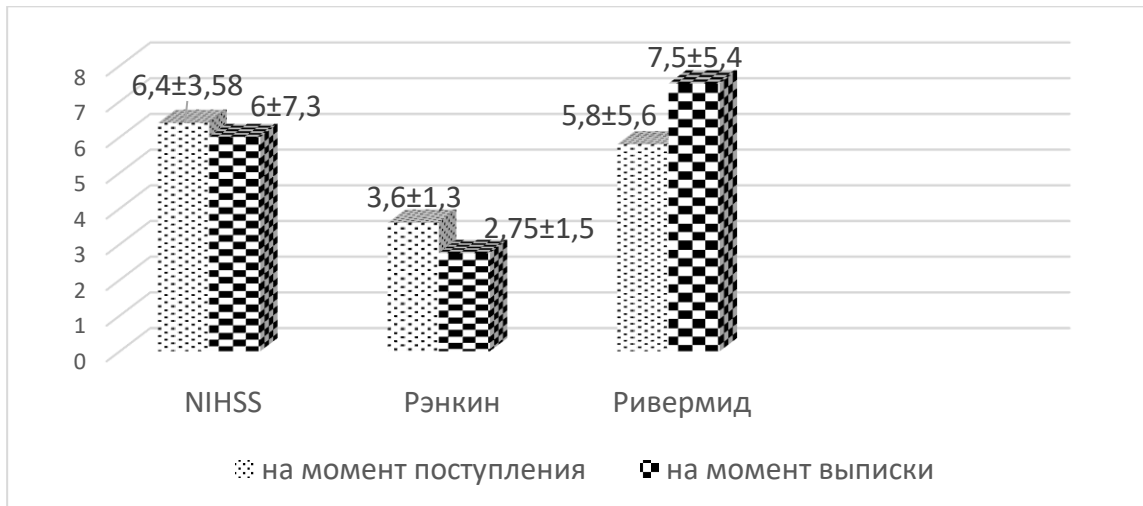


Рисунок 23. Баллы по шкалам инсульта NIHSS, Рэнкин и Ривермид у пациентов с КЭ в возрасте 31-40 лет на момент поступления и выписки.

Пациенты с КЭ в возрасте 41-50 лет достоверно различались на момент выписки по сравнению с поступлением более низким баллом по шкалам NIHSS ($p=0,046$) и более высоким баллом по шкале Ривермид ($p=0,044$) (рисунок 24).

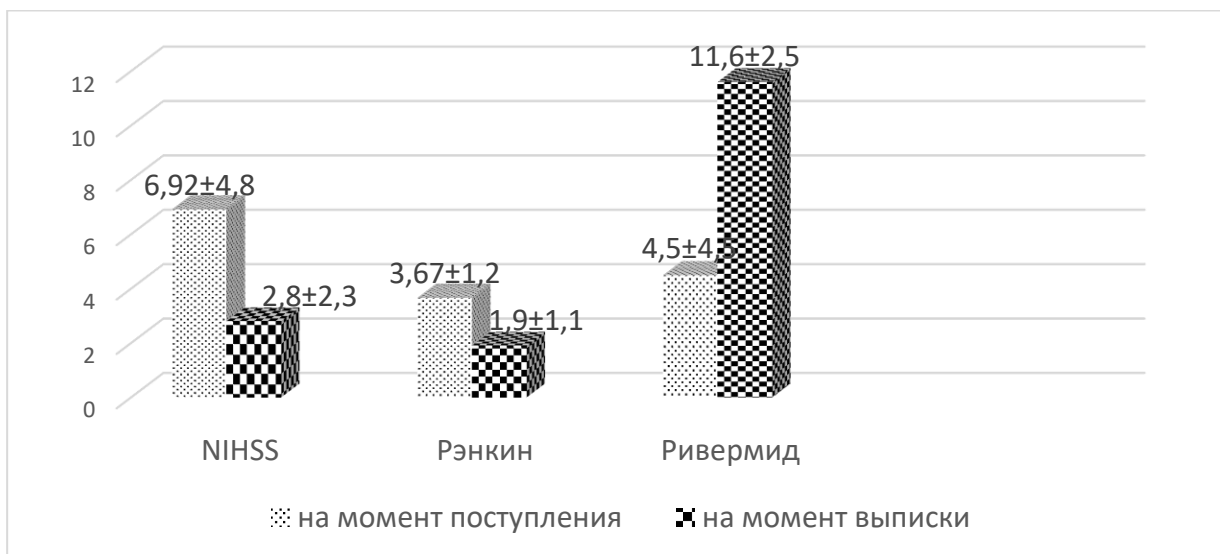


Рисунок 24. Баллы по шкалам инсульта NIHSS, Рэнкин и Ривермид у пациентов с КЭ в возрасте 41-50 лет на момент поступления и выписки.

3.1.3.2 Основные показатели у пациентов с кардиоэмболическим инсультом при первичном и повторном инсульте

Первичный ИИ регистрировался у 14 человек (73,7%) и у 5 развился повторный ИИ (26,3%). Основные факторы риска у пациентов с КЭ при первичном и повторном инсульте представлены в таблице 10.

Таблица 10.

Частота встречаемости основных факторов риска у пациентов с КЭ при первичном и повторном инсульте

Показатель	Первичный (n=14)	Повторный (n=5)	p
Средний возраст	43,1±6,7	47,0±2,3	-
АГ	71,4% (n=10)	80% (n=4)	-
АД сист.	140,0±18,8	148,0±21,7	-
АД диаст.	84,3±9,4	81,0±11,4	-
Отсутствие гипотензивной терапии	92,9% (n=13)	80,0% (n=4)	-
СД	14,3% (n=2)	0%	-
Дислипидемия	50% (n=7)	20,0% (n=1)	-
Курение	57,1% (n=8)	40,0% (n=2)	-
Среднее количество сигарет в день	10,0±9,6	8,8±17,5	-
Регулярное употребление алкоголя	42,9% (n=6)	20,0% (n=1)	-
Употребление алкоголя накануне ИИ	7,1% (n=1)	0%	-
ИМТ≥25	21,4% (n=3)	0%	-
ОИМ в анамнезе	42,9% (n=6)	40% (n=2)	-
Механические клапанные протезы	21,4% (n=3)	20,0% (n=1)	-
Тромб в левом предсердии	7,1% (n=1)	0%	-
Тромб в левом желудочке	14,3% (n=2)	0%	-
Инфекционный эндокардит	7,1% (n=1)	20,0% (n=1)	-
Трепетание предсердий	7,1% (n=1)	0%	-

Продолжение таблицы 10.

Показатель	Первичный (n=14)	Повторный (n=5)	p
Изолированная ФП	35,7% (n=5)	60,0% (n=3)	<0,05
Стеноз митрального клапана с миксоматозной дегенерацией	0%	20,0% (n=1)	-

Пациенты с повторным инсультом статистически достоверно отличались от пациентов с первичным инсультом по наличию изолированной ФП ($p<0,05$).

На момент поступления у пациентов с первичным и повторным инсультом выраженность очаговой неврологической симптоматики при оценке по шкале инсульта NIHSS составила $7,5\pm4,4$ и $5,0\pm4,3$ балла соответственно, средний балл по шкале Рэнкин - $3,8\pm1,2$ и $3,4\pm0,9$ балла соответственно, средний балл по шкале Ривермид - $5,3\pm5,0$ и $4,0\pm4,2$ балла соответственно.

У пациентов с первичным инсультом 2 фактора риска отмечены у 1 пациента (7,1%), 3 фактора – у 1 пациента (7,1%), 4 фактора – у 7 пациентов (50%), 5 факторов – у 4 пациентов (28,7%) и 6 факторов – у 1 пациента (7,1%) (рисунок 25).

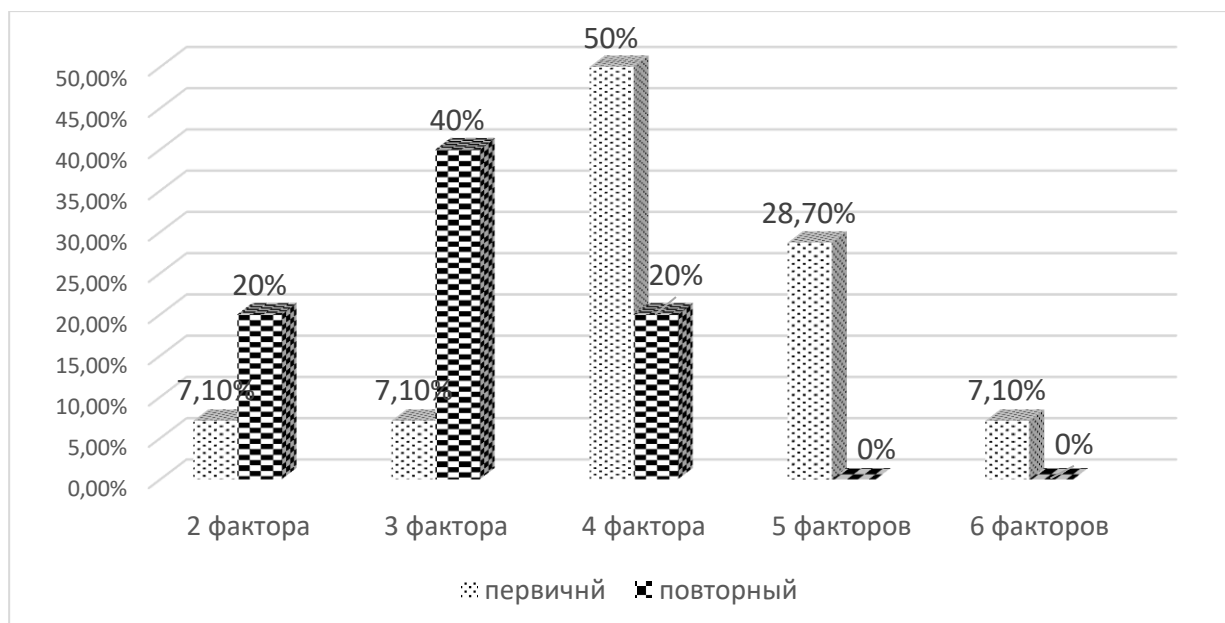


Рисунок 25. Частота встречаемости сочетания основных факторов риска развития КЭ у пациентов с первичным и повторным инсультом.

У пациентов с повторным инсультом 2 фактора риска было у 1 пациента (20%), 3 фактора – у 2 пациентов (40%) и 4 фактора – у 2 пациентов (40%).

У пациентов с КЭ не было достоверных различий по величине КИМ в области бифуркации ОСА справа и слева при первичном и повторном инсультах ($0,9 \pm 0,13$ и $0,9 \pm 0,19$ мм справа и $0,9 \pm 0,16$ и $0,88 \pm 0,19$ мм слева соответственно). По данным УЗИ МАГ наличие АСБ в зоне бифуркации с двух сторон было у 2 пациентов с первичным (14,3%) и у 1 пациента (20,0%) с повторным инсультом, только справа – у 2 пациентов с первичным ИИ (14,3%). Двусторонний стеноз ОСА наблюдался у 1 пациента с первичным (7,1%) и у 1 пациента (20,0%) с повторным инсультом. Изолированный стеноз левой ВСА был у 1 пациента (7,1%) с первичным и у 1 пациента (20,0%) с повторным инсультом, изолированный стеноз правой ОСА - у 2 пациентов с первичным инсультом (14,3%), изолированный стеноз левой ОСА - у 1 пациента с первичным (7,1%) инсультом. Все стенозы ВСА и ОСА были 20-35%.

По данным ЭХО-КС отмечалось уплотнение аорты, АК и МК у 9 пациентов (64,3%) с первичным и у 4 пациентов (80,0%) с повторным инсультом. Уплотнение только аорты было у 1 пациента (7,1%) с первичным инсультом, уплотнение аорты и АК – у 1 пациента (20,0%) с повторным инсультом.

На момент выписки у пациентов с первичным и повторным инсультом выраженность очаговой неврологической симптоматики при оценке по шкале инсульта NIHSS составила $4,7 \pm 4,7$ и $1,3 \pm 1,3$ балла соответственно, по шкале Рэнкин - $2,2 \pm 1,4$ и $2,0 \pm 0,8$ балла соответственно, по шкале Ривермид - $10,0 \pm 4,4$ и $11,5 \pm 1,9$ балла соответственно. Достоверных различий не отмечалось.

Таким образом, у пациентов с КЭ средний возраст составил $43,2 \pm 6,4$ года, первичный ИИ наблюдался у 14 человек (73,7%) и у 5 развился повторный ИИ (26,3%). На момент поступления выраженность очаговой неврологической симптоматики по шкале инсульта NIHSS составила $7,11 \pm 4,48$ и преобладала средняя степень тяжести (63,2%). У этих пациентов в 73,7% случаев было 4 и более факторов риска развития инсульта. На момент выписки выраженность очаговой неврологической симптоматики при оценке по шкале инсульта NIHSS

составила $3,7 \pm 4,3$ балла и в 68,4% преобладала легкая степень тяжести. С возрастом наблюдалось увеличение факторов риска развития инсульта (в возрасте 31-40 лет преобладало наличие 3 факторов (50%), в возрасте 41-50 лет – 4 и более факторов (92,3%)). Признаки атеросклеротического поражения МАГ встречались только в подгруппе 41-50 лет. С увеличением возраста пациентов отмечалась более выраженная степень тяжести при поступлении. Пациенты с КЭ с повторным инсультом в качестве источника кардиоэмболии высокого риска чаще имели изолированную ФП по сравнению с пациентами с первичным инсультом. Пациенты с КЭ с первичным инсультом имели комбинацию 4 и более факторов риска, а с повторным инсультом чаще имели 3 фактора риска.

3.2 Сравнительный анализ основных показателей у мужчин 18-50 лет с различными подтипами ишемического инсульта

3.2.1 Сравнительный анализ основных характеристик в зависимости от подтипа ишемического инсульта

Согласно поставленным целям исследования был проведен сравнительный анализ основных характеристик на момент поступления у пациентов в зависимости от подтипа ИИ (таблица 11).

Таблица 11.

Основные характеристики пациентов с ИИ на момент поступления в зависимости от его подтипа (n=125)

Показатель	АТИ (n=60)	ЛИ (n=46)	КЭ (n=19)	P ¹	P ²	P ³
Возраст, лет	43,3 $\pm$ 3,8	41,4 $\pm$ 3,4	43,2 $\pm$ 6,4	-	-	-
Работает	47 (78,4%)	34 (73,9%)	9 (47,4%)	0,017	-	-
Не работает без инвалидности	11 (18,3%)	12 (26,1)	7 (36,8%)	-	-	-

Продолжение таблицы 11.

Показатель	АТИ (n=60)	ЛИ (n=46)	КЭ (n=19)	P ¹	P ²	P ³
Инвалид	2 (3,3%)	0%	3 (15,8%)	-	-	-
Средний балл NIHSS	9,08±5,66	4,85±2,46	7,11±4,48	-	<0,001	-
Средний балл Рэнкин	3,83±0,82	3,72±0,86	3,65±1,11	-	-	-
Средний балл Ривермид	3,24±3,17	3,88±3,74	4,88±4,73	-	-	-
Правая СМА	31 (51,7%)	8 (17,4%)	6 (31,6%)	-	-	-
Левая СМА	15 (25%)	21 (45,7%)	7 (36,8%)	-	-	-
Правая ЗМА	1 (1,7%)	4 (8,7%)	1 (5,3%)	-	-	-
Левая ЗМА	3 (5%)	8 (17,4%)	2 (10,5%)	-	-	-
Правая ПМА	0%	1 (2,2%)	2 (10,5%)	-	-	-
Левая ПМА	2 (3,3%)	2 (4,3%)	0%	-	-	-
ВБС	8 (13,3%)	2 (4,3%)	1 (5,3%)	-	-	-

P¹ – достоверность различий между АТИ и КЭ; P² – достоверность различий между АТИ и ЛИ; P³ – достоверность различий между КЭ и ЛИ.

Пациенты с АТИ достоверно отличались по социальному статусу (работали на момент развития инсульта) от пациентов с КЭ (p=0,017), а от пациентов с ЛИ по выраженности очаговой неврологической симптоматики при оценке по шкале инсульта NIHSS на момент поступления (p<0,001).

АГ достоверно чаще встречалась у пациентов с ЛИ (97,8%) по сравнению с АТИ (75%) и КЭ (73,7%). Пациенты с АТИ и ЛИ имели наиболее высокие цифры АД сист и АД диас на момент поступления по сравнению с пациентами с КЭ. Пациенты с АТИ достоверно отличались от пациентов с ЛИ по частоте встречаемости дислипидемии (60% и 41,3% соответственно). Пациенты с АТИ по сравнению с пациентами с ЛИ и КЭ достоверно чаще употребляли алкоголь накануне развития ИИ (33,3%, 10,9% и 5,3% соответственно). Также пациенты с

АТИ отличались от пациентов с КЭ по количеству выкуриваемых в день сигарет ($24,2 \pm 10,4$ и $18,4 \pm 9,6$ соответственно, $p=0,05$).

Факторы риска при различных подтипах ИИ представлены в таблице 12.

Таблица 12.

Факторы риска развития ИИ в зависимости от его подтипа (n=125)

Показатель	АТИ (n=60)	ЛИ (n=46)	КЭ (n=19)	P ¹	P ²	P ³
АГ	45 (75%)	45 (97,8%)	14 (73,7%)	-	<0,001	0,002
АД сист, мм рт ст	152,5±29,0	154,7±19,6	140,7±19,3	0,011	-	0,007
АД диаст, мм рт ст	94,4±13,0	89,2±8,8	84,3±10,3	0,012	-	0,033
Отсутствие гипотензивной терапии	48 (80%)	39 (84,8%)	17 (89,5%)	-	-	-
СД	5 (8,3%)	3 (6,5%)	2 (10,5%)	-	-	-
Дислипидемия	36 (60%)	19 (41,3%)	8 (42,1%)	-	0,021	-
Курение	43 (71,7%)	31 (67,4%)	10 (52,6%)	-	-	-
Регулярное употребление алкоголя	21 (35%)	9 (19,6%)	7 (36,8%)	-	-	-
Употребление алкоголя накануне ИИ	20 (33,3%)	5 (10,9%)	1 (5,3%)	0,016	0,007	-
ИМТ>25	14 (23,3%)	4 (8,7%)	3 (15,8%)	-	-	-
НРС	0%	0%	8 (42,1%)	0,015	-	<0,001
ОНМК в анамнезе	8 (13,3%)	8 (17,4%)	5 (26,3%)	-	-	-
ОИМ в анамнезе	8 (13,3%)	0%	8 (42,1%)	<0,001	0,046	<0,001

P¹ – достоверность различий между АТИ и КЭ; P² – достоверность различий между АТИ и ЛИ; P³ – достоверность различий между КЭ и ЛИ.

На рисунке 26 представлена частота встречаемости (в %) сочетания факторов риска развития инсульта у мужчин 18-50 лет с АТИ, ЛИ и КЭ. У пациентов с АТИ и КЭ наиболее часто наблюдалось сочетание 4-6 факторов риска (в 71,7% и в 73,7% случаев соответственно), а у пациентов с ЛИ – 1-3 (в 84,7% случаев) фактора.

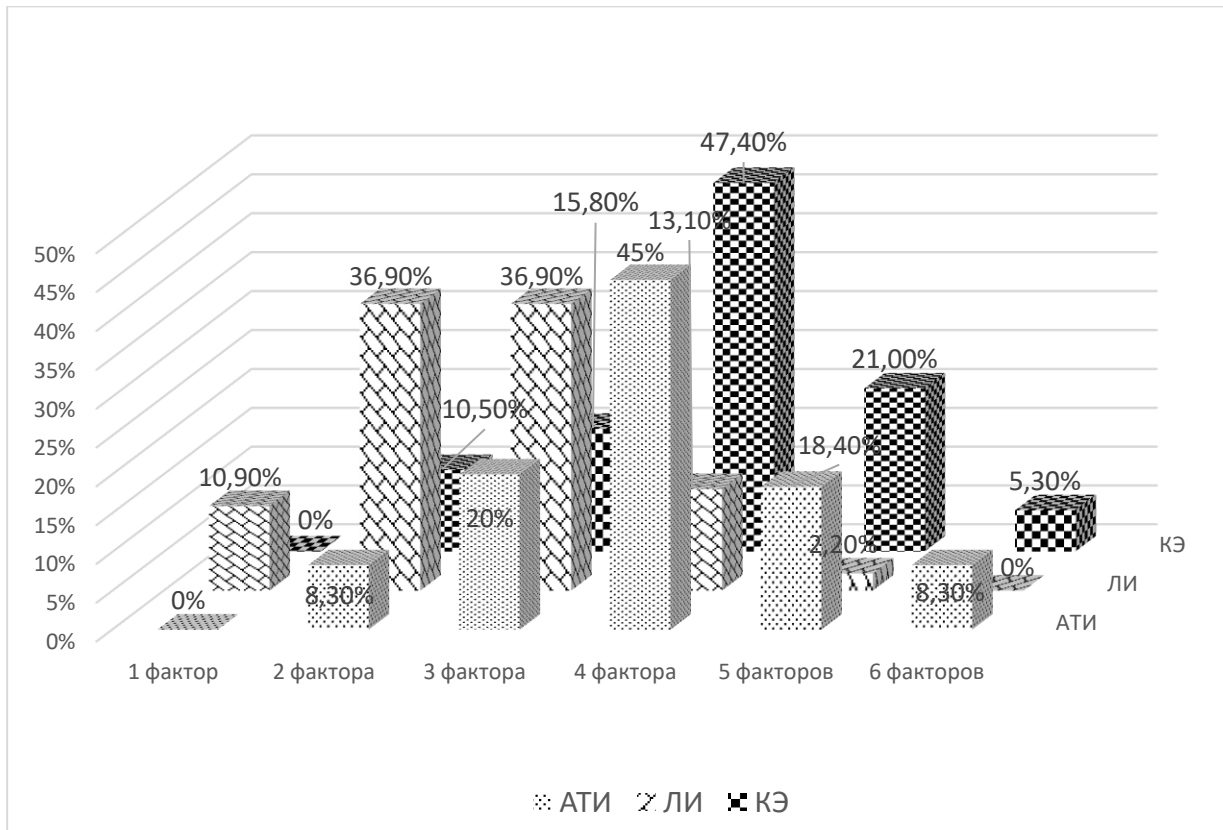


Рисунок 26. Частота сочетания факторов риска при АТИ, ЛИ и КЭ.

По данным УЗИ были выявлены различия между изучаемыми подгруппами (таблица 13).

Таблица 13.

Данные УЗИ МАГ и сердца в зависимости от подтипа ИИ (n=125)

Показатель	АТИ (n=60)	ЛИ (n=46)	КЭ (n=19)	P ¹	P ²	P ³
КИМ справа, мм	1,16±0,17	0,97±0,18	0,91±0,14	<0,001	<0,001	-
КИМ слева, мм	1,09±0,15	1,01±0,33	0,91±0,14	<0,001	<0,001	-

Продолжение таблицы 13.

Показатель	АТИ (n=60)	ЛИ (n=46)	КЭ (n=19)	P ¹	P ²	P ³
Наличие АСБ в бифуркации ОСА с двух сторон	23 (38,3%)	8 (17,4%)	3 (15,8%)	-	-	-
АСБ в бифуркации ОСА справа изолированно	9 (15%)	4 (8,7%)	2 (10,5%)	-	-	-
АСБ в бифуркации ОСА слева изолированно	28 (46,7%)	3 (6,5%)	0%	-	-	-
Изолированный стеноз правой ВСА	19 (31,7%)	10 (21,7%)	0%	-	-	-
Изолированный стеноз левой ВСА	9 (15,0%)	11 (23,9%)	1 (5,3%)	-	-	-
Двухсторонний стеноз ВСА	24 (40%)	6 (13,0%)	0%	<0,001	<0,001	-
Изолированный стеноз правой ОСА	13 (21,7%)	8 (17,4%)	2 (10,5%)	-	-	-
Изолированный стеноз левой ОСА	7 (11,7%)	7 (15,2%)	1 (5,3%)	-	-	-
Двухсторонний стеноз ОСА	6 (10%)	5 (10,9%)	1 (5,3%)	-	-	-

Продолжение таблицы 13.

Показатель	АТИ (n=60)	ЛИ (n=46)	КЭ (n=19)	P ¹	P ²	P ³
Изолированный стеноз правой ПА	4 (6,7%)	0%	0%	<0,001	<0,001	-
Изолированный стеноз левой ПА	4 (6,7%)	0%	0%	<0,001	<0,001	-
Двухсторонний стеноз ПА	3 (5,0%)	0%	0%	-	-	-
Стеноз ВСА + ОСА	12 (20,0%)	5 (10,9%)	1 (5,3%)	-	-	-
Стеноз ВСА + ПА	3 (5,0%)	0%	0%	-	-	-
Уплотнение аорты	60 (100%)	25 (54,3%)	14 (73,7%)	<0,001	<0,001	-
Уплотнение АК	60 (100%)	24 (52,2%)	13 (68,4%)	<0,001	<0,001	-
Уплотнение МК	60 (100%)	23 (50,0%)	12 (63,2%)	<0,001	<0,001	-

P¹ – достоверность различий между АТИ и КЭ; P² – достоверность различий между АТИ и ЛИ; P³ – достоверность различий между КЭ и ЛИ.

Пациенты с АТИ также достоверно отличались от пациентов с ЛИ и КЭ по степени выраженности атеросклеротического поражения ВСА, ОСА и ПА (p<0,001).

На момент выписки пациенты с АТИ достоверно отличались от пациентов с ЛИ по наличию более грубой неврологической симптоматики по шкале инсульта NIHSS (4,22±4,4 и 1,79±2,1 баллов соответственно, p<0,001), по более высокому баллу по шкале Рэнкин (2,14±1,34 и 1,44±1,07 баллов соответственно, p=0,017) и по более низкому баллу по шкале Ривермид (9,97±4,73 и 12,1±2,93 баллов соответственно, p<0,05). Пациенты с КЭ на момент выписки достоверно отличались от пациентов с ЛИ по более высокому баллу по шкале Рэнкин (2,1±1,2 и 1,44±1,07 баллов соответственно, p=0,048).

3.2.2 Сравнительный анализ основных факторов риска при различных подтипах ишемического инсульта в зависимости от возраста

Нами был проведен сравнительный анализ основных факторов риска у пациентов с различными подтипами ИИ в возрастных группах 31-40 лет и 41-50 лет (таблицы 14, 15).

При поступлении в стационар пациенты в возрасте 31-40 лет с АТИ имели более низкий средний балл по шкале Ривермид по сравнению с пациентами с ЛИ ($2,0 \pm 2,18$ и $5,31 \pm 3,4$ баллов соответственно, $p=0,023$). Пациенты с КЭ отличались от пациентов с АТИ и ЛИ по наличию НРС ($p=0,026$). По встречаемости других основных факторов риска инсульта в этой возрастной подгруппе у пациентов с АТИ, ЛИ и КЭ достоверных различий не выявлялось.

Таблица 14.

Основные факторы риска при разных подтипах в возрасте 31-40 лет (n=30)

Показатель	АТИ (n=10)	ЛИ (n=14)	КЭ (n=6)	P ¹	P ²	P ³
Средний возраст	$37,4 \pm 2,6$	$36,6 \pm 3,1$	$34,8 \pm 3,3$	-	-	-
АГ	90% (n=9)	92,9% (n=13)	66,7% (n=4)	-	-	-
АД сист., мм рт ст	$145,0 \pm 32,0$	$147,1 \pm 15,4$	$136,7 \pm 18,7$	-	-	-
АД диаст., мм рт ст	$89,0 \pm 14,5$	$87,5 \pm 7,5$	$86,7 \pm 12,1$	-	-	-
Отсутствие гипотензивной терапии	55,6% (n=5)	85,7% (n=12)	83,3% (n=5)	-	-	-
СД	0%	7,1% (n=1)	0%	-	-	-
Дислипидемия	66,7% (n=6)	28,6% (n=4)	33,3% (n=2)	-	-	-
Курение	70% (n=7)	71,4% (n=10)	50% (n=3)	-	-	-

Продолжение таблицы 14.

Показатель	АТИ (n=10)	ЛИ (n=14)	КЭ (n=6)	P ¹	P ²	P ³
Среднее количество сигарет в день	16,5±12,5	17,1±13,3	5,7±8,0	-	-	-
Регулярное употребление алкоголя	30% (n=3)	28,6% (n=4)	50% (n=3)	-	-	-
Употребление алкоголя накануне ИИ	30% (n=3)	21,4% (n=3)	16,7% (n=1)	-	-	-
ИМТ≥25	40% (n=4)	28,6% (n=4)	0%	-	-	-
ОНМК в анамнезе	10% (n=1)	7,1% (n=1)	16,7% (n=1)	-	-	-
ОИМ в анамнезе	10% (n=1)	0%	16,7% (n=1)	-	-	-
НРС	0%	0%	33,3% (n=2)	0,026	-	0,026

P¹ – достоверность различий между АТИ и КЭ; P² – достоверность различий между АТИ и ЛИ; P³ – достоверность различий между КЭ и ЛИ.

Пациенты в возрасте 31-40 лет с АТИ достоверно отличались от пациентов того же возраста с ЛИ и КЭ по толщине КИМ (1,14±0,19 мм, 0,87±0,14 мм и 0,92±0,16 мм соответственно, p=0,02), по частоте и степени выраженности атеросклеротического поражения ВСА и ОСА (p<0,001), а также по частоте встречаемости по данным ЭХО-КС уплотнения аорты, АК и МК (p<0,05).

В возрасте 31-40 лет у пациентов с ЛИ чаще выявлялось 2 фактора риска (в 42,8% случаев), у пациентов с КЭ - 3 факторов риска (50% случаев), у пациентов с АТИ – 4 фактора (40%) (рисунок 27).

На момент выписки из стационара статистически значимо пациенты с КЭ имели более низкий балл по шкале Ривермид по сравнению с пациентами с ЛИ

($7,5 \pm 5,4$ и $13,2 \pm 1,3$ баллов соответственно, $p=0,037$) и более высокий балл по шкале Рэнкин – ($2,75 \pm 1,5$ и $1,0 \pm 0,85$ баллов соответственно, $p=0,044$).

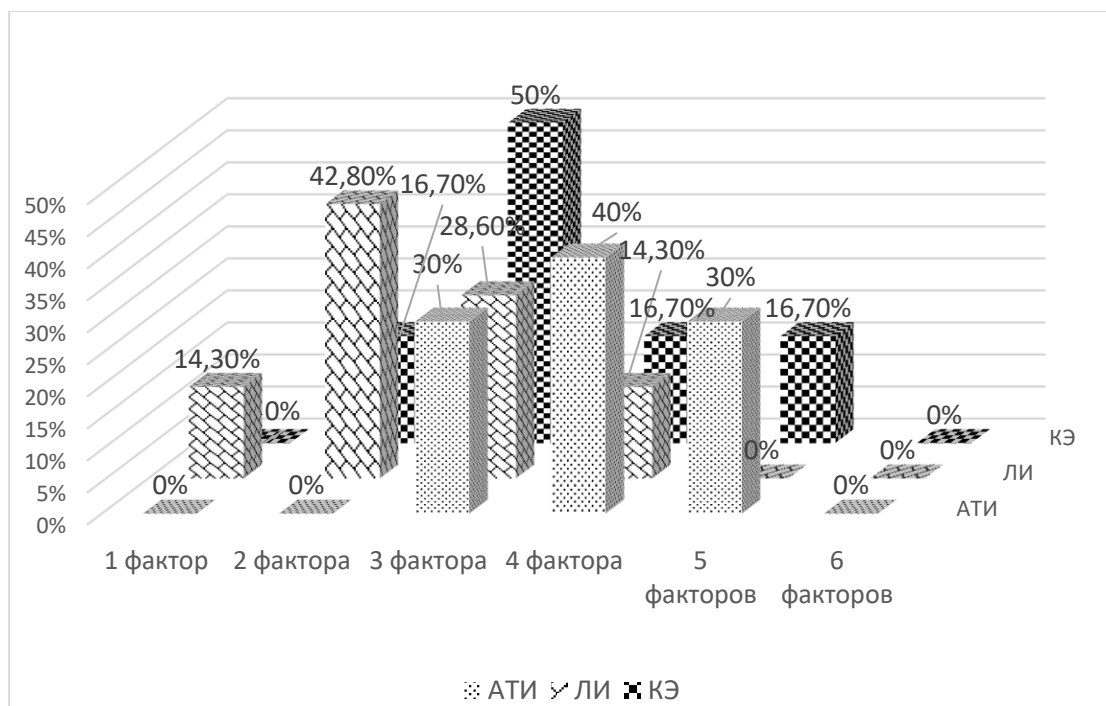


Рисунок 27. Частота встречаемости сочетания факторов риска у мужчин в возрасте 31-40 лет с АТИ, ЛИ и КЭ.

Основные факторы риска развития ИИ при разных подтипах в возрасте 41-50 лет представлены в таблице 15.

Таблица 15.

Основные факторы риска при разных подтипах в возрасте 41-50 лет (n=92)

Показатель	АТИ (n=50)	ЛИ (n=29)	КЭ (n=13)	P ¹	P ²	P ³
Средний возраст	44,5±2,8	45,3±2,8	47,0±2,3	0,005	-	-
АГ	72% (n=36)	100% (n=29)	76,9% (n=10)	-	-	0,008
АД сист., мм рт ст	160,0±26,0	162,2±23,8	144,6±19,8	0,046	-	0,02
АД диаст., мм рт ст	91,7±11,5	90,9±10,0	81,9±8,5	0,004	-	0,01

Продолжение таблицы 15.

Показатель	АТИ (n=50)	ЛИ (n=29)	КЭ (n=13)	P ¹	P ²	P ³
Отсутствие гипотензивной терапии	86% (n=43)	86,2% (n=25)	92,3% (n=12)	-	-	-
СД	10% (n=5)	6,9% (n=2)	15,3% (n=2)	-	-	-
Дислипидемия	60% (n=30)	48,3% (n=14)	46,1% (n=6)	-	-	-
Курение	72% (n=36)	65,5% (n=19)	53,8% (n=7)	-	-	-
Среднее количество сигарет в день	17±14,5	14,5±14,5	11,5±12,8	-	-	-
Регулярное употребление алкоголя	36% (n=18)	17,2% (n=5)	30,8% (n=4)	-	-	-
Алкоголь накануне ИИ	34% (n=17)	6,9% (n=2)	0%	0,015	0,007	-
ИМТ≥25	20% (n=10)	24,1% (n=7)	23,1% (n=3)	-	-	-
ОНМК в анамнезе	14% (n=7)	24,1% (n=7)	30,8% (n=4)	-	-	-
ОИМ в анамнезе	14% (n=7)	0%	53,8% (n=7)	0,02	-	0,01
НРС	0%	0%	46,1% (n=6)	0,02	-	0,01

P¹ – достоверность различий между АТИ и КЭ; P² – достоверность различий между АТИ и ЛИ; P³ – достоверность различий между КЭ и ЛИ.

На момент поступления среди пациентов в возрасте 41-50 лет средний балл по шкале NIHSS при АТИ, ЛИ и КЭ составил 9,2±7,6, 5,0±2,5 и 6,92±4,8 балла соответственно; по шкале Рэнкин при АТИ, ЛИ и КЭИ - 3,83±0,8, 3,85±0,82 и 3,67±1,2 баллов соответственно и по шкале Ривермид у пациентов с АТИ, ЛИ и

КЭИ - $3,53 \pm 3,3$, $3,19 \pm 3,67$ и $4,5 \pm 4,5$ балла соответственно. Пациенты с АТИ отличались более высоким баллом по шкале NIHSS от пациентов с ЛИ ($p < 0,001$).

