

Анамнестические, клинические и лабораторные особенности течения острого периода ишемического инсульта у пациентов молодого возраста

Гусев В.В.^{1,2,3}, Ковтун О.П.¹, Львова О.А.^{1,2}, Партылова Е.А.⁴, Сергеев А.П.^{2,5},
Сергеева М.В.⁵, Янчук И.Т.¹, Добразова Д.А.¹, Суворков П.А.¹, Шамалов Н.А.⁶

¹ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Екатеринбург;

²ФГАОУ ВО «Уральский государственный университет имени первого Президента России Б.Н. Ельцина», Екатеринбург;

³ГАУЗ СО «Центральная городская клиническая больница №23», Екатеринбург; ⁴ГАУЗ СО «Свердловская областная клиническая больница №1», Екатеринбург; ⁵ФГБУН «Институт промышленной экологии Уральского отделения РАН», Екатеринбург; ⁶Институт цереброваскулярной патологии и инсульта ФГБУ «Федеральный центр мозга и нейротехнологий» ФМБА России, Москва

¹Россия, 620028, Екатеринбург, ул. Репина, 3; ²Россия, 620002, Екатеринбург, ул. Мира, 19; ³Россия, 620017, Екатеринбург, ул. Старых большевиков, 9; ⁴Россия, 620102, Екатеринбург, ул. Волгоградская, 185; ⁵Россия, 620990, Екатеринбург, ул. С. Ковалевской, 20; ⁶Россия, 117513, Москва, ул. Островитянова, 1, стр. 10

Цель исследования – изучить анамнестические, клинические и лабораторные особенности течения острого периода ишемического инсульта (ИИ) и определить факторы риска его развития у пациентов молодого возраста.

Пациенты и методы. Проведена клиничко-статистическая обработка данных 256 пациентов в возрасте от 18 до 44 лет включительно, перенесших ИИ, подтвержденный данными компьютерной и/или магнитно-резонансной томографии головного мозга в остром периоде. Кроме того, у 154 пациентов и у 117 здоровых участников исследования, составивших контрольную группу, было проведено определение восьми полиморфизмов генов тромбофильного спектра (FGB: -455G>A, F2: 20210G>A, F5: 1691G>A, F7: 10976G>A, F13: 103 G>T, ITGA2: 807C>T, ITGB3: 1565 T>C, PAI-1: -675 5G>4G).

Результаты и обсуждение. Хорошее восстановление (достижение пациентом уровня ≤2 баллов по Шкале Рэнкина) продемонстрировали 154 (60,15%) пациента. За время пребывания в стационаре ни один пациент не умер. У оцениваемой группы пациентов удалось выявить такие аллельные варианты генов тромбофильного спектра и такие ген-генные комбинации, носительство которых повышало вероятность развития ИИ в молодом возрасте в 1,74 и 2,19 раза соответственно. С учетом дополнительных методов обследования патогенетический вариант ИИ по классификации TOAST удалось верифицировать у 226 (88%) пациентов.

Заключение. При ишемическом инсульте в молодом возрасте необходима детальная оценка факторов риска, включающая анализ вариантов носительства и комбинаций полиморфизмов генов прокоагулянтного и протромботического спектра.

Ключевые слова: ишемический инсульт; молодой возраст; факторы риска; тромбофилия; однонуклеотидные замены.

Контакты: Вадим Венадьевич Гусев; gusev_vadim@inbox.ru

Для ссылки: Гусев ВВ, Ковтун ОП, Львова ОА и др. Анамнестические, клинические и лабораторные особенности течения острого периода ишемического инсульта у пациентов молодого возраста. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2022;14(3):12–18. DOI: 10.14412/2074-2711-2022-3-12-18

Anamnestic, clinical and laboratory features of the acute period of ischemic stroke in young patients

Gusev V.V.^{1,2,3}, Kovtun O.P.¹, Lvova O.A.^{1,2}, Partylova E.A.⁴, Sergeev A.P.^{2,5},

Sergeeva M.V.⁵, Yanchuk I.T.¹, Dobrazova D.A.¹, Suvorkov P.A.¹, Shamalov N.A.⁶

¹Ural State Medical University, Ministry of Health of Russia, Yekaterinburg; ²Ural Federal University named after the first President of Russia B.N. Yeltsin, Yekaterinburg; ³Central City Clinical Hospital № 23, Yekaterinburg; ⁴Sverdlovskaya Regional Clinical Hospital № 1, Yekaterinburg; ⁵Institute of Industrial Ecology, Ural Branch of Russian Academy of Science, Yekaterinburg; ⁶Research Institute of Cerebrovascular Pathology and Stroke, Federal Center for Brain and Neurotechnologies of Federal Medical and Biological Agency, Moscow

¹3, Repina St., Yekaterinburg 620028, Russia; ²19, Mira St., Yekaterinburg 620002, Russia; ³9, Starikh Bolshevikov St., Yekaterinburg 620017, Russia; ⁴185, Volgogradskaya St., Yekaterinburg 620102, Russia; ⁵20, S. Kovalevskoy St., Yekaterinburg 620990, Russia; ⁶1, Ostrovityanova St., Build. 1, Moscow 117513, Russia

Objective: to study the anamnestic, clinical and laboratory features of the acute period of ischemic stroke (IS) and to determine the risk factors for its development in young patients.