При сравнении пациентов с различными подтипами ИИ в возрасте 41-50 лет отмечалось, что средний возраст при КЭ достоверно был выше, чем у пациентов с АТИ ($p = 0,005$). У пациентов с КЭ достоверно чаще в анамнезе был перенесенный ОИМ по сравнению с АТИ и ЛИ ($p = 0,02$ и $p = 0,01$ соответственно). Пациенты с АТИ достоверно чаще употребляли алкоголь накануне развития инсульта по сравнению с пациентами с КЭ ($p = 0,015$) и с ЛИ ($p = 0,007$). Пациенты с КЭ достоверно чаще имели НРС по сравнению с пациентами с АТИ ($p = 0,021$) и ЛИ ($p = 0,01$). АГ как фактор риска достоверно чаще выявлялась у пациентов с ЛИ по сравнению с пациентами с КЭ ($p = 0,008$). Достоверно более высокие значения были как АД сист ($p = 0,02$), так и АД диаст ($p = 0,01$) у пациентов с ЛИ по сравнению с КЭ. Также статистически достоверная разница была в АД сист ($p = 0,046$) и АД диаст ($p = 0,004$) у пациентов с АТИ по сравнению с КЭ.

В возрасте 41-50 лет у пациентов с ЛИ чаще выявлялось 3 фактора риска (в 44,8% случаев), у пациентов с АТИ и КЭ - 4 факторов риска (в 46% и в 61,5% случаев) (рисунок 28).

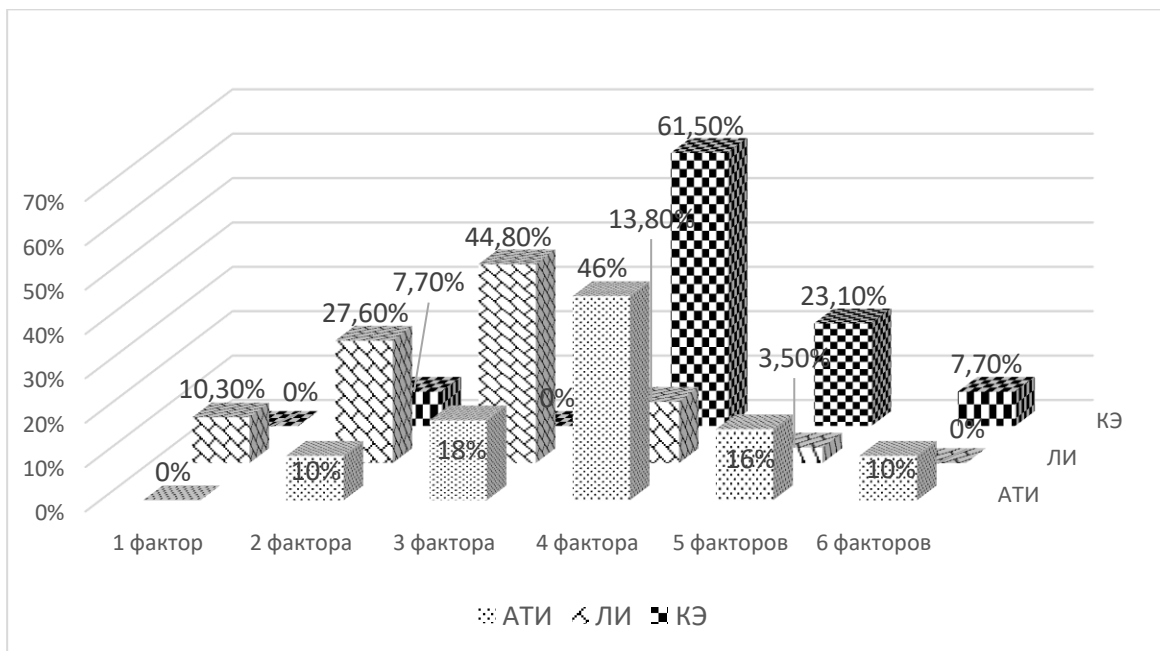


Рисунок 28. Частота встречаемости сочетания факторов риска у мужчин в возрасте 41-50 лет с АТИ, ЛИ и КЭ.

В возрасте 41-50 лет пациенты с АТИ ($1,17 \pm 1,17$ мм) достоверно отличались от пациентов того же возраста с ЛИ ($1,0 \pm 0,19$ мм) и КЭ ($0,91 \pm 0,14$ мм) по толщине КИМ ($p < 0,05$), по частоте и степени выраженности атеросклеротического поражения ВСА, ОСА и ПА ($p < 0,001$), а также по частоте встречаемости по данным ЭХО-КС уплотнения аорты, АК и МК ($p < 0,001$). Также выявлялись достоверные различия ($p < 0,05$) в толщине КИМ в области бифуркации ОСА между пациентами с ЛИ ($1,0 \pm 0,19$ мм) и КЭ ($0,91 \pm 0,14$ мм).

3.2.3 Сравнительный анализ основных факторов риска при различных подтипах ишемического инсульта у пациентов с первичным и повторным инсультом

В таблице 16 представлены факторы риска и их статистически значимые различия у пациентов с первичным инсультом при различных подтипах ($n=104$).

Таблица 16.

Основные факторы риска у пациентов 18-50 лет с первичным ИИ

Показатель	АТИ (n=52)	ЛИ (n=38)	КЭ (n=14)	P ¹	P ²	P ³
Средний возраст	$43,3 \pm 3,9$	$42,3 \pm 5,1$	$43,1 \pm 6,7$	-	-	-
АГ	76,9% (n=40)	97,4% (n=37)	71,4% (n=10)	-	-	0,017
АД сист., мм рт ст	$157,3 \pm 25,8$	$155,9 \pm 21,6$	$140,0 \pm 18,8$	0,006	-	0,02
АД диаст., мм рт ст	$91,1 \pm 11,8$	$88,3 \pm 8,8$	$84,3 \pm 9,4$	0,006	-	0,02
Отсутствие гипотензивной терапии	80,8% (n=42)	86,8% (n=33)	92,9% (n=13)	-	-	-
СД	5,8% (n=3)	5,3% (n=2)	14,3% (n=2)	-	-	-

Продолжение таблицы 16.

Показатель	АТИ (n=52)	ЛИ (n=38)	КЭ (n=14)	P ¹	P ²	P ³
Дислипидемия	59,6% (n=31)	50% (n=19)	50% (n=7)	-	-	-
Курение	75% (n=39)	60,5% (n=23)	57,1% (n=8)	-	-	-
Среднее количество сигарет в день	18,3±14,3	13,4±14,1	10,0±9,6	0,042	-	-
Регулярное употребление алкоголя	36,5% (n=19)	15,8% (n=6)	42,9% (n=6)	-	-	-
Употребление алкоголя накануне ИИ	36% (n=19)	7,9% (n=3)	7,1% (n=1)	0,049	0,008	-
ИМТ≥25	23,1% (n=12)	10,5% (n=4)	21,4% (n=3)	-	-	-
ОИМ в анамнезе	15,4% (n=8)	0%	42,9% (n=6)	0,011	-	<0,001
Рэнкин при поступлении	3,74±0,8	3,71±0,8	3,8±1,2	-	-	-
NIHSS при поступлении	9,02±5,3	4,63±2,5	7,5±4,4	-	0,013	0,042
Ривермид при поступлении	3,4±3,3	4,03±3,8	5,3±5,0	-	-	-

P¹ – достоверность различий между АТИ и КЭ; P² – достоверность различий между АТИ и ЛИ; P³ – достоверность различий между КЭ и ЛИ.

В подгруппе с первичным инсультом пациенты с ЛИ чаще имели АГ по сравнению с пациентами с КЭ (p=0,017), у пациентов с АТИ и ЛИ были более высокие значения АД сист и диаст по сравнению с пациентами с КЭ (p=0,006 и p=0,02). Пациенты с АТИ выкуривали большее количество сигарет в день по

сравнению с пациентами с КЭ ($p=0,042$) и чаще употребляли алкоголь накануне инсульта по сравнению с пациентами с ЛИ и КЭ ($p=0,049$ и $p=0,008$). Пациенты с КЭ достоверно чаще по сравнению с пациентами с АТИ и ЛИ имели в анамнезе ОИМ ($p=0,001$ и $p<0,001$). У пациентов с ЛИ при поступлении была меньшая тяжесть неврологических симптомов по шкале NIHSS по сравнению с пациентами с АТИ и КЭ ($p=0,013$ и $p=0,042$).

Также пациенты с первичным АТИ статистически значимо отличались от пациентов с первичным КЭ и первичным ЛИ по величине КИМ ($p<0,001$ и $p=0,012$ соответственно), по наличию АСБ в бифуркации и наличию стенозов ОСА и ВСА ($p<0,001$). Пациенты с первичным КЭ достоверно отличались от пациентов с первичным АТИ и первичным ЛИ по наличию НРС ($p=0,001$).

На момент выписки пациенты с первичным АТИ статистически достоверно отличались от пациентов с первичным ЛИ по баллу по шкале Рэнкин ($1,9\pm1,3$ и $1,3\pm1,0$ соответственно, $p=0,037$) и NIHSS ($3,6\pm3,1$ и $1,5\pm1,6$ соответственно, $p=0,042$), а также пациенты с первичным ЛИ от пациентов с первичным КЭ по баллу по шкале NIHSS ($1,5\pm1,6$ и $4,7\pm4,7$ и соответственно, $p=0,014$).

В таблице 17 представлены основные факторы риска и их статистически значимые различия у пациентов с повторным инсультом при разных подтипах ($n=21$).

Таблица 17.

Основные факторы риска у пациентов 18-50 лет с повторным ИИ

Показатель	АТИ (n=8)	ЛИ (n=8)	КЭ (n=5)	P ¹	P ²	P ³
Средний возраст	43,4±3,7	43,3±4,7	47,0±2,3	-	-	-
АГ	62,5% (n=5)	100% (n=8)	80% (n=4)	-	-	-
АД сист., мм рт ст	170,0±32,95	163,8±26,2	148,0±21,7	-	-	-
АД диаст., мм рт ст	92,5±13,9	96,3±9,2	81,0±11,4	-	-	-

Продолжение таблицы 17.

Показатель	АТИ (n=8)	ЛИ (n=8)	КЭ (n=5)	P ¹	P ²	P ³
Средний возраст	43,4±3,7	43,3±4,7	47,0±2,3	-	-	-
Отсутствие гипотензивной терапии	75% (n=6)	75% (n=6)	80% (n=4)	-	-	-
СД	25% (n=2)	12,5% (n=1)	0%	-	-	-
Дислипидемия	62,5% (n=5)	0%	20,0% (n=1)	-	0,049	-
Курение	50% (n=4)	100% (n=8)	40,0% (n=2)	-	0,029	0,049
Среднее количество сигарет в день	8,1±9,2	23,8±10,6	8,8±17,5	-	0,018	0,049
Регулярное употребление алкоголя	25% (n=2)	37,5% (n=3)	20,0% (n=1)	-	-	-
Употребление алкоголя накануне ИИ	12,5% (n=1)	25% (n=2)	0%	-	-	-
ИМТ≥25	25% (n=2)	0%	0%	-	-	-
ОИМ в анамнезе	0%	0%	40% (n=2)	-	-	-
Рэнкин при поступлении	4,5±0,5	4,0±1,1	3,4±0,9	0,035	-	-
NIHSS при поступлении	9,5±7,9	6,0±2,1	5,0±4,3	-	-	-
Ривермид при поступлении	2,0±1,3	3,0±3,1	4,0±4,2	-	-	-

P¹ – достоверность различий между АТИ и КЭ; P² – достоверность различий между АТИ и ЛИ; P³ – достоверность различий между КЭ и ЛИ.

Пациенты с ЛИ при повторном инсульте чаще курили по сравнению с пациентами с АТИ и КЭ ($p=0,029$ и $0,049$) и выкуривали большее количество сигарет в день ($p=0,018$ и $p=0,049$). У пациентов с АТИ при повторном инсульте чаще выявлялась дислипидемия по сравнению с пациентами с ЛИ ($p=0,049$) и имели более высокий балл по шкале Рэнкин по сравнению с пациентами с КЭ ($p=0,035$). Пациенты с КЭ при повторном инсульте достоверно отличались от пациентов с АТИ и ЛИ с повторными инсультами по наличию НРС ($p<0,05$).

Пациенты с АТИ при повторном инсульте отличались от пациентов с КЭ и ЛИ с повторными инсультами по наличию АСБ в бифуркации ($p=0,009$ и $p=0,03$ соответственно), по наличию стенозов ОСА ($p=0,004$ и $p=0,017$ соответственно) и ВСА ($p=0,004$ и $p=0,004$ соответственно).

На момент выписки пациенты с АТИ при повторном инсульте статистически достоверно отличались от пациентов с КЭ с повторным инсультом по баллу по шкале Рэнкин ($3,3\pm1,0$ и $2,0\pm0,8$ соответственно, $p=0,049$) и NIHSS ($7,67\pm8,1$ и $1,25\pm1,3$ соответственно, $p=0,049$).

Таким образом, в группе в целом АГ как фактор риска достоверно чаще выявлялся у пациентов с ЛИ, а также на момент поступления пациенты с АТИ и ЛИ имели наиболее высокие цифры АД сист и АД диас. Употребление алкоголя накануне развития ИИ чаще зафиксировано у пациентов с АТИ по сравнению с пациентами с ЛИ и КЭ. У пациентов с АТИ и КЭ наиболее часто наблюдалась комбинация 4 и более факторов риска ($71,7\%$ и $73,7\%$ соответственно), а у пациентов с ЛИ – 1-3 фактора ($84,7\%$). На момент выписки пациенты с АТИ и КЭ имели более выраженную неврологическую симптоматику по сравнению с пациентами с ЛИ.

3.3 Лабораторные показатели у мужчин 18-50 лет с различными подтипами ишемического инсульта

3.3.1 Параметры липидного обмена при различных подтипах ишемического инсульта

В группе в целом при изучении показателей липидного обмена у пациентов с АТИ по сравнению с пациентами с ЛИ и КЭ статистически значимо были более высокие уровни ОХ, а также более высокие уровни триглицеридов (ТГ) по сравнению с пациентами с ЛИ и более низкие уровни ЛПВП по сравнению с пациентами с КЭ (таблица 18).

Таблица 18.

Показатели липидного обмена у пациентов 18-50 лет с различными подтипами ИИ

Показатель	АТИ (n=60)	ЛИ (n=46)	КЭ (n=19)	P ¹	P ²	P ³	Реф. знач.
ОХ, ммоль/л	5,59±1,1 (3,13-8,0)	4,72±1,3 (2,65-7,97)	4,8±1,5 (2,0-8,27)	0,01	<0,001	-	3,1-5,2 ммоль/л
ТГ, ммоль/л	2,46±1,6 (0,61-7,7)	1,68±0,9 (0,55-5,6)	1,95±1,3 (0,72-6,2)	-	0,008	-	0,14-1,7 ммоль/л
ЛПВП, ммоль/л	1,09±0,4 (0,26-1,95)	1,37±1,2 (0,59-8,75)	1,4±0,6 (0,26-2,7)	0,03	-	-	>1,68 ммоль/л
ЛПНП, ммоль/л	2,75±1,0 (0,38-5,5)	2,79±1,0 (1,2-4,72)	2,54±1,3 (0,52-5,2)	-	-	-	<3,37 ммоль/л
КА	3,57±1,4 (1,74-6,8)	3,03±1,3 (1,0-6,49)	4,28±3,5 (0,65-14,0)	-	-	-	<3,0 ммоль/л

P¹ – достоверность различий между АТИ и КЭ; P² – достоверность различий между АТИ и ЛИ; P³ – достоверность различий между КЭ и ЛИ.

У пациентов с АТИ выявлена статистически значимая корреляция между уровнем ОХ и $\text{ИМТ} \geq 25$ ($r=0,512$, $p<0,001$). Уровень ТГ значимо коррелировал с толщиной КИМ ($r=0,292$, $p=0,026$). Уровень ЛПВП достоверно коррелировали с наличием атеросклеротического стеноза ВСА ($r=-0,286$, $p=0,042$).

В группе пациентов с ЛИ отмечена статистически значимая корреляция между коэффициентом атерогенности (КА) и количеством выкуриваемых в день сигарет ($r=0,445$, $p=0,038$), утолщением аорты ($r=0,310$, $p<0,05$), АК ($r=0,388$, $p=0,016$) и МК ($r=0,335$, $p=0,04$).

У пациентов с КЭ уровень ТГ достоверно коррелировал с баллом по шкале Ривермид при выписке ($r=-0,519$, $p<0,05$), уровень ЛПНП с баллом по шкале Рэнкин при выписке ($r=0,600$, $p=0,023$). Также выявлена достоверная корреляция между КА и баллом по шкале Рэнкин при выписке ($r=0,605$, $p=0,04$) и баллом по шкале NIHSS при выписке ($r=0,663$, $p=0,026$).

Таким образом, пациенты с АТИ достоверно отличались от пациентов с ЛИ и КЭ более выраженные изменения липидного спектра. Более высокий уровень ТГ и более низкий уровень ЛПВП у пациентов с АТИ коррелировал с атеросклеротическим поражением брахиоцефальных артерий, а у пациентов с КЭ высокий уровень ТГ и ЛПНП – с более выраженной тяжестью инсульта.

3.3.1.1 Параметры липидного обмена при различных подтипах ишемического инсульта в зависимости от возраста

При изучении показателей липидного обмена у пациентов с АТИ в возрасте 31-40 лет ($n=10$) и 41-50 лет ($n=50$) статистически значимых различий не было выявлено. В подгруппе пациентов с АТИ в возрасте 31-40 лет выявлены корреляции уровня ОХ с баллом по шкале инсульта NIHSS при поступлении ($r=0,859$, $p=0,001$), с $\text{ИМТ} \geq 25$ ($r=0,689$, $p=0,028$). У пациентов с АТИ в возрасте 41-50 лет выявлены корреляции уровня ОХ с $\text{ИМТ} \geq 25$ ($r=0,476$, $p<0,001$), уровня ТГ с толщиной КИМ в области бифуркации ОСА ($r=0,327$, $p=0,022$) и с $\text{ИМТ} \geq 25$ ($r=0,282$, $p<0,05$).

При изучении показателей липидного обмена у пациентов с ЛИ в возрасте 31-40 лет (n=14) и 41-50 лет (n=29) статистически значимых различий не было выявлено. В возрасте 41-50 лет среди пациентов с ЛИ отмечена корреляция между уровнем ТГ и наличием АСБ в области бифуркации ($r=0,373$, $p=0,046$).

Среди пациентов с КЭ в возрасте 31-40 лет (n=6) и 41-50 лет (n=13) не было выявлено достоверных различий по показателям липидного обмена. У пациентов с КЭ в возрасте 41-50 лет выявлены корреляции между уровнем ТГ и баллом по шкале NIHSS ($r=0,791$, $p=0,006$) и шкале Ривермид ($r=-0,735$, $p=0,015$) при выписке; между КА и баллом по шкале Ривермид при выписке ($r=-0,726$, $p=0,041$).

Показатели липидного обмена у пациентов в возрасте 31-40 лет с различными подтипами ИИ представлены в таблице 19.

Таблица 19.

Показатели липидного обмена у пациентов в возрасте 31-40 лет у пациентов с различными подтипами ИИ (n=30)

Показатель	АТИ (n=10)	ЛИ (n=14)	КЭ (n=6)	P ¹	P ²	P ³
ОХ, ммоль/л	5,61±1,16 (4,2-7,72)	4,3±1,23 (2,65-7,0)	4,91±1,81 (3,1-8,27)	-	0,019	-
ТГ, ммоль/л	2,05±1,27 (1,03-5,2)	1,47±0,91 (0,55-3,41)	2,06±0,76 (1,4-3,54)	-	-	-
ЛПВП, ммоль/л	1,09±0,27 (0,78-1,53)	1,12±0,39 (0,59-2,05)	1,15±0,66 (0,26-2,1)	-	-	-
ЛПНП, ммоль/л	2,93±0,66 (2,09-3,98)	2,5±1,0 (1,2-4,72)	2,86±1,45 (1,24-5,2)	-	-	-
КА	3,66±1,37 (2,32-6,0)	2,7±1,18 (1,0-5,67)	6,8±5,02 (2,37-14,0)	-	0,05	0,019

P¹ – достоверность различий между АТИ и КЭ; P² – достоверность различий между АТИ и ЛИ; P³ – достоверность различий между КЭ и ЛИ.

В возрасте 31-40 лет пациенты с АТИ достоверно отличались от пациентов с ЛИ более высоким уровнем ОХ ($p=0,019$), а также пациенты с КЭ и АТИ по сравнению с пациентами с ЛИ достоверно отличались более высоким КА.

При рассмотрении показателей липидного обмена у пациентов в возрасте 41-50 лет было отмечено, что пациенты с АТИ по сравнению с пациентами с ЛИ достоверно отличались более высоким уровнем ОХ и ТГ, а от пациентов с КЭ – более высоким уровнем ОХ и более низким уровнем ЛПВП (таблица 20).

Таблица 20.

Показатели липидного обмена у пациентов в возрасте 41-50 лет у пациентов с различными подтипами ИИ ($n=92$).

Показатель	АТИ ($n=50$)	ЛИ ($n=29$)	КЭ ($n=13$)	P^1	P^2	P^3
ОХ, ммоль/л	$5,59 \pm 1,13$ (3,13-8,0)	$4,94 \pm 1,29$ (2,73-7,97)	$4,74 \pm 1,43$ (3,1-8,27)	0,03	0,02	-
ТГ, ммоль/л	$2,53 \pm 1,61$ (0,61-7,72)	$1,46 \pm 0,9$ (0,55-3,4)	$1,9 \pm 1,44$ (1,4-3,54)	-	0,01	-
ЛПВП, ммоль/л	$1,1 \pm 0,41$ (0,26-1,95)	$1,51 \pm 1,48$ (0,64-8,75)	$1,51 \pm 0,54$ (0,26-2,1)	0,02	-	-
ЛПНП, ммоль/л	$2,72 \pm 1,05$ (0,38-5,5)	$2,95 \pm 0,95$ (1,53-4,72)	$2,41 \pm 1,24$ (1,24-5,2)	-	-	-
КА	$3,51 \pm 1,47$ (1,74-6,8)	$3,25 \pm 1,32$ (1,0-6,49)	$3,16 \pm 1,99$ (2,37-14,0)	-	-	-

P^1 – достоверность различий между АТИ и КЭ; P^2 – достоверность различий между АТИ и ЛИ; P^3 – достоверность различий между КЭ и ЛИ.

Таким образом, пациенты с АТИ как в возрасте 31-40 лет, так и в возрасте 41-50 лет имели более выраженные изменения липидного спектра по сравнению с пациентами с ЛИ и КЭ соответствующего возраста. Нами выявлено, что более высокие уровни ОХ у пациентов с АТИ в возрасте 31-40 лет и более высокие уровни ТГ у пациентов в возрасте 41-50 лет с КЭ коррелировали с более

выраженной неврологической симптоматикой, а также у пациентов с АТИ и с ЛИ в возрасте 41-50 лет – с атеросклеротическим поражением МАГ.

3.3.1.2 Параметры липидного обмена при различных подтипах ишемического инсульта у пациентов с первичным и повторным инсультом

Не было выявлено достоверных различий по отдельным показателям липидного обмена у пациентов с АТИ при первичном ($n=52$) и повторном ($n=8$) инсульте.

У пациентов с первичным АТИ выявлены статистически достоверные корреляции между уровнем ОХ и ИМТ ($r=0,491$, $p<0,001$), между уровнем ТГ и величиной КИМ в области бифуркации ($r=0,305$, $p=0,031$), между уровнем ЛПВП и стенозом ВСА ($r=-0,332$, $p=0,028$), между величиной КА и стенозом ОСА ($r=0,422$, $p=0,016$), между величиной КА и ИМТ ($r=0,423$, $p=0,01$).

У пациентов с АТИ с повторным инсультом статистически достоверных корреляций отдельных показателей липидного спектра с факторами риска выявлено не было.

Не было выявлено достоверных различий по отдельным показателям липидного обмена у пациентов с ЛИ при первичном ($n=38$) и повторном ($n=8$) инсульте.

У пациентов с ЛИ с первичным инсультом выявлены статистически достоверные корреляции между уровнем ОХ и величиной КИМ в области бифуркации ($r=0,333$, $p<0,05$), между уровнем ЛПВП и баллом по шкале Рэнкин при поступлении ($r=-0,384$, $p=0,025$).

У пациентов с ЛИ с повторным инсультом выявлены статистически достоверные корреляции между уровнем ОХ и возрастом ($r=0,723$, $p=0,043$), между уровнем ОХ и баллом по шкале NIHSS при поступлении ($r=0,695$, $p<0,05$), между уровнем ЛПНП и возрастом ($r=0,709$, $p=0,049$), между КА и возрастом ($r=0,905$, $p=0,035$).

Пациенты с КЭ с первичным (n=14) и повторным (n=5) инсультом достоверно различались по уровню ОХ ($5,2 \pm 1,6$ и $3,78 \pm 0,69$ ммоль/л соответственно, $p=0,044$). По другим параметрам липидного спектра достоверных различий не выявлено.

У пациентов с КЭ с первичным инсультом выявлены статистически достоверные корреляции между уровнем ЛПНП и баллом по шкале Рэнкин при выписке ($r=0,648$, $p=0,043$), между КА и баллом по шкале Ривермид при выписке ($r=-0,716$, $p=0,03$).

У пациентов с КЭ с повторным инсультом выявлены статистически достоверные корреляции между уровнем ТГ и курением ($r=0,899$, $p=0,038$), между уровнем ЛПНП и возрастом ($r=0,936$, $p=0,019$).

Не было выявлено статистически значимых различий по показателям липидного спектра у пациентов с АТИ, ЛИ и КЭ с первичным инсультом.

Среди пациентов с повторными инсультами статистически достоверные различия были выявлены у пациентов с АТИ и КЭ по уровню ОХ ($5,2 \pm 1,08$ и $3,78 \pm 0,69$ ммоль/л соответственно, $p=0,03$) и уровню ЛПНП ($2,7 \pm 0,8$ и $2,05 \pm 0,55$ ммоль/л соответственно, $p=0,032$).

Таким образом, по различным показателям липидного спектра не было выявлено достоверных различий у пациентов с АТИ и с ЛИ при первичном и повторном инсультах, в то время как пациенты с КЭ с первичным инсультом имели более высокий уровень ОХ по сравнению с пациентами с КЭ с повторным инсультом.

3.3.2 Показатели системы гемостаза при различных подтипах ишемического инсульта

У пациентов с АТИ и ЛИ в среднем показатели РФМК были выше нормативных значений. У пациентов с АТИ, ЛИ и КЭ в среднем показатели РАІ-1 были выше нормативных значений (таблица 21).

В группе в целом при изучении показателей системы гемостаза пациенты с КЭ и с ЛИ достоверно отличались от пациентов с АТИ более высоким уровнем ФГ и МНО, а пациенты с АТИ по сравнению с пациентами с КЭ достоверно отличались более высоким уровнем РФМК. Достоверных различий в отдельных показателях системы гемостаза у пациентов с ЛИ и КЭ не наблюдалось.

Таблица 21.

Показатели системы гемостаза у пациентов с различными подтипами ИИ

Показатель	АТИ (n=60)	ЛИ (n=46)	КЭ (n=19)	P ¹	P ²	P ³	Реф. знач.
Тромб. х 10 ⁹ /л	300,4±96,0 (82,0-634,0)	256,67±70,7 (78,0-440,0)	266,49±112,6 (105,0-578,0)	-	-	-	180-320 х 10 ⁹ /л
ФГ, г/л	2,46±1,6 (0,61-7,7)	3,11±0,67 (2,0-4,71)	2,78±0,76 (1,3-3,8)	0,031	0,046	-	2-4 г/л
АЧТВ, сек	28,27±4,92 (18,3-42,2)	30,56±10,8 (19,6-90,3)	29,12±7,2 (21,2-47,4)	-	-	-	24-35 сек
МНО, у.е.	1,03±0,15 (0,67-1,51)	1,12±0,16 (0,87-1,88)	1,29±0,44 (0,81-2,51)	0,013	0,007	-	0,8-1,2 у.е.
РФМК, мг/100 мл	14,61±6,3 (4,5-22,0)	11,45±8,68 (3,5-28,0)	6,0±3,14 (3,5-10,0)	0,025	-	-	3,36-4,0 мг/100мл
t-РА, нг/мл	3,48±2,45 (0,3-9,68)	3,38±3,0 (0,57-13,36)	2,66±1,77 (0,19-5,34)	-	-	-	5-10 нг/мл [135]
РАI-1, нг/мл	135,86±15,5 (93,66-163,24)	133,93±17,6 (101,08-169,6)	137,93±25,5 (80,2-180,6)	-	-	-	6-85 нг/мл [136]

P¹ – достоверность различий между АТИ и КЭ; P² – достоверность различий между АТИ и ЛИ; P³ – достоверность различий между КЭ и ЛИ.

Достоверные корреляции показателей гемостаза с факторами риска и с выраженностью неврологической симптоматики показаны в таблице 22.

Таблица 22.

Корреляции показателей гемостаза у мужчин с различными подтипами ИИ

	ФГ	РФМК	t-РА	РАI-1
Атеротромботический инсульт				
ОИМ в анамнезе	r=0,408, p=0,018			
Атеросклеротический стеноз ОСА				r=0,342, p<0,05
ЛПВП				r=-0,600, p<0,001
Балл по шкале Ривермид при выписке	r=-0,532, p=0,016			
t-РА	r=-0,898, p=0,038			
Лакунарный инсульт				
Балл по шкале NIHSS при поступлении	r=0,299, p=0,044			
Балл по шкале NIHSS при выписке	r=0,455, p=0,004			
ИИ в анамнезе		r=0,632, p=0,037		
ФГ		r=0,731, p=0,011		r=0,341, p=0,048
Кардиоэмболический инсульт				
ИИ в анамнезе				r=0,590, p=0,008
Дислипидемия			r=-0,516, p=0,024	

Также у пациентов с КЭ выявлены статистически значимые корреляции между уровнем ФГ и уровнями ОХ ($r=-0,649$, $p=0,042$), уровнем ФГ и ТГ ($r=-0,840$, $p=0,002$). В группе пациентов с КЭ отмечена корреляция между уровнем РАІ-1 и уровнем тромбоцитов ($r=0,509$, $p=0,026$).

Таким образом, пациенты с АТИ достоверно имели более высокие уровни ФГ и РФМК. У пациентов с АТИ и ЛИ более высокие уровни ФГ и РФМК, а у пациентов с КЭ более высокие уровни РАІ-1 коррелировали с ранее перенесенными сердечно-сосудистыми событиями. Также отмечено, что пациенты с АТИ и ЛИ с более высоким уровнем ФГ имели худшие исходы.

3.3.2.1 Показатели системы гемостаза при различных подтипах ишемического инсульта в зависимости от возраста

У пациентов с АТИ в возрасте 31-40 ($n=10$) и 41-50 лет ($n=50$) не было выявлено достоверных различий по показателям системы гемостаза.

У пациентов с АТИ в возрасте 31-40 лет отмечены статистически значимые корреляции между уровнем РАІ-1 и размером острых очагов ($r=0,863$, $p=0,027$). У пациентов с АТИ в возрасте 41-50 лет отмечены статистически значимые корреляции между уровнем ФГ и ранее перенесенным ОИМ ($r=0,563$, $p=0,003$), уровнем ФГ и курением ($r=0,421$, $p=0,036$), уровнем ФГ и стенозом ВСА справа ($r=0,578$, $p=0,002$), уровнем ФГ и баллом по шкале NIHSS при выписке ($r=0,546$, $p=0,043$).

Пациенты с ЛИ в возрасте 31-40 ($n=14$) и 41-50 ($n=29$) лет достоверно не отличались по показателям системы гемостаза.

У пациентов с ЛИ в возрасте 31-40 лет отмечены статистически значимые корреляции между уровнем t-РА и курением ($r=-0,601$, $p=0,039$). У пациентов с ЛИ в возрасте 41-50 лет отмечены статистически значимые корреляции между уровнем ФГ и баллом по шкале NIHSS при выписке ($r=0,441$, $p=0,031$), уровнем РФМК и ранее перенесенным ОНМК ($r=0,977$, $p=0,023$).

Пациенты с КЭ в возрасте 31-40 лет (n=6) достоверно отличались от пациентов в возрасте 41-50 лет (n=13) по уровню t-РА ($4,01 \pm 1,82$ и $2,03 \pm 1,41$ нг/мл, $p=0,018$). По другим показателям системы гемостаза достоверных различий не выявлено.

У пациентов с КЭ в возрасте 31-40 лет отмечены статистически значимые корреляции между уровнем тромбоцитов и курением ($r=0,861$, $p=0,028$), уровнем PAI-1 и ранее перенесенным ОНМК ($r=0,836$, $p=0,038$).

Показатели системы гемостаза у пациентов в возрасте 31-40 лет с различными подтипами ИИ представлены в таблице 23.

Таблица 23.

Показатели системы гемостаза у пациентов в возрасте 31-40 лет с различными подтипами ИИ

Показатель	АТИ (n=10)	ЛИ (n=14)	КЭ (n=6)	P ¹	P ²	P ³
Тромб. х 10 ⁹ /л	$300,7 \pm 73,79$ (204,0-444,0)	$265,94 \pm 69,5$ (125,0-397,0)	$240,2 \pm 114,7$ (105,0-389,3)	-	-	-
ФГ, г/л	$3,42 \pm 1,0$ (2,3-5,4)	$3,09 \pm 0,71$ (2,1-4,3)	$2,53 \pm 0,39$ (2,10-3,07)	<0,05	-	<0,05
АЧТВ, сек	$27,6 \pm 4,97$ (18,3-34,3)	$32,86 \pm 18,1$ (19,6-90,3)	$29,0 \pm 5,45$ (23,3-37,1)	-	-	-
МНО, у.е.	$0,99 \pm 0,14$ (0,81-1,22)	$1,16 \pm 0,23$ (0,95-1,88)	$1,39 \pm 0,67$ (0,81-2,51)	-	0,043	-
РФМК, мг/100 мл	$11,9 \pm 6,58$ (4,5-22,0)	$11,25 \pm 8,98$ (3,5-28,0)	$6,75 \pm 4,6$ (3,5-10,0)	-	-	-
t-РА, нг/мл	$3,5 \pm 2,3$ (0,3-5,46)	$2,59 \pm 1,04$ (1,18-4,78)	$4,01 \pm 1,82$ (0,47-5,31)	-	-	0,049
PAI-1, нг/мл	$138,6 \pm 17,84$ (117,35- 163,24)	$135,5 \pm 20,25$ (104,95- 169,6)	$138,87 \pm 24,45$ (111,9- 180,57)	-	-	0,039

P¹ – достоверность различий между АТИ и КЭ; P² – достоверность различий между АТИ и ЛИ; P³ – достоверность различий между КЭ и ЛИ.

При проведении сравнительного анализа у мужчин с различными подтипами ИИ в возрасте 31-40 лет отмечено, что достоверно более высокие уровни ФГ были у пациентов с АТИ и с ЛИ по сравнению с пациентами с КЭ, а также более высокие уровни t-РА и РАI-1 у пациентов с КЭ по сравнению с пациентами с ЛИ.

При проведении сравнительного анализа у мужчин с различными подтипами ИИ в возрасте 41-50 лет выявлено, что достоверно более высокие уровни РФМК были у пациентов с АТИ по сравнению с пациентами с КЭ, а уровни тромбоцитов – по сравнению с пациентами с ЛИ (таблица 24).

Таблица 24.

Показатели системы гемостаза у пациентов в возрасте 41-50 лет с различными подтипами ИИ (n=92)

Показатель	АТИ (n=50)	ЛИ (n=29)	КЭ (n=13)	P ¹	P ²	P ³
Тромб. х 10 ⁹ /л	300,3±100,7 (82,0-634,0)	254,7±74,0 (78,0-440,0)	278,6±114,1 (178,0-578,0)	-	0,038	-
ФГ, г/л	3,5±0,74 (2,2-5,6)	3,14±0,69 (2,0-4,71)	3,03±0,99 (1,3-3,8)	-	-	-
АЧТВ, сек	28,4±4,96 (21,6-42,2)	29,39±4,98 (21,7-38,3)	29,17±8,1 (21,2-47,4)	-	-	-
МНО, у.е.	1,04±0,15 (0,67-1,51)	1,11±0,12 (0,87-1,35)	1,24±0,33 (0,88-2,13)	0,028	-	-
РФМК, мг/100 мл	18,0±4,55 (12-22,0)	12,38±10,66 (4,5-28,0)	5,67±2,47 (3,5-7,0)	0,023	-	-
t-РА, нг/мл	3,47±2,52 (0,38-9,68)	3,82±3,7 (0,57-13,36)	2,03±1,41 (0,19-5,34)	-	-	-
РАI-1, нг/мл	135,3±15,27 (93,7-155,6)	133,4±16,66 (101,08-168,12)	137,5±27,0 (80,2-179,7)	-	-	-

P¹ – достоверность различий между АТИ и КЭ; P² – достоверность различий между АТИ и ЛИ; P³ – достоверность различий между КЭ и ЛИ.

Таким образом, в возрасте 31-40 лет и 41-50 лет у пациентов с АТИ и ЛИ не выявлено достоверных различий по отдельным показателям системы гемостаза, в то время как пациенты с КЭ в возрасте 41-50 лет имели достоверно более низкие уровни t-РА. Также отмечено, что у пациентов с АТИ в возрасте 31-40 лет были достоверно высокие уровни ФГ, а в возрасте 41-50 лет – более высокие уровни РФМК. Пациенты с КЭ в возрасте 31-40 лет имели более высокие уровни t-РА и РАИ-1.

3.3.2.2 Показатели системы гемостаза при различных подтипах ишемического инсульта у пациентов с первичным и повторным инсультом

При исследовании показателей системы гемостаза не было выявлено статистически достоверных различий у пациентов с АТИ при первичном (n=52) и повторном (n=8) инсульте.

У пациентов с АТИ с первичным инсультом выявлены достоверные корреляции между уровнем ФГ и указанием на перенесенный ранее ОИМ ($r=0,404$, $p=0,027$), уровнем ФГ и баллом по шкале Ривермид при выписке ($r=-0,529$, $p=0,02$), между уровнем РФМК и стенозом ОСА ($r=0,727$, $p=0,041$), уровнем РФМК и баллом по шкале Рэнкин при выписке ($r=0,841$, $p=0,018$), между уровнем РАИ-1 и стенозом ОСА ($r=0,477$, $p=0,012$).

При исследовании показателей системы гемостаза не было выявлено статистически достоверных различий у пациентов с ЛИ при первичном (n=38) и повторном (n=8) инсульте.

У пациентов с ЛИ с первичным инсультом выявлены достоверные корреляции между уровнем тромбоцитов и баллом по шкале NIHSS при выписке ($r=0,408$, $p=0,023$). У пациентов с ЛИ с повторным инсультом выявлены достоверные корреляции между уровнем ФГ и баллом по шкале NIHSS при поступлении ($r=0,779$, $p=0,023$).

При исследовании показателей системы гемостаза пациенты с КЭ с первичным и повторным инсультом достоверно различались по уровню ФГ ($2,6 \pm 0,7$ и $3,6 \pm 0,28$ г/л соответственно, $p=0,044$) и уровню PAI-1 ($129,16 \pm 22,24$ и $162,49 \pm 17$ нг/мл соответственно, $p=0,005$). По другим показателям системы гемостаза достоверных различий не выявлено.

У пациентов с КЭ с первичным инсультом выявлена статистически значимые корреляции уровня PAI-1 и АГ ($r=-0,652$, $p=0,012$).

Пациенты с АТИ с первичным инсультом достоверно различались от пациентов с КЭ с первичным инсультом по уровню ФГ ($3,5 \pm 0,8$ и $2,6 \pm 0,7$ г/л соответственно, $p=0,028$), от пациентов с ЛИ с первичным инсультом по уровню МНО ($1,03 \pm 0,1$ и $1,12 \pm 0,16$ у.е. соответственно, $p=0,017$), а пациенты с КЭ с первичным инсультом от пациентов с ЛИ с первичным инсультом по уровню PAI-1 ($135,15 \pm 15,96$ и $129,16 \pm 22,24$ нг/мл соответственно, $p=0,016$).

Пациенты с АТИ с повторным инсультом достоверно различались от пациентов с КЭ с повторным инсультом по уровню МНО ($1,03 \pm 0,1$ и $1,28 \pm 0,1$ у.е. соответственно, $p=0,004$) и уровню PAI-1 ($139,4 \pm 13,6$ и $135,15 \pm 15,96$ нг/мл соответственно, $p=0,03$), а также пациенты с КЭ с повторным инсультом от пациентов с ЛИ с повторным инсультом по уровню PAI-1 ($135,15 \pm 15,96$ и $128,0 \pm 13,29$ нг/мл соответственно, $p=0,016$).

Таким образом, пациенты с АТИ с первичным инсультом имели более высокие уровни ФГ, пациенты с КЭ с первичным инсультом – более высокие уровни PAI-1, а при повторном инсульте пациенты с АТИ и КЭ имели более высокие уровни PAI-1.

3.3.3 Асимметричный диметиларгинин при различных подтипах ишемического инсульта

В группе в целом ($n=87$) уровень АДМА составил $0,97 \pm 0,55$ ($0,14-2,34$) мкмоль/л (референсный интервал для АДМА составляет $0,41-0,79$ мкмоль/л для мужчин [137]). У пациентов с АТИ уровень был $1,46 \pm 0,42$ ($0,43-2,34$) мкмоль/л,

у пациентов с ЛИ – $0,79 \pm 0,37$ ($0,14-1,66$) мкмоль/л, у пациентов с КЭ – $0,40 \pm 0,13$ ($0,14-0,75$) мкмоль/л.

Пациенты с АТИ имели статистически значимые более высокие уровни АДМА по сравнению с пациентами с КЭ ($p < 0,001$) и с пациентами с ЛИ ($p < 0,001$). Пациенты с ЛИ также имели достоверно более высокие уровни АДМА по сравнению с пациентами с КЭ ($p < 0,001$).

В группе пациентов с АТИ были выявлены достоверные корреляции между уровнем АДМА и уровнем тромбоцитов ($r = 0,335$, $p < 0,05$).

В группе пациентов с ЛИ выявлены достоверные корреляции между уровнем АДМА и курением ($r = 0,358$, $p = 0,038$). В этой группе отмечены отрицательные корреляции между уровнем АДМА и наличием атеросклеротического поражения брахиоцефальных сосудов по данным УЗИ ($r = -0,437$, $p = 0,01$), между уровнем АДМА и толщиной КИМ в области бифуркации ($r = -0,419$, $p = 0,014$).

В группе пациентов с КЭ выявлены отрицательные корреляции между уровнем АДМА и наличием атеросклеротического поражения брахиоцефальных сосудов по данным УЗИ ($r = -0,448$, $p < 0,05$).

3.3.3.1 Асимметричный диметиларгинин при различных подтипах ишемического инсульта в зависимости от возраста

У пациентов с АТИ в возрасте 31-40 и 41-50 лет показатели АДМА составили $1,38 \pm 0,57$ ($0,43-1,82$) мкмоль/л и $1,47 \pm 0,4$ ($0,62-2,34$) мкмоль/л соответственно, не различаясь достоверно.

У пациентов с ЛИ в возрасте 31-40 и 41-50 лет показатели АДМА составили $0,86 \pm 0,33$ ($0,44-1,38$) мкмоль/л и $0,72 \pm 0,38$ ($0,14-1,66$) мкмоль/л соответственно, не различаясь достоверно.

У пациентов с КЭ в возрасте 31-40 и 41-50 лет показатели АДМА составили $0,45 \pm 0,16$ ($0,28-0,75$) мкмоль/л и $0,38 \pm 0,12$ ($0,14-0,57$) мкмоль/л соответственно, не различаясь достоверно.

Пациенты с АТИ имели более высокие уровни АДМА в возрасте 41-50 лет, чем в возрасте 31-40 лет. Пациенты с ЛИ и КЭ, наоборот, более высокие уровни АДМА имели в возрасте 31-40 лет по сравнению с возрастной группой 41-50 лет (рисунок 29).

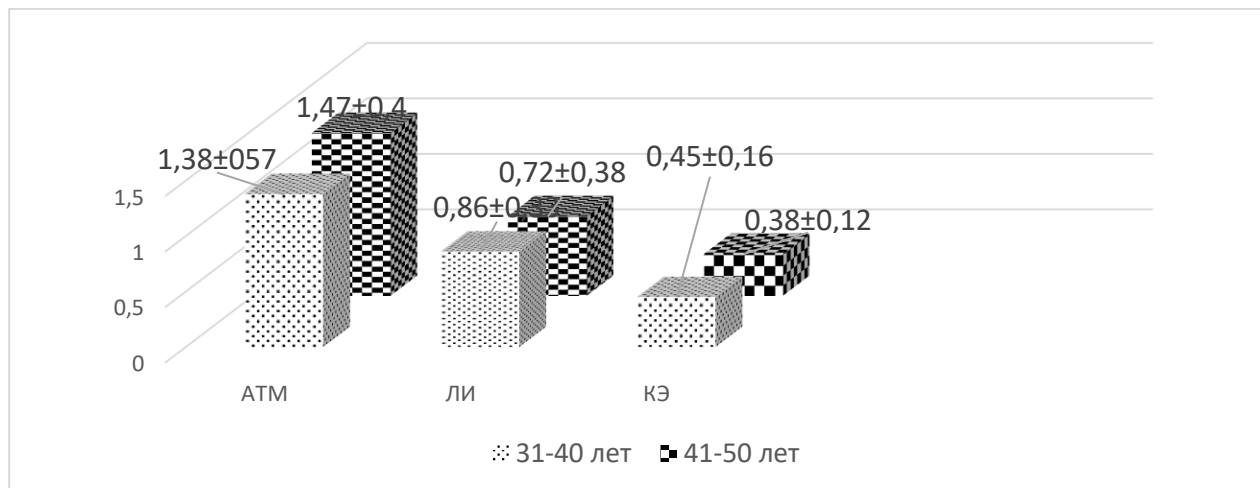


Рисунок 29. Уровни АДМА (мкмоль/л) у пациентов с АТИ, ЛИ и КЭ в возрасте 31-40 и 41-50 лет.

В возрастной подгруппе 31-40 лет самые высокие показатели АДМА были у пациентов с АТИ, и они статистически значимо отличались от пациентов с КЭ ($p=0,004$) и ЛИ ($p=0,03$) (таблица 25).

Таблица 25.

Уровни АДМА у пациентов с АТИ, ЛИ и КЭ в возрасте 31-40 лет

	31-40 лет	P ¹	P ²	P ³
АТИ (n=5)	1,38±0,57 (0,43-1,82) мкмоль/л	0,004		
ЛИ (n=12)	0,86±0,33 (0,44-1,38) мкмоль/л		0,03	
КЭ (n=6)	0,45±0,16 (0,28-0,75) мкмоль/л			0,012

P¹ – достоверность различий между АТИ и КЭ; P² – достоверность различий между АТИ и ЛИ; P³ – достоверность различий между КЭ и ЛИ.

Пациенты с ЛИ имели достоверно более высокие уровни АДМА по сравнению с пациентами с КЭ ($p=0,012$). Не было выявлено достоверных различий по уровню АДМА у мужчин 31-40 лет с АТИ и ЛИ.

В возрастной группе 41-50 лет также самые высокие уровни АДМА наблюдались у пациентов с АТИ (таблица 26).

Таблица 26.

Уровни АДМА у пациентов с АТИ, ЛИ и КЭ в возрасте 41-50 лет

	41-50 лет	P ¹	P ²	P ³
АТИ (n=30)	1,47±0,4 (0,62-2,34) мкмоль/л	<0,001		
ЛИ (n=21)	0,72±0,38 (0,14-1,66) мкмоль/л		<0,001	
КЭ (n=13)	0,38±0,12 (0,14-0,57) мкмоль/л			0,001

P¹ – достоверность различий между АТИ и КЭ; P² – достоверность различий между АТИ и ЛИ; P³ – достоверность различий между КЭ и ЛИ.

В возрасте 41-50 лет были выявлены достоверные различия в уровнях АДМА у пациентов с АТИ и ЛИ (p<0,001), у пациентов с АТИ и КЭ (p<0,001) и у пациентов с ЛИ и КЭ (p=0,001).

3.3.3.2 Асимметричный диметиларгинин при различных подтипах ишемического инсульта у пациентов с первичным и повторным инсультом

Среди пациентов с АТИ уровень АДМА при первичном инсульте составил 1,49±0,4 мкмоль/л (0,62-2,34), при повторном – 1,32±0,52 мкмоль/л (0,43±2,03); достоверных различий получено не было.

Среди пациентов с ЛИ уровень АДМА при первичном инсульте составил 0,76±0,35 мкмоль/л (0,18-1,66), при повторном – 0,83±0,47 мкмоль/л (0,14±1,34); достоверных различий получено не было.

Среди пациентов с КЭ уровень АДМА при первичном инсульте составил 0,38±0,08 мкмоль/л (0,23-0,5), при повторном – 0,43±0,24 мкмоль/л (0,14±0,75); достоверных различий получено не было.

Были выявлены статистически значимые различия в уровнях АДМА у пациентов с первичным инсультом с разными подтипами и у пациентов с повторным инсультом с разными подтипами (таблица 27).

Таблица 27

Уровень АДМА (мкмоль/л) у пациентов с первичными и повторными инсультами при различных подтипах ИИ

Показатель	АТИ	ЛИ	КЭ	P ¹	P ²	P ³
Первичный	1,49±0,4	0,76±0,35	0,38±0,08	<0,001	<0,001	<0,001
Повторный	1,32±0,52	0,83±0,47	0,43±0,24	0,028	-	-

P¹ – достоверность различий между АТИ и КЭ; P² – достоверность различий между АТИ и ЛИ; P³ – достоверность различий между КЭ и ЛИ.

При первичном инсульте достоверные различия в уровнях АДМА отмечены между пациентами с АТИ и ЛИ (p<0,001), пациентами с АТИ и КЭ (p<0,001) и пациентами с ЛИ и КЭ (p<0,001), а при повторном инсульте - между пациентами с АТИ и КЭ (p=0,028).

Таким образом, самые высокие уровни АДМА наблюдались у пациентов с АТИ, при чем они были достоверно выше как в возрасте 31-40 лет, так и в возрасте 41-50 лет. Также отмечено, что у пациентов с АТИ уровень АДМА увеличивался с увеличением возраста пациентов, в то время как у пациентов с ЛИ и КЭ более высокие уровни АДМА были в более молодой подгруппе. Не было выявлено достоверных различий у пациентов с первичным и повторным инсультом по уровню АДМА при различных патогенетических подтипах.

3.3.4 Растворимый тромбомодулин при различных подтипах ишемического инсульта

В группе в целом (n=87) уровень рТМ составил 93,55±67,63 (22,27-548,67) пг/мл. У пациентов с АТИ уровень был 96,37±85,71 (23,68-548,67) пг/мл, у пациентов с ЛИ – 100,86±58,22 (22,27-226,92) пг/мл, у пациентов с КЭ – 75,28±39,36 (25,35-173,59) пг/мл. Статистически достоверных различий по уровню рТМ у мужчин 18-50 лет с разными подтипами ИИ выявлено не было.

У пациентов с АТИ были выявлены достоверные корреляции между уровнем рТМ и уровнем ОХ ($r=0,385$, $p=0,022$), уровнем ЛПНП ($r=0,375$, $p=0,034$), уровнем ФГ ($r=-0,615$, $p=0,015$).

В группе пациентов с ЛИ достоверные корреляция отмечены между уровнем рТМ и СД ($r=0,325$, $p<0,05$), уровнем ФГ ($r=-0,343$, $p=0,047$).

У пациентов с КЭ были выявлены достоверные корреляции между уровнем рТМ и наличием одностороннего атеросклеротического поражения МАГ ($r=0,501$, $p<0,029$).

3.3.4.1 Растворимый тромбомодулин при различных подтипах ишемического инсульта в зависимости от возраста

Не было выявлено достоверных различий по уровню рТМ при различных подтипах ИИ в возрасте 31-40 и 41-50 лет (таблица 28).

Таблица 28.

Уровни рТМ у пациентов с АТИ, ЛИ и КЭ в возрасте 31-40 и 41-50 лет

Возраст / подтип	АТИ	ЛИ	КЭ
31-40 лет	106,2±10,4 пг/мл	88,95±53,9 пг/мл	81,87±31,6 пг/мл
41-50 лет	94,7±92,6 пг/мл	103,5±59,3 пг/мл	72,2±43,3 пг/мл

У пациентов с различными подтипами ИИ в возрасте 31-40 лет значимых корреляций рТМ не выявлено.

В возрасте 41-50 лет были выявлены достоверные корреляции у пациентов с АТИ между уровнем рТМ и уровнем ОХ ($r=0,418$, $p=0,021$), у пациентов с ЛИ между уровнем рТМ и наличием СД ($r=0,521$, $p=0,015$), у пациентов с КЭ между уровнем рТМ и наличием одностороннего атеросклеротического поражения МАГ ($r=0,604$, $p=0,029$).

3.3.4.2 Растворимый тромбомодулин при различных подтипах ишемического инсульта у пациентов с первичным и повторным инсультом

Не было достоверных различий по уровню рТМ при различных подтипах ИИ при первичном и повторном инсульте (таблица 29). Отмечена тенденция по снижению уровня рТМ у пациентов с повторным инсультом при всех подтипах.

Таблица 29.

Уровни рТМ (пг/мл) у пациентов с АТИ, ЛИ и КЭ при первичном и повторном инсульте.

эпизод / подтип	АТИ	ЛИ	КЭ
Первичный	101,45±92,4	98,5±55,96	79,8±37,0
Повторный	71,79±35,14	96,58±69,77	62,62±47,42

У пациентов с АТИ при первичном инсульте выявлены статистически значимые взаимосвязи между рТМ и уровнем ОХ ($r=0,388$, $p=0,037$), между рТМ и уровнем ЛПНП ($r=0,413$, $p=0,032$); при повторном инсульте - между рТМ и стенозом ОСА ($r=0,943$, $p=0,005$).

У пациентов с ЛИ при первичном инсультом достоверных корреляций рТМ не выявлено. У пациентов с ЛИ с повторным инсультом выявлены статистически значимые взаимосвязи между рТМ и наличием СД ($r=0,954$, $p=0,012$), между рТМ и атеросклеротическим стенозом ВСА ($r=0,960$, $p=0,009$).

У пациентов с КЭ при первичном инсульте выявлены статистически значимые взаимосвязи между рТМ и наличием одностороннего атеросклеротического поражения МАГ ($r=0,588$, $p=0,027$); при повторном инсульте - между рТМ и курением ($r=0,980$, $p=0,003$), между рТМ и уровнем ТГ ($r=0,951$, $p=0,013$).

При различных подтипах ИИ не было выявлено достоверных различий по уровню рТМ у пациентов при первичным и повторном инсультах.

Таким образом, среди показателей гемостаза более высокие уровни ФГ наблюдались у пациентов с КЭ и ЛИ по сравнению с пациентами с АТИ. При

этом у пациентов с АТИ, чем выше был уровень ФГ, тем чаще у них регистрировался ОИМ в анамнезе. При всех подтипах ИИ уровни РАІ-1 были выше референсных значений. У пациентов с АТИ более высокие уровни РАІ-1 были связаны с большей степенью атеросклеротического стеноза ОСА, а у пациентов с КЭ – с повторным инсультом. По отдельным показателям системы гемостаза не было выявлено различий у пациентов с АТИ и ЛИ в зависимости от возраста, в то время как пациенты с КЭ в возрасте 31-40 лет имели более высокие показатели t-РА по сравнению с более старшей подгруппой. С увеличением возраста пациентов с АТИ и ЛИ большая степень тяжести при выписке была связана с более высоким уровнем ФГ.

При АТИ и ЛИ не было выявлено различий по отдельным показателям системы гемостаза у пациентов с первичным и повторным инсультом, а при КЭ – уровни ФГ и РАІ-1 были выше при повторном инсульте. Уровни АДМА были самыми высокими у пациентов с АТИ, а также у пациентов с ЛИ по сравнению с КЭ, как в группе в целом, так и подгруппах 31-40 лет и 41-50 лет. При всех патогенетических подтипах инсульта не было выявлено различий по уровню АДМА в зависимости от возраста пациентов. У пациентов с АТИ, ЛИ и КЭ не было выявлено различий в уровнях АДМА при первичном и повторном инсульте.

Уровни рТМ не различались у пациентов с АТИ, ЛИ и КЭ, а также в зависимости от возраста пациентов и при первичном и повторном инсульте. Более высокие уровни рТМ были связаны у пациентов с АТИ с повторным инсультом с атеросклеротическим стенозом ОСА, у пациентов с ЛИ - с повторным инсультом с СД и атеросклеротическим стенозом ВСА, у пациентов с КЭ с первичным инсультом – с атеросклеротическим поражением МАГ.

3.4 Поток-опосредованная дилатация плечевой артерии по данным ультразвуковой манжеточной пробы у мужчин 18-50 лет

Ультразвуковая МП с оценкой ПОДПЛА была проведена 90 пациентам, среди которых с АТИ было 37 пациентов, с ЛИ – 34 пациента и с КЭ – 19

пациентов. В группе мужчин 18-50 лет в целом в исходном состоянии диаметр ПЛА (D исх) составил $4,51 \pm 0,29$ мм (3,9-5,1), исходная максимальная линейная скорость кровотока ($V_{\max 1}$) в ней – $63 \pm 5,0$ см/с (54-70). После проведения МП диаметр ПЛА (D кон) составил $4,82 \pm 0,34$ мм (4,0-5,4), максимальная линейная скорость кровотока ($V_{\max 2}$) в ней – $152 \pm 25,0$ см/с (98-220).

В группе в целом нормальная реакция при дилатации ПЛА на фоне реактивной гиперемии (прирост более чем на 10% от исходного диаметра) наблюдалась у 24 пациентов (26,7%), недостаточная вазодилатация (прирост диаметра от 3% до 10%) - у 49 пациентов (54,4%), вазоконстрикция (прирост $\leq 2,9\%$) – у 17 пациентов (18,9%).

В группе в целом после МП у пациентов с дилатацией ПЛА менее 10% выявлены статистически значимые отрицательные корреляции прироста D % с указанием на ранее перенесенный ИИ ($r = -0,443$, $p < 0,001$), с указанием на ранее перенесенный ОИМ ($r = -0,438$, $p < 0,001$), с наличием НРС ($r = -0,246$, $p = 0,045$), баллом по шкале NIHSS при поступлении ($r = -0,281$, $p = 0,022$), при выписке баллом по шкале Рэнкин ($r = -0,434$, $p = 0,001$) и баллом по шкале NIHSS ($r = -0,391$, $p = 0,003$). В группе в целом после МП у пациентов с дилатацией ПЛА менее 10% выявлены статистически значимые положительные корреляции уровня АДМА с величиной КИМ ($r = 0,472$, $p < 0,001$), наличием атеросклеротического стеноза ОСА ($r = 0,526$, $p < 0,001$) и ВСА ($r = 0,606$, $p < 0,001$); уровня PAI-1 с баллом по шкале NIHSS при поступлении ($r = -0,289$, $p = 0,020$).

В группе в целом после МП у пациентов с дилатацией ПЛА более 10% выявлены статистически значимые отрицательные корреляции прироста D % с курением ($r = -0,467$, $p = 0,028$) и с уровнем АДМА ($r = -0,593$, $p = 0,003$).

3.4.1 Поток-опосредованная дилатация плечевой артерии при различных подтипах ишемического инсульта

Основные показатели по результатам ультразвуковой МП при различных подтипах ИИ представлены в таблице 30.

Таблица 30.

Исследуемые показатели по данным ультразвуковой МП у пациентов с АТИ, ЛИ и КЭ (n=90)

Показатель	АТИ (n=37)	ЛИ (n=34)	КЭ (n=19)	P ¹	P ²	P ³
D исх, мм	4,58±0,53 (3,9-5,1)	4,47±0,26 (3,9-4,9)	4,45±0,29 (4,0-5,1)	-	-	-
D кон, мм	4,86±0,36 (4,1-5,4)	4,85±0,33 (4,2-5,3)	4,67±0,31 (4,0-5,1)	<0,05	-	-
Прирост D, %	6,23±3,83 (-2,3-10,6)	8,5±3,6 (-2,3-11,9)	6,8±6,14 (-4,3-15,9)	-	0,001	-
V max 1, см/с	63,0±4,0 (54-70)	64,0±4,0 (55-70)	62,0±6,0 (54-70)	-	-	-
V max 2, см/с	160,0±21,0 (128-220)	157,0±23,0 (110-200)	126,0±16,0 (98-158)	<0,001	-	<0,001
Прирост V, %	152,2±26,1 (115,4-214,3)	146,2±27,6 (96,4-189,9)	101,8±14,3 (78,2-135,8)	<0,001	-	<0,001

P¹ – достоверность различий между АТИ и КЭ; P² – достоверность различий между АТИ и ЛИ; P³ – достоверность различий между КЭ и ЛИ.

Среди мужчин 18-50 лет с различными подтипами ИИ прирост диаметра Пла был максимальным у пациентов с ЛИ, при этом по этому показателю пациенты с ЛИ статистически значимо отличались от пациентов с АТИ (p<0,001). Прирост V % по Пла был значительным у пациентов с АТИ и ЛИ, минимальным – у пациентов КЭ. Пациенты с КЭ имели достоверно меньший прирост V % после МП по сравнению с пациентами с АТИ (p<0,001) и ЛИ (p<0,001).

Нормальная дилатация Пла была у 4 пациентов с АТИ (10,8%), у 15 пациентов с ЛИ (44,1%) и у 5 пациентов с КЭ (26,3%). Недостаточная дилатация Пла была у 26 пациентов с АТИ (70,3%), у 15 пациентов с ЛИ (44,1%) и у 8 пациентов с КЭ (42,1%). Вазоконстрикция Пла выявлялась у 7 пациентов с АТИ (18,9%), у 4 пациентов с ЛИ (11,8%) и у 6 пациентов с КЭ (31,6%) (рисунок 30).

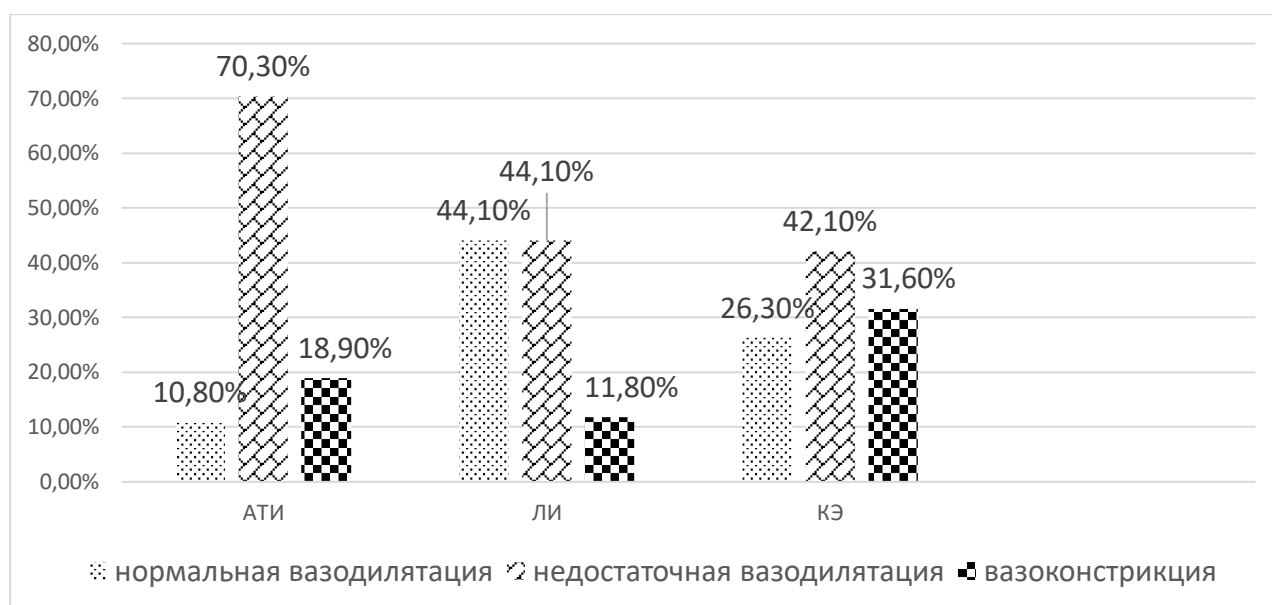


Рисунок 30. Частота встречаемости нормальной дилатации, недостаточной дилатации и вазоконстрикции ПЛА у мужчин с АТИ, ЛИ и КЭ.

У пациентов с различными подтипами ИИ были отмечены статистически значимые корреляции между приростом D, % и другими показателями по результатам МП (таблица 31).

Таблица 31.

Корреляционные взаимосвязи между приростом D, % и другими показателями по результатам МП у пациентов с различными подтипами ИИ

Показатель	АТИ	ЛИ	КЭ
Рэнкин выписка	$r=-0,522, p=0,003$	$r=-0,383, p=0,028$	
NIHSS выписка	$r=-0,633, p<0,001$		
Ривермид выписка		$r=0,407, p=0,019$	
ОИМ в анамнезе	$r=-0,382, p=0,019$		
ИИ в анамнезе		$r=-0,552, p=0,001$	$r=-0,473, p=0,041$
СД		$r=-0,459, p=0,006$	

В группе с АТИ после МП у пациентов с дилатацией ПЛА менее 10% выявлены статистически значимые отрицательные корреляции прироста D % с указанием на ранее перенесенный ОИМ ($r=-0,373, p=0,033$), баллами при

поступлении по шкале NIHSS ($r=-0,477$, $p=0,005$) и по шкале Рэнкин ($r=-0,354$, $p=0,043$), баллами при выписке по шкале NIHSS ($r=-0,629$, $p<0,001$) и по шкале Рэнкин ($r=-0,582$, $p=0,001$).

У пациентов с АТИ, у которых была вазоконстрикция, выявлены корреляции между D исх и уровнем ОХ ($r=-0,783$, $p=0,022$), между D кон и уровнем ОХ ($r=-0,747$, $p=0,033$).

У пациентов с ЛИ, у которых была недостаточная вазодилатация, выявлены корреляции между D исх и возрастом ($r=-0,520$, $p=0,047$), между D исх и уровнем рТМ ($r=-0,518$, $p=0,048$), между приростом D % и баллом по шкале Рэнкин при выписке ($r=-0,623$, $p=0,013$), между приростом D % и баллом по шкале NIHSS при выписке ($r=-0,655$, $p=0,008$), между приростом D % и баллом по шкале Ривермид при выписке ($r=0,573$, $p=0,025$), между приростом D % и уровнем АДМА ($r=-0,531$, $p=0,042$).

В группе с ЛИ после МП у пациентов с дилатацией ПЛА менее 10% выявлены статистически значимые корреляции уровня АДМА и атеросклеротического поражения МАГ ($r=-0,597$, $p=0,005$), между уровнем PAI-1 и количеством выкуриваемых сигарет ($r=0,752$, $p=0,005$).

У пациентов с ЛИ, у которых была вазоконстрикция, выявлены корреляции между V max 1 и уровнем PAI-1 ($r=-0,997$, $p=0,003$), между V max 2 и уровнем PAI-1 ($r=-0,964$, $p=0,036$).

У пациентов с КЭ, у которых была недостаточная вазодилатация, выявлены корреляции между приростом D % и курением ($r=-0,698$, $p=0,049$).

У пациентов с КЭ с дилатацией ПЛА менее 10% выявлены статистически значимые отрицательные корреляции прироста D % с указанием на ранее перенесенный ИИ ($r=-0,691$, $p=0,006$), с указанием на ранее перенесенный ОИМ ($r=-0,560$, $p=0,037$), с уровнем PAI-1 ($r=-0,541$, $p=0,046$).

У пациентов с КЭ с дилатацией ПЛА менее 10% выявлены статистически значимые корреляции уровня АДМА с регулярным употреблением алкоголя ($r=-0,521$, $p=0,049$), с величиной КИМ ($r=0,535$, $p=0,049$); уровня рТМ с курением

($r=0,620$, $p=0,018$); уровня PAI-1 с указанием на ранее перенесенный ИИ ($r=0,630$, $p=0,016$).

У пациентов с КЭ, у которых была вазоконстрикция, выявлены корреляции между D исх и курением ($r=-0,840$, $p=0,036$), между D кон и курением ($r=-0,811$, $p=0,049$), между приростом D % и баллом по шкале NIHSS при поступлении ($r=-0,898$, $p=0,015$), между V max 1 и уровнем ТГ ($r=-0,820$, $p=0,046$), между V max 1 и дислипидемией ($r=-0,910$, $p=0,012$), между V max 2 и уровнем рТМ ($r=-0,852$, $p=0,031$), между приростом D % и АГ ($r=-0,838$, $p=0,038$).

Таким образом, результаты ультразвуковой МП с оценкой ПОДПЛА выявили, что прирост диаметра ПЛА был более выражен у пациентов с ЛИ и наименьшим – у пациентов с АТИ. Меньший прирост диаметра ПЛА был у пациентов с ЛИ с повторными инсультами, у пациентов с АТИ - с перенесенным ОИМ, у пациентов с КЭ - с повторным инсультом и ранее перенесенным ОИМ. Пациенты, у которых была нарушена вазодилатация ПЛА после пробы с гиперемией имели более выраженную неврологическую симптоматику на момент поступления в подгруппах с АТИ и КЭ и более грубый неврологический дефицит на момент выписки в подгруппах с АТИ и ЛИ.

3.4.2 Поток-опосредованная дилатация плечевой артерии при различных подтипах ишемического инсульта в зависимости от возраста

МП среди всех пациентов с АТИ выполнена 6 пациентам в возрасте 31-40 лет и 31 пациенту в возрасте 41-50 лет. Достоверных различий у пациентов с АТИ в зависимости от возраста выявлено не было.

В возрасте 31-40 лет недостаточная дилатация ПЛА была у 5 пациентов (83,3%) и вазоконстрикция - у 1 пациента (16,7%). В возрасте 41-50 лет нормальная дилатация ПЛА была у 4 пациентов (12,9%), недостаточная дилатация - у 21 пациентов (67,7%) и вазоконстрикция - у 6 пациентов (19,4%).

Среди всех пациентов с ЛИ манжеточная проба была выполнена 11 пациентам в возрасте 31-40 лет и 22 пациентам в возрасте 41-50 лет. Один

пациент был моложе 31 года и не был включен в статистическую обработку. Пациенты с ЛИ в возрасте 31-40 лет достоверно отличались от пациентов в возрасте 41-50 лет более высоким D кон ($4,99 \pm 0,27$ и $4,75 \pm 0,34$ мм соответственно, $p=0,048$) и приростом D % ($9,3 \pm 3,8$ и $7,9 \pm 3,5$ соответственно, $p=0,027$).

В подгруппе с ЛИ в возрасте 31-40 лет нормальная дилатация ПЛА была у 8 пациентов (72,7%), недостаточная дилатация - у 2 пациентов (18,2%) и вазоконстрикция - у 1 пациента (9,1%). В возрасте 41-50 лет нормальная дилатация ПЛА отмечена у 6 пациентов (27,3%), недостаточная дилатация - у 13 пациентов (59,1%) и вазоконстрикция - у 3 пациентов (13,6%).