Patients and methods. Clinical and statistical processing of data of 256 patients aged 18 to 44 years included, who had IS, confirmed by computed and/or magnetic resonance imaging of the brain in the acute period, was carried out. Furthermore, in 154 patients and in 117 healthy participants, who made up the control group, eight polymorphisms of the thrombophilic spectrum genes were determined – FGB: -455G>A, F2: 20210G>A, F5: 1691G>A, F7: 10976G>A, F13: 103 G>T, ITGA2: 807C>T, ITGB3: 1565 T>C, PAI-1: -675 5G>4G.

Results and discussion. 154 (60.15%) patients demonstrated good recovery (achievement of a level of ≤ 2 points on the Rankin scale by the patient). None of the patients died during their hospitalization. In the evaluated group of patients, we identified allelic variants of the thrombophilic spectrum genes and gene-gene combinations, the carriage of which increased the likelihood of IS development at the young age by 1.74 and 2.19 times, respectively. Taking into consideration additional examination methods, the pathogenetic variant of IS according to the TOAST classification was verified in 226 (88%) patients.

Conclusion. In IS at a young age a detailed assessment of risk factors is required, including an analysis of carrier variants and combinations of procoagulant and prothrombotic spectrum gene polymorphisms.

Keywords: ischemic stroke; young age; risk factors; thrombophilia; single nucleotide substitutions.

Contact: Vadim Venalievich Gusev; gusev_vadim@inbox.ru

For reference: Gusev VV, Kovtun OP, Lvova OA, et al. Anamnestic, clinical and laboratory features of the acute period of ischemic stroke in young patients. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psichosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2022;14(3):12–18. DOI: 10.14412/2074-2711-2022-3-12-18

Инсульт относится к наиболее значимым болезням цивилизации, оказывающим сильное влияние на здоровье и качество жизни [1–3]. Это одна из основных причин смерти и инвалидности, демонстрирующая одномесячный коэффициент смертности от 13 до 35% [3–5].

Хотя большинство всех случаев инсульта диагностируется у пожилых пациентов, значительное число людей (приблизительно 10–15% всех случаев) переносят первый инсульт уже в молодом возрасте (так называемые «молодые» инсульты) [6, 7].

Драматическое бремя «молодых» инсультов может быть объяснено, по крайней мере частично, увеличением числа основных сосудистых факторов риска (ФР) инсульта у молодежи [7, 8]. В частности, у молодых людей распространены такие известные ФР, как гипертензия, гиперлипидемия, сахарный диабет, курение, злоупотребление алкоголем, низкая физическая активность, ишемическая болезнь сердца и ожирение; некоторые из них становятся все более распространенными [7–11].

Актуальность проблемы ишемического инсульта (ИИ) у лиц молодого возраста в первую очередь определяется перечнем причин, распознавание которых требует проведения дополнительных лабораторно-инструментальных исследований и часто затратно по времени и ресурсам, однако не всегда эффективно [10–14]. Кроме того, наблюдается динамика удельного веса различных причин возникновения инсульта. Например, на фоне снижения частоты наблюдаемых клапанных пороков как одной из причин кардиоэмболических ИИ растет выявляемость таких редких состояний, как диссекция или антифосфолипидный синдром. Изменились и социально-экономические факторы, ассоциированные с молодым возрастом больных [5].

В то же время этиология примерно 20–30% случаев инсульта у молодых людей остается неизвестной [7, 15]. Поэтому подгруппа молодых пациентов, перенесших ИИ, должна быть обеспечена расширенным медицинским обследованием с включением методов генотипирования, цель которых – разработка персонализированных мер первичной и вторичной профилактики [7, 16–18].

Цель исследования – изучить анамнестические, клинические и лабораторные особенности течения острого периода ИИ и определить ФР его возникновения у пациентов молодого возраста.

Пациенты и методы. В когортное исследование были включены данные 256 пациентов молодого возраста, перенесших ИИ.