МП среди всех пациентов с КЭ выполнена 6 пациентам в возрасте 31-40 лет и 13 пациентам в возрасте 41-50 лет. Достоверных различий у пациентов с КЭ в зависимости от возраста выявлено не было.

В возрасте 31-40 лет нормальная дилатация ПЛА выявлялась у 2 пациентов (33,3%), недостаточная дилатация - у 3 пациентов (50%) и вазоконстрикция - у 1 пациента (16,7%). В возрасте 41-50 лет нормальная дилатация ПЛА была у 3 пациентов (23%), недостаточная дилатация - у 5 пациентов (38,5%) и вазоконстрикция - у 5 пациентов (38,5%).

Таким образом, достоверных различий по результатам МП у пациентов с АТИ и КЭ в зависимости от возраста выявлено не было, в то время как у пациентов с ЛИ с увеличением возраста наблюдалось уменьшение прироста диаметра ПЛА.

3.4.2.1 Сравнительный анализ показателей поток-опосредованной дилатации плечевой артерии при различных подтипах ишемического инсульта в зависимости от возраста

Основные показатели по результатам ультразвуковой МП у пациентов с различными подтипами ИИ в возрасте 31-40 лет представлены в таблице 32.

Таблица 32.

Исследуемые показатели по данным ультразвуковой МП у пациентов с АТИ, ЛИ и КЭ (n=24) в возрасте 31-40 лет

Показатель	АТИ (n=6)	ЛИ (n=12)	КЭ (n=6)	P ¹	P ²	P ³
D исх, мм	4,57±0,38 (3,9-5,0)	4,57±0,16 (4,3-4,8)	4,52±0,35 (4,1-5,1)	-	-	-
D кон, мм	4,85±0,39 (4,2-5,3)	4,99±0,27 (4,4-5,3)	4,78±0,39 (4,2-5,1)	-	-	-
Прирост D %	6,25±2,6 (2,2-8,9)	9,3±3,8 (-2,2-11,6)	9,4±4,8 (2,3-15,9)	-	0,013	-
V max 1, см/с	62,3±5,4 (54-69)	64,0±3,7 (58-70)	61,0±5,2 (55-67)	-	-	-
V max 2, см/с	153,7±22,6 (130-192)	161,4±22,9 (122-195)	125,3±18,6 (108-158)	0,037	-	0,005
Прирост V %	146,7±23,3 (124,1-181,2)	151,5±26,4 (106,8-179,4)	105,0±18,5 (83,3-135,8)	0,016	-	0,004

P¹ – достоверность различий между АТИ и КЭ; P² – достоверность различий между АТИ и ЛИ; P³ – достоверность различий между КЭ и ЛИ.

В возрасте 31-40 лет пациенты с КЭ статистически значимо имели более низкую V max 2 и меньший прирост V % по сравнению с пациентами с ЛИ и с АТИ. Пациенты с АТИ в возрасте 31-40 лет достоверно имели меньший прирост D % по сравнению с пациентами с ЛИ.

В возрасте 31-40 лет при АТИ, ЛИ и КЭ нормальная дилатация Пла встречалась в 0%, 72,7% и 33,3% соответственно, недостаточная вазодилатация – в 83,3%, 18,2% и 50% соответственно и вазоконстрикция – в 16,7%, 9,1% и 16,7% соответственно (рисунок 31).

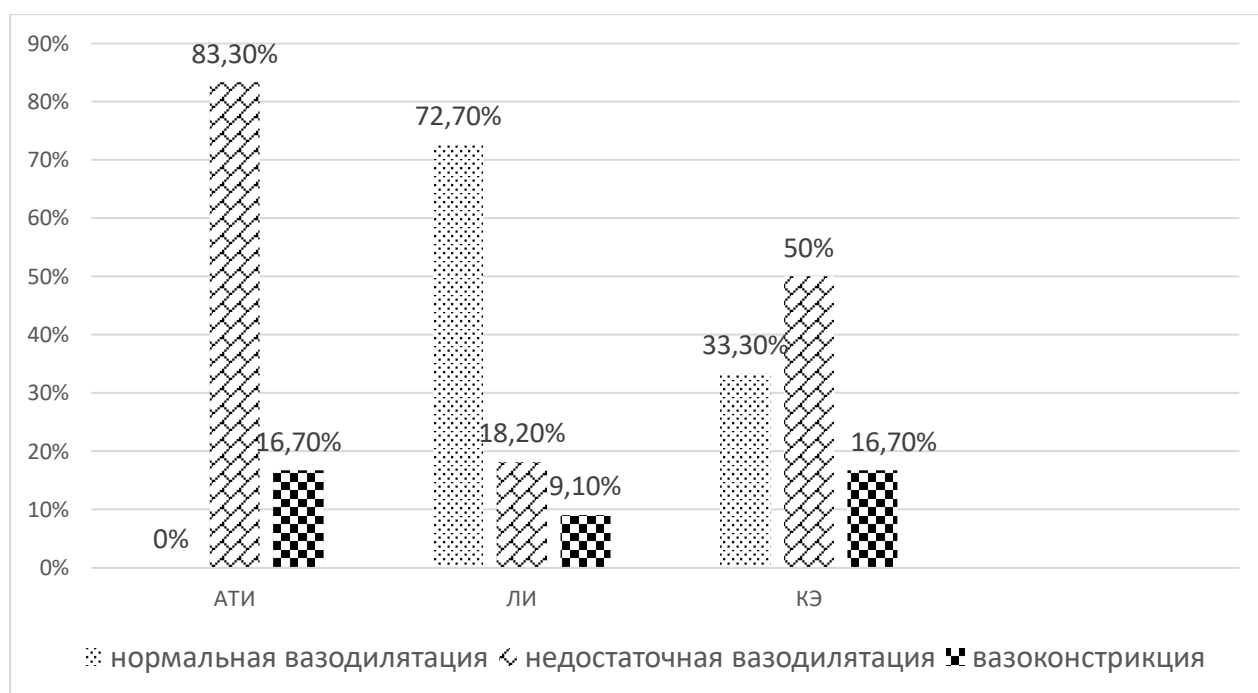


Рисунок 31. Частота встречаемости нормальной дилатации, недостаточной дилатации и вазоконстрикции ПЛА у мужчин в возрасте 31-40 лет с АТИ, ЛИ и КЭ.

Основные показатели по результатам ультразвуковой МП у пациентов с различными подтипами ИИ в возрасте 41-50 лет представлены в таблице 33.

Таблица 33.

Исследуемые показатели по данным ультразвуковой МП у пациентов с АТИ, ЛИ и КЭ (n=65) в возрасте 41-50 лет

Показатель	АТИ (n=31)	ЛИ (n=21)	КЭ (n=13)	P ¹	P ²	P ³
D исх, мм	4,58±0,3 (4,0-5,1)	4,41±0,3 (3,9-4,9)	4,42±0,26 (4,0-4,8)	-	-	-
D кон, мм	4,87±0,4 (4,1-5,4)	4,75±0,34 (4,2-5,3)	4,62±0,27 (4,0-5,1)	0,032	-	-
Прирост D %	6,22±4,1 (-2,3-10,6)	7,89±3,5 (-2,3-11,9)	5,6±6,5 (-4,3-14,3)	-	-	-
V max 1, см/с	63,6±4,2 (55-70)	63,3±4,4 (55-70)	62,9±6,3 (54-70)	-	-	-

Продолжение таблицы 33.

Показатель	АТИ (n=31)	ЛИ (n=21)	КЭ (n=13)	P ¹	P ²	P ³
V max 2, см/с	161,3±20,5 (128,0-220,0)	153,2±22,6 (110-200)	125,9±15,3 (98-152)	<0,001	-	0,001
Прирост V %	153,3±26,8 (115,4-214,3)	141,3±27,5 (96,4-189,9)	100,3±12,5 (78,2-120,0)	<0,001	-	<0,001

P¹ – достоверность различий между АТИ и КЭ; P² – достоверность различий между АТИ и ЛИ; P³ – достоверность различий между КЭ и ЛИ.

В возрасте 41-50 лет пациенты с КЭ статистически значимо имели более низкую V max 2 и прирост V, % по сравнению с пациентами с АТИ и ЛИ. Также пациенты с АТИ имели более высокий D кон по сравнению с КЭ.

В возрасте 41-50 лет при АТИ, ЛИ и КЭ нормальная дилатация Пла встречалась в 12,9%, 27,3% и 23% соответственно, недостаточная вазодилатация – в 67,7%, 59,1% и 38,5% соответственно и вазоконстрикция – в 19,4%, 13,6% и 38,5% соответственно (рисунок 32).

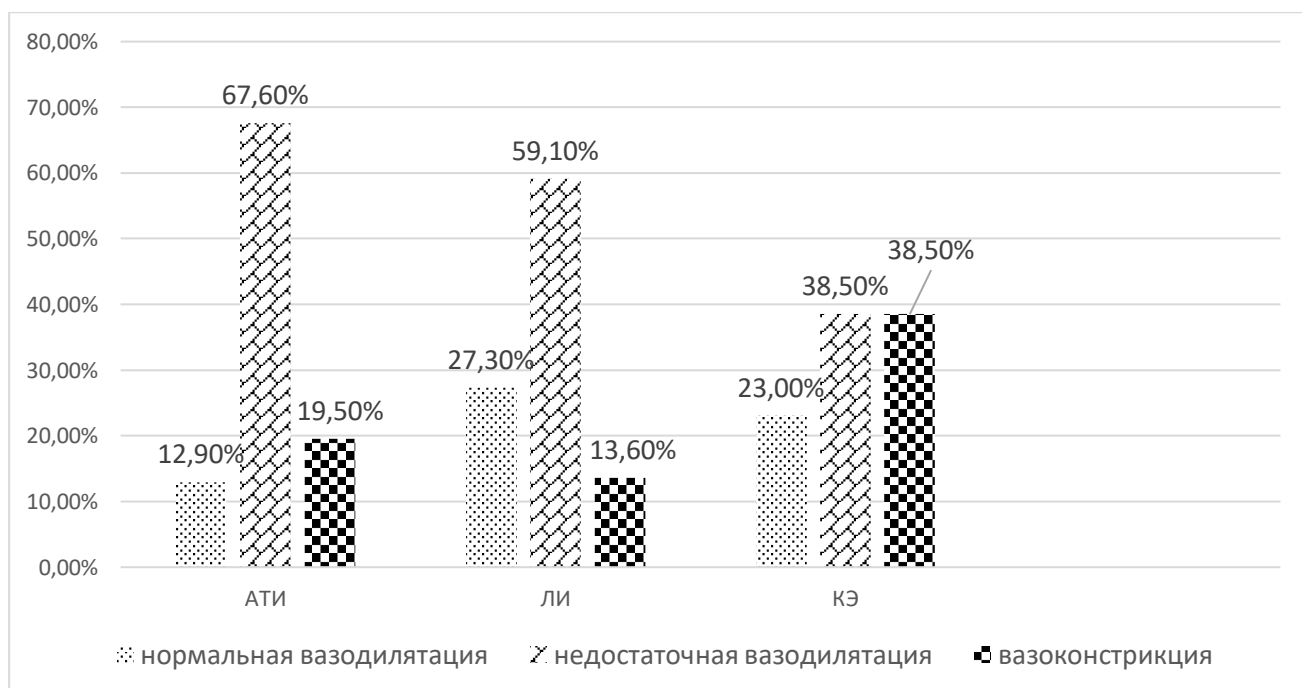


Рисунок 32. Частота встречаемости нормальной дилатации, недостаточной дилатации и вазоконстрикции Пла у мужчин в возрасте 41-50 лет с АТИ, ЛИ и КЭ.

3.4.3 Поток-опосредованная дилатация плечевой артерии у пациентов с различными подтипами ишемического инсульта с первичным и повторным инсультом

При изучении результатов ПОДПЛА у мужчин с АТИ с первичным и повторным инсультом было выявлено, что статистически достоверно пациенты с первичным АТИ отличались от пациентов с повторным АТИ по $V_{\max}$ 2 ($162,9 \pm 20,6$ и $145,2 \pm 14,9$ см/с соответственно, $p=0,048$) и приросту V , % ($156,2 \pm 25,6$ и $131,6 \pm 18,3$ соответственно, $p=0,028$).

В группе с АТИ при первичном инсульте нормальная дилатация ПЛА была у 3 пациентов (9,7%), недостаточная дилатация - у 22 пациентов (70,9%) и вазоконстрикция - у 5 пациентов (16,1%). При повторном инсульте нормальная дилатация ПЛА выявлялась у 1 пациент (16,7%), недостаточная дилатация - у 2 пациентов (33,3%) и вазоконстрикция - у 3 пациентов (50%).

В подгруппе с ЛИ с первичным и повторным инсультом статистически достоверно пациенты при первичном инсульте отличались от пациентов с повторным инсультом по приросту D % ($9,2 \pm 2,8$ и $3,8 \pm 4,6$ соответственно, $p=0,002$).

В группе с ЛИ при первичном инсульте нормальная дилатация ПЛА отмечена у 14 пациентов (48,3%), недостаточная дилатация - у 14 пациентов (48,3%) и вазоконстрикция - у 1 пациента (3,4%). При повторном инсульте недостаточная дилатация была у 2 пациентов (40%) и вазоконстрикция - у 3 пациентов (60%).

Статистически достоверных различий по данным ультразвуковой МП у пациентов с КЭ при первичном и повторном инсульте не выявлено.

В группе с КЭ при первичном инсульте нормальная дилатация ПЛА была у 4 пациентов (28,6%), недостаточная дилатация - у 8 пациентов (57,1%) и вазоконстрикция - у 2 пациентов (14,3%). При повторном инсульте нормальная дилатация ПЛА выявлялась у 1 пациента (20%) и вазоконстрикция - у 4 пациентов (80%).

Пациенты с КЭ с первичным инсультом статистически значимо имели более низкую $V_{\max 2}$ и прирост $V\%$ по сравнению с пациентами АТИ и ЛИ с первичным инсультом (таблица 34). Также пациенты с ЛИ с первичным инсультом имели более высокий прирост $D\%$ по сравнению с АТИ с первичным инсультом.

Таблица 34.

Исследуемые показатели по данным ультразвуковой МП у пациентов с первичным АТИ, ЛИ и КЭ (n=73)

Показатель	АТИ (n=31)	ЛИ (n=28)	КЭ (n=14)	P ¹	P ²	P ³
D исх, мм	4,56±0,3 (3,9-5,0)	4,44±0,3 (3,9-4,9)	4,43±0,3 (4,0-5,1)	-	0,09	-
D кон, мм	4,86±0,37 (4,1-5,4)	4,8±0,3 (4,2-5,3)	4,7±0,3 (4,0-5,1)	-	-	-
Прирост D, %	6,58±3,6 (-2,3-10,6)	9,2±2,8 (-2,2-11,9)	8,5±4,8 (-2,4-15,9)	-	<0,001	-
V _{max 1} , см/с	63,6±4,5 (54-70)	63,1±4,2 (55-70)	62,0±6,0 (54-70)	-	-	-
V _{max 2} , см/с	162,9±20,6 (128-220)	156,5±24,1 (110-200)	126,9±17,2 (98-158)	<0,001	-	<0,001
Прирост V, %	156,2±25,6 (119,4-214,3)	146,9±28,2 (96,4-189,9)	104,7±15,3 (78,2-135,8)	<0,001	-	<0,001

P¹ – достоверность различий между АТИ и КЭ; P² – достоверность различий между АТИ и ЛИ; P³ – достоверность различий между КЭ и ЛИ.

У пациентов с АТИ, ЛИ и КЭ при первичном инсульте нормальная дилатация Пла встречалась в 9,7%, 48,3% и 28,5% соответственно, недостаточная вазодилатация – в 72,4%, 48,3% и 57,1% соответственно и вазоконстрикция – в 16,1%, 3,4% и 14,3% соответственно (рисунок 33).

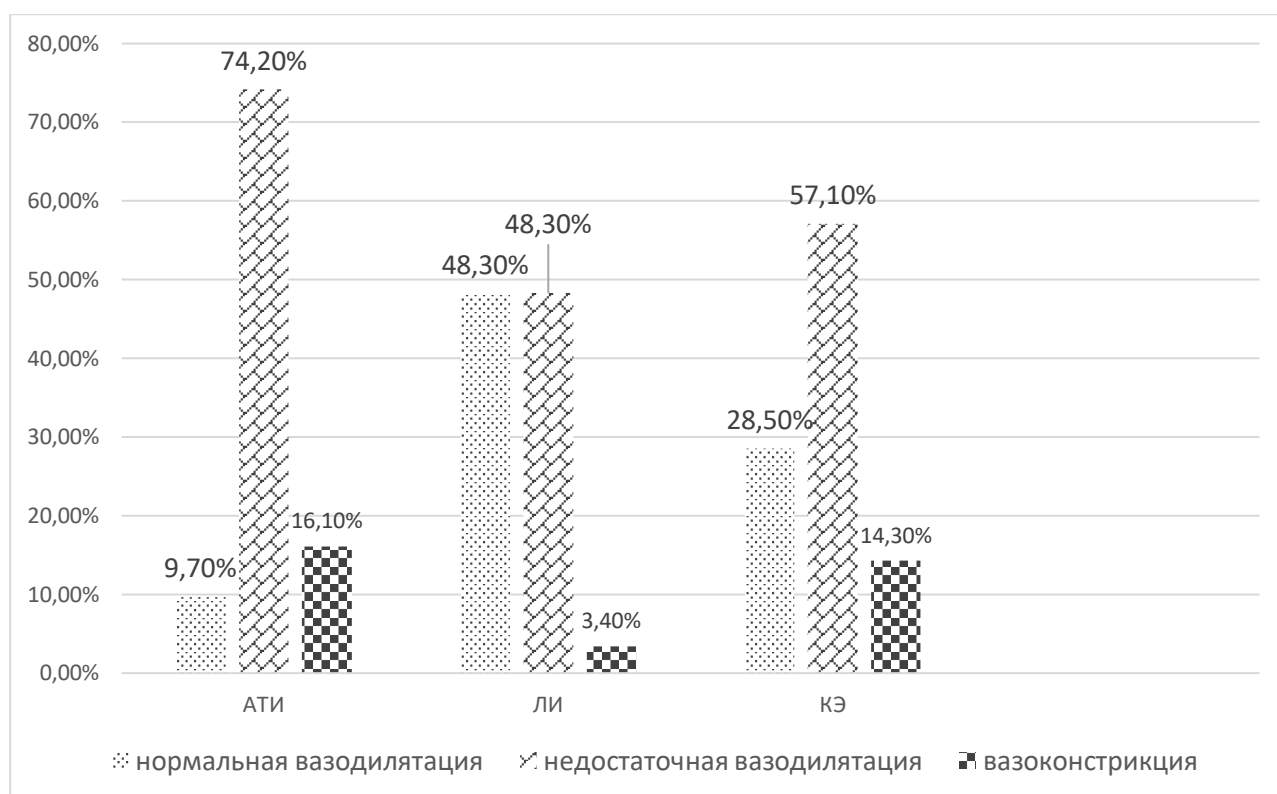


Рисунок 33. Частота встречаемости нормальной дилатации, недостаточной дилатации и вазоконстрикции Пла при первичном инсульте у мужчин с АТИ, ЛИ и КЭ.

Пациенты с КЭ с повторным инсультом статистически значимо имели более низкую $V_{\max 2}$ и прирост $V\%$ по сравнению с пациентами АТИ и ЛИ с повторным инсультом (таблица 35).

Таблица 35.

Исследуемые показатели по данным ультразвуковой МП у пациентов с АТИ, ЛИ и КЭ при повторном инсульте (n=16)

Показатель	АТИ (n=6)	ЛИ (n=5)	КЭ (n=5)	P ¹	P ²	P ³
D исх, мм	4,7±0,36 (4,3-5,1)	4,6±0,26 (4,3-4,9)	4,5±0,6 (4,2-4,8)	-	-	-
D кон, мм	4,9±0,3 (4,5-5,4)	4,8±0,4 (4,2-5,3)	4,5±0,2 (4,2-4,8)	-	-	-
Прирост D %	4,4±4,7 (-1,96-10,2)	3,8±4,6 (-2,3-8,7)	2,07±7,6 (-4,3-14,3)	-	-	-

Продолжение таблицы 35.

Показатель	АТИ (n=6)	ЛИ (n=5)	КЭ (n=5)	P ¹	P ²	P ³
V max 1, см/с	62,3±3,6 (58-68)	66,0±1,6 (64-68)	63,2±5,9 (55-70)	-	-	-
V max 2, см/с	145,2±14,9 (130-164)	154,8±14,5 (136-174)	122,4±12,1 (110-137)	0,017	-	0,016
Прирост V %	131,6±18,3 (115,4-164,5)	134,4±19,1 (112,5-163,6)	93,4±6,1 (83,3-100,0)	0,004	-	0,008

P¹ – достоверность различий между АТИ и КЭ; P² – достоверность различий между АТИ и ЛИ; P³ – достоверность различий между КЭ и ЛИ.

У пациентов с АТИ, ЛИ и КЭ при повторном инсульте нормальная дилатация Пла встречалась в 16,7%, 0% и 20% соответственно, недостаточная вазодилатация – в 33,3%, 40% и 0% соответственно и вазоконстрикция – в 50%, 60% и 80% соответственно (рисунок 34).

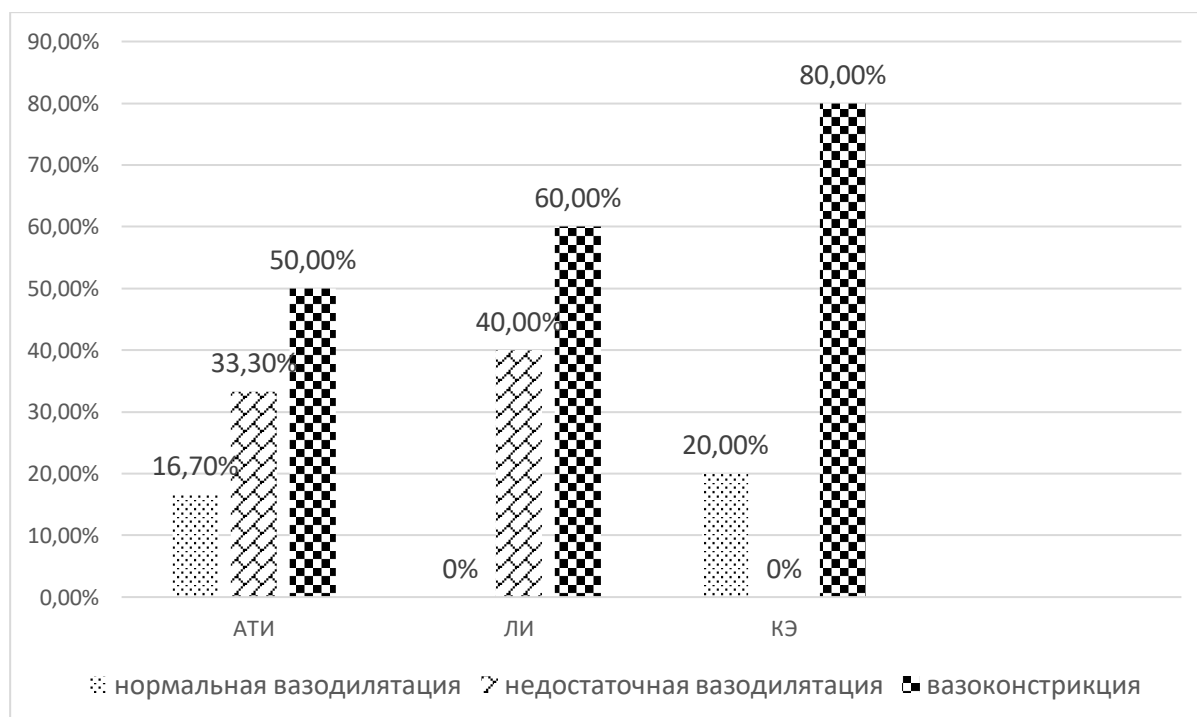


Рисунок 34. Частота встречаемости нормальной дилатации, недостаточной дилатации и вазоконстрикции Пла при повторном инсульте у мужчин с АТИ, ЛИ и КЭ.

Таким образом, после реактивной гиперемии недостаточная вазодилатация наиболее часто отмечалась у пациентов с АТИ (70,3%), а вазоконстрикция – у пациентов с КЭ (31,6%). Результаты ультразвуковой МП с оценкой ПОДПЛА выявили, что более выраженные нарушения сосудодвигательной функции эндотелия наблюдаются у пациентов с АТИ и с КЭ, и менее выраженные – у пациентов с ЛИ. Пациенты с приростом диаметра ПЛА после пробы с реактивной гиперемией менее 10% (недостаточная вазодилатация или вазоконстрикция) имели большую тяжесть при поступлении при АТИ и КЭ, худшие исходы – при АТИ и ЛИ, а также ранее перенесенные сердечно-сосудистые события – ИИ у пациентов с ЛИ и с КЭ и ОИМ у пациентов с АТИ и с КЭ. Ультразвуковые признаки эндотелиальной дисфункции коррелировали с биохимическими маркерами воспаления и дисфункции эндотелия у пациентов с ЛИ и с КЭ. У пациентов с АТИ и с КЭ в возрасте 31-40 лет и 41-50 лет по результатам ПОДПЛА не было выявлено достоверных различий в ультразвуковых маркерах дисфункции эндотелия, в то время как у пациентов с ЛИ отмечалось достоверное уменьшение прироста диаметра ПЛА в более старшей подгруппе. При всех подтипах инсульта у пациентов с повторным инсультом после реактивной гиперемии в большинстве случаев выявлялась вазоконстрикция.

3.5 Предиктивная значимость факторов риска развития инсульта у мужчин 18-50 лет с различными подтипами

3.5.1 Предиктивная значимость факторов риска развития инсульта у мужчин 18-50 лет с атеротромботическим инсультом

У пациентов с АТИ при проведении факторного анализа выявлено 7 основных факторов (рисунок 35, таблица 36).

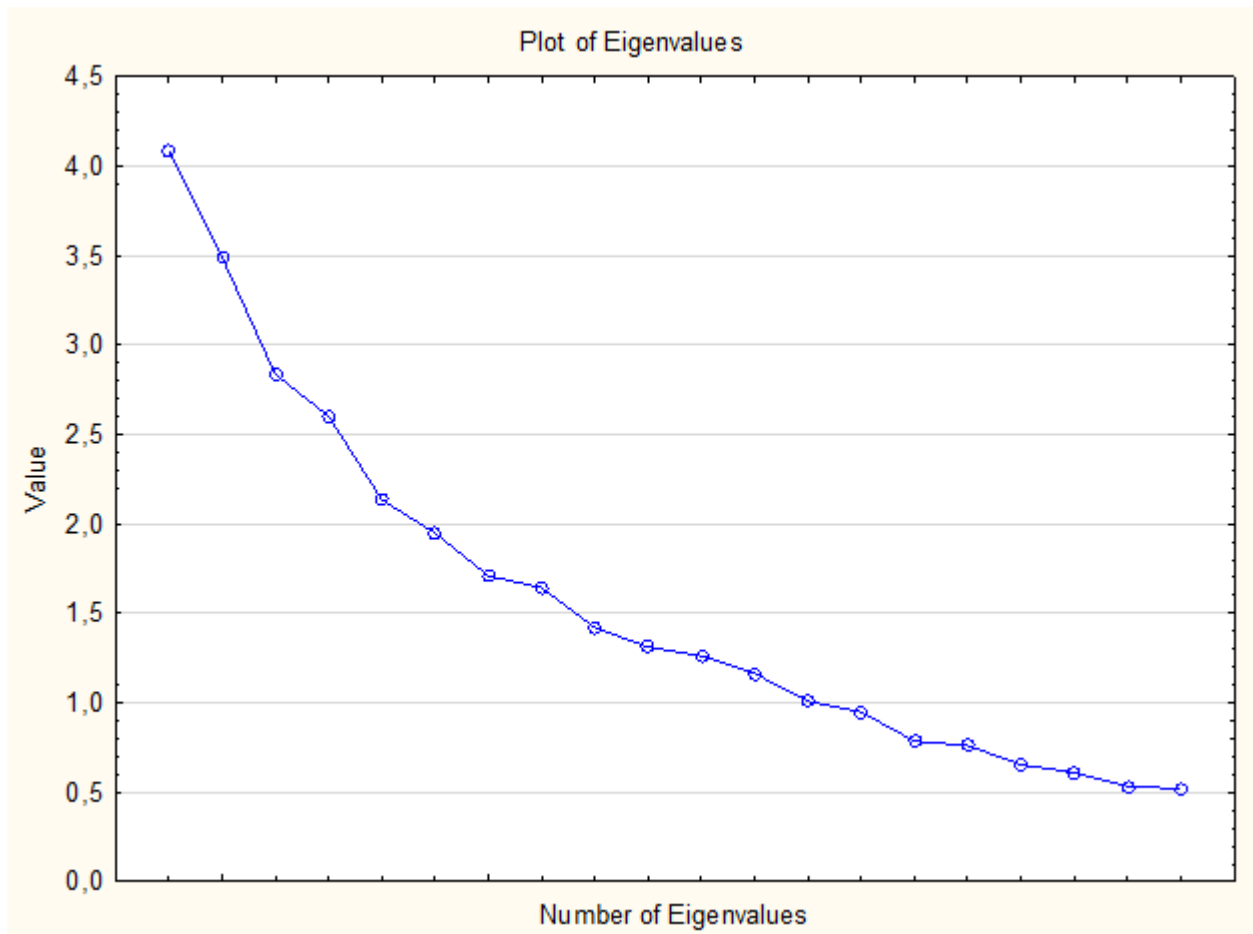


Рисунок 35. Точечная диаграмма значимости факторных моделей у пациентов с АТИ.

У пациентов с АТИ фактор 1 отражает высокую степень сопряженности ультразвуковых и биохимических маркеров, характеризующих признаки ЭД (таблица 36). Фактор 2, влияющий на развитие инсульта – количество выкуриваемых сигарет в день (0,695). Третий фактор отражает нарушения липидного обмена в виде повышения уровня ТГ (0,756). Четвертый фактор – уровень РАІ-1 (0,646). Пятый фактор – изменение уровня t-РА (0,621) и РФМК (0,688). Шестой фактор – наличие и степень стеноза ОСА (0,701, 0,784). Седьмой фактор – повышенный уровень АД сист (0,597) и АД диас (0,576). Таким образом, основными факторами риска развития АТИ у мужчин 18-50 лет являются дисфункция эндотелия, курение, дислипидемия, нарушение системы гемостаза в виде повышенного тромбообразования и повышение АД.

Таблица 36.

Матрица компонентов при АТИ

Variable	Factor Loadings (Varimax normalized) (Marked loadings are >,600000)						
	Factor 1	Factor 2	Factor 3	Factor 4	Factor 5	Factor 6	Factor 7
Возраст	-0,208326	0,142505	-0,000646	0,073944	0,126799	0,092456	-0,181488
Кол-во сигарет в день	0,195847	0,694539	-0,127819	-0,051504	0,096487	0,160671	0,245520
Ад сист	0,302770	-0,040305	-0,198649	0,424046	-0,487575	0,013139	0,596600
Ад диас	0,076296	-0,188018	-0,238703	0,478656	-0,446169	-0,127149	0,575606
Стеноз ОСА справа	-0,110056	0,047248	0,197821	0,142019	0,114342	0,701922	0,215293
Стеноз ОСА слева	-0,154528	0,096752	0,074064	0,012682	-0,170381	0,784261	0,087222
ТГ	-0,021530	0,048129	0,755683	-0,208985	-0,087856	0,191886	-0,105138
РФМК мг/100 мл	0,107048	0,119410	-0,056556	-0,043861	0,687948	0,194140	-0,195165
D %	0,786587	-0,103338	-0,025386	0,090335	-0,074919	-0,182995	-0,002723
V max	0,844304	0,188037	0,124941	0,041855	-0,258094	0,050449	-0,004251
V %	0,850181	0,084215	-0,087436	-0,000271	0,042033	-0,089858	0,083294
АДМА	0,770981	-0,025751	0,034754	0,015612	0,083095	0,078473	-0,165000
t-РА	-0,31597	-0,182475	-0,014176	0,014022	0,621885	-0,019342	0,144092
РАI-1	0,006731	0,302185	-0,141208	0,645918	-0,161048	0,034224	0,215074

3.5.2 Предиктивная значимость факторов риска развития инсульта у мужчин 18-50 лет с лакунарным инсультом

У пациентов с ЛИ при проведении факторного анализа выявлено 7 основных факторов (рисунок 36, таблица 37).

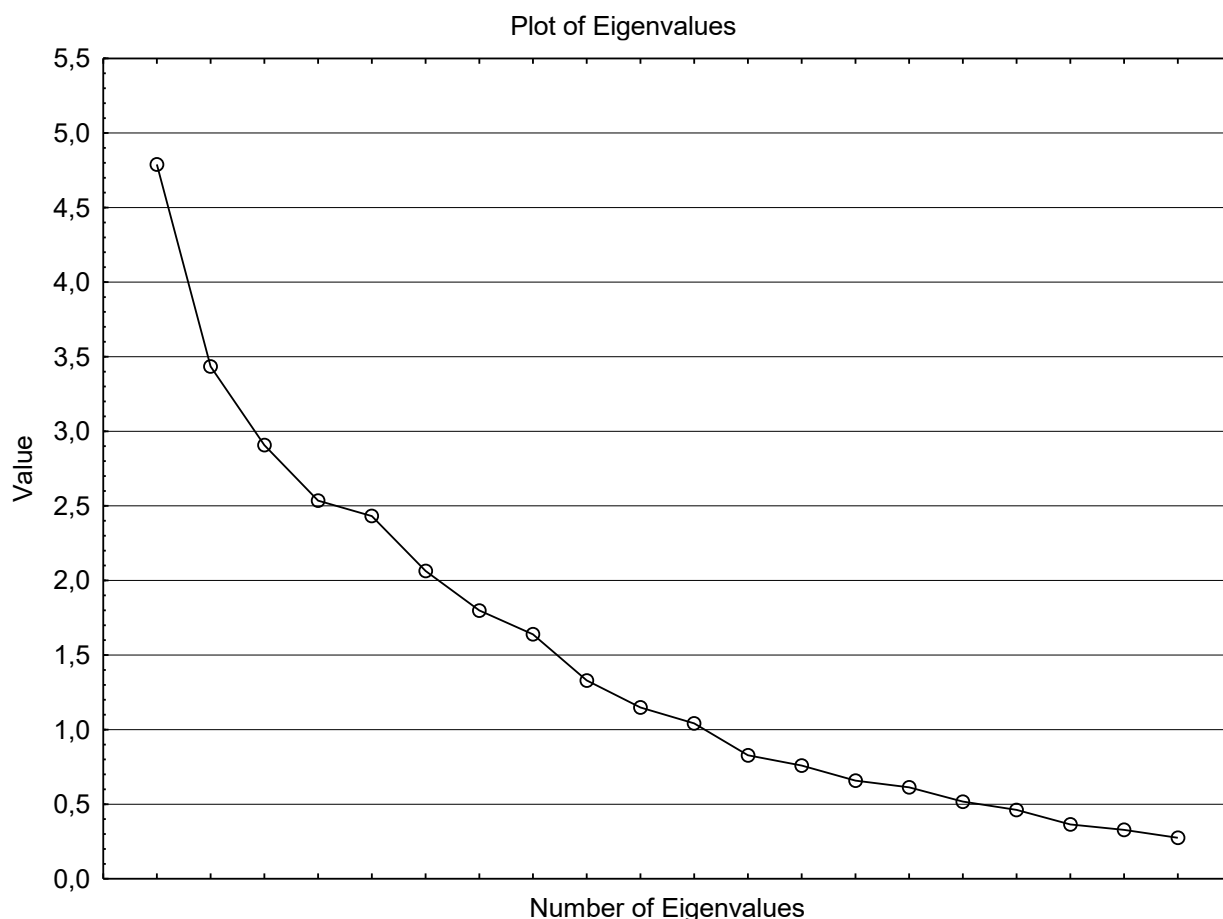


Рисунок 36. Точечная диаграмма значимости факторных моделей у пациентов с ЛИ.

У пациентов с ЛИ фактор 1 отражает высокую степень сопряженности параметров, характеризующих ультразвуковые признаки эндотелиальной дисфункции (-0,857, -0,837, -0,806) (таблица 37). Фактор 2 отражает роль атеросклеротического поражения сосудистой стенки в виде увеличения КИМ и атеросклеротического стеноза ВСА (0,824, 0,730, 0,693). Третий фактор - повышенный уровень АД диас (0,658). Четвертый фактор – возраст (0,593). Пятый фактор – нарушения липидного обмена в виде повышения уровня ОХ и ЛПНП (0,941, 0,908). Шестой фактор – повышение уровня АДМА как маркера воспаления, ассоциированного с атерогенезом (0,663). Седьмой фактор – повышение ФГ (0,775). Таким образом, основными факторами риска развития ЛИ у мужчин 18-50 лет являются эндотелиальная дисфункция, повышенное диастолическое АД, возраст, дислипидемия и системное воспаление, ассоциированное с атерогенезом.

Таблица 37.

Матрица компонентов при ЛИ

Variable	Factor Loadings (Varimax normalized) Extraction: Principal components (Marked loadings are >,650000)						
	Factor 1	Factor 2	Factor 3	Factor 4	Factor 5	Factor 6	Factor 7
Возраст	0,056069	0,220846	0,128491	0,593174	0,025958	0,100061	0,069445
Ад сист	-0,026933	0,306164	0,441757	-0,274327	0,096380	-0,127990	0,278639
Ад диас	0,080023	0,142881	0,657869	0,113565	-0,194547	0,190750	-0,002400
КИМ мм	0,059771	0,730673	-0,010207	-0,106675	0,068871	-0,027843	0,036531
КИМ мм	0,072211	0,824644	0,182338	-0,032242	0,123078	-0,035273	0,084054
Стеноз ВСА справа	0,093064	0,692816	-0,149921	0,089747	-0,244532	-0,017982	0,015607
ОХ	0,072602	0,060043	0,061680	-0,013117	0,940700	0,003087	-0,098409
ЛПНП	0,013783	0,029866	-0,040169	-0,131203	0,908319	0,143354	0,043451
ФГ г/л	-0,011501	-0,012219	0,298731	0,339353	0,157712	0,089790	0,774967
D исх	-0,226758	-0,047718	0,150423	-0,132675	-0,136454	-0,043949	0,339159
D max	-0,586294	-0,095646	0,581039	-0,174437	-0,093385	0,035155	0,194067
D %	-0,806169	-0,094954	-0,043830	-0,135670	0,084107	0,158601	-0,185080
V исх	-0,424958	0,009138	0,160953	0,598338	-0,264772	-0,021239	0,064149
V max	-0,836654	-0,111850	0,136781	0,317635	-0,121669	-0,154104	0,121764
V %	-0,856719	-0,139522	0,095327	0,094837	-0,032117	-0,192629	0,131405
АДМА	0,098686	-0,383085	0,032698	-0,037231	0,073459	0,663420	0,016271

3.5.3 Предиктивная значимость факторов риска развития инсульта у мужчин 18-50 лет с кардиоэмболическим инсультом

У пациентов с КЭ при проведении факторного анализа выявлено 7 основных факторов (рисунок 37, таблица 38).

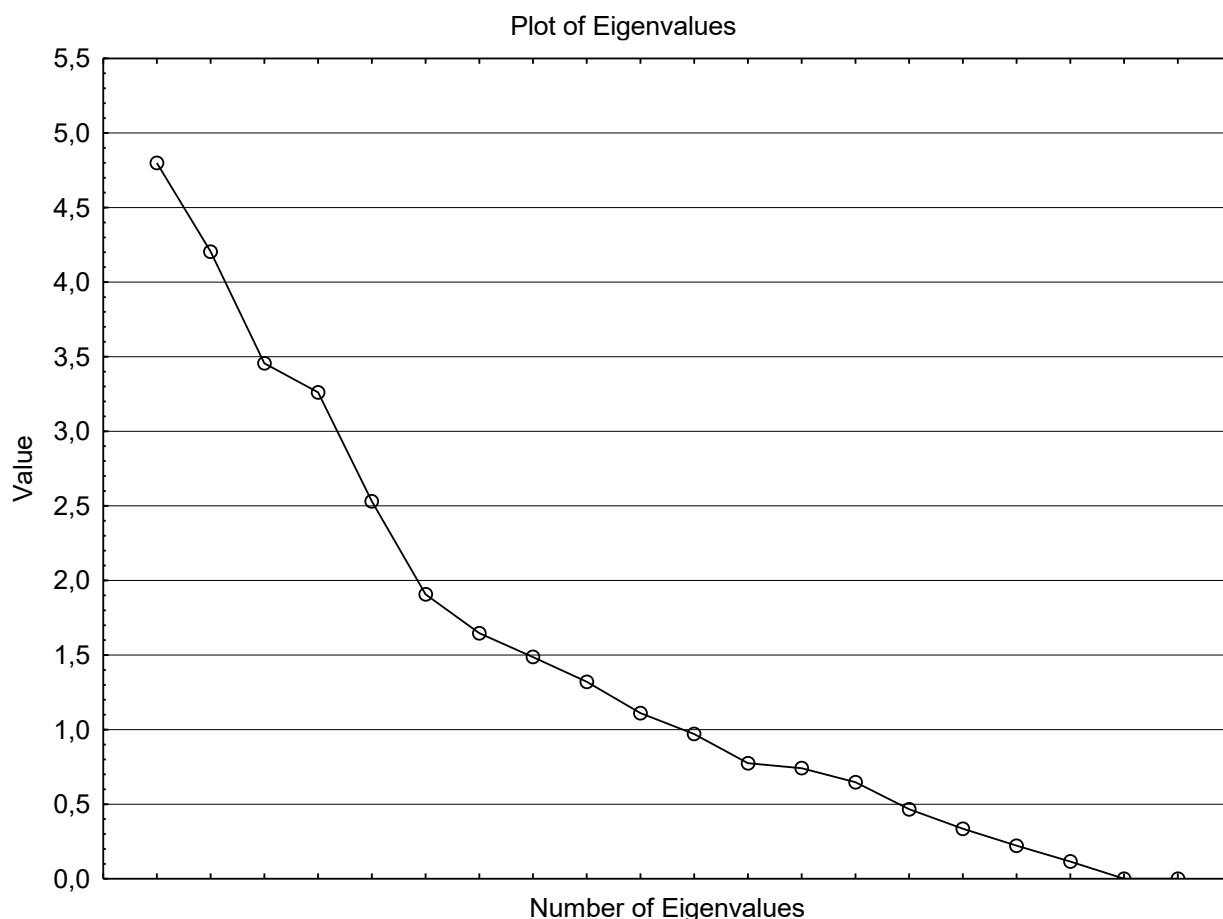


Рисунок 37. Точечная диаграмма значимости факторных моделей у пациентов с КЭ.

У пациентов с КЭ фактор 1 отражает значимое влияние нарушений системы гемостаза (-0,808) (таблица 38). Фактор 2 также отражает влияние изменений системы гемостаза (-0,787). Третий фактор отражает ранние атеросклеротические изменения в виде утолщения КИМ (0,889, 0,878). Четвертый фактор отражает высокую степень сопряженности параметров, характеризующих ультразвуковые признаки эндотелиальной дисфункции. Пятый фактор – нарушения липидного обмена в виде повышения уровня ОХ и ЛПНП (0,729, 0,644). Шестой фактор – возраст пациентов (0,591). Седьмой фактор – уровень тромбоцитов (0,616). Таким образом, основными факторами риска развития КЭ у мужчин 18-50 лет являются нарушение системы гемостаза в виде повышенного тромбообразования, эндотелиальная дисфункция, дислипидемия и возраст пациентов.

Таблица 38.

Матрица компонентов при КЭ

Variable	Factor Loadings (Varimax normalized) Extraction: Principal components (Marked loadings are >,700000)						
	Factor 1	Factor 2	Factor 3	Factor 4	Factor 5	Factor 6	Factor 7
Возраст	-0,303201	0,181420	0,194802	0,480274	-0,329026	0,590658	-0,043410
КИМ мм	0,037545	-0,249644	0,889780	0,303358	0,000047	-0,159506	0,029932
КИМ мм	-0,183980	-0,141755	0,877733	0,149544	0,117934	-0,004952	-0,208067
ОХ	0,357025	0,040643	-0,084563	0,003365	0,728632	-0,133749	0,000154
ТГ	0,691813	0,283742	-0,189524	-0,180413	0,644096	-0,144099	0,141177
Тромб. *109/л	0,287648	-0,111872	-0,115735	0,000738	-0,274354	0,099503	0,616934
ФГ г/л	0,808471	-0,214615	0,114631	0,066706	-0,109707	0,013700	0,072317
D исх	0,149792	0,117677	-0,020187	-0,781919	0,065863	-0,163233	0,049988
D max	-0,145211	0,017302	0,176063	0,627915	0,298909	-0,171267	0,639428
D %	-0,193754	-0,241464	0,010021	0,752995	0,276966	0,094244	0,331222
V исх	-0,328163	-0,090079	0,751352	0,674234	0,202838	0,049105	0,249647
V max	-0,226405	-0,040164	0,568748	0,818332	0,627404	-0,023223	0,331222
V %	0,037069	0,056821	0,008660	0,558026	0,849173	-0,069981	0,251700
t-PA	0,144331	-0,787068	-0,065108	-0,164223	0,046877	0,133417	0,001666

Таким образом, в нашей работе у мужчин в возрасте 18-50 лет с основными патогенетическими подтипами ИИ по классификации TOAST оценены основные факторы риска развития инсульта, проанализированы основные показатели липидного обмена, параметры системы гемостаза, а также маркеры эндотелиальной дисфункции. По результатам исследования сосудодвигательной функции эндотелия с помощью ультразвуковой МП с исследованием потокзависимой вазодилатации Пла у мужчин трудоспособного возраста выявлены ультразвуковые признаки эндотелиальной дисфункции при

атеротромботическом, лакунарном и кардиоэмболическом инсультах и отмечены особенности в различные возрастные периоды, а также при первичном и повторном инсульте. Кроме того, были определены наиболее значимые совокупности факторов риска развития ишемического инсульта у мужчин 18-50 лет в группах трёх наиболее распространенных патогенетических подтипов ИИ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Инсульт является одним из основных глобальных заболеваний и серьезной проблемой общественного здравоохранения, а также второй по значимости причиной смерти. Несмотря на то, что за последние десятилетия смертность и заболеваемость инсультом во многих странах снизились, абсолютное число смертей и лиц с инвалидностью в результате инсульта значительно возросло [213]. Заболеваемость ИИ у молодых людей растет с 1980-х годов, что происходит параллельно с увеличением распространенности сосудистых факторов риска [17]. Показатели заболеваемости и смертности, а также подтипы инсульта варьируют в зависимости от региона, популяции и биологического пола [26]. Половые различия в частоте инсульта хорошо установлены. Заболеваемость инсультом выше среди мужчин, чем среди женщин [26], но половые различия ослабевают с возрастом [214]. Согласно последним оценкам исследования GBD (Global Burden of Disease), каждый год около 52% всех ИИ приходится на мужчин [4]. Отмечается более высокий рост заболеваемости инсультом среди мужчин старше 35 лет [68].

Модифицируемые факторы риска, такие как АГ, курение, употребление алкоголя, избыточный вес и дислипидемия, чаще встречаются среди мужчин [215]. Одним из самых значимых факторов риска инсульта является наличие инсульта и других ССЗ в анамнезе. Мужчины имеют более высокий риск повторного сердечно-сосудистого события, особенно инсульта, по сравнению с женщинами [23, 216].

Распространенность модифицируемых сосудистых факторов риска увеличивается среди молодых пациентов с инсультом [23, 216, 217]. Обзор данных популяционных исследований в США выявил растущую распространенность факторов риска инсульта среди людей в возрасте 15–44 лет, включая АГ, СД, ожирение, нарушения липидного обмена, врожденные пороки сердца и курение [218]. Схожие результаты представлены другими исследователями у мужчин моложе 55 лет с ИИ [22]. Пациенты моложе 55 лет с

инсультом имеют примерно в два раза больше факторов риска по сравнению со своими сверстниками без инсульта [49]. Увеличение сосудистых факторов риска, по-видимому, более выражено в популяции в возрасте 35 лет и старше, чем в более молодых группах населения [219, 220].

По нашим данным, среди мужчин 18-50 лет с ИИ основные факторы риска включали АГ (83,2%), дислипидемию (50,4%), курение (67,2%), употребление алкоголя (29,6%), ожирение (16,8%), НРС (12%), СД (8%), инсульт в анамнезе (16,8%) и ОИМ в анамнезе (10,4%). При АТИ наиболее частыми факторами риска были АГ (75%), курение (71,7%) и дислипидемия (60%), при ЛИ – АГ (97,8%), курение (67,4%) и реже дислипидемия (41,3%), при КЭ – наличие источника кардиоэмболии высокого риска (100%), АГ (73,7%) и курение (52,6%).

При рассмотрении этих факторов риска в зависимости от возраста было выявлено, что при АТИ АГ чаще встречалась в возрасте 31-40 лет (90%) по сравнению с возрастом 41-50 лет (72%), но цифры АД были выше в возрасте 41-50 лет, а курение и дислипидемия – с одинаковой частотой (70% и 72%, 66,7% и 60% соответственно).

При ЛИ АГ одинаково часто встречалась как в возрасте 31-40 лет (92,9%), так и в возрасте 41-50 лет (100%), при этом цифры АД были выше в более старшей подгруппе, курение также наблюдалось с одинаковой частотой в возрасте 31-40 и 41-50 лет (71,4% и 65,5% соответственно), а дислипидемия – чаще в возрасте 41-50 лет (48,3% по сравнению с 28,6% в возрасте 31-40 лет).

При КЭ у пациентов в возрасте 31-40 и 41-50 лет не наблюдалось различий в частоте выявляемости АГ (66,7% и 76,9% соответственно) и курения (50% и 53,8% соответственно), однако частоты НРС было чаще у пациентов в возрасте 41-50 лет по сравнению с пациентами в возрасте 31-40 лет (53,8% и 33,3% соответственно).

Таким образом, среди наших пациентов при всех основных патогенетических подтипах ИИ основными факторами риска были АГ, курение и дислипидемия, а при КЭ – источник кардиоэмболии высокого риска, что отмечено и другими исследователями. Однако, в нашей выборке частота

большинства основных факторов риска при различных подтипах ИИ не имела достоверных различий у пациентов 31-40 лет и 41-50 лет.

АГ является одним из известных неинфекционных заболеваний, которая приводит к развитию ССЗ и инсульта [221]. С 1990 года число людей с АГ во всем мире удвоилось [221]. Оценочная глобальная стандартизированная по возрасту распространенность АГ в 2019 г. составила 32% (95% ДИ, 30–34%) у женщин и 34% (95% ДИ, 32–37%) у мужчин [222]. Показано, что мужской пол является значимым фактором риска развития АГ [223]. Ряд исследований показал, что АГ является наиболее важным индивидуальным фактором риска ИИ у молодых людей [89, 90]. В исследованиях, проведенных с участием молодых людей в возрасте 18-50 лет с ИИ, сообщалось о встречаемости АГ в 36,2-56,6% [23, 220, 224]. АГ связана со всеми подтипами ИИ, будь то кардиоэмболический, атеротромботический или лакунарный инсульт [225]. В нашей выборке АГ являлась одним из основных факторов риска развития ИИ и достоверно чаще встречалась при ЛИ (97,8%) по сравнению с пациентами с АТИ (75%) и КЭ (73,7%), что согласуется с результатами других исследований [225, 226]. Пациенты с АТИ и ЛИ имели достоверно более высокие показатели АД сист и АД диас по сравнению с пациентами с КЭ. У пациентов с различными подтипами инсульта с возрастом отмечались более высокие цифры АД, которые статистически значимо отличались при ЛИ. При этом у пациентов с ЛИ в возрасте 41-50 лет с высоким диастолическим АД наблюдалась более выраженная неврологическая симптоматика.

АГ часто протекает бессимптомно и известна как «тихий убийца» [227], особенно часто у мужчин [228]; при этом многие люди с АГ могут не получать лечения до тех пор, пока не произойдет серьезное сосудистое событие. Среди наших пациентов антигипертензивную терапию получали 20% пациентов с АТИ, 15,2% пациентов с ЛИ и 10,5% пациентов с КЭ. При этом пациенты в возрасте 31-40 лет несколько чаще принимали антигипертензивные средства, особенно при АТИ, по сравнению с пациентами в возрасте 41-50 лет. Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о недостаточной выявляемости

пациентов с АГ в молодом возрасте до развития у них инсульта и недостаточной первичной профилактики.

Хорошо известно, что курение оказывает вредное воздействие на различные органы, включая сердечно-сосудистую и цереброваскулярную систему и увеличивает риск инсульта [229]. Даже выкуривание всего 1 сигареты в день связано с повышением риска инсульта примерно на 25-30% [229]. Кроме того, распространенность курения растет среди людей моложе 50 лет [49, 120], а у пациентов достаточно молодого возраста с ИИ составляет от 38% до 60,4% [219, 224]. Среди наших пациентов курение было значимым фактором риска развития инсульта, выявляясь с высокой частотой при АТИ (71,7%), ЛИ (67,4%) и КЭ (52,6%), что отмечено и другими исследованиями при различных подтипах ИИ [230].

Сигаретный дым может негативно влиять на сердечно-сосудистую систему из-за содержания в нем окислительных газов (например, оксидов азота и свободных радикалов) и других токсичных веществ, что может увеличить риск инсульта за счет эндотелиальной дисфункции, окисления липидов, воспаления, активации тромбоцитов, тромбогенеза и повышения свертываемости [231]. Уровни ФГ и окисленного холестерина липопротеинов низкой плотности также могут повышаться при курении [229]. Метаанализ показал, что курение связано с повышенным риском ФП дозозависимым образом [232]. Кроме того, доказано, что курение связано с СД, высоким уровнем АД и повышенной частотой сердечных сокращений в состоянии покоя, которые являются факторами риска инсульта [232, 233]. Кроме того, никотин может снижать мозговой кровоток [231].

Предыдущие исследования выявили сильную дозозависимую связь между курением и риском развития ИИ, в том числе у мужчин 18-50 лет [106, 234]. Показано, что риск инсульта увеличивался на 12% при увеличении на 5 выкуриваемых сигарет в день [230]. Также выявлено, что длительное курение увеличивает риск развития инфаркта головного мозга. Среди курильщиков наблюдалась сильная положительная связь между продолжительностью курения

и развитием церебрального инфаркта даже после корректировки на различные ковариаты, такие как возраст, ИМТ, систолическое АД, уровень сахара в крови натощак, общий холестерин, употребление алкоголя и уровень физической активности [235].

В нашем исследовании пациенты независимо от подтипа ИИ в среднем выкуривали 18-20 сигарет в день. Пациенты в возрасте 31-40 и 41-50 лет выкуривали схожее количество сигарет в течение суток при всех подтипах ИИ. Нами отмечено, что пациенты с АТИ с повторным инсультом достоверно выкуривали меньшее количество сигарет в день по сравнению с пациентами с первичным инсультом ($8,1 \pm 9,2$ и $18,3 \pm 14,3$ соответственно, $p=0,04$), в то время как пациенты с ЛИ с повторным инсультом достоверно чаще курили ($p=0,031$) и выкуривали большее количество сигарет в сутки по сравнению с пациентами с первичным инсультом ($23,8 \pm 10,6$ и $3,4 \pm 14,1$ сигарет соответственно, $p=0,042$). Таким образом, в нашей выборке при всех основных патогенетических подтипах ИИ курение как фактор риска был отмечен более, чем у половины обследованных, и независимо от возраста пациенты выкуривали в среднем 18-20 сигарет в день.

Во всем мире было показано, что дислипидемия является независимым предиктором многих сердечно-сосудистых и цереброваскулярных событий [97]. От 26,4% до 54,7% пациентов в возрасте 18-50 лет с инсультом имеют дислипидемию, которая несколько чаще встречается у мужчин, чем у женщин [23, 224, 236]. Распространенность нарушений липидного обмена у молодых людей увеличивается [219]. Дислипидемия чаще встречается у пациентов с заболеванием крупных артерий или окклюзией мелких сосудов и реже встречается при кардиоэмболическом инсульте [99].

Наши данные согласуются с другими исследованиями по распространенности дислипидемии среди пациентов в возрасте 18-50 лет с ИИ. В нашем исследовании дислипидемия чаще встречалась у пациентов с АТИ (60%) и реже при ЛИ (41,3%) и КЭ (42,1%). При этом частота дислипидемии в возрасте 31-40 и 41-50 лет не менялась у пациентов с АТИ (66,7% и 60%

соответственно) и нарастала у пациентов с ЛИ (28,6% и 48,3% соответственно) и КЭ (33,3% и 46,1% соответственно). У пациентов с АТИ частота встречаемости дислипидемии несколько увеличивалась при повторном инсульте по сравнению с первичным.

Дислипидемия способствует развитию атеросклероза за счет повышения уровня ОХ и/или ТГ в плазме крови, или снижения уровня ЛПВП [237]. Повышенный уровень ТГ может способствовать развитию атеросклероза через такие механизмы, как избыточное снабжение свободными жирными кислотами, продукция провоспалительных цитокинов, фибриногена, факторов свертывания крови и нарушение фибринолиза [238]. Показано, что повышение уровня ТГ и ЛПНП в плазме крови и снижение концентрации ЛПВП являются значимыми факторами риска развития инсульта и ИБС [97]. Повышенный уровень ОХ также повышает риск развития атеросклероза [239]. Лакунарный и кардиоэмболический инсульты, по-видимому, в меньшей степени связаны с повышенным уровнем липидов, чем АТИ [240].

В нашем исследовании ОХ был выше нормы у пациентов с АТИ, ТГ выше нормы – при АТИ и КЭ, при всех подтипах были снижены ЛПВП. Пациенты с АТИ достоверно имели более высокие уровни ОХ по сравнению с пациентами с ЛИ и КЭ, более высокие уровни ТГ по сравнению с пациентами с ЛИ и более низкие уровни ЛПВП по сравнению с КЭ. Не было выявлено достоверных различий по отдельным показателям липидного спектра в возрасте 31-40 лет и 41-50 лет у пациентов с АТИ, ЛИ и КЭ. Таким образом, в нашей выборке частота выявляемости дислипидемии в зависимости от подтипа инсульта варьировала от 41,3% до 60,0%. У пациентов с АТИ частота дислипидемии не менялась с увеличением возраста пациента и нарастала у пациентов с повторным ИИ, в то время как при ЛИ и КЭ частота дислипидемии увеличивалась с возрастом и чаще регистрировалась при первичном инсульте.

КИМ является потенциальным доклиническим маркером атеросклеротической нагрузки и эндотелиальных нарушений. Толщина КИМ сонной артерии является установленным маркером ранних стадий

атеросклеротической болезни. В нескольких исследованиях была обнаружена связь между увеличением КИМ и частотой инсульта [241-243].

Среди наших пациентов при всех подтипах ИИ величина КИМ была выше референсных значений. У пациентов с АТИ толщина КИМ была достоверно больше по сравнению с пациентами с ЛИ и КЭ как в группе в целом, так и в возрасте 31-40 и 41-50 лет. У пациентов с ЛИ в возрасте 41-50 лет толщина КИМ была достоверно больше по сравнению с пациентами КЭ. Не было выявлено разницы в толщине КИМ у пациентов с АТИ и КЭ в подгруппе 31-40 лет и в 41-50 лет, в то время как у пациентов с ЛИ величина КИМ достоверно нарастала с увеличением возраста пациента.

Следует отметить, что величина КИМ ассоциирована с более высоким риском развития АТИ [244]. Тем не менее, сообщалось и о значимых ассоциациях между величиной КИМ и развитием ЛИ, хотя эти ассоциации были ниже, чем при АТИ [245]. Имеется широкий спектр доказательств того, что величина КИМ является независимым фактором риска развития ФП в общей популяции [246]. Также было показано, что большая величина КИМ отмечалась у пациентов с КЭ и наличием ФП [247].

У наших пациентов с ЛИ и КЭ были выявлены статистически значимые ассоциации между толщиной КИМ и указанием на перенесенный в анамнезе ИИ ($r=0,319$, $p=0,031$ и $r=0,866$, $p=0,022$ соответственно). Также у пациентов с ЛИ в возрасте 41-50 лет с большей толщиной КИМ наблюдалась более выраженная неврологическая симптоматика на момент поступления.

КИМ, являясь предиктором ССЗ, связан с несколькими факторами риска, такими как возраст, гипертония, дислипидемия и курение [248]. В нашей выборке выявлены достоверные корреляции величины КИМ с курением у пациентов с АТИ ($r=0,346$, $p=0,007$), с возрастом у пациентов с ЛИ ($r=0,455$, $p=0,001$) и с $ИМТ \geq 25$ у пациентов с КЭ ($r=0,741$, $p=0,004$). Таким образом, в нашем исследовании отмечено увеличение толщины КИМ при различных подтипах ИИ, что отражает наличие ЭД не только у пациентов с атеротромботическим подтипом, но и с лакунарным и кардиоэмболическим подтипами.

Атеросклероз, основной патологический процесс большинства ССЗ, протекает преимущественно бессимптомно. Кроме того, атеросклероз может начинаться в детстве и оставаться скрытым и бессимптомным в течение многих лет, а затем прогрессировать в среднем и пожилом возрасте [249]. Некоторые исследователи постулируют, что растущая распространенность атеросклероза с ранним началом может быть фактором увеличения частоты инсульта у людей в более молодом возрасте. Исследования инсульта у людей 18-49 лет показали, что атеросклеротическое поражение сосудов, как фактор риска, является распространенным состоянием и может нарастать с течением времени [50, 54]. В недавно опубликованной работе у пациентов с артериальным инсультом атеросклероз был редким явлением у детей (0% в группе 0-9 лет и 1,4% в группе 10-19 лет) и становился все более распространенным с каждым десятилетием в молодом возрасте: 8,5% в группе от 20 до 29 лет, 21,5% в группе от 30 до 39 лет и 42,5% в группе от 40 до 49 лет [250].

В нашей выборке у пациентов с АТИ с увеличением возраста наблюдалось появление стенозов ВСА более 70% и наличие стенозов ПА. У пациентов с ЛИ стенозы ОСА и ВСА были менее 50% и преимущественно выявлялись у пациентов в возрасте 41-50 лет. У пациентов с КЭ признаки атеросклеротического поражения МАГ встречались только у пациентов старше 41 года; все стенозы ВСА и ОСА у них были 20-35%. У пациентов с АТИ независимо от возраста и у пациентов с ЛИ в возрасте 31-40 лет отмечена достоверная корреляция между выраженностью неврологических симптомов при поступлении и атеросклеротическим стенозом ВСА ($r=0,421$, $p<0,001$ и $r=0,602$, $p=0,022$ соответственно). Таким образом, с увеличением возраста пациентов при всех основных подтипах инсульта наблюдалось прогрессирование атеросклеротического поражения МАГ. У пациентов с АТИ и ЛИ более выраженная неврологическая симптоматика на момент поступления выявлялась при более выраженном атеросклеротическом стенозе ВСА.

Влияние алкоголя на риск инсульта остается спорным. Чрезмерное эпизодическое употребление алкоголя связано с повышенным риском инсульта у

молодых людей [89, 251]. Многочисленные исследования выявили региональные различия между потреблением алкоголя и инсультом или другими ССЗ, объясняемые различиями в характере употребления алкоголя и типе алкоголя. Эпизодическое употребление алкоголя в больших количествах чаще встречается среди мужчин по сравнению с женщинами [88]. Как недавнее, так и длительное употребление алкоголя в больших количествах могут выступать и в качестве временного триггера, и в качестве хронического фактора риска развития ИИ [251, 252]. При длительном употреблении алкоголя было показано увеличение риска инсульта до 8–15 раз у пациентов 18-49 лет [251]. Частота употребления алкоголя по данным различных исследований у лиц в возрасте 18-50 лет варьирует от 9,4% до 45,2-53,0% [23, 224, 236].

В нашем исследовании получены схожие результаты. Регулярное употребление алкоголя наблюдалось у трети пациентов (29,6%), чаще у пациентов с КЭ (36,8%) и АТИ (35%) и реже при ЛИ (19,6%). При этом пациенты с АТИ по сравнению с пациентами с ЛИ и КЭ достоверно чаще употребляли алкоголь накануне ИИ. В возрасте 31-40 и 41-50 лет пациенты с АТИ одинаково часто употребляли алкоголь (30% и 36% соответственно). Пациенты с ЛИ и КЭ чаще употребляли алкоголь в возрасте 31-40 лет и реже в возрасте 41-50 лет.

Предполагается, что употребление алкоголя связано с инсультом посредством нескольких механизмов, включая повышение АД, изменения уровня холестерина, снижение фибриногена, изменение функции эндотелия, модуляцию воспаления и провокацию фибрилляции предсердий или других сердечных аритмий [124]. Результаты метаанализа показали наличие взаимосвязи между средним потреблением алкоголя и заболеваемостью АГ [253]. Показано, что даже эпизодическое употребление алкоголя у лиц молодого возраста в больших количествах повышает АД и, как следствие, риск развития АГ [254]. Как хроническое, так и острое употребление алкоголя в больших количествах оказывает вредное воздействие на сердце, в частности, на сократимость миокарда, и увеличивает риск развития сердечных заболеваний, таких как ФП, инфаркт миокарда и хроническая сердечная недостаточность

[255]. В ряде исследований отмечено увеличение риска развития ФП по отношению к количеству потребляемого алкоголя, причем у мужчин риск увеличивался в большей степени, чем у женщин [256].

В нашей группе отмечены достоверные ассоциации между употреблением алкоголя и АГ у пациентов с АТИ ($r=0,706$, $p<0,001$) и у пациентов с КЭ ($r=0,691$, $p=0,001$). У пациентов с КЭ также выявлены достоверные корреляции между употреблением алкоголя и НРС ($r=0,973$, $p<0,001$). Таким образом, наши результаты показывают, что даже у достаточно молодых пациентов употребление алкоголя способствует развитию АГ и НРС, относящихся к основным факторам риска инсульта.

Ожирение у молодых людей ассоциируется с более высоким риском инсульта [89]. Недавнее израильское исследование обнаружило связь между высоким подростковым ИМТ и повышенным риском инсульта у людей моложе 50 лет [257]. В ряде исследований с участием людей в возрасте 18-50 лет с ИИ частота встречаемости ожирения составила 12,1-23% [217, 236]. Ожирение чаще выявлялось у молодых пациентов с криптогенным ИИ [40]. Висцеральное ожирение тесно связано с сердечно-сосудистыми событиями, что может быть объяснено, по крайней мере частично, дислипидемией, воспалением, инсулинорезистентностью и повышенным АД, вызванными абдоминальным ожирением [258]. В исследованиях отмечено, что ожирение представляет собой второй по величине популяционный риск развития ФП, а увеличение массы тела способствует развитию ФП у каждого пятого пациента с аритмией [259].

Схожие результаты по частоте встречаемости пациентов ИМТ>25 отмечены среди наших пациентов, с несколько большей частотой при АТИ (23,3%) по сравнению с ЛИ (8,7%) и КЭ (15,8%). При этом у пациентов с АТИ ИМТ>25 чаще встречался в возрасте 31-40 лет, при КЭ – в возрасте 41-50 лет, при ЛИ – с одинаковой частотой в возрасте 31-40 и 41-50 лет. У пациентов с КЭ отмечена достоверная взаимосвязь ожирения с НРС ($r=0,877$, $p<0,001$).

В европейских исследованиях показана частота встречаемости СД у людей 18-51 лет с ИИ в 6–11% случаев [65, 120]. Наши данные сопоставимы с этими

результатами у пациентов с различными подтипами ИИ: СД встречался в 8,3% при АТИ, в 6,5% при ЛИ и в 10,5% при КЭ.

Существует несколько возможных механизмов, посредством которых СД приводит к инсульту. К ним относятся дисфункция эндотелия сосудов, повышенная артериальная жесткость в раннем возрасте, системное воспаление и утолщение капиллярной базальной мембраны [260]. Функция эндотелия сосудов имеет решающее значение для поддержания структурной и функциональной целостности стенок сосудов, а также для вазомоторного контроля. Оксид азота (NO) опосредует расширение сосудов, а его сниженная доступность может вызвать эндотелиальную дисфункцию и запустить каскад развития атеросклероза. Например, NO-опосредованная вазодилатация нарушается у пациентов с диабетом, возможно, из-за повышенной инактивации NO или снижения реактивности гладкой мускулатуры на NO. Пациенты с СД II типа имеют более жесткие артерии и сниженную эластичность по сравнению с субъектами с нормальным уровнем глюкозы [260].

У наших пациентов с ЛИ выявлена значимая взаимосвязь между приростом диаметра ПЛА в пробе с реактивной гиперемией и наличием СД ($r=-0,459$, $p=0,006$), что указывает на роль СД в формировании ЭД у пациентов с ЛИ.

Инфаркт миокарда может быть причиной острого ИИ не только в острой фазе, но и в отдаленной перспективе. Примерно 2,5% пациентов с ОИМ переживают инсульт в течение 2-4 недель после инфаркта, а 8% мужчин переносят ИИ в течение следующих 6 лет [261]. По данным исследования с включением 1684 пациентов в возрасте ≤ 50 лет, выживших на момент выписки из больницы после ОИМ с последующим наблюдением ≥ 6 месяцев, было отмечено, что смерть, ОИМ или инсульт в течение 8 лет произошли у 12,9% мужчин [262].

В нашей выборке указание на перенесенный ранее ОИМ было у 10,4% пациентов. ОИМ в анамнезе достоверно чаще отмечался у пациентов с КЭ (42,1%), а также у пациентов с АТИ (13,3%) преимущественно в возрасте 41-50 лет, в то время как у пациентов с лакунарным подтипом ОИМ в анамнезе не было.

Наши данные в группе в целом сопоставимы с результатами предыдущих исследователей, но дополнительно демонстрируют частоту перенесенного ОИМ в зависимости от патогенетического подтипа ИИ.

В настоящее время показано, что КЭ чаще возникает у более молодых (моложе 50 лет) и более пожилых (старше 75 лет) пациентов [263]. ФП повышает риск развития инсульта примерно в 5 раз [264]. Данные когортного исследования в Швейцарии (2014–19) [265] установило, что около 32% случаев ИИ соответственно были связаны с ФП. Среди пациентов в возрасте 18-50 лет ФП наблюдалась в 1,9-5,0%, но в этих исследованиях нет данных о частоте ФП при различных подтипах ИИ [217, 224, 236]. По нашим данным, ФП выявлялась только у пациентов с КЭ (42,0%).

Метаанализ исследований, опубликованных в период между 1985 и 1992 гг., показал, что пациенты с механическим клапаном имеют 4,0% ежегодный риск инсульта [266]. Инфекционный эндокардит осложняется инсультом примерно в 10% случаев [261]. Нативные заболевания клапанов, такие как септическое эмболическое нарушение мозгового кровообращения, вызванное вегетацией двустворчатого аортального клапана, встречается реже [267]. В исследовании молодых пациентов с ИИ другие причины кардиоэмболии высокого риска, кроме ФП, выявлялись редко. Так, эндокардит наблюдался лишь у 0,2% молодых пациентов в возрасте 18-50 лет с ИИ, септическое поражение клапанных протезов – у 0,3% [236].