Ведущими критериями включения в исследование стали: возраст от 18 до 44 лет включительно; подтвержденный по клиническим данным, результатам компьютерной томографии головного мозга диагноз «Ишемический инсульт» («Инфаркт мозга», I63.0 – I64.9 по Международной классификации болезней 10-го пересмотра); наличие информированного согласия пациентов либо их законных представителей и/или решения консилиума в случае невозможности пациента выразить свое согласие. **Критерии исключения:** пациенты на этапе дифференциальной диагностики острых нарушений мозгового кровообращения (ОНМК); внутрисерпные кровоизлияния любой этиологии; возраст дебюта инсульта старше 44 лет; отказ пациентов и/или их представителей от обследования.

Группа исследования была сформирована из пациентов, поступивших в неотложном порядке в первичные сосудистые отделения Екатеринбургa.

Анализ анамнеза жизни и болезни, клинико-лабораторная характеристика инсульта в остром периоде (при госпитализации в стационар), сопутствующей патологии осуществлялся при оценке медицинской документации, а также при личном контакте с пациентами и их родственниками. Оценка тяжести инсульта, выраженность неврологической (очаговой) симптоматики, динамики и степени самообслуживания пациентов основной группы анализировались по Шкале тяжести инсульта Национальных институтов здоровья США (National Institutes of Health Stroke Scale, NIHSS), Модифицированной шкале Рэнкина (мШР) [19, 20].

Всем пациентам в остром периоде болезни была выполнена нейровизуализация на компьютерных томографах AQUILLION 16 и Somatom Emotion, с КТ-ангиографией или без нее, в объеме, рекомендованном порядками оказания помощи пациентам с ОНМК (Приказ Минздрава России от 15.11.2012 №928н) [21].

Также всем пациентам за время пребывания в стационаре были проведены исследования с применением ультразвуковых методов: экстракраниальное сканирование брахиоцефальных сосудов, транскраниальная доплерография, в том числе с использованием эмбологенного режима с порогом 4 Гц, эхокардиография.

Всем пациентам проведено рутинное лабораторное обследование: общий и биохимический анализ крови, в том числе определение липидного спектра. Интерпретация показателей проводилась в соответствии с локальными внутрибольничными нормативами.

Нами проведена оценка ряда параметров гемостазиограмм и тромбоэластограмм. Необходимо отметить, что максимально полно в остром периоде болезни удалось оценить международное нормализованное отношение (протромбиновый индекс), активированное частичное тромбопластиновое время, уровень фибриногена и число тромбоцитов.

Исследование семейных особенностей (включая наследственную предрасположенность к геморрагическим и ишемическим событиям) проводилась по анкете протокола Всероссийского регистра «Генетические факторы риска тромбоза у жителей, проживающих на территории РФ, клиническое фенотипирование и тромбопрофилактика тромбоэмболических осложнений в онтогенезе» [22]. Всего анкетированы 256 пациентов и/или их родственников.

Выполнена верификация некоторых полиморфизмов генов: с помощью молекулярно-генетического метода определены восемь полиморфизмов генов, связанных с риском развития тромбофилии, у 154 молодых взрослых, включенных в исследование. Использован метод полимеразной цепной реакции в режиме реального времени в препаратах ДНК, полученных из 2 мл венозной крови. Группу контроля составили образцы крови 117 здоровых лиц в возрасте до 45 лет, набранных по принципу копи-пар, обоих полов, которые не имели в анамнезе тромботических событий любой локализации, бесплодия и репродуктивных потерь. Были изучены следующие однонуклеотидные замены: *FGB*: -455G>A, *F2*: 20210G>A, *F5*: 1691G>A, *F7*: 10976G>A, *F13*: 103 G>T, *ITGA2*: 807C>T, *ITGB3*: 1565 T>C, *PAI-1*: -675 5G>4G (восемь точек).

Данные анализировали с использованием стандартных методов описательной и аналитической статистики. Статистическая обработка данных осуществлялась с помощью пакетов программ Statistica 10.0 и SPSS 16. Для сопоставлений групп по качественным и количественным признакам использовался непараметрический U-критерий Манна–Уитни. Для сравнения показателей качественных

признаков (распределение направительных диагнозов, распространенность заболевания среди разных этнических групп) применялся критерий χ^2 . Анализ связи двух признаков осуществлялся с помощью непараметрического корреляционного анализа по методу Спирмена. Принятый уровень достоверности отрицания «нулевой» гипотезы составлял не менее 95%. Статистически значимыми различия считались при $p < 0,05$.

Результаты. Средний возраст пациентов составил $35,87 \pm 0,47$ года, по полу получено достоверное преобладание мужчин ($n=148$ и $n=108$; 57,81 и 42,19% соответственно; $p < 0,05$ для мужчин и женщин). За время лечения в стационаре ни один пациент не умер.

У подавляющего большинства обследованных пациентов основной группы ($n=245$; 95,70%) неврологическая симптоматика манифестировала на фоне видимого благополучия.