В нашем исследовании выявлена более высокая частота других причин кардиоэмболии высокого риска у пациентов с КЭ. Наличие механических клапанных протезов наблюдалось в 21,1% случаев, инфекционный эндокардит – в 10,5%, тромб в левом желудочке – в 10,5% и тромб в левом предсердии – в 5,3% случаев.

В настоящее время показано, что у молодых пациентов, перенесших инсульт, может развиваться повторный инсульт. В исследованиях, которые не включали ТИА в качестве исхода, риск развития повторного ИИ составил от 11,5% до 15,0% [71, 268]. По данным Verburgt E. с соавт. среди 137 пациентов в

возрасте 18-49 лет после ИИ было выявлено 170 рецидивирующих сосудистых событий: в 57% - ИИ, в 30% – ТИА, в 10% – ОИМ и в 5,3% – процедура реваскуляризации [75]. В общей популяции взрослых пациентов было отмечено, что повторный инсульт был наиболее частым при АТИ и КЭ [28]. По данным Li F. с соавт., среди 1395 пациентов в возрасте 18-45 лет, средний возраст пациентов с повторным ИИ составил $37,98 \pm 5,30$ лет [58]. Более высокая частота повторных инсультов у пациентов с КЭ может быть связана с конкурирующими механизмами, отличными от кардиоэмболии, связанной с ФП, которые могут вызвать рецидив инсульта примерно в одном из четырех случаев [269].

В нашем исследовании в группе в целом указание на перенесенный ранее инсульт зафиксировано у 16,8% пациентов с уменьшением частоты встречаемости у пациентов с КЭ (26,3%), ЛИ (17,4%) и АТИ (13,3%). Наши данные подтверждают высокую частоту повторных ИИ у пациентов с КЭ, а также показали значительную частоту повторных инсультов у пациентов достаточно молодого возраста с ЛИ. Большинство повторных инсультов развивалось у пациентов в возрасте 41-50 лет. Средний возраст пациентов с повторным ИИ составил у пациентов с АТИ - $43,4 \pm 3,7$ лет, у пациентов с ЛИ - $43,3 \pm 4,7$ лет и у пациентов с КЭ – $47,0 \pm 2,3$ лет. Повторным ИИ в нашей выборке развивались в более старшем возрасте, чем у других исследователей.

По сравнению с первым инсультом, повторный инсульт характеризуется худшим прогнозом, особенно в трудоспособной возрастной группе, которая имеет повышенную частоту повторного инсульта [270].

В нашей выборке на момент выписки пациенты с АТИ и ЛИ с повторным инсультом достоверно отличались от лиц с первичным инсультом более высоким баллом по шкале Рэнкин и шкале NIHSS и меньшим баллом по шкале Ривермид, что отражало наличие более грубого неврологического дефицита. Пациенты с КЭ с первичным и повторным инсультом не отличались по выраженности неврологической симптоматики на момент поступления и на момент выписки.

По данным Verburgt E. с соавт. показано, что факторами, связанными с рецидивирующим краткосрочным событием, были атеротромботический подтип

ИИ, редкие причины инсульта и наличие АГ. Долгосрочный кумулятивный риск был самым высоким для пациентов с АТИ (22,7%) и самым низким для пациентов с криптогенным инсультом (5,8%). Также наблюдался повышенный долгосрочный риск у пациентов с СД и при злоупотреблении алкоголем [75]. Группа трудоспособного возраста имеет повышенный риск повторного инсульта из-за факторов образа жизни, таких как СД, АГ, и курение и клинических факторов риска, таких как инсульт и инфаркт миокарда в анамнезе [270, 271].

В нашей выборке у пациентов с АТИ при первичном инсульте регистрировались 3 и 4 фактора риска, в то время как при повторном инсульте чаще выявлялись 4 и 5 факторов. Более чем у половины пациентов с ЛИ только при первичном инсульте регистрировались 1 и 2 фактора риска, в то время как при повторном эпизоде чаще выявлялись 3, 4 и 5 факторов. В отличие от пациентов с АТИ и ЛИ у пациентов с КЭ с первичным инсультом наблюдалось 4, 5 и 6 факторов риска, в то время как при повторном инсульте - 2, 3 и 4 фактора. Таким образом, у наших пациентов с АТИ и ЛИ с увеличением факторов риска увеличивался риск развития повторного инсульта, в то время как у пациентов с КЭ подобной закономерности отмечено не было, что, вероятно, могло быть связано с более эффективной вторичной профилактикой.

Все пациенты с ЛИ с повторным инсультом имели АГ, которая несколько реже встречалась при повторном инсульте у пациентов с АТИ (62,5%) и КЭ (80%). При повторном инсульте пациенты с ЛИ достоверно чаще курили по сравнению с пациентами с АТИ и КЭ и выкуривали большее количество сигарет в день. У пациентов с АТИ при повторном инсульте чаще выявлялась дислипидемия по сравнению с пациентами с ЛИ. Пациенты с КЭ при повторном инсульте достоверно отличались от пациентов с АТИ и ЛИ с повторными инсультами по наличию НРС. Полученные результаты согласуются с данными других исследователей, которые выявили достоверную сильную ассоциацию АГ, курения, дислипидемии, СД и ФП у пациентов с ЛИ и КЭ, а также связь курения и дислипидемии с АТИ [226].

Множественные факторы риска становятся все более распространенными с каждым десятилетием жизни у молодых взрослых с инсультом. К пятому десятилетию более 50% пациентов имели множественные факторы риска развития ИИ [250]. Также показано, что при оценке прогрессирования сосудистых факторов риска в зависимости от возраста и пола наблюдается накопление таких состояний, как АГ, дислипидемия или СД, особенно у мужчин, с экспоненциальным увеличением после 30 лет [236].

Среди наших пациентов у пациентов с АТИ в 71,7% случаев и у пациентов с КЭ в 73,7% случаев регистрировалось 4 и более факторов риска, а у пациентов с ЛИ - 2 (в 36,9% случаев) и 3 (в 36,9% случаев) фактора риска. С возрастом количество факторов риска увеличивалось при всех подтипах, особенно выражено при КЭ: у пациентов с АТИ в возрасте 31-40 лет в 70,0% случаев, а в возраст 41-50 лет в 72% случаев выявлялись 4 и более факторов риска; у пациентов с ЛИ в возрасте 31-40 лет в 57,1% случаев выявлялись 1 или 2 фактора риска, а в возрасте 41-50 лет в 62,1% - 3 и более факторов риска; у пациентов с КЭ в возрасте 31-40 лет в 66,7% случаев регистрировалось 2 или 3 фактора риска, а в возрасте 41-50 лет в 92,3% случаев – 4 и более фактора риска. Наши данные согласуются с результатами других исследований, в которых отмечено, что с увеличением возраста пациентов увеличивается количество факторов риска [219, 272]. Однако в этих исследованиях не оценивались факторы риска и частота их встречаемости при различных подтипах ИИ, что сделано в нашем исследовании.

В нашей выборке при поступлении выраженность очаговой неврологической симптоматики при оценке по шкале инсульта NIHSS в остром периоде у пациентов с АТИ ($9,08 \pm 5,66$ балла) была достоверно выше, чем у пациентов с ЛИ ($4,85 \pm 2,46$ балла); также она была достаточно выраженной у пациентов с КЭ ($7,11 \pm 4,48$ балла). При всех подтипах ИИ преобладала средняя степень выраженности неврологической симптоматики. Не было выявлено достоверной разницы по выраженности очаговой неврологической симптоматики у пациентов в возрасте 31-40 и 41-50 лет при различных подтипах ИИ. В нашем исследовании пациенты с АТИ и КЭ имели более выраженную

неврологическую симптоматику при поступлении по сравнению с результатами других наблюдений, но в этих наблюдениях не оценивался подтип ИИ [273].

На фоне лечения отмечалось достаточно значимое уменьшение выраженности неврологических симптомов у пациентов молодого возраста с ИИ [273]. На момент выписки среди наших пациентов выраженность очаговой неврологической симптоматики при оценке по шкале инсульта NIHSS у пациентов с АТИ и КЭ была выше, чем у пациентов с ЛИ, причем были получены достоверные различия между пациентами с АТИ и ЛИ; во всех подгруппах преобладала легкая степень выраженности неврологических симптомов. Пациенты с АТИ и ЛИ в возрасте 31-40 лет и в возрасте 41-50 лет, а пациенты с КЭ в возрасте 41-50 лет статистически достоверно отличались на момент выписки более низким баллом по шкалам NIHSS и более высоким баллом по шкале Ривермид по сравнению с поступлением.

ФГ является белком острой фазы и было показано, что уровни ФГ коррелируют с тяжестью острого инсульта [274]. Повышенный уровень ФГ в плазме крови связан с тромботическими процессами и атеросклерозом коронарных, сонных и периферических артерий [275]. Показано, что уровень циркулирующего ФГ значительно повышен у лиц с ИИ [276]. Кроме того, повышенный уровень ФГ был независимо связан с ИИ у молодых людей [277]. Сообщалось, что уровни ФГ выше у пациентов с АТИ [276].

В нашем исследовании в группе в целом пациенты с ЛИ имели более высокий уровень ФГ и достоверно различались от пациентов с АТИ. Однако, пациенты с КЭ также имели достоверно более высокий уровень ФГ по сравнению с пациентами с АТИ. В то же время при рассмотрении пациентов в возрасте 31-40 лет пациенты с АТИ и ЛИ достоверно имели более высокие уровни ФГ по сравнению с пациентами с КЭ. У пациентов с АТИ в возрасте 41-50 лет отмечены статистически значимые корреляции между уровнем ФГ и ранее перенесенным ОИМ ($r=0,563$, $p=0,003$), уровнем ФГ и курением ($r=0,421$, $p=0,036$), уровнем ФГ и стенозом ВСА справа ($r=0,578$, $p=0,002$). Мы считаем, что фибриноген является не только маркером воспаления, ассоциированного с

атерогенезом, но и играет важную роль при тромбозе, образовании атеросклеротических бляшек, а также при агрегации тромбоцитов при разных подтипах инсульта.

Высокий уровень ФГ в значительной степени связан с неблагоприятным исходом после инсульта, смертью после инсульта, рецидивом инсульта [278]. В нашей выборке у пациентов с ЛИ отмечены достоверные корреляции между уровнем ФГ и баллом по шкале NIHSS при поступлении и при выписке, а у пациентов с АТИ в возрасте 41-50 лет между ФГ и баллом по шкале NIHSS при выписке, что может показывать на связь между концентрацией ФГ и функциональными исходами, подтверждая результаты других исследователей. У пациентов с АТИ и ЛИ при первичном и повторном инсультах не было выявлено различий по уровню ФГ, РФМК, АЧТВ и МНО, в то время как у пациентов с КЭ уровень ФГ был значимо выше при повторном эпизоде.

Повышение уровня РФМК предполагает гиперкоагуляционное состояние. РФМК появляются на более ранних стадиях тромбоза, чем D-димер, который является продуктом деградации нерастворимого фибрина, составляющего основу тромба [279]. Уровни РФМК увеличиваются раньше, чем уровни D-димера при развитии тромбоза. Поскольку периоды повышения уровней РФМК и D-димера составляют примерно 1 день и 1-2 недели соответственно, определение уровня РФМК может быть полезно для выявления тромбоза в острой фазе [279]. Показано, что уровень РФМК значительно повышен во время начальной фазы тромботических заболеваний, таких как ОИМ [280], тромбоз глубоких вен [281] и является лучшим индикатором ДВС-синдрома, чем D-димер [282]. В нашем исследовании у пациентов с АТИ и ЛИ в среднем показатели РФМК были выше нормативных значений ($14,61 \pm 6,3$ и $11,45 \pm 8,68$ мг/100 мл соответственно). Также нами выявлена статистически значимая корреляция у пациентов с ЛИ между уровнем РФМК и указанием на ИИ в анамнезе ($r=0,632$, $p=0,037$), а у пациентов с АТИ с первичным инсультом - между уровнем РФМК и баллом по шкале Рэнкин при выписке ($r=0,841$, $p=0,018$). Другие исследования показали, что высокие уровни РФМК у пациентов с ФП, принимавших

антикоагулянты, были связаны с риском неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, сердечно-сосудистой смертности и смертности от всех причин [283], а высокие уровни фибрин-мономера коррелировали с более высоким баллом по шкале NIHSS при кардиоэмболическом ($r = 0,3832$) и атеротромботическом ($r = 0,3144$) инсультах [284].

Снижение уровня t-РА связано с ИИ [285]. В исследовании в острой фазе ИИ выявлено, что уровень t-РА незначительно снижался у пациентов с неблагоприятным клиническим исходом [286].

У всех наших пациентов с различными подтипами ИИ отмечено снижение t-РА, которое было более выраженным у пациентов с КЭ. Однако в возрасте 31-40 лет пациенты с ЛИ имели более низкие показатели t-РА по сравнению с пациентами с КЭ (статистически значимые) и АТИ. Достоверных различий уровня t-РА у пациентов с различными подтипами ИИ в возрасте 41-50 лет не выявлено. Уровни t-РА не различались при первичном и повторном инсультах у пациентов с АТИ, ЛИ и КЭ. Наши данные согласуются с результатами других исследований, но дополнительно мы продемонстрировали различия в уровнях t-РА при различных патогенетических подтипах ИИ и в зависимости от возраста пациентов.

По данным литературы PAI-1 является основным ингибитором t-РА. Повышение уровня PAI-1 в плазме крови было связано с ИИ и исходами после лечения [287, 288], в том числе у молодых пациентов при исследовании генетических полиморфизмов [289].

Наши данные показали повышение уровня PAI-1 при всех основных подтипах ИИ у мужчин 18-50 лет, что не представлено в доступной литературе. Нами не выявлено достоверных различий в уровнях PAI-1 в зависимости от патогенетического подтипа ИИ. Однако, в возрасте 31-40 лет пациенты с КЭ статистически достоверно имели более высокие уровни PAI-1 по сравнению с пациентами с ЛИ. Достоверных различий уровня PAI-1 у пациентов с АТИ, ЛИ и КЭ в возрасте 41-50 лет не выявлено.

По данным Chen R. с соавт. показана связь РАІ-1 с риском повторного инсульта [290]. Данные недавно опубликованного метаанализа отметили связь между повышенным уровнем РАІ-1 и ФП [291].

В нашей выборке пациенты с КЭ с повторным инсультом имели достоверно более высокие уровни РАІ-1 по сравнению с пациентами с первичным инсультом. У пациентов с КЭ с первичным и повторным инсультами статистически значимо были более высокие уровни РАІ-1 по сравнению с пациентами с ЛИ при первичном и повторном инсультах.

Недавний большой метаанализ показал, что РАІ-1 участвует в патогенезе развития атеросклеротического поражения сосудов [292]. В группе пациентов с АТИ выявлена достоверная корреляция между уровнем РАІ-1 и атеросклеротическим стенозом ОСА, что согласуется с другими работами.

Существует мало опубликованных данных об АДМА как маркере риска ИИ у молодых людей. В единичных исследованиях сообщалось, что повышенное содержание АДМА в плазме крови связано с повышенным риском развития ИИ у людей в возрасте 15-50 лет, однако этиология инсульта в этом исследовании не учитывалась [190].

Среди наших пациентов в группе в целом уровень АДМА был повышен при всех подтипах ИИ. Пациенты с АТИ имели статистически значимо более высокие уровни АДМА по сравнению с пациентами с КЭ и с ЛИ; пациенты с ЛИ также имели достоверно более высокие уровни АДМА по сравнению с пациентами с КЭ. Не было выявлено различий в уровне АДМА при первичном и повторном инсультах у пациентов с АТИ, ЛИ и КЭ.

В ряде исследований показано, что повышение уровня АДМА связано с процессом атеросклероза и ЭД [187, 188]. Также отмечено, что уровни АДМА независимо коррелируют с дисфункцией эндотелия [293].

Выявленные нами отрицательные корреляции между уровнем АДМА и наличием атеросклеротического поражения брахиоцефальных сосудов по данным УЗИ у пациентов с ЛИ и КЭ позволяет констатировать факт, что АДМА является маркером ЭД вне связи с атеросклерозом. Пациенты с АТИ имели более

высокие уровни АДМА в возрасте 41-50 лет, чем в возрасте 31-40 лет, что подтверждает взаимосвязь уровня АДМА с атеросклерозом. Пациенты с ЛИ и КЭ, наоборот, более высокие уровни АДМА имели в возрасте 31-40 лет по сравнению с возрастной группой 41-50 лет, что говорит о роли АДМА как раннего маркера ЭД.

В физиологических условиях ТМ связан с мембраной эндотелиоцитов и практически отсутствует в свободной циркуляции в кровеносном русле, поэтому увеличение концентрации растворимой формы этого гликопротеида в крови, регистрируемое методом ИФА, позволяет рассматривать ТМ в качестве маркера ЭД [294]. В литературе показано, что сывороточные уровни рТМ у пациентов с инсультом повышены [142]. Обнаружено, что повышенные уровни рТМ в плазме отмечены при КЭ, АТИ и ЛИ у пациентов старшей возрастной группы [174]. При атеротромботическом инфаркте концентрации рТМ, маркера повреждения эндотелия, были повышены во время подострой фазы по сравнению с острой фазой. При лакунарном инфаркте уровни рТМ у пациентов были выше только в период острой фазы [142].

Настоящее исследование подтверждает связь между повышением уровня рТМ в плазме крови и острым ИИ. Среди наших пациентов повышение рТМ было более выраженным при ЛИ и АТИ, что выявлено и некоторыми другими исследованиями, показавшими, что уровни рТМ при ЛИ значительно выше, чем при КЭ [180].

Измерение ПОДПЛА было использовано для оценки функции эндотелия сосудов у людей [197]. Устойчивая связь между низкими значениями прироста диаметра ПЛА и факторами риска инсульта в предыдущих исследованиях подтверждает предположение о том, что ЭД сосудов связана с факторами риска инсульта [295]. Комбинированные сердечно-сосудистые конечные точки (смертность от всех причин, нефатальный инфаркт миокарда, сердечная недостаточность или госпитализация со стенокардией, инсульт и аортокоронарное шунтирование) были достоверно чаще у пациентов с приростом диаметра ПЛА менее 10,7%, [296]. По данным Adachi U. с соавт.

отмечено, что прирост диаметра Пла был значительно ниже у пациентов с любым ИИ (АТИ, ЛИ и КЭ), чем у пациентов контрольной группы [208].

По нашим данным, в группе в целом нормальная реакция при дилатации Пла на фоне реактивной гиперемии (прирост более чем на 10% от исходного диаметра) наблюдалась в 26,7% случаев, недостаточная вазодилатация (прирост диаметра от 3% до 10%) – в 54,4% случаев и вазоконстрикция (прирост $\leq 2,9\%$) – в 18,9% случаев. Наименьший прирост диаметра Пла после МП отмечен у пациентов с АТИ ($6,23 \pm 3,83$) и КЭ ($6,8 \pm 6,14$), а максимальный – у пациентов с ЛИ ($8,5 \pm 3,6$). По этому показателю пациенты с ЛИ статистически значимо отличались от пациентов с АТИ. На основании полученных данных можно отметить, что при атеротромботическом и кардиоэмболическом инсультах у мужчин в возрасте 18-50 лет выявлена наибольшая степень нарушения сосудодвигательной функции эндотелия.

Прирост V % по Пла был значительным у пациентов с АТИ и ЛИ и минимальным – у пациентов КЭ. Пациенты с КЭ имели статистически меньший прирост V % после МП по сравнению с пациентами с АТИ и ЛИ. Наши результаты согласуются с данными предыдущих работ, которые были проведены у пациентов среднего и пожилого возраста. Однако, взаимосвязь между ЭД и подтипами инсульта остается неясной.

Взаимосвязь между меньшим приростом диаметра Пла и худшим исходом у пациентов с острым ИИ показана в более старшей возрастной группе без учета подтипа ИИ [297]. Нами выявлена статистически значимая взаимосвязь между меньшей величиной прироста диаметра Пла и более высоким баллом при выписке по шкале Рэнкин у пациентов с АТИ и ЛИ, а также с более высоким баллом по шкале NIHSS при выписке у пациентов с АТИ, что подтверждает данные других исследователей.

В предыдущих исследованиях также сообщалось о связи между снижением прироста диаметра Пла и факторами риска инсульта, такими как АГ, дислипидемия, СД и повышенный ИМТ [295]. Интенсивность курения

независимо связана с функцией эндотелия, оцениваемой путем измерения ПОПЛА, которая улучшается после прекращения курения [298].

Также мы выявили статистически значимые отрицательные корреляции между приростом диаметра ПЛА и различными факторами риска развития ИИ: при АТИ - наличием в анамнезе ОИМ, при ЛИ – с наличием в анамнезе ИИ, СД и дислипидемией, при КЭ – с курением, толщиной КИМ и указанием на ранее перенесенный ИИ.

По результатам факторного анализа нами были получены различные комбинации факторов риска у достаточно молодых пациентов (возраст 18-50 лет) с различными патогенетическими подтипами ИИ. Основными факторами риска развития инсульта у мужчин 18-50 лет с АТИ являются дисфункция эндотелия, курение, дислипидемия, нарушение системы гемостаза в виде повышенного тромбообразования и повышение АД; с ЛИ - эндотелиальная дисфункция, повышенное диастолическое АД, возраст, дислипидемия и системное воспаление, ассоциированное с атерогенезом; с КЭ - нарушение системы гемостаза в виде повышенного тромбообразования, эндотелиальная дисфункция, дислипидемия и возраст пациентов.

Таким образом, проведенное исследование позволило оценить основные факторы риска развития при определенном подтипе ИИ – атеротромботическом, лакунарном и кардиоэмболическом у мужчин 18-50 лет, в том числе в возрасте 31-40 и 41-50 лет, а также при первичном и повторном инсульте. Выявленные клинико-лабораторно-ультразвуковые корреляции подтверждают предположение о значимой патогенетической роли дисфункции эндотелия в развитии и прогрессировании ишемических цереброваскулярных заболеваний.

ВЫВОДЫ

1. У мужчин 18-50 лет на момент развития инсульта при различных подтипах выявлялось несколько факторов риска: при атеротромботическом и кардиоэмболическом инсультах – в 71,7% и в 73,7% случаев 4 и более факторов риска, при лакунарном инсульте - в 36,9% случаев 2 и 3 факторов риска развития инсульта. При развитии первичных инсультов по сравнению с повторными инсультами отмечалось меньшее количество факторов риска при атеротромботическом и лакунарном инсультах и большее – при кардиоэмболическом инсульте.
2. При различных подтипах ишемического инсульта у мужчин 18-50 лет выявлялось повышение РАИ-1, АДМА и рТМ. Повышение АДМА и рТМ при различных подтипах ИИ было связано с эндотелиальной дисфункцией и повреждением сосудистой стенки. Повышение РАИ-1 при лакунарном и кардиоэмболическом инсультах было связано с эндотелиальной дисфункцией, а при атеротромботическом инсульте – с атеросклерозом.
3. У мужчин 18-50 лет по данным поток-опосредованной дилатации плечевой артерии выявлены ультразвуковые признаки эндотелиальной дисфункции, наиболее выраженные при атеротромботическом и кардиоэмболическом инсультах.
4. У мужчин 18-50 лет развитие атеротромботического и кардиоэмболического инсультов по сравнению с лакунарным инсультом характеризовалось более тяжелой неврологической симптоматикой и большей выраженностью эндотелиальной дисфункции.
5. Эндотелиальная дисфункция и дислипидемия были основными факторами риска развития инсульта у мужчин 18-50 лет с атеротромботическим, лакунарным и кардиоэмболическим инсультами. Дополнительными факторами риска были при атеротромботическом инсульте – курение, нарушение свертывающей системы в виде повышенного тромбообразования и повышение АД; при лакунарном инсульте – высокий уровень диастолического АД, возраст и системное

воспаление, ассоциированное с атерогенезом; при кардиоэмболическом инсульте – нарушение системы гемостаза в виде повышенного тромбообразования и возраст пациентов.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Выявленные наиболее прогностически неблагоприятные сочетания факторов риска у мужчин 18-50 лет с атеротромботическим, лакунарным и кардиоэмболическим инсультами требует особого внимания при проведении лечебно-профилактических мероприятий на амбулаторном этапе.
2. При наблюдении мужчин в возрасте 18-50 лет, имеющих несколько факторов риска развития ишемического инсульта, в план обследования целесообразно включать ультразвуковое исследование - поток-опосредованную дилатацию плечевой артерии для оценки функции эндотелия.
3. При назначении лабораторного исследования крови у мужчин с множественными факторами риска для выявления тромбогенного потенциала и эндотелиальной дисфункции рекомендуется проводить определение t-РА, PAI-1, ФГ, РФМК, pTM и АДМА, что будет способствовать повышению эффективности профилактики сердечно-сосудистых заболеваний.

СПИСОК ИСПОЛЬЗУЕМЫХ СОКРАЩЕНИЙ

АГ – артериальная гипертензия

АД – артериальное давление

АДМА – асимметричный диметиларгинин

АК – аортальный клапан

АСБ - атеросклеротическая бляшка

АЧТВ - активированное частичное тромбопластиновое время

АТИ – атеротромботический инсульт

ВБС – вертебрально-базилярная система

ВМК – внутримозговое кровоизлияние

ВСА – внутренняя сонная артерия

ГИ – геморрагический инсульт

ДИ – доверительный интервал

ЗМА – задняя мозговая артерия

ИБС – ишемическая болезнь сердца

ИИ – ишемический инсульт

ИМТ – индекс массы тела

КА – коэффициент атерогенности

КИМ – комплекс интима-медиа

КТ - компьютерная томография

КЭ – кардиоэмболический инсульт

ЛИ – лакунарный инсульт

ЛПВП - липопротеины высокой плотности

ЛПНП - липопротеины низкой плотности

МАГ – магистральные артерии головы

МК – митральный клапан

МНО - международное нормализованное отношение

НРС – нарушение ритма сердца

МП – манжеточная проба

МРТ - магнитно-резонансная томография

ОИМ – острый инфаркт миокарда

ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения

ОСА – общая сонная артерия

ОШ – отношение шансов

ОХ – общий холестерин

ПА – позвоночная артерия

ПкА – подключичная артерия

ПлА – плечевая артерия

ПМА – передняя мозговая артерия

ПОДПлА - поток-опосредованная дилатация плечевой артерии

рТМ – растворимый тромбомодулин

РФМК - растворимые фибрин-мономерные комплексы

САК – субарахноидальное кровоизлияние

СД – сахарный диабет

СМА – средняя мозговая артерия

ССЗ - сердечно-сосудистые заболевания

ТИА – транзиторная ишемическая атака

ТГ - триглицериды

УЗИ – ультразвуковое исследование

ФП – фибрилляция предсердий

ЦВЗ - цереброваскулярные заболевания

ЭД – эндотелиальная дисфункция

D исх – исходный диаметр

D кон – конечный диаметр

NO – оксид азота

РАI-1 – ингибитор активатора плазминогена-1

t-РА – тканевой активатор плазминогена

V max 1 – исходная средняя скорость кровотока

V max 2 – максимальное значение средней скорости кровотока

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Пирадов, М.А. Инсульт: современные технологии диагностики и лечения. Руководство для врачей. 3-е изд., доп. и перераб/ М.А.Пирадов, М.М. Танащян, М.Ю. Максимова - М.: МЕДпресс-информ, 2018. - 360 с.
2. Гусев, Е.И. Церебральный инсульт/ Е.И. Гусев, М.Ю. Мартынов, П.Р. Камчатнов [и др.] // Consilium Medicum. – 2014. – Т. 16. - № 12. С. 13–17.
3. Haupt, M. Neuroprotective Strategies for Ischemic Stroke - Future Perspectives/ M. Haupt, S.T. Gerner, M. Bähr, T.R. Doeppner // Int. J. Mol. Sci. – 2023. V. 24. P. 4334.
4. Feigin, V.L. World Stroke Organization: Global Stroke Fact Sheet 2025/ V.L. Feigin, M. Brainin, B. Norrving [et al.] // Int J Stroke. – 2025. – V. 20. №. 2. – P. 132-144.
5. Гусев, Е.И. Церебральный инсульт: современное состояние проблемы/ Е.И. Гусев, М.Ю. Мартынов // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2024. - Т. 124. - №. 11. – С. 7–18.
6. Scott, C.A. Diverging temporal trends in stroke incidence in younger vs older people: a systematic review and meta-analysis/ C.A. Scott, L. Li, P.M. Rothwell // JAMA Neurol. – 2022. - V. 79. - №. 10. – P. 1036-1048.
7. Feigin, V.L. Global, regional, and national burden of stroke and its risk factors, 1990-2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019/ V.L. Feigin, B.A. Stark, C.O. Johnson [et al.] // Lancet Neurol. – 2021. – V. 20. - №. 10. – P. 795–820.
8. Бойцов, С.А. Актуальные вопросы адекватного контроля дислипидемий в профилактике острых и повторных нарушений мозгового кровообращения по ишемическому типу/ С.А. Бойцов, М.А. Пирадов, М.М. Танащян [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2022. – Т. 122. - №. 5. – С. 7–10.
9. Игнатьева, В.И. Социально-экономическое бремя инсульта в Российской Федерации/ В.И. Игнатьева, И.А. Вознюк, Н.А. Шамалов [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2023. – Т. 123. - №. 8. – С. 5–15.

10. Hussain, A. Epidemiology and risk factors for stroke in young individuals: implications for prevention/ A. Hussain, M. Lee, J. Rana, S.S. Virani // *Curr Opin Cardiol.* – 2021. – V. 36. - №. 5. P. 565-571.
11. Li, L. Association of Younger vs Older Ages With Changes in Incidence of Stroke and Other Vascular Events, 2002-2018/ L. Li, C.A. Scott, P.M. Rothwell // *JAMA.* – 2022. – V. 328. - №. 6. – P. 563-574.
12. Boot, E. Ischaemic stroke in young adults: a global perspective/ E. Boot, M.S. Ekker, J. Putaala [et al.] // *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* – 2020. – V. 91. - №. 4. - P. 411-417.
13. Zhao, J. Why we should raise stroke awareness in the younger population/ J. Zhao, J. Yuan, K. Lu [et al.] // *CNS Neurosci Ther.* – 2023. – V. 29. - №. 3. - P. 757-759.
14. Ekker, M.S. Epidemiology, aetiology, and management of ischaemic stroke in young adults/ M.S. Ekker, E.M. Boot, A.B. Singhal [et al.] // *Lancet Neurol.* – 2018. – V. 17. - №. 9. – P. 790–801.
15. Yahya, T. Stroke in young adults: current trends, opportunities for prevention and pathways forward/ T. Yahya, M.H. Jilani, S.U. Khan [et al.] // *Am J Prevent Cardiol.* – 2020. – V. 3. – P. 100085.
16. Ekker, M.S. Global Outcome Assessment Life-long after stroke in young adults initiative-the GOAL initiative: study protocol and rationale of a multicentre retrospective individual patient data meta-analysis/ M.S. Ekker, M.A. Jacob, M.M.E. van Dongen [et al.] // *BMJ Open.* – 2019. – V. 9. - №. 11. P. e031144.
17. Putaala, J. Ischemic Stroke in Young Adults/ J. Putaala // *Continuum (Minneap Minn).* – 2020. – V. 26. - №. 2. – P. 386-414.
18. Béjot, Y. Temporal Trends in the Incidence of Ischemic Stroke in Young Adults: Dijon Stroke Registry/ Y. Béjot, G. Duloquin, Q. Thomas [et al.] // *Neuroepidemiology.* – 2021. – V. 55. - №. 3. – P. 239-244.
19. Jo, Y.J. PMI Clinical Characteristics and Risk Factors of First-Ever Stroke in Young Adults: A Multicenter, Prospective Cohort Study/ Y.J. Jo, D.H. Kim, M.K. Sohn [et al.] // *J Pers Med.* – 2022. – V. 12. - №. 9. – P. 1505.

- 20.Гнедовская, Е.В. Распространенность факторов риска цереброваскулярных заболеваний у жителей мегаполиса в возрасте 40-59 лет (клинико-эпидемиологическое исследование)/ Е.В. Гнедовская, М.А. Кравченко, М.Е. Прокопович [и др.] // Анналы клинической и экспериментальной неврологии. - 2016. - Т. 10. - № 4. - С. 11-19.
- 21.Максимова, М.Ю. Факторы риска, связанные с развитием основных подтипов ишемического инсульта, у мужчин в возрасте от 45 до 74 лет/ М.Ю. Максимова, В.Ю. Сазонова // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2022. - Т. 122. - №. 12. - С. 5–11.
- 22.Schwarzwald, A. Impact of sex in stroke in the young/ A. Schwarzwald, U. Fischer, D. Seiffge [et al.] // PLoS One. – 2023. – V. 18. - №. 3. – P. e0274722.
- 23.Tang, M. Sex differences of ischemic stroke in young adults-A single-center Chinese cohort study/ M. Tang, M. Yao, Y. Zhu [et al.] // J Stroke Cerebrovasc Dis. – 2020. – V. 29. - №. 9. – P. 05087.
- 24.Aparicio, H.J. Temporal Trends in Ischemic Stroke Incidence in Younger Adults in the Framingham Study/ H.J. Aparicio, J.J. Himali, C.L. Satizabal [et al.] // Stroke. – 2019. – V. 50. - №. 6. – P. 1558-1560.
- 25.George, M.G. Risk Factors for Ischemic Stroke in Younger Adults: A Focused Update/ M.G. George // Stroke. – 2020. – V.51. - №. 3. – P. 729-735.
- 26.Appelros, P. Sex differences in stroke/ P. Appelros, S. Åsberg // Handb Clin Neurol. – 2020. – V. 175. – P. 299-312.
- 27.Гусев, В.В. Анамнестические, клинические и лабораторные особенности течения острого периода ишемического инсульта у пациентов молодого возраста/ В.В. Гусев, О.П. Ковтун, О.А. Львова ОА [и др.} // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2022. – Т. 14. - №. 3. – С. 12–18.
- 28.Kolmos, M. Recurrent ischemic stroke - a systematic review and meta-analysis/ M. Kolmos, L. Christoffersen, C. Kruuse // J. Stroke Cerebrovasc. Dis. – 2021. – V. 30. - №. 8. – P. 105935.

29. Divišová, P. Young cryptogenic ischemic stroke: a descriptive analysis of clinical and laboratory characteristics, outcomes and stroke recurrence/ P. Divišová, D. Šaňák, M. Král [et al.] // J. Stroke Cerebrovasc. Dis. – 2020. – V. 29. - №. 9. – P. 105046.
30. Mustanoja, S. Acute-phase blood pressure levels correlate with a high risk of recurrent strokes in young-onset ischemic stroke/ S. Mustanoja, J. Putaala, D. Gordin [et al.] // Stroke. – 2016. – V. 47. - №. 6. – P. 1593–1598.
31. Yuan, K. A nomogram for predicting stroke recurrence among young adults/ K. Yuan, J. Chen, P. Xu [et al.] // Stroke. – 2020. – V. 51. – P. 1865–1867.
32. M'barek, L. Traditional risk factors and combined genetic markers of recurrent ischemic stroke in adults/ L. M'barek, S. Sakka, F. Megdiche [et al.] // J. Thromb. Haemostasis. – 2021. – V. 19. - №. 10. – P. 2596–2604.
33. Roth, G.A. Global Burden of Cardiovascular Diseases and Risk Factors, 1990–2019: update from the GBD 2019 Study/ G.A. Roth, G.A. Mensah, C.O. Johnson [et al.] // J Am Coll Cardiol. – 2020. – V. 76. – P. 2982-3021.
34. Feigin, V.L. Global, regional, and national burden of stroke and its risk factors, 1990–2021: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2021/ V.L. Feigin, M.D. Abate, Y.H. [et al.] // Lancet Neurol. – 2024. – V. 23. - №. 10. P. 973-1003.
35. Fraser, S. Stroke in the young/ S. Fraser, L. Pabst, F. Smith // Curr Opin Neurol. – 2023. – V. 36. – P. 131–9.
36. Ariss, R.W. Demographic and Regional Trends in Stroke-Related Mortality in Young Adults in the United States, 1999 to 2019/ R.W. Ariss, A.M.K. Minhas, J. Lang J [et al.] // J Am Heart Assoc. – 2022. – V. 11. - №. 18. – P. e025903.
37. Béjot, Y. Rising stroke incidence in young adults: more epidemiological evidence, more questions to be answered/ Y. Béjot, B. Delpont, M. Giroud // J Am Heart Assoc. – 2016. – V. 5. - №. 5. – P. e003661.
38. Putaala, J. Ischemic stroke in the young: current perspectives on incidence, risk factors, and cardiovascular prognosis/ J. Putaala // Eur Stroke J. – 2016. – V. 1. - №. 1. – P. 28–40.