Через отделение интенсивной терапии или реанимационно-анестезиологическое отделение (РАО) прошло 100% пациентов ($n=256$), однако подобная маршрутизация преимущественно определялась порядками оказания помощи пациентам с ОНМК (Приказ Минздрава России от 15.11.2012 №928н). Из всех пациентов, прошедших через РАО, искусственная вентиляция легких проводилась в 1,5% случаев ($n=4$).

Оценка тяжести инсульта и выраженность неврологической (очаговой) симптоматики, динамики и степени самообслуживания пациентов основной группы представлены в табл. 1 и 2.

Хорошим восстановлением считалось достижение пациентом уровня ≤ 2 баллов по мШП ($n=154$; 60,15%), очень хорошим – уменьшение балла по мШП на 2 балла и более ($n=147$; 57,42%).

Оценка наследственной предрасположенности к геморрагическим и ишемическим событиям, проведенная по анкете [22] у 256 пациентов, не выявила в анамнезе у молодых пациентов сколько-нибудь значительной предрасположенности к тромботическим событиям.

В первые дни пребывания в стационаре в клинической картине болезни встречалась как общемозговая, так и очаговая симптоматика. Менингеальные симптомы не зафиксированы ни у кого из пациентов.

В структуре очаговой симптоматики на первое место вышли парезы и параличи конечностей центрального характера, речевые нарушения ($n=199$; 77,73%), вестибуло-мозжечковые и общемозговые симптомы ($n=110$; 42,96%), а также болевой синдром ($n=100$; 39,06%).

При поступлении визуализация проведена 100% пациентов, при этом очаг инфаркта обнаружен у 73 из 256 обследованных (28,51%). Клинически и по результатам лучевой

Таблица 1. Динамика тяжести инсульта при поступлении и при выписке ($n=241$)

Table 1. Dynamics of stroke severity at admission and discharge ($n=241$)

Число пациентов	Балл по NIHSS		
	0–7	8–15	≥16
При поступлении, n (%)	152 (59,37)	61 (23,82)	28 (10,93)
При выписке, n (%)	199 (77,73)	32 (12,50)	10 (3,90)

Таблица 2. Динамика тяжести состояния пациентов при поступлении и при выписке ($n=248$)

Table 2. Dynamics of the severity of the condition of patients on admission and discharge ($n=248$)

Число пациентов	Балл по мШП						
	0	1	2	3	4	5	6
При поступлении, n (%)	3 (1,17)	10 (3,90)	44 (17,18)	96 (37,50)	59 (23,04)	36 (14,06)	0
При выписке, n (%)	10 (3,90)	100 (40,32)	57 (22,26)	50 (19,53)	24 (9,37)	7 (2,73)	0

Таблица 3. Показатели липидного обмена у пациентов с ИИ в остром периоде болезни
Table 3. Indicators of lipid metabolism in patients with IS in the acute period of the disease

Показатели	ТГ	ХС	ЛПВП	ЛПНП	ЛПОНП	КА
Средние:						
уровень, ммоль/л, М±m	1,86±0,18	4,76±0,17	1,25±0,18	2,94±0,18	0,84±0,18	3,29±0,18
число пациентов, n	180	197	185	185	182	184
У пациентов с дислипидемией:						
уровень, ммоль/л, М±m	3,46±0,35	6,12±0,33	0,91±0,37	4,35±0,46	1,60±0,36	4,53±0,26
число пациентов, n (%)	46 (25,56)	53 (26,90)	40 (21,62)	25 (13,51)	42 (23,08)	84 (45,65)

Примечание. ТГ – триглицериды; ХС – холестерин; ЛПВП – липопротеиды высокой плотности; ЛПНП – липопротеиды низкой плотности; ЛПОНП – липопротеиды очень низкой плотности; КА – индекс атерогенности.

диагностики в основной группе верифицированы бассейны расположения ишемических инфарктов: внутренняя сонная артерия – 55,08% (n=141), вертебробазилярный бассейн – 26,17% (n=67), в 18,25% случаев (n=48) выявлялось сочетанное поражение вовлеченных бассейнов.

В 95 случаях были выявлены стенозы брахиоцефальных артерий различной степени выраженности: 59 (23,04 %) пациентов имели стеноз менее 50%; 17 (6,64%) – стеноз 50–70% и 19 (7,42%) – более 70%.

Эмбологенный синдром при проведении транскраниальной доплерографии в остром периоде зарегистрирован у 27,70% (n=41) пациентов основной группы, при этом в трех случаях именно наличие достоверной выраженной эмбологенности атеросклеротической бляшки позволило уточнить атеротромботический патогенетический вариант ИИ.

Изменения в общем анализе крови в остром периоде ИИ характеризовались прежде всего воспалительной реакцией, у трети больных было выявлено повышение СОЭ. Наличие у значительного числа молодых пациентов признаков гиперлипидемии и дислипидемии может свидетельствовать о том, что патология липидного обмена является одним из значимых ФР развития ИИ в этом возрасте (табл. 3).

Оценка параметров гемостазиограмм и тромбоэластограмм в остром периоде болезни не зафиксировала значимых отклонений.

Нами проведен анализ вариантов носительства и комбинаций полиморфизмов генов прокоагулянтного и протромботического спектра у молодых пациентов с ИИ. Оценить влияние носительства отдельных однонуклеотидных замен в каждом гене на вероят-

ность дебюта ИИ возможно при расчете показателя отношения шансов (ОШ), эти данные представлены в табл. 4.

Таблица 4. Расчет вероятности развития ИИ у пациентов молодого возраста в зависимости от носительства полиморфизмов генов тромбофильного спектра
Table 4. Calculation of the probability of IS development in young patients depending on the carriage of thrombophilic spectrum gene polymorphisms

Ген	Состояние гена	Контроль (n=117)	абс.	Взрослые с ИИ (n=154)		
				ОШ	95% ДИ	КФ
FGB: -455	GG	84	83	0,46	0,27–0,77	0,999
	GA	29	61	1,99	1,16–3,42	0,007
	AA	4	10	1,96	0,59–6,58	0,198
	GA+AA	33	71	2,18	1,29–3,67	0,002
F2: 20210	GG	114	144	0,38	0,10–1,45	0,967
	GA	3	10	2,64	0,69–10,08	0,111
	AA	0	0	–	–	–
	GA+AA	3	10	2,64	0,69–10,08	0,111
F5: 1691	GG	115	143	0,23	0,05–1,07	0,994
	GA	2	11	4,42	0,93–21,00	0,033
	AA	0	0	–	–	–
	GA+AA	2	11	4,42	0,93–21,00	0,033
F7: 10976	GG	108	65	0,06	0,03–0,13	1,000
	GA	8	19	1,92	0,79–4,63	0,097
	AA	1	70	96,67	12,6–739,36	0,000
	GA+AA	9	89	16,43	7,63–35,37	0,000
F13: 103	GG	76	81	0,60	0,36–0,99	0,985
	GT	39	64	1,42	0,85–2,37	0,105
	TT	2	9	3,57	0,73–17,38	0,078
	GT+TT	41	73	1,67	1,01–2,77	0,027
ITGA2: 807	CC	52	45	0,52	0,31–0,86	0,997
	CT	50	87	1,74	1,06–2,86	0,017
	TT	15	22	1,13	0,55–2,33	0,435
	CT+TT	65	109	1,94	1,16–3,24	0,007
ITGB3: 1565	TT	85	110	0,94	0,54–1,63	0,639
	TC	30	43	1,12	0,64–1,96	0,391
	CC	2	1	0,38	0,03–4,41	0,921
	TC+CC	32	44	1,06	0,61–1,84	0,467
PAI-1: -675	5G5G	24	34	1,10	0,60–2,00	0,437
	5G4G	59	65	0,72	0,44–1,18	0,929
	4G4G	34	55	1,36	0,80–2,30	0,153
	5G4G+4G4G	93	120	0,91	0,50–1,66	0,676

Примечание. 95% ДИ – 95% доверительный интервал; КФ – критерий Фишера. Жирным шрифтом выделены достоверные значения.

Следует отметить, что самые изученные тромбофильные гены-кандидаты, *F2: 20210* и *F5: 1691*, уровень которых в некоторых регионах Европы среди больных достигает 20%, а их роль в генезе тромбозов церебральной локализации в молодом возрасте доказана [23], у наших пациентов регистрировались редко и в количестве, сопоставимом с контрольной группой. При оценке вклада носительства отдельных полиморфизмов генов как ФР дебюта ИИ в молодом возрасте отмечено, что появление в генотипе даже гетерозиготного аллельного варианта гена повышает шанс в 1,74 раза и более — тенденция отмечена по пяти из восьми оцениваемых генов. При этом сомнительным выглядит повышение риска ИИ при носительстве полиморфизмов генов V и VII факторов свертывания в связи с малым количеством данных (несмотря на продемонстрированную достоверность). Связь данных полиморфизмов с развитием ИИ в молодом возрасте должна быть установлена на больших выборках.