39. Zhang, S. Obesity-hyperlipidemia, Hypertension, and Left Atrial Enlargement During Stroke in Young Adults/ S. Zhang, P. Zuo // *Neurologist*. – 2023. – V. 28. - №. 6. – P. 386-390.
40. Jaakonmäki, N. Obesity and the Risk of Cryptogenic Ischemic Stroke in Young Adults/ N. Jaakonmäki, M. Zedde, T. Sarkanen [et al.] // *J Stroke Cerebrovasc Dis*. – 2022. – V. 31. - №. 5. - 106380.
41. Robins, M. The national survey of stroke. Incidence/ M. Robins, H. Baum // *Stroke*. - 1981. – V. 12. – P. 145–57.
42. Bevan, H. Stroke in young adults/ H. Bevan, K. Sharma, W. Bradley // *Stroke*. – 1990. - V. 21. – P. 382–386.
43. Maaijwee, N.A. Ischaemic stroke in young adults: Risk factors and long-term consequences/ N.A. Maaijwee, L.C. Rutten-Jacobs, P. Schaapsmeeders [et al.] // *Nat. Rev. Neurol*. – 2014. – V. 10. – P. 315–325.
44. Smajlović, D. Strokes in young adults: Epidemiology and prevention/ D. Smajlović // *Vasc. Health Risk Manag*. – 2015. – V. 11. – P. 157–164.
45. Hathidara, M.Y. Stroke in the young: A global update/ M.Y. Hathidara, V. Saini, A.M. Malik // *Curr. Neurol. Neurosci. Rep*. – 2019. – V. 19.- P. 91.
46. Jacob, M.A. Global differences in risk factors, etiology, and outcome of ischemic stroke in young adults—a worldwide meta-analysis: the GOAL initiative/ M.A. Jacob, M.S. Ekker, Y. Allach [et al.] // *Neurology*. – 2022. – V. 98. – P. e573–e588.
47. Krishnamurthi, R.V. Global and regional burden of first-ever ischaemic and haemorrhagic stroke during 1990-2010: findings from the global burden of disease study 2010/ R.V. Krishnamurthi, V.L. Feigin, M.H. Forouzanfar [et al.] // *Lancet Glob Health*. – 2013. – V. 1. – P. e259–81.
48. Yu, Q. Global, regional, and national burden and trends of stroke among youths and young adults aged 15-39 years from 1990 to 2021: findings from the Global Burden of Disease study 2021/ Q. Yu, Y. Tian, N. Jiang [et al.] // *Front Neurol*. – 2025. – V. 16. - P. 1535278.

49. George, M.G. Prevalence of cardiovascular risk factors and strokes in younger adults/ M.G. George, X. Tong, B.A. Bowman // JAMA Neurology. - 2017. V. 74. – P. 695–703.
50. George, M.G. Trends in stroke hospitalizations and associated risk factors among children and young adults, 1995-2008/ M.G. George, X. Tong, E.V. Kuklina, D.R. Labarthe // Ann Neurol. – 2011. – V. 70. - №. 5. – P. 713-21.
51. Béjot, Y. Trends in the incidence of ischaemic stroke in young adults between 1985-2011: the Dijon Stroke Registry/ Y. Béjot, B. Daubail, A. Jacquin [et al.] // J Neurol Neurosurg Psychiatry. – 2014. V. 85. – P. 509–513.
52. Rosengren, A. Twenty-four-year trends in the incidence of ischemic stroke in Sweden from 1987 to 2010/ A. Rosengren, K.W. Giang, G. Lappas [et al.] // Stroke. – 2013. – V. 44. – P. 2388–2393.
53. Tibæk, M. Increasing incidence of hospitalization for stroke and transient ischemic attack in young adults: a registry-based study/ M. Tibæk, C. Dehlendorff C, H.S. Jørgensen [et al.] // JAHA. – 2016. – V. 5. – P. e003158.
54. Putaala, J. Analysis of 1008 consecutive patients aged 15 to 49 with first-ever ischemic stroke the Helsinki Young Stroke Registry/ J. Putaala, A.J. Metso, T.M. Metso [et al.] // Stroke. – 2009. – V. 40. – P. 1195–1203.
55. Adams, H.P. Jr, Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in acute stroke treatment/ H.P.Jr. Adams, B.H. Bendixen, L.J. Kappelle [et al.] // Stroke. – 1993. – V. 24. – P. 35–41.
56. Amarenco, P. The ASCOD phenotyping of ischemic stroke (Updated ASCO Phenotyping)/ P. Amarenco, J. Bogousslavsky, L.R. Caplan LR [et al.] // Cerebrovasc Dis. – 2013. – V. 36. – P. 1–5.
57. Ekker, M.S. Risk Factors and Causes of Ischemic Stroke in 1322 Young Adults/ M.S. Ekker, J.I Verhoeven, M.M.I. Schellekens [et al.] // Stroke. – 2023. – V. 54. - №. 2. – P. 439-447.

- 58.Li, F. Ischemic Stroke in Young Adults of Northern China: Characteristics and Risk Factors for Recurrence/ F. Li, L. Yang, R. Yang [et al.] // *Eur Neurol.* – 2017. V. 77. - №. 3-4. – P. 115-122.
- 59.Ohya, Y. Causes of ischemic stroke in young adults versus non-young adults: A multicenter hospital-based observational study/ Y. Ohya, R. Matsuo, N. Sato [et al.] // *PLoS One.* – 2022. – V. 17. - №. 7. – P. e0268481.
- 60.Dardick, J.M. Associating cryptogenic ischemic stroke in the young with cardiovascular risk factor phenotypes/ J.M. Dardick, D. Flomenbaum, D.L. Labovitz [et al.] // *Sci Rep.* – 2021. – V. 11. - №. 1. – P. 275.
- 61.Liu, A. Phenotypic ASCOD characterisations of ischaemic stroke in the young at an urban tertiary care centre/ A.Liu, M. Pirastehfar, D. Yu, G. Linares // *Stroke Vasc Neurol.* – 2018. – V. 3. - №. 4. – P. 209-214.
- 62.Virani, S.S. Heart disease and stroke statistics-2021 update: A report from the American Heart Association/ S.S. Virani, A. Alonso, H.J. Aparicio [et al.] // *Circulation.* – 2021. – V. 143. – P. e254–e743.
- 63.Seshadri, S. Lifetime risk of stroke and dementia: current concepts, and estimates from the Framingham Study/ S. Seshadri, P.A. Wolf // *Lancet Neurol.* – 2007. – V. 6. – P. 1106–1114.
- 64.Barker-Collo, S. Sex differences in stroke incidence, prevalence, mortality and disability-adjusted life years: results from the Global Burden of Disease Study 2013/ S. Barker-Collo, D.A. Bennett, R.V. Krishnamurthi [et al.] // *Neuroepidemiology.* – 2015. – V. 45. – P. 203–214.
- 65.Putala, J. Demographic and geographic vascular risk factor differences in European young adults with ischemic stroke/ J. Putala, N. Yesilot, U. Waje-Andreassen [et al.] // *Stroke.* – 2012. – V. 43. – P. 2624–30.
- 66.Díaz-Guzmán, J. Stroke and transient ischemic attack incidence rate in Spain: the IBERICTUS study/ J. Díaz-Guzmán, J-A. Egido, R. Gabriel-Sánchez [et al.] // *Cerebrovasc Dis.* – 2012. – V. 34. – P. 272–81.

67. Wang, W. Prevalence, Incidence, and Mortality of Stroke in China: Results from a Nationwide Population-Based Survey of 480 687 Adults/ W. Wang, B. Jiang, H. Sun [et al.] // *Circulation*. – 2017. – V. 135. - №. 8. – P. 759-771.
68. Giroud, M. Temporal trends in sex differences with regard to stroke incidence: the Dijon stroke registry (1987-2012)/ M. Giroud, B. Delpont, B. Daubail [et al.] // *Stroke*. – 2017. – V. 48. – P. 846–9.
69. Kwon, S.U. Ischemic stroke in korean young adults/ S.U. Kwon, J.S. Kim, J.H. Lee, M.C. Lee // *Acta Neurol. Scand.* – 2000. – V. 101. – P. 19–24.
70. Kang, H-T. Trends in prevalence of overweight and obesity in korean adults, 1998–2009: The Korean national health and nutrition examination survey/ H-T. Kang, J-Y. Shim, H-R. Lee [et al.] // *J. Epidemiol.* – 2014. – V. 24. - №. 2. – P. 109-16.
71. Rutten-Jacobs, L.C. Long-term risk of recurrent vascular events after young stroke: the FUTURE study/ L.C. Rutten-Jacobs, N.A. Maaijwee, R.M. Arntz [et al.] // *Ann Neurol.* – 2013. – V. 74. - №. 4. – P. 592–601.
72. Rutten-Jacobs, L.C. Long-term mortality after stroke among adults aged 18 to 50 years/ L.C. Rutten-Jacobs, R.M. Arntz, N.A. Maaijwee [et al.] // *JAMA*. – 2013. – V. 309. – P. 1136–44.
73. Maaijwee, N.A. Post-stroke fatigue and its association with poor functional outcome after stroke in young adults/ N.A. Maaijwee, R.M. Arntz, L.C. Rutten-Jacobs [et al.] // *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. – 2015. – V. 86. - №. 10. – P. 1120-1126.
74. Schneider, S. Determinants of long-term health-related quality of life in young ischemic stroke patients/ S. Schneider, N. Taba, M. Saapar [et al.] // *J Stroke Cerebrovasc Dis.* – 2021. – V. 30. - №. 2. – P. 105499.
75. Verburgt, E. Short-Term and Long-Term Risk of Recurrent Vascular Event by Cause After Ischemic Stroke in Young Adults/ E. Verburgt, N.A. Hilken, M.S. Ekker [et al.] // *JAMA Netw Open*. – 2024. – V. 7. - №. 2. – P. e240054.
76. Perera, K.S. Evaluating Rates of Recurrent Ischemic Stroke Among Young Adults With Embolic Stroke of Undetermined Source: The Young ESUS Longitudinal Cohort Study/ K.S. Perera, D. de Sa Boasquevisque, P. Rao-Melacini [et al.] // *JAMA Neurol.* – 2022. – V. 79. – P. 450–8.

- 77.Fan, J. Global Burden, Risk Factor Analysis, and Prediction Study of Ischemic Stroke, 1990-2030/ J. Fan, X. Li, X. Yu [et al.] // *Neurology*. – 2023. – V. 101. - №. 2. – P. e137-e150.
- 78.Khan, M. Risk Factors for Stroke in the Young (18-45 Years): A Case-Control Analysis of INTERSTROKE Data from 32 Countries/ M. Khan, M. Wasay, M.J. O'Donnell [et al.] // *Neuroepidemiology*. – 2023. – V. 57. - №. 5. – P. 275-283.
- 79.Tejada Meza, H. Epidemiology and characteristics of ischaemic stroke in young adults in Aragon/ H. Tejada Meza, J. Artal Roy, C. Pérez Lázaro [et al.] // *Neurologia (Engl Ed)*. – 2022. – V. 37. – №. 6. – P. 434-440.
- 80.Rison, S.C. Investigating hypertension in younger patients/ S.C. Rison, C. Carvalho, G. Rull, J. Robson // *BMJ*. – 2022. – V. 376. – P. 067924.
- 81.Jeon, Y.W. Factors Associated with Awareness, Treatment, and Control Rate of Hypertension among Korean Young Adults Aged 30-49 Years/ Y.W. Jeon, H.C. Kim // *Korean Circ J*. – 2020. – V. 50. - №. 12. – P. 1077-1091.
- 82.Mahajan, S. Assessment of Prevalence, Awareness, and Characteristics of Isolated Systolic Hypertension Among Younger and Middle-Aged Adults in China/ S. Mahajan, F. Feng, S. Hu, [et al.] // *JAMA Netw Open*. – 2020. – V. 3. – №. 12. – P. e209743.
- 83.Luo, D. Association between high blood pressure and long term cardiovascular events in young adults: systematic review and meta-analysis/ D. Luo, Y. Cheng, H. Zhang [et al.] // *BMJ*. – 2020. – V. 370. – P. m3222.
- 84.Neufcourt, L. Gender differences in the association between socioeconomic status and hypertension in France: a cross-sectional analysis of the CONSTANCES cohort/ L. Neufcourt, S. Deguen, S. Bayat [et al.] // *PLoS One*. – 2020. – V. 15. – P. 1–14.
- 85.Reckelhoff, J.F. Mechanisms of sex and gender differences in hypertension/ J.F. Reckelhoff // *J Hum Hypertens*. – 2023. – V. 37. – P. 596–601.
- 86.Ostchega, Y. Hypertension prevalence among adults aged 18 and over: United States, 2017–2018/ Y. Ostchega, C.D. Fryar, T. Nwankwo, D.T. Nguyen // *NCHS Data Brief*. – 2020. – V. 364. – P. 1–8.
- 87.Wei, Y.C. Assessing sex differences in the risk of cardiovascular disease and mortality per increment in systolic blood pressure: a systematic review and meta-analysis of

- follow-up studies in the United States/ Y.C. Wei, N.I. George, C.W. Chang [et al.] // PLoS One. – 2017. – V. 12. - №. 1. – P. e0170218.
- 88.O'Donnell, M.J. Global and regional effects of potentially modifiable risk factors associated with acute stroke in 32 countries (INTERSTROKE): a case-control study/ M.J. O'Donnell, S.L. Chin, S. Rangarajan [et al.] // Lancet. – 2016. – V. 388. - №. 10046. – P. 761–775.
- 89.Aigner, A. Contribution of established stroke risk factors to the burden of stroke in young adults/ A. Aigner, U. Grittner, A. Rolfs [et al.] // Stroke. – 2017. – V. 48. - №. 7. – P. 1744–1751.
- 90.Kivioja, R. Risk factors for early-onset ischemic stroke: a case-control study/ R. Kivioja, A. Pietilä, N. Martinez-Majander [et al.] // J Am Heart Assoc. – 2018. – V. 7. - №. 21. – P. e009774.
- 91.World Health Organization Global Health Observatory (GHO) data. [(accessed on 16 March 2021)]. Available online: http://www.who.int/gho/ncd/risk_factors/cholesterol_prevalence/en. - Text: electronic.
- 92.Gujral, J. Pediatric Dyslipidemia/ J. Gujral, J. Gupta // In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36256753>. - Text: electronic.
- 93.Perak, A.M. Trends in levels of lipids and apolipoprotein B in US youths aged 6 to 19 years, 1999–2016/ A.M. Perak, H. Ning, B.K. Kit [et al.] // JAMA. – 2019. -V. 321. – P. 1895–1905.
- 94.Bucholz, E.M. Awareness of cardiovascular risk factors in U.S. young adults aged 18–39 years/ E.M. Bucholz, H.C. Gooding, S.D. de Ferranti // Am J Prev Med. – 2018. – V. 54. – P. e67–e77.
- 95.Liu, L.Y. Epidemic trends of dyslipidemia in young adults: a real-world study including more than 20,000 samples/ L.Y. Liu, X. Aimaiti, Y.Y. Zheng [et al.] // Lipids Health Dis. – 2023. – V. 22. - №. 1. – P. 108.
- 96.de Vries, J.K. Non-LDL dyslipidemia is prevalent in the young and determined by lifestyle factors and age: The LifeLines cohort/ J.K. de Vries, J.W. Balder, M.J. Pena [et al.] // Atherosclerosis. – 2018. – V. 274. – P. 191-198.

97. Alloubani, A. Relationship between Hyperlipidemia, Cardiovascular Disease and Stroke: A Systematic Review/ A. Alloubani, R. Nimer, R. Samara // *Curr Cardiol Rev.* – 2021. – V. 17. - №. 6. – P. e051121189015.
98. Koellhoffer, E.C. The effects of estrogen in ischemic stroke/ E.C. Koellhoffer, L.D. McCullough // *Transl Stroke Res.* – 2013. – V. 4. - №. 4. – P. 390–401.
99. Hauer, A.J. Age-Specific vascular risk factor profiles according to stroke subtype/ A.J. Hauer, Y.M. Ruigrok, A. Algra [et al.] // *J Am Heart Assoc.* – 2017. – V. 6. - №. 5. – P. e005090.
100. van Alebeek, M.E. Risk factors and mechanisms of stroke in young adults: The FUTURE study/ M.E. van Alebeek, R.M. Arntz, M.S. Ekker [et al.] // *J Cereb Blood Flow Metab.* – 2018. – V. 38. - №. 9. – P. 1631-1641.
101. Schneider, S. Risk Factors and Etiology of Young Ischemic Stroke Patients in Estonia/ S. Schneider, A. Kornejeva, R. Vibo, J. Kõrv // *Stroke Res. Treat.* – 2017. – V. 2017. – P. 8075697.
102. Jin, P. Intermediate risk of cardiac events and recurrent stroke after stroke admission in young adults/ P. Jin, I. Matos Diaz, L. Stein [et al.] // *Int. J. Stroke.* – 2018. – V. 13. – P. 576–584.
103. Peters, S.A.E. Sex differences in the association between major risk factors and the risk of stroke in the UK Biobank cohort study/ S.A.E. Peters, C. Carcel, E.R.C. Millett, M. Woodward // *Neurology.* – 2020. – V. 95. - №. 20. – P. e2715-e2726.
104. Reitsma, M.B. Spatial, temporal, and demographic patterns in prevalence of smoking tobacco use and initiation among young people in 204 countries and territories, 1990–2019/ M.B. Reitsma, L.S. Flor, E.C. Mullany [et al.] // *Lancet Public Health.* – 2021. – V. 6. – P. e472–e481.
105. Shkolnikov, V.M. Time trends in smoking in Russia in the light of recent tobacco control measures: synthesis of evidence from multiple sources/ V.M. Shkolnikov, E. Churilova, D.A. Jdanov [et al.] // *BMC Public Health.* – 2020. – V. 20. - №. 1. – P. 378.
106. Markidan, J. Smoking and risk of ischemic stroke in young men/ J. Markidan, J.W. Cole, C.A. Cronin [et al.] // *Stroke.* – 2018. – V. 49. – P. 1276–8.

107. Yusuf, S. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study/ S. Yusuf, S. Hawken, S. Ounpuu [et al.] // *Lancet*. - 2004. - V. 364. - P. 937-952.
108. Li, B. "Smoking paradox" is not true in patients with ischemic stroke: a systematic review and meta-analysis/ B. Li, D. Li, J.F. Liu [et al.] // *J Neurol*. - 2021. - V. 268. - №. 6. - P. 2042-2054.
109. De los Rios, F. Trends in substance abuse preceding stroke among young adults a population-based study/ F. De los Rios, D.O. Kleindorfer, J. Khoury [et al.] // *Stroke*. - 2012. - V. 43. - P. 3179-3183.
110. Pezzini, A. Predictors of long-term recurrent vascular events after ischemic stroke at young age: The Italian Project on Stroke in Young Adults/ A. Pezzini, M. Grassi, C. Lodigiani [et al.] // *Circulation*. - 2014. - V. 129. - P. 1668-1676.
111. Nanayakkara, N. Impact of age at type 2 diabetes mellitus diagnosis on mortality and vascular complications: systematic review and meta-analyses/ N. Nanayakkara, A.J. Curtis, S. Heritier [et al.] // *Diabetologia*. - 2021. - V. 64. - №. 2. - P. 275-287.
112. Kernan, W.N. Caring for Patients With Diabetes in Stroke Neurology/ W.N. Kernan, R. Forman, S.E. Inzucchi // *Stroke*. - 2023. - V. 54. - №. 3. - P. 894-904.
113. Zhang, L. Diabetes as an independent risk factor for stroke recurrence in ischemic stroke patients: An updated meta-analysis/ L. Zhang, C.D.A. Wolfe, M.D.L. O'Connell, Y. Wang // *Neuroepidemiology*. - 2021. - V. 55. - P. 427-435.
114. Chong, B. Trends and predictions of malnutrition and obesity in 204 countries and territories: an analysis of the Global Burden of Disease Study 2019/ B. Chong, J. Jayabaskaran, G. Kong [et al.] // *EClinMed*. - 2023. - V. 57. - P. 101850.
115. Kivimäki, M. Body-mass index and risk of obesity-related complex multimorbidity: an observational multicohort study/ M. Kivimäki, T. Strandberg, J. Pentti [et al.] // *Lancet Diabetes Endocrinol*. - 2022. - V. 10. - №. 4. - P. 253-263.
116. Li, Z. Impact of sequence in concurrent training on physical activity, body composition, and fitness in obese young males: A 12-week randomized controlled trial/ Z. Li, T. Gong, Z. Ren [et al.] // *J Exerc Sci Fit*. - 2025. - V. 23. - №. 2. - P. 112-121.

117. Dutta, S. Obesity: An Impact with Cardiovascular and Cerebrovascular Diseases/ S. Dutta, A.K. Singhal, V. Suryan, N.C. Chandra // *Indian J Clin Biochem.* – 2024. – V. 39. - №. 2. – P. 168-178.
118. Wu, Y. Risk factors of cardiovascular and cerebrovascular diseases in young and middle-aged adults: A meta-analysis/ Y. Wu, Y. Xiong, P. Wang [et al.] // *Medicine (Baltimore).* – 2022. – V. 101. - №. 48. – P. e32082.
119. Guo, Y. Overweight and Obesity in Young Adulthood and the Risk of Stroke: a Meta-analysis/ Y. Guo, X.L. Yue, H.H. Li [et al.] // *J Stroke Cerebrovasc Dis.* – 2016. – V. 25. - №. 12. – P. 2995-3004.
120. von Sarnowski, B. Lifestyle risk factors for ischemic stroke and transient ischemic attack in young adults in the stroke in young Fabry patients study/ B. von Sarnowski, J. Putaala, U. Grittner [et al.] // *Stroke.* – 2013. – V. 44. – P. 119–25.
121. Kumral, E. Association of obesity with recurrent stroke and cardiovascular events/ E. Kumral, C.E. Erdoğan, A. Arı [et al.] // *Rev Neurol.* – 2021. – V. 177. - №. 4. – P. 414–421.
122. Lippi, G. Global epidemiology of atrial fibrillation: an increasing epidemic and public health challenge/ G. Lippi, F. Sanchis-Gomar, G. Cervellin // *Int J Stroke.* – 2021. – V. 16. – P. 217–221.
123. Escudero-Martínez, I. Atrial fibrillation and stroke: A review and new insights/ I. Escudero-Martínez, L. Morales-Caba, T. Segura // *Trends Cardiovasc Med.* – 2023. – V. 3. - №. 1. – P. 23-29.
124. Smyth, A. Alcohol Intake as a Risk Factor for Acute Stroke: The INTERSTROKE Study/ A. Smyth, M. O'Donnell, S. Rangarajan [et al.] // *Neurology.* – 2023. – V. 100. - №. 2. – P. e142-e153.
125. Liao, J. Clinical characteristics of heavy alcohol consumption in young and middle-aged acute cerebral infarction: A 12-month follow-up study/ J. Liao, X. Li, L. Wang [et al.] // *Heliyon.* – 2024. – V. 10. - №. 9. – P. e30416.
126. Sullivan, E.V. Attenuated cerebral blood flow in frontolimbic and insular cortices in alcohol use disorder: relation to working memory/ E.V. Sullivan, Q. Zhao, K.M. Pohl [et al.] // *J. Psychiatr. Res.* – 2021. – V. 136. – P. 140–148.

127. Putaala, J. How does number of risk factors affect prognosis in young patients with ischemic stroke/ J. Putaala, E. Haapaniemi, M. Kaste [et al.] // *Stroke*. – 2012. – V. 43. – P. 356–61.
128. Gavriilaki, E. Endothelial Dysfunction in COVID-19: Lessons Learned from Coronaviruses/ E. Gavriilaki, P. Anyfanti, M. Gavriilaki [et al.] // *Curr Hypertens Rep*. – 2020. – V. 22. - №. 9. - P. 63.
129. Kleeberg, A. Endothelial dysfunction in acute ischemic stroke: a review/ A. Kleeberg, T. Luft, D. Golkowski, J.C. Purruker // *J Neurol*. – 2025. – V. 272. - №. 2. – P. 143.
130. Balta, S. Endothelial Dysfunction and Inflammatory Markers of Vascular Disease/ S. Balta // *Curr Vasc Pharmacol*. – 2021. – V. 19. - №. 3. – P. 243-249.
131. Tuttolomondo, A. Endothelial dysfunction and inflammation in ischemic stroke pathogenesis/ A. Tuttolomondo, M. Daidone, A. Pinto // *Curr Pharm Des*. - 2020. – V. 26. - №. 34. – P. 4209–4219.
132. Wang, X. Endothelial dysfunction: molecular mechanisms and clinical implications/ X. Wang, B. He // *MedComm*. – 2024. – V. 5. - №. 8. – P. e651.
133. Li, J. Retinal microvascular abnormalities and risks of incident stroke and its subtypes: the circulatory risk in communities study/ J. Li, H. Imano, A. Kitamura [et al.] // *J Hypertens*. – 2022. – V. 40. - №. 4. – P. 732–740.
134. Benincasa, G. Cardiovascular risk factors and molecular routes underlying endothelial dysfunction: Novel opportunities for primary prevention/ G. Benincasa, E. Coscioni, C. Napoli // *Biochem Pharmacol*. – 2022. – V. 202. – P. 115108.
135. de la Riva, P. Understanding Endothelial Dysfunction and Its Role in Ischemic Stroke After the Outbreak of Recanalization Therapies/ P. de la Riva, J. Marta-Enguita, J. Rodríguez-Antigüedad [et al.] // *Int J Mol Sci*. – 2024. – V. 25. - №. 21. – P. 11631.
136. Gordon, E. The importance of mechanical forces for in vitro endothelial cell biology/ E. Gordon, L. Schimmel, M. Frye M. // *Front Physiol*. – 2020. – V. 11. – P.
137. Alexander, Y. Endothelial function in cardiovascular medicine: a consensus paper of the European Society of Cardiology Working Groups on Atherosclerosis and Vascular Biology, Aorta and Peripheral Vascular Diseases, Coronary Pathophysiology

- and Microcirculation, and Thrombosis/ Y. Alexander, E. Osto, A. Schmidt-Trucksass [et al.] // *Cardiovasc Res.* – 2021. – V. 117. - №. 1. – P. 29-42.
138. Schiffrin, E.L. How structure, mechanics, and function of the vasculature contribute to blood pressure elevation in hypertension/ E.L. Schiffrin // *Can J Cardiol.* – 2020. – V. 36. - №. 5. – P. 648-658.
 139. Stenborg, A. Endothelium-dependent vasodilatation in forearm is impaired in stroke patients/ A. Stenborg, A. Terent, L. Lind // *J. Intern. Med.* – 2006. – V. 259. – P. 569–575.
 140. Zvan, B. Testing of cerebral endothelium function with L-arginine after stroke/ B. Zvan, M. Zaletel, T. Pogacnik, T. Kiauta // *Int. Angiol.* – 2002. – V. 21. – P. 256–259.
 141. Scherbakov, N. Endothelial dysfunction of the peripheral vascular bed in the acute phase after ischemic stroke/ N. Scherbakov, A. Sandek, J. Martens-Lobenhoffer [et al.] // *Cerebrovasc. Dis.* – 2012. – V. 33. – P. 37–46.
 142. Kozuka, K. Endothelial markers and adhesion molecules in acute ischemic stroke--sequential change and differences in stroke subtype/ K. Kozuka, T. Kohriyama, E. Nomura [et al.] // *Atherosclerosis.* – 2002. – V. 161. – P. 161–168.
 143. Knottnerus, ILH. Endothelial dysfunction in lacunar stroke: A systematic review/ I.L.H. Knottnerus, H. Ten Cate, J. Lodder [et al.] // *Cerebrovasc. Dis.* – 2009. – V. 27. – P. 519–526.
 144. Stevenson, S.F. A Systematic Review of Dynamic Cerebral and Peripheral Endothelial Function in Lacunar Stroke Versus Controls/ S.F. Stevenson, F.N. Doubal, K. Shuler, J.M. Wardlaw // *Stroke.* – 2010. – V. 41. – P. e434–e442.
 145. Rundek, T. Endothelial dysfunction is associated with carotid plaque: A cross-sectional study from the population based Northern Manhattan Study/ T. Rundek, R. Hundle, E. Ratchford [et al.] // *BMC Cardiovasc. Disord.* – 2006. – V. 6. – P. 35.
 146. Khan, A.A. Endothelial function in patients with atrial fibrillation/ A.A. Khan, G.N. Thomas, G.Y.H. Lip, A. Shantsila // *Ann Med.* – 2020. – V. 52. - №. 1-2. – P. 1-11.

147. Mućka, S. Endothelial Function Assessment by Flow-Mediated Dilation Method: A Valuable Tool in the Evaluation of the Cardiovascular System/ S. Mućka, M. Miodońska, G.K. Jakubiak [et al.] // *Int J Environ Res Public Health*. - 2022. – V. 19. - №. 18. – P. 11242.
148. Dowsett, L. ADMA: A Key Player in the Relationship between Vascular Dysfunction and Inflammation in Atherosclerosis/ L. Dowsett, E. Higgins, S. Alanazi [et al.] // *J Clin Med*. – 2020. – V. 9. - №. 9. – P. 3026.
149. Lucas, C. Impairment of endothelial function in patients with spontaneous cervical artery dissection: evidence for a general arterial wall disease/ C. Lucas, J.L. Lecroart, C. Gautier [et al.] // *Cerebrovasc Dis*. – 2004. – V. 17. – P. 170–174.
150. Omisore, A.D. Sonographic evaluation of endothelial function in brachial arteries of adult stroke patients/ A.D. Omisore, O.O. Ayoola, B.O. Ibitoye [et al.] // *J Ultrasound Med*. – 2017. – V. 36. – P. 345–351.
151. Goslawski, M. Binge drinking impairs vascular function in young adults/ M. Goslawski, M.R. Piano, J.T. Bian, E.C. Church [et al.] // *J Am Coll Cardiol*. – 2013. – V. 62. – P. 201–207.
152. Hamburg, N.M. Cross-sectional relations of digital vascular function to cardiovascular risk factors in the Framingham Heart study/ N.M. Hamburg, M.J. Keyes, M.G. Larson [et al.] // *Circulation*. – 2008. – V. 117. – P. 2467–2474.
153. Sillen, M. A Narrative Review on Plasminogen Activator Inhibitor-1 and Its (Patho)Physiological Role: To Target or Not to Target/ M. Sillen, P.J. Declerck // *Int J Mol Sci*. – 2021. – V. 22. - №. 5. – P. 2721.
154. Risman, R.A. Fibrinolysis: an illustrated review/ R.A. Risman, N.C. Kirby, B.E. Bannish [et al.] // *Res Pract Thromb Haemost*. – 2023. – V. 7. - №. 2. - 100081.
155. Badran, M. PAI-1: A Major Player in the Vascular Dysfunction in Obstructive Sleep Apnea/ M. Badran, D. Gozal // *Int J Mol Sci*. – 2022. – V. 23. - №. 10. – P. 5516.
156. Altalhi, R. PAI-1 in Diabetes: Pathophysiology and Role as a Therapeutic Target/ R. Altalhi, N. Pechlivani, R.A. Ajjan // *Int J Mol Sci*. – 2021. – V. 22. - №. 6. – P. 3170.
157. Sprengers, E. Plasminogen activator inhibitors/ E. Sprengers, C. Kluft // *Blood*. – 1987. – V. 69. – P. 381–387.

158. Aso, Y. Plasminogen activator inhibitor (PAI)-1 in vascular inflammation and thrombosis/ Y. Aso // *Front. Biosci.* – 2007. – V. 12. – P. 2957–2966.
159. Praetner, M. Plasminogen Activator Inhibitor-1 Promotes Neutrophil Infiltration and Tissue Injury on Ischemia-Reperfusion/ M. Praetner, G. Zuchtriegel, M. Holzer [et al.] // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 2018. – V. 38. – P. 829–842.
160. Garcia, V. Unbiased Proteomics Identifies Plasminogen Activator Inhibitor-1 as a Negative Regulator of Endothelial Nitric Oxide Synthase/ V. Garcia, E.J. Park, M. Siragusa [et al.] // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 2020. – V. 117. – P. 9497–9507.
161. Ji, Y. Pharmacological Targeting of Plasminogen Activator Inhibitor-1 Decreases Vascular Smooth Muscle Cell Migration and Neointima Formation/ Y. Ji, Z. Weng, P. Fish [et al.] // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 2016. – V. 36. – P. 2167–2175.
162. Vaughan. D.E. PAI-1 Is a Marker and a Mediator of Senescence/ D.E. Vaughan, R. Rai, S.S. Khan [et al.] // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 2017. – V. 37. – P. 1446.
163. Urano, T. Recognition of Plasminogen Activator Inhibitor Type 1 as the Primary Regulator of Fibrinolysis/ T. Urano, Y. Suzuki, T. Iwaki [et al.] // *Curr Drug Targets.* – 2019. – V. 20. - №. 16. – P. 1695-1701.
164. Hamsten, A. Increased Plasma Levels of a Rapid Inhibitor of Tissue Plasminogen Activator in Young Survivors of Myocardial Infarction/ A. Hamsten, B. Wiman, U. De Faire, M. Blombäck // *N. Engl. J. Med.* – 1985. – V. 313. – P. 1557–1563.
165. Tofler, G. Plasminogen activator inhibitor and the risk of cardiovascular disease: The Framingham Heart Study/ G. Tofler, J. Massaro, C. O'Donnell [et al.] // *Thromb. Res.* – 2016. – V. 140. – P. 30–35.
166. Jung, R.G. Association between plasminogen activator inhibitor-1 and cardiovascular events: A systematic review and meta-analysis/ R.G. Jung, P. Motazedian, F.D. Ramirez [et al.] // *Thromb. J.* – 2018. – V. 16. – P. 1–12.
167. Chomiki, N. Plasminogen Activator Inhibitor-1 Expression in Human Liver and Healthy or Atherosclerotic Vessel Walls/ N. Chomiki, M. Henry, M.C. Alessi [et al.] // *Thromb. Haemost.* – 1994. – V. 72. – P. 44–53.

168. Watanabe-Kusunoki, K. Thrombomodulin as a Physiological Modulator of Intravascular Injury/ K. Watanabe-Kusunoki, D. Nakazawa, A. Ishizu [et al.] // *Front Immunol.* – 2020. – V. 11. – P. 575890.
169. Loghmani, H. Exploring traditional and nontraditional roles for thrombomodulin/ H. Loghmani, E.M. Conway // *Blood.* – 2018. – V. 132. – P. 148–58.
170. Tohda, G. Expression of thrombomodulin in atherosclerotic lesions and mitogenic activity of recombinant thrombomodulin in vascular smooth muscle cells/ G. Tohda, K. Oida, Y. Okada // *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* – 1998. – V. 18. - №. 12. – P. 1861–1869.
171. Boron, M. Circulating Thrombomodulin: Release Mechanisms, Measurements, and Levels in Diseases and Medical Procedures/ M. Boron, T. Hauzer-Martin, J. Keil, X.L. Sun // *TH Open.* – 2022. – V. 6. - №. 3. – P. e194-e212.
172. Salomaa, V. Soluble thrombomodulin as a predictor of incident coronary heart disease and symptomless carotid artery atherosclerosis in the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study: a case-cohort study/ V. Salomaa, C. Matei, N. Aleksic [et al.] // *Lancet.* – 1999. – V. 353. – P. 1729–34.
173. Keshk, W.A. Thrombomodulin, alarmin signaling, and copeptin: cross-talk between obesity and acute ischemic stroke initiation and severity in Egyptians/ W.A. Keshk, D.H. Zineldeen, Y.A. El-Heneedy, A.A. Ghali // *Neurol Sci.* – 2018. – V. 39. - №. 6. – P. 1093-1104.
174. Dharmasaroja, P. Increased plasma soluble thrombomodulin levels in cardioembolic stroke/ P. Dharmasaroja, P.A. Dharmasaroja, P. Sobhon // *Clin Appl Thromb Hemost.* – 2012. – V. 18. – P. 289–93.
175. Kamtchum-Tatuene, J. Endothelial dysfunction and carotid atherosclerosis in Malawian adults: A cross-sectional study/ J. Kamtchum-Tatuene, G. Mwangalika Kachingwe, H.C. Mwandumba [et al.] // *eNeurologicalSci.* – 2020. – V. 20. – P. 100252.
176. Dohi, Y. Circulating thrombomodulin levels are related to latent progression of atherosclerosis in hypertensive patients/ Y. Dohi, M. Ohashi, M. Sugiyama [et al.] // *Hypertens Res.* – 2003. – V. 26. - №. 06. – P. 479–483.

177. Papadopoulos, D.P. Masked hypertension unfavourably affects haemostasis parameters/ D.P. Papadopoulos, C. Thomopoulos, I. Mourouzis // *Blood Press.* – 2011. – V. 20. - №. 04. – P. 218–221.
178. Johansson, L. Prospective study on soluble thrombomodulin and von Willebrand factor and the risk of ischemic and hemorrhagic stroke/ L. Johansson, J-H. Jansson, K. Boman [et al.] // *Thromb Haemost.* – 2002. – V. 87. - №. 02. – P. 211–217.
179. Hassan, A. Markers of endothelial dysfunction in lacunar infarction and ischaemic leukoaraiosis/ A. Hassan, B.J. Hunt, M. O'Sullivan // *Brain.* – 2003. – V. 126. - №. 2. – P. 424-32.
180. Nomura, E. Significance of serum soluble thrombomodulin level in acute cerebral infarction/ E. Nomura, T. Kohriyama, K. Kozuka [et al.] // *Eur J Neurol.* – 2004. – V. 11. - №. 05. – P. 329–334.
181. Zaharia, A.L. Thrombomodulin Serum Levels-A Predictable Biomarker for the Acute Onset of Ischemic Stroke/ A.L. Zaharia, D. Tutunaru, V.D. Oprea [et al.] // *Curr Issues Mol Biol.* - 2024. – V. 46. - №. 1. – P. 677-688.
182. Vilcea, A. Dimethylarginine/ A. Vilcea, D. Darabantiu, M. Puschita // *Maedica (Bucur).* – 2020. – V. 15. - №. 3. – P. 373-375.
183. Ahmad, T. Altered asymmetric dimethyl arginine metabolism in allergically inflamed mouse lungs/ T. Ahmad, U. Mabalirajan, B. Ghosh, A. Agrawal // *Am J Respir Cell Mol Biol.* – 2010. – V. 42. – P. 3–8.
184. Sitar, M.E. Asymmetric Dimethylarginine and Its Relation As a Biomarker in Nephrologic Diseases/ M.E. Sitar // *Biomark Insights.* – 2016. – V. 11. – P. 131-137.
185. Willeit, P. Asymmetric dimethylarginine and cardiovascular risk: systematic review and meta-analysis of 22 prospective studies/ P. Willeit, D.F. Freitag, J.A. Laukkanen [et al.] // *J Am Heart Assoc.* – 2015. – V. 4. - №. 6. – P. e001833.
186. Bima, C. Asymmetric and symmetric dimethylarginine as markers of endothelial dysfunction in cerebrovascular disease: A prospective study/ C. Bima, M. Parasiliti-Caprino, F. Rumbolo [et al.] // *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* – 2024. – V. 34. - №. 7. – P. 1639-1648.

187. Qin, Z. A Systematic Review of the Correlation between Serum Asymmetric Dimethylarginine, Carotid Atherosclerosis and Ischaemic Stroke/ Z. Qin, L. Tang, Q. Huang [et al.] // *Eur. J. Clin. Investig.* – 2021. – V. 51. – P. e13558.
188. Chen, S. Asymmetric Dimethylarginine as Marker and Mediator in Ischemic Stroke/ S. Chen, N. Li, M. Deb-Chatterji [et al.] // *IJMS.* – 2012. – V. 13. – P. 15983–16004.
189. Deneva-Koycheva, T.I. Plasma asymmetric dimethyl-arginine levels in healthy people/ T.I. Deneva-Koycheva, L.G. Vladimirova-Kitova, E.A. Angelova [et al.] // *Folia Medica.* – 2011. – V. 53. – P. 28–33.
190. Mamatha, S.N. Asymmetric Dimethylarginine as a Risk Marker for Early-Onset Ischemic Stroke in Indian Population/ S.N. Mamatha, D. Nagaraja, M. Philip, R. Christopher // *Clin. Chim. Acta.* – 2011. – V. 412. – P. 139–142.
191. Ercan, M. Serum asymmetric dimethylarginine and nitric oxide levels in Turkish patients with acute ischemic stroke/ M. Ercan, S. Mungan, I. Güzel [et al.] // *Adv Clin Exp Med.* – 2019. – V. 28. – P. 693–698.
192. Leong, T. Asymmetric dimethylarginine independently predicts fatal and nonfatal myocardial infarction and stroke in women: 24-year follow-up of the population study of women in Gothenburg/ T. Leong, D. Zylberstein, I. Graham [et al.] // *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* – 2008. – V. 28. - №. 5. – P. 961–967.
193. Böger, R.H. Plasma asymmetric dimethylarginine and incidence of cardiovascular disease and death in the community/ R.H. Böger, L.M. Sullivan, E. Schwedhelm [et al.] // *Circulation.* – 2009. – V. 119. - №. 12. – P. 1592–1600.
194. Furuki, K. Plasma level of asymmetric dimethylarginine (ADMA) as a predictor of carotid intima-media thickness progression: Six-year prospective study using carotid ultrasonography/ K. Furuki, H. Adachi, M. Enomoto // *Hypertens Res.* – 2008. – V. 31. - №. 6. – P. 1185–1189.
195. da Silva, D.V.T. A Critical Review on Vasoactive Nutrients for the Management of Endothelial Dysfunction and Arterial Stiffness in Individuals under Cardiovascular Risk/ D.V.T. da Silva, D.D.S. Baião, C.C. Almeida, V.M.F. Paschoalin // *Nutrients.* – 2023. – V. 15. - №. 11. – P. 2618.

196. Anderson, E.A. Flow-mediated and reflex changes in large peripheral artery tone in humans/ E.A. Anderson, A.L. Mark // *Circulation*. – 1989. – V. 79. – P. 93-100.
197. Celermajer, D.S. Noninvasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis/ D.S. Celermajer, K.E. Sorensen, V.M. Gooch [et al.] // *Lancet*. – 1992. – V. 340. - №. 8828. – P. 1111-5.
198. Tomiyama, H. Measurement of Flow-Mediated Vasodilatation/ H. Tomiyama, T. Saisu, A. Yamashina // *Int Heart J*. – 2017. – V. 58. - №. 2. – P. 158-162.
199. Maruhashi, T. Diagnostic Criteria of Flow-Mediated Vasodilation for Normal Endothelial Function and Nitroglycerin-Induced Vasodilation for Normal Vascular Smooth Muscle Function of the Brachial Artery/ T. Maruhashi, M. Kajikawa, S. Kishimoto [et al.] // *J. Am. Heart Assoc*. – 2020. – V. 9. – P. e013915.
200. Benjamin, E.J. Clinical correlates and heritability of flow-mediated dilation in the community: the Framingham Heart Study/ E.J. Benjamin, M.G. Larson, M.J. Keyes [et al.] // *Circulation*. – 2004. – V. 109, - P. 613-619.
201. Juonala, M. Interrelations between brachial endothelial function and carotid intima-media thickness in young adults: the cardiovascular risk in young Finns study/ M. Juonala, J.S. Viikari, T. Laitinen [et al.] // *Circulation*. – 2004. – V. 110. – P. 2918-2923.
202. Schnabel, R.B. Noninvasive vascular function measurement in the community: cross-sectional relations and comparison of methods/ R.B. Schnabel, A. Schulz, P.S. Wild [et al.] // *Circ Cardiovasc Imaging*. – 2011. – V. 4. – P. 371-380.
203. Heiss, C. Flow-mediated dilation reference values for evaluation of endothelial function and cardiovascular health/ C. Heiss, A. Rodriguez-Mateos, M. Bapir [et al.] // *Cardiovasc Res*. – 2023. – V. 119. - №. 1. - 283-293.
204. Xu, Y. Non-invasive endothelial function testing and the risk of adverse outcomes: a systematic review and meta-analysis/ Y. Xu, R.C. Arora, B.M. Hiebert [et al.] // *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. – 2014. – V. 15. – P. 736–746.
205. Matsuzawa, Y. Prognostic value of flow-mediated vasodilation in brachial artery and fingertip artery for cardiovascular events: a systematic review and meta-analysis/

- Y. Matsuzawa, T-G. Kwon, R.J. Lennon [et al.] // J Am Heart Assoc. – 2015. – V. 4. – P. e002270.
206. Shirai, Y. Impaired Endothelial Function in Embolic Stroke of Undetermined Source/ Y. Shirai, S. Toi, U. Adachi, K. Kitagawa // J Stroke Cerebrovasc Dis. – 2020. – V. 29. - №. 1. – P. 104489.
207. Chen, P.L. Changes of brachial flow-mediated vasodilation in different ischemic stroke subtypes/ P.L. Chen, P.Y. Wang, W.H. Sheu [et al.] // Neurology. – 2006. – V. 67. - №. 6. – P. 1056-8.
208. Adachi, U. Differences in Endothelial Function between Ischemic Stroke Subtypes/ U. Adachi, Y. Tsutsumi, M. Iijima [et al.] // J Stroke Cerebrovasc Dis. – 2015. – V. 24. - №. 12. – P. 2781-6.
209. Шамалов, Н. Криптогенный инсульт/ Н. Шамалов, М. Кустова // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2014. – Т. 6. - №. 2S. – С. 42-49.
210. Harris, R.A. Ultrasound assessment of flow-mediated dilation/ R.A. Harris, S.K. Nishiyama, D.W. Wray, R.S. Richardson // Hypertension. – 2010. – V. 55. – P. 1075-1085.
211. Бокерия, Л.А. Характеристика NO-зависимой ауторегуляции тканевого кровотока при идиопатической фибрилляции предсердий/ Л.А. Бокерия, О.Л. Бокерия ОЛ, Т.С. Базарсадаева [и др.] // Анналы аритмологии. – 2013. – Т. 10. - №. 2. – С. 94-101.
212. Прибылова, Н.Н. Эндотелиальная дисфункция у больных гипертонической болезнью в остром периоде ишемического инсульта/ Н.Н. Прибылова, М.В. Беззубцева, С.А. Прибылов [и др.] // Трудный пациент. – 2016. – Т. 6-7. - №. 14. – С. 17-20.
213. Tsai, C.F. Incidence, subtypes, sex differences and trends of stroke in Taiwan/ C.F. Tsai, Y.H. Wang, N.C. Teng [et al.] // PLoS One. – 2022. – V. 17. - №. 11. – P. e0277296.
214. Rothwell, P. Population-based study of event-rate, incidence, case fatality, and mortality for all acute vascular events in all arterial territories (Oxford Vascular Study)/ P. Rothwell, A. Coull, L. Silver [et al.] // The Lancet. – 2005/ - V. 366. – P. 1773–1783.

215. Pinho-Gomes, A.C. Sex differences in prevalence, treatment and control of cardiovascular risk factors in England/ A.C. Pinho-Gomes, S.A.E. Peters, B. Thomson, M. Woodward // *Heart*. – 2021. – V. 107. – P. 462–467.
216. Norman, K. Sex differences in ischemic stroke within the younger age group: a register-based study/ K. Norman, M. Eriksson, M. von Euler // *Front Neurol*. – 2022. – V. 13. – P. 3181.
217. Wu, X. Distribution of risk factors of ischemic stroke in Chinese young adults and its correlation with prognosis/ X. Wu, Y. Zou, S. You, Y. Zhang // *BMC Neurol*. – 2022. – V. 22. - №. 1. – P. 26.
218. Singhal, A.B. Recognition and management of stroke in young adults and adolescents/ A.B. Singhal, J. Biller, M.S. Elkind [et al.] // *Neurology*. – 2013. – V. 81. – P. 1089-1097.
219. Schneider, T.R. First ischemic stroke in young adults: Sex and age-related differences in stroke rates, risk factors, and etiologies/ T.R. Schneider, T.D. Dittrich, T. Kahles [et al.] // *Eur Stroke J*. – 2025. – V. 6. – P. 23969873251317347.
220. Si, Y. Clinical profile of aetiological and risk factors of young adults with ischemic stroke in West China/ Y. Si, S. Xiang, Y. Zhang [et al.] // *Clin Neurol Neurosurg*. – 2020. – V. 193. – P. 105753.
221. Wang, X. Blood Pressure and Stroke: A Review of Sex- and Ethnic/Racial-Specific Attributes to the Epidemiology, Pathophysiology, and Management of Raised Blood Pressure/ X. Wang, C. Carcel, M. Woodward, A.E. Schutte // *Stroke*. – 2022. – V. 53. - №. 4. – P. 1114-1133.
222. Zhou, B. Worldwide trends in hypertension prevalence and progress in treatment and control from 1990 to 2019: A pooled analysis of 1201 population-representative studies with 104 million participants/ B. Zhou, R.M. Carrillo-Larco, G. Danaei [et al.] // *Lancet*. – 2021. – V. 398. – P. 957–980.
223. Katulanda, P. The prevalence, predictors and associations of hypertension in Sri Lanka: a cross-sectional population based national survey/ P. Katulanda, P. Ranasinghe, R. Jayawardena[et al.] // *Clin Exp Hypertens*. – 2014. – V. 36. - №. 7. – P. 484–491.

224. Wang, L. Predictors for the prognosis and recurrence of ischaemic stroke among young Chinese patients: a cohort study/ L. Wang, J. Ge, Y. Chen [et al.] // *BMJ Open*. – 2022. – V. 12. - №. 5. – P. e052289.
225. Webb, A.J.S. New Insights Into Cerebrovascular Pathophysiology and Hypertension/ A.J.S. Webb, D.J. Werring // *Stroke*. – 2022. – V. 53. - №. 4. – P. 1054-1064.
226. Nath, M. Association of modifiable risk factors with ischaemic stroke subtypes in Asian versus Caucasian populations: A systematic review and meta-analysis/ M. Nath, P. Swarnkar, R. Sharma [et al.] // *Eur J Clin Invest*. – 2022. – V. 52. – №. 11. -P. e13849.
227. Ibrahim, A.A. The Determinants of Undiagnosed Hypertension among Urban Community of Kuala Lumpur, Malaysia/ A.A. Ibrahim, M.R.A. Manaf, N.H. Ismail // *Iran J Public Health*. – 2022.- V. 51. - №. 6. – P. 1323-1330.
228. Jayawardana, N.W.I.A. Aging and obesity are associated with undiagnosed hypertension in a cohort of males in the Central Province of Sri Lanka: a cross-sectional descriptive study/ N.W.I.A. Jayawardana, W.A.T.A. Jayalath, W.M.T. Madhujith [et al.] // *BMC Cardiovasc Disord*. – 2017.- V. 17. - №. 1. – P. 165.
229. Hackshaw, A. Low cigarette consumption and risk of coronary heart disease and stroke: meta-analysis of 141 cohort studies in 55 study reports/ A. Hackshaw, J.K. Morris, S. Boniface [et al.] // *BMJ*. – 2018. – V. 360. P. j5855.
230. Pan, B. The relationship between smoking and stroke: A meta-analysis / B. Pan, X. Jin, L. Jun [et al.] // *Medicine (Baltimore)*. - 2019. – V. 98. - №. 12. – P. e14872.
231. Rigotti NA, Clair C. Managing tobacco use: the neglected cardiovascular disease risk factor/ Rigotti NA, Clair C. // *Eur Heart J*. – 2013. – V. 34. – P. 3259–3267
232. Aune, D. Tobacco smoking and the risk of atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis of prospective studies/ D. Aune, S. Schlesinger, T. Norat [et al.] // *Eur J Prev Cardiol*. – 2018. – V. 25. – P. 1437–51.
233. Akter, S. Smoking and the risk of type 2 diabetes in Japan: a systematic review and meta-analysis/ S. Akter, A. Goto, T. Mizoue // *J Epidemiol*. – 2017. – V. 27. – P. 553–61.

234. Feigin, V.L. Global burden of stroke and risk factors in 188 countries, during 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013/ V.L. Feigin, G.A. Roth, M. Naghavi [et al.] // *Lancet Neurol.* – 2016. – V. 15. – P. 913–24.
235. Lee, S.M. Current smoking status as a predictor of cerebral infarction in men: a retrospective cohort study in South Korea/ S.M. Lee, C.M. Oh, M.H. [et al.] // *BMJ Open.* – 2021. – V. 11. - №. 4. – P. e042317.
236. Amaya Pascasio, L. Stroke in Young Adults in Spain: Epidemiology and Risk Factors by Age/ L. Amaya Pascasio, M. Blanco Ruiz, R. Milán Pinilla [et al.] // *J Pers Med.* – 2023. – V. 13. - №. 5. – P. 768.
237. Chen, K.N. Meta-Analysis of Dyslipidemia Management for the Prevention of Ischemic Stroke Recurrence in China/ K.N. Chen, L. He, L.M. Zhong [et al.] // *Front Neurol.* – 2020. – V. 11. – P. 483570.
238. Li, F. Relationship between serum lipid levels and ischemic stroke in patients with atrial fibrillation: a nested case-control study based on the China atrial fibrillation registry/ F. Li, X. Du, L. He [et al.] // *BMC Cardiovasc Disord.* – 2021. – V. 21. - №. 1. – P. 424.
239. Ruan, H. Dyslipidemia versus obesity as predictors of ischemic stroke prognosis: a multi-center study in China/ H. Ruan, X. Ran, S.S. Li, Q. Zhang / *Lipids Health Dis.* - 2024. – V. 23. - №. 1. – P. 72.
240. Cui, R. High serum total cholesterol levels is a risk factor of ischemic stroke for general Japanese population: the JPHC study/ R. Cui, H. Iso, K. Yamagishi [et al.] // *Atherosclerosis.* – 2012. – V. 221. - №. 2. – P. 565-569.
241. Willeit, P. Carotid Intima-Media Thickness Progression as Surrogate Marker for Cardiovascular Risk: Meta-Analysis of 119 Clinical Trials Involving 100 667 Patients/ P. Willeit, L. Tschiderer, E. Allara [et al.] // *Circulation.* – 2020. – V. 142. - №. 7. – P. 621-642.
242. Qian, S. Remnant Cholesterol and Common Carotid Artery Intima-Media Thickness in Patients With Ischemic Stroke/ S. Qian, S. You, Y. Sun [et al.] // *Circ Cardiovasc Imaging.* – 2021. – V. 14. - №. 4. – P. e010953.

243. Ou, Q. Clinical significance of carotid intima-media thickness and plasma homocysteine in acute ST-segment elevation myocardial infarction. *Cardiovasc*/ Q. Ou, J. Zhang, X. Wen [et al.] // *Diagn. Ther.* – 2023. – V. 13. – P. 917–928.
244. Wang, M. Carotid Intima-Media Thickness, Genetic Risk, and Ischemic Stroke: A Family-Based Study in Rural China/ M. Wang, S. Wang, X. Wang [et al.] // *Int J Environ Res Public Health.* – 2020. – V. 18. - №. 1. – P. 119.
245. Ravikanth, R. Relevance of Carotid Intima-Media Thickness and Plaque Morphology in the Risk Assessment of Patients with Acute Ischemic Cerebral Infarcts: A Case-Control Study of Large Series from a Single Center/ R. Ravikanth // *J. Med. Ultrasound.* – 2019. – V. 28. – P. 29–34.
246. Geurts, S. Subclinical measures of peripheral atherosclerosis and the risk of New-Onset atrial fibrillation in the general population: the Rotterdam study/ S. Geurts, C. Brunborg, G. Papageorgiou [et al.] // *J Am Heart Assoc.* – 2022. – V. 11. – P. e023967.
247. Sievering, E.M. Diagnostic value of carotid intima-media thickness and clinical risk scores in determining etiology of ischemic stroke/ E.M. Sievering, A. Grosshennig, M. Kottas [et al.] // *Eur Stroke J.* – 2023. – V. 8. - №. 3. – P. 738-746.
248. Tschiderer, L. Carotid intima-media thickness predicts carotid plaque development: meta-analysis of seven studies involving 9341 participants/ L. Tschiderer, G. Klingenschmid, L. Seekircher, P. Willeit // *Eur. J. Clin. Investig.* – 2020. – V. 50. – P. e13217.
249. Luca, A.C. Atherosclerosis from Newborn to Adult-Epidemiology, Pathological Aspects, and Risk Factors/ A.C. Luca, S.G. David, A.G. David [et al.] // *Life (Basel).* – 2023. – V. 13. - №. 10. – P. 2056.
250. Poisson, S.N. Prevalence of Atherosclerotic Risk Factors Among Children and Young Adults With Arterial Ischemic Stroke/ S.N. Poisson, N.K. Hills, S. Sidney, H.J. Fullerton // *JAMA Neurol.* – 2022. – V. 79. - №. 9. – P. 901-910.
251. Martinez-Majander, N. Association between heavy alcohol consumption and cryptogenic ischaemic stroke in young adults: a case-control study/ N. Martinez-

- Majander, S. Kotal, P. Ylikotila [et al.] // J Neurol Neurosurg Psychiatry. – 2025. – V. 96. - №. 2. – P. 114-121.
252. Haapaniemi, H. Lifestyle-associated risk factors for acute brain infarction among persons of working age/ H. Haapaniemi, M. Hillbom, S. Juvela // Stroke. – 1997. – V. 28. – P. 26–30.
253. Roerecke, M. Alcohol's Impact on the Cardiovascular System/ M. Roerecke // Nutrients. – 2021. – V. 13. - №. 10. – P. 3419.
254. Piano, M.R. Effects of Repeated Binge Drinking on Blood Pressure Levels and Other Cardiovascular Health Metrics in Young Adults: National Health and Nutrition Examination Survey, 2011–2014/ M.R. Piano, L. Burke, M. Kang, S.A. Phillips // J. Am. Heart Assoc. – 2018. – V. 7. – P. e008733.
255. Alleyne, J. Alcohol Use Disorders and Their Harmful Effects on the Contractility of Skeletal, Cardiac and Smooth Muscles/ J. Alleyne, A.M. Dopico // Adv Drug Alcohol Res. – 2021. – V. 1. – P. 10011.
256. Manolis, T.A. The Proarrhythmic Conundrum of Alcohol Intake/ T.A. Manolis, E.J. Apostolopoulos, A.A. Manolis [et al.] // Trends Cardiovasc Med. – 2022. V. 32. - №. 4. – P. 237-245.
257. Bardugo, A. Body mass index in 1.9 million adolescents and stroke in young adulthood/ A. Bardugo, B. Fishman, C. Libruder [et al.] // Stroke. – 2021. – V. 52. – P. 2043-2052.
258. Zhang, Z. Association between Chinese visceral adiposity index and risk of stroke incidence in middle-aged and elderly Chinese population: evidence from a large national cohort study/ Z. Zhang, L. Zhao, Y. Lu [et al.] // J Transl Med. – 2023. – V. 21. - №. 1. – P. 518.
259. Packer, M. HFpEF Is the Substrate for Stroke in Obesity and Diabetes Independent of Atrial Fibrillation/ M. Packer // JACC Heart Fail. – 2020. – V. 8. - №. 1. – P. 35-42.
260. Chen, R. Diabetes and Stroke: Epidemiology, Pathophysiology, Pharmaceuticals and Outcomes/ R. Chen, B. Ovbiagele, W. Feng // Am J Med Sci. – 2016. -V. 351. - №. 4. – P. 380-6.

261. Arboix, A. Cardioembolic stroke: clinical features, specific cardiac disorders and prognosis/ A. Arboix, J. Alió // *Curr Cardiol Rev.* – 2010. – V. 6. - №. 3. – P. 150-61.
262. Weizman, O. Very long-term outcomes after acute myocardial infarction in young men and women: Insights from the FAST-MI program/ O. Weizman, V. Tea, E. Marijon [et al.] // *Arch Cardiovasc Dis.* – 2023. – V. 116. - №. 6-7. – P. 324-334.
263. Дамулин, И.В. Кардиоэмболический инсульт/ И.В. Дамулин, Д.А. Андреев, З.К. Салпагарова // *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* – 2015. – Т. – 7. - №. 1. – С. 80–86.
264. Kamel, H. The AtRial Cardiopathy and Antithrombotic Drugs In prevention After cryptogenic stroke randomized trial: rationale and methods/ H. Kamel, W.T.Jr. Longstreth, D.L. Tirschwell [et al.] // *Int J Stroke.* – 2019. – V. 14. – P. 207–14.
265. Meinel, T.R. Prior anticoagulation in patients with ischemic stroke and atrial fibrillation/ T.R. Meinel, M. Branca, G.M. De Marchis [et al.] // *Ann Neurol.* – 2021. – V. 89. – P. 42-53.
266. Cannegieter, S.C. Thromboembolic and bleeding complications in patients with mechanical heart valve prostheses/ S.C. Cannegieter, F.R. Rosendaal, E. Briet // *Circulation.* – 1994. – V. 89. - №. 2. – P. 635–641
267. Hobohm, C. Clinical presentation and multi-parametric screening surrogates of ischemic stroke patients suffering from infective endocarditis/ C. Hobohm, A. Hagendorff, S. Schulz [et al.] // *Cerebrovasc Dis.* – 2016. V. 41. - №. 1-2. – P. 60-7.
268. Putaala, J. Recurrent ischemic events in young adults after first-ever ischemic stroke/ J. Putaala, E. Haapaniemi, A.J. Metso [et al.] // *Ann Neurol.* – 2010. – V. 68. - №. 5. – P. 661-671.
269. Polymeris, A.A. Aetiology, secondary prevention strategies and outcomes of ischaemic stroke despite oral anticoagulant therapy in patients with atrial fibrillation/ A.A. Polymeris, T.R. Meinel, H. Oehler [et al.] // *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* – 2022. – V. 93. – P. 588–598.
270. Chiangkhong, A. Lifestyle, clinical, and occupational risk factors of recurrent stroke among the working-age group: A systematic review and meta-analysis/ A.

- Chiangkhong, C. Suwanwong, Y. Wongrostrai // *Heliyon*. – 2023. – V. 9. - №. -3. – P. e13949.
271. Zhu, Y. Occupational class differences in outcomes after ischemic stroke: a prospective observational study/ Y. Zhu, Y. Lu, M. Zhou [et al.] // *BMC Publ. Health*. – 2021. – V. 21. – P. 1571.
 272. Mehndiratta, P. Differences in Multiple Risk Factors Between Black and White Individuals With Young-Onset Ischemic Stroke/ P. Mehndiratta, K.A. Ryan, C. Cronin [et al.] // *Neurology*. – 2022. – V. 99. - №. 6. – P. e560-e564.
 273. Shivde, S. Risk Factors and Stroke Subtyping in Young Adults: A Study From a Tertiary Care Hospital in South India/ S. Shivde, S. Badachi, S. Deepalam [et al.] // *Cureus*. – 2024. – V. 16. - №. 7. – P. e63640.
 274. Yılmaz, B.Ö. The effect of fibrinogen levels on three-month neurological recovery in acute ischemic stroke patients/ B.O. Yılmaz, R. Şencan // *Sci Rep*. – 2025ю – V. 15. - №. 1. – P. 12644.
 275. Abebe, E.C. Diagnostic performance of plasma D-dimer, fibrinogen, and D-dimer to fibrinogen ratio as potential biomarkers to predict hypertension-associated acute ischemic stroke/ E.C. Abebe, T.A. Dejenie, D.T. Anley [et al.] // *Heliyon*. – 2024. – V. 10. - №. 5. – P. e27192.
 276. Peycheva, M. The role of fibrinogen in acute ischaemic stroke/ M. Peycheva, T. Deneva, Z. Zahariev // *Neurol. Neurochir. Pol*. – 2021. – V. 55. - №. 1. – P. 74–80.
 277. Kristensen, B. Increased fibrinogen levels and acquired hypofibrinolysis in young adults with ischemic stroke/ B. Kristensen, J. Malm, T.K. Nilsson [et al.] // *Stroke*. – 1998. V. 29. – P. 2261–2267.
 278. Bao, Q. Clinical Significance of Plasma D-Dimer and Fibrinogen in Outcomes after Stroke: A Systematic Review and Meta-Analysis/ Q. Bao, J. Zhang, X. Wu [et al.] // *Cerebrovasc Dis*. – 2023. – V. 52. - №. 3. – P. 318-343.
 279. Kawame, C. Role of Fibrin Monomer Complex in Coronavirus Disease 2019 for Venous Thromboembolism and the Prognosis/ C. Kawame, H. Kasai, S. Shiohira [et al.] // *Intern Med*. – 2023. – V. 62. - №. 20. – P. 2941-2948.

280. Saigo, M. Soluble fibrin, C-reactive protein, fibrinogen, factor VII, antithrombin, proteins C and S, tissue factor, D-dimer, and prothrombin fragment 1 + 2 in men with acute myocardial infarction ≤ 45 years of age/ M. Saigo, D.D. Waters, S. Abe [et al.] // *Am J Cardiol.* – 2004. – V. 94. – P. 1410–1413.
281. Dopsaj, V. Excluding deep venous thrombosis in symptomatic outpatients: is fibrin monomer aid to D-dimer analysis/ V. Dopsaj, N. Bogavac-Stanojevic, D. Vasic [et al.] // *Blood Coagul Fibrinolysis.* – 2009. – V. 20. – P. 546–551.
282. Singh, N. Evaluation of the Diagnostic Performance of Fibrin Monomer in Comparison to d-Dimer in Patients With Overt and Nonovert Disseminated Intravascular Coagulation/ N. Singh, H.P. Pati, S. Tyagi [et al.] // *Clin Appl Thromb Hemost.* – 2017. – V. 23. – P. 460–465.
283. Rivera-Caravaca, J.M. Soluble Fibrin Monomer Complex and Prediction of Cardiovascular Events in Atrial Fibrillation: The Observational Murcia Atrial Fibrillation Project/ J.M. Rivera-Caravaca, V. Roldán, M. Romera [et al.] // *J Gen Intern Med.* – 2018. – V. 33. - №. 6. – P. 847-854.
284. Wu, D. FM Combined With NIHSS Score Contributes to Early AIS Diagnosis and Differential Diagnosis of Cardiogenic and Non-Cardiogenic AIS/ D. Wu, Y. Liu // *Clin Appl Thromb Hemost.* – 2021. – V. 27. – P. 10760296211000129.
285. Tuttolomondo, A. Immuno-inflammatory and thrombotic/fibrinolytic variables associated with acute ischemic stroke diagnosis/ A. Tuttolomondo, A. Pinto, S. Corrao [et al.] // *Atherosclerosis.* – 2009- V. 203. – P. 503–508.
286. Zeng, L. Cocktail blood biomarkers: prediction of clinical outcomes in patients with acute ischemic stroke/ L. Zeng, J. Liu, Y. Wang [et al.] // *Eur Neurol.* – 2013. – V. 69. – P. 68–75.
287. Donkel, S.J. Prognostic Hemostasis Biomarkers in Acute Ischemic Stroke/ S.J. Donkel, B. Benaddi, D.W.J. Dippel [et al.] // *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* – 2019. – V. 39. - №. 3. – P. 360-372.
288. Weymann, A. Predictive Role of Coagulation, Fibrinolytic, and Endothelial Markers in Patients with Atrial Fibrillation, Stroke, and Thromboembolism: A Meta-

- Analysis, Meta-Regression, and Systematic Review/ A. Weymann, A. Sabashnikov, S. Ali-Hasan-Al-Saegh [et al.] // *Med Sci Monit Basic Res.* – 2017. – V. 23. – P. 97-140.
289. Akhter, M.S. The Role of PAI-1 4G/5G Promoter Polymorphism and Its Levels in the Development of Ischemic Stroke in Young Indian Population/ M.S. Akhter, A. Biswas, S.M. Abdullah [et al.] // *Clin Appl Thromb Hemost.* – 2017. – V. 23. - №. 8. – P. 1071-1076.
290. Chen, R. Plasminogen Activator Inhibitor Links Obesity and Thrombotic Cerebrovascular Diseases: The Roles of PAI-1 and Obesity on Stroke/ R. Chen, J. Yan, P. Liu [et al.] // *Metab. Brain Dis.* – 2017. – V. 32. – P. 667–673.
291. Tilly, M.J. The association of coagulation and atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis/ M.J. Tilly, S. Geurts, A.M. Pezzullo [et al.] // *Europace.* – 2023. – V. 25. - №. 1. – P. 28-39.
292. Liu, Y. The roles of PAI-1 gene polymorphisms in atherosclerotic diseases: a systematic review and meta-analysis involving 149,908 subjects/ Y. Liu, J. Cheng, X. Guo [et al.] // *Gene.* – 2018. – V. 673. – P. 167-173.
293. Wang, F. Association of circulating levels of ADMA with carotid intima-media thickness in patients with CKD: a systematic review and meta-analysis/ F. Wang, R. Xiong, S. Feng [et al.] // *Kidney Blood Press Res.* – 2018. – V. 43. – P. 25–33.
294. Степанова, Т.В. Маркеры эндотелиальной дисфункции: патогенетическая роль и диагностическое значение (обзор литературы)/ Т.В. Степанова, А.Н. Иванов, Н.Е. Терешкина [и др.] // *Клиническая лабораторная диагностика.* - 2019. - Т. 64. - № 1. - С. 34-41.
295. Numazaki, H. Association between vascular endothelial dysfunction and stroke incidence in the general Japanese population: Results from the tohoku medical megabank community-based cohort study/ H. Numazaki, T. Nasu, M. Satoh [et al.] // *Int J Cardiol Cardiovasc Risk Prev.* – 2023. – V. 19. – P. 200216.
296. Shechter, M. Long-term association of brachial artery flow-mediated vasodilation and cardiovascular events in middle-aged subjects with no apparent heart disease/ M. Shechter, A. Issachar, I. Marai [et al.] // *Int J Cardiol.* – 2009. – V. 134. - №. 1. – P. 52-8.

297. Santos-García, D. Brachial arterial flow mediated dilation in acute ischemic stroke/ D. Santos-García, M. Blanco, J. Serena [et al.] // Eur J Neurol. – 2009. – V. 16. - №. 6. – P. 684-90.
298. Okuyama, N. Effects of smoking cessation on endothelial function as assessed by flow-mediated total dilation/ N. Okuyama, K. Fukumoto, Y. Takemoto [et al.] // Cardiovasc Ultrasound. – 2024. – V. 22. - №. 1. – P. 11.