Работа по оценке частоты встречаемости ген-генных комбинаций и их роли в качестве ФР ОНМК началась с оценки сочетаний, включавших мутации *F2: 20210G>A* и *F5: 1691G>A*, роль которых как ФР тромбоза любой локализации в молодом возрасте не оспаривается. Такие комбинации нами были зафиксированы в пяти случаях. Ни одна комбинация, встречающаяся в популяции больных, не повторилась в контрольной группе, расчет ОШ не имел смысла (в связи с невозможностью деления на ноль). По-видимому, каждый случай болезни и случай бессимптомного носительства, каждая комбинация с участием *F2: 20210G>A* и *F5: 1691G>A* — уникальны, и только сочетание с другими модифицирующими ФР приводит к клинической реализации в виде тромбоза (в нашем случае — ИИ). Не исключено, что участники контрольной группы, у которых не сформировались тромбозы в молодом и детском возрасте, являются носителями набора «протективных» факторов.

На следующем этапе нами был проведен поиск ген-генных комбинаций (без участия *F2: 20210G>A* и *F5: 1691G>A*), проанализированы все встречающиеся комбинации полиморфизмов, получено пять комбинаций, значимо повышающих риск ИИ в сравнении с контрольной выборкой; результат представлен в табл. 5.

Таблица 5. *Расчет вероятности развития ИИ у молодых взрослых пациентов в зависимости от носительства ген-генных комбинаций*

Table 5. *Calculation of the probability of IS development in young adult patients depending on the carriage of gene combinations*

Ген-генное сочетание	Контроль (n=117)	Молодые взрослые пациенты (n=154)			
	абс.	абс.	ОШ	ДИ	КФ
<i>FGB: -455G>A + F13: 103G>T + PAI-1: -675 5G>4G*</i>	9	30	2,90	1,30–6,49	0,008
<i>FGB: -455G>A + ITGB3: 1565T>C + PAI-1: -675 5G>4G*</i>	5	19	3,15	1,12–8,89	0,029
<i>FGB: -455G>A + ITGA2: 807C>T + PAI-1: -675 5G>4G*</i>	11	45	3,98	1,93–8,22	0,000
<i>FGB: -455G>A + ITGA2: 807C>T + ITGB3: 1565T>C + PAI-1: -675 5G>4G*</i>	3	12	3,21	0,86–11,96	0,052
<i>FGB: -455G>A + F13: 103G>T + F7: -10976G>A + ITGA2: 807C>T*</i>	4	15	3,05	0,96–9,66	0,035

Примечание. Для наглядности приведены только достоверные значения. * — учитывались как гетеро-, так и гомозиготные варианты всех указанных в комбинации генов.

Оценка состояния сердечно-сосудистой системы была проведена всем пациентам. Изменения работы сердца по результатам электрокардиографии и/или холтеровского мониторинга были выявлены в большом числе случаев — 81 (31,64%). Нарушения ритма чаще были представлены брадикардией или тахикардией — у 15 (5,85%) обследованных — или фибрилляцией предсердий — также у 15 (5,85%) пациентов.

По данным ультразвукового исследования сердца у молодых взрослых пациентов были зарегистрированы признаки органических (в том числе приобретенных) диффузных изменений, в частности признаки сердечной недостаточности со снижением фракции выброса (n=23; 8,98%), признаки гипертрофии левого желудочка (n=40; 15,62%), пролапс митрального клапана (n=34; 13,28%).

Безусловно, нарушения ритма работы и структурные изменения становятся фактором, потенциально способным реализоваться по механизму кардиоэмболического или гемодинамического варианта ИИ. Полагают, что именно эти дефекты как источники скрытой эмболии стоит искать и исключать в случае ИИ неясной этиологии. Вместе с тем наличие кардиальных источников среднего риска эмболии (при отсутствии других явных причин ИИ) интерпретировалось нами как критерий кардиоэмболического инсульта.

В результате анализа анамнеза и клинической картины, данных обследования пациентов мы получили возможность определить патогенетические варианты ИИ согласно критериям TOAST (Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment; табл. 6).

Основными причинами ИИ, отнесенных к IV патогенетическому варианту, явились наличие врожденных тромбофилий (n=85; 65,38%), мигрень (n=12; 9,23%), пороки строения церебральных сосудов (n=9; 6,92%), различные виды васкулитов (n=11; 8,46%).

Обсуждение. Итак, нами были получены популяционные характеристики достаточно большой группы пациентов с дебютом ИИ в возрасте до 45 лет. Основными особенностями данной группы стали: достоверное преобладание пациентов мужского пола, типичная клиническая картина в остром периоде болезни, относительно легкий вариант течения болезни и хороший прогноз для восстановления при низкой летальности. Таким образом, течение инсульта в данной возрастной группе можно считать благоприятным.

Таблица 6. Патогенетические варианты инсульта в соответствии с критериями TOAST в основной группе (n=256)

Table 6. Pathogenetic variants of stroke according to the TOAST criteria in the main group (n=256)

Патогенетический вариант	Число пациентов в возрасте 18–44 лет	
	абс.	%
I – атеротромботический	39	15,23
II – кардиоэмболический	56	21,88
III – лакунарный	1	0,39
IV – другой установленной этиологии	130	50,78
V – неустановленной этиологии	30	11,72

При поступлении в стационар более половины пациентов имели балл по шкале NIHSS <7, в клинической картине доминировала очаговая неврологическая симптоматика. Снижение уровня сознания и судорожный синдром встречались у единичных пациентов, технологии протезирования жизненно важных функций требовались крайне редко. Каждый пятый пациент (n=57; 22,98%) при поступлении имел низкий балл по МШР.

Носительство полиморфизмов генов тромбофильного спектра (65,38%), заболевания сердца (31,64%) и дислипидемии (45%) являются факторами высокого риска развития ИИ и определяют патогенетический вариант болезни в молодом возрасте.

При сборе анамнеза, а также по данным общего анализа крови и коагулограммы не было выявлено значимых признаков тромбофильной предрасположенности в этой группе. В то же время при генотипировании пациентов удалось выявить такие аллельные варианты генов тромбофильного спектра и такие ген-генные комбинации, носительство

которых повышало вероятность ИИ в молодом возрасте в 1,74 и 2,19 раза соответственно. «Фатальные» аллельные варианты генов *F2: 20210G>A* и *F5: 1691G>A* не продемонстрировали своей эксклюзивной роли в изучаемой популяции больных как в случае изолированного носительства, так и в вариантах комбинаций; значимого влияния на риск заболеваемости ИИ с их участием не отмечено. По-видимому, только в соединении с другими модифицирующими ФР становится возможна или невозможна их клиническая реализация в виде инфаркта мозга.

Впервые выявлены такие ген-генные сочетания, которые повышают риск дебюта ИИ (*FGF3: -455G>A+ITGA2:807C>T+ITGB3:1565T>C+PAI-1: -6755G>4G* и *NOS3:786T>C+NOS3:894G>T*), а также такие комбинации полиморфизмов генов, которые обладали предиктивной способностью в отношении дебюта ИИ исключительно в молодом возрасте (пять комбинаций, ОШ 2,9–3,98).

В то же время детальная оценка ФР позволила уточнить патогенетический вариант инсульта в этой возрастной группе. Отмечалась высокая представленность дислипидемий, что, безусловно, может расцениваться как отдельный и потенциально прогрессирующий ФР ИИ у молодых пациентов уже в начальных стадиях стенозирования брахиоцефальных сосудов. По результатам выполненного исследования получены новые сведения, касающиеся идентификации патогенетических вариантов ИИ по TOAST у пациентов молодого возраста (доминирующий – IV тип, преимущественно на фоне генетически детерминированной тромбофилии, предшествующей мигрени и васкулитов различной этиологии), что в дальнейшем может послужить базой для персонализированного подхода при разработке тактики вторичной профилактики ИИ у пациентов.

Заключение. Результаты проведенного исследования указывают на необходимость детальной оценки ФР, включающей анализ носительства и комбинаций полиморфизмов генов прокоагулянтного и протромботического спектра у пациентов с дебютом ИИ в молодом возрасте.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Wafa HA, Wolfe CDA, Emmett E, et al. Burden of Stroke in Europe: Thirty-Year Projections of Incidence, Prevalence, Deaths, and Disability-Adjusted Life Years. *Stroke*. 2020 Aug;51(8):2418-27. doi: 10.1161/STROKEA-N.A.120.029606. Epub 2020 Jul 10.
2. Lindsay MP, Norrving B, Sacco RL, et al. World Stroke Organization (WSO): Global Stroke Fact Sheet 2019. *Int J Stroke*. 2019 Oct;14(8):806-17. doi: 10.1177/1747493019881353
3. Самородская ИВ, Зайратьянц ОВ, Перхов ВИ и др. Динамика показателей смертности населения от острого нарушения мозгового кровообращения в России и США за 15-летний период. *Архив патологии*. 2018;80(2):30-7. doi: 10.17116/patol201880230-37 [Samorodskaja IV, Zairat'yants OV, Perkhov VI, et al. Trends in stroke mortality rates in Russia and the USA over a 15-year period. *Архив Патологии*. 2018;80(2):30-7. doi: 10.17116/patol201880230-37 (In Russ.).]
4. ВОЗ публикует статистику о ведущих причинах смертности и инвалидности во всем мире за период 2000–2019 гг. Режим доступа: <https://www.who.int/ru/news/item/09-12-2020-who-reveals-leading-causes-of-death-and-disability-worldwide-2000-2019> [WHO reveals leading causes of death and disability worldwide: 2000–2019. Available from: <https://www.who.int/ru/news/item/09-12-2020-who-reveals-leading-causes-of-death-and-disability-worldwide-2000-2019>.]
5. Bejot Y, Bailly H, Durier J, Giroud M. Epidemiology of stroke in Europe and trends for the 21st century. *Presse Med*. 2016 Dec;45(12 Pt 2):e391-e398. doi: 10.1016/j.lpm.2016.10.003. Epub 2016 Nov 2.
6. Virani SS, Alonso A, Aparicio HJ, et al. American Heart Association Council on Epidemiology and Prevention Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart Disease and Stroke Statistics–2021 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*. 2021 Feb 23;143(8):e254-e743. doi: 10.1161/CIR.0000000000000950. Epub 2021 Jan 27.
7. Ekker MS, Boot EM, Singhal AB, et al. Epidemiology, aetiology, and management of ischaemic stroke in young adults. *Lancet Neurol*. 2018 Sep;17(9):790-801. doi: 10.1016/S1474-4422(18)30233-3

8. Hathidara MY, Saini V, Malik AM. Stroke in the Young: a Global Update. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2019 Nov 25;19(11):91. doi: 10.1007/s11910-019-1004-1
9. Bejot Y, Delpont B, Giroud M. Rising stroke incidence in young adults: more epidemiological evidence, more questions to be answered. *J Am Heart Assoc*. 2016 May 11;5(5):e003661. doi: 10.1161/JAHA.116.003661
10. Добрынина ЛА, Калашникова ЛА, Павлова ЛН. Ишемический инсульт в молодом возрасте. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2011;111(3):4-8. [Dobrynina LA, Kalashnikova LA, Pavlova LN. Causes of ischemic stroke in young adults. *Zhurnal neurologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2011;111(3):4-8 (In Russ.)].
11. Palleiro O, Lopez B. Etiologic subtypes of ischemic stroke in young adults aged 18 to 45 years: a study of a series of 93 patients. *Rev Clin Esp*. 2007 Apr;207(4):158-65. doi: 10.1157/13101843
12. Austin H, Chimowitz MI, Hill HA, et al. Cryptogenic stroke in relation to genetic variation in clotting factors and other genetic polymorphisms among young men and women. *Stroke*. 2002;33:2762-8. doi: 10.1161/01.str.0000038094.79901.3b
13. Putaala J, Metso AJ, Metso TM, et al. Analysis of 1008 consecutive patients aged 15 to 49 with first-ever ischemic stroke: the Helsinki young stroke registry. *Stroke*. 2009;40(4):1195-203. doi: 10.1161/STROKEAHA.108.529883
14. Montanaro VV, Freitas DD, Ruiz MC, et al. Ischemic stroke in young adults: Profile of SARAH Hospital Brasilia from 2008 to 2012. *Neurologist*. 2017;22(2):61-3. doi: 10.1097/NRL.0000000000000110
15. Калашникова ЛА, Добрынина ЛА. Ишемический инсульт в молодом возрасте. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски*. 2017;117(8-2):3-12. doi: 10.17116/jnevro2017117823-12 [Kalashnikova LA, Dobrynina LA. Ischemic stroke in young adults. *Zhurnal neurologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2017;117(8-2):3-12. doi: 10.17116/jnevro2017117823-12 (In Russ.)].
16. Cabral NL, Freire AT, Conforto AB, et al. Increase of stroke incidence in young adults in a middle-income country: a 10-year population-based study. *Stroke*. 2017 Nov;48(11):2925-30. doi: 10.1161/STROKEAHA.117.018531. Epub 2017 Oct 6.
17. Шкловский ВМ, Лукашевич ИП, Ременник АЮ и др. Роль генетических факторов и связанных с ними нарушений фолатного цикла в развитии ишемического инсульта. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски*. 2016;116(8-2):30-2. doi: 10.17116/jnevro20161168230-32 [Shklovskiy VM, Lukashevich IP, Remennik AYU, et al. A role of genetic factors and related disorder of the folate cycle in ischemic stroke. *Zhurnal neurologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2016;116(8-2):30-2. doi: 10.17116/jnevro20161168230-32 (In Russ.)].
18. Ibrahim-Verbaas CA, Fornage M, Bis JC, et al. Predicting stroke through genetic risk functions: the CHARGE risk score project. *Stroke*. 2014 Feb;45(2):403-12. doi: 10.1161/STROKEAHA.113.003044. Epub 2014 Jan 16.
19. National Institutes of Health, National Institute of Neurological Disorders and Stroke. Stroke Scale. Available from: https://www.ninds.nih.gov/sites/default/files/NIH_Stroke_Scale_Booklet.pdf
20. Wilson JL, Hareendran A, Grant M, et al. Improving the assessment of outcomes in stroke: use of a structured interview to assign grades on the modified Rankin Scale. *Stroke*. 2002 Sep;33(9):2243-6. doi: 10.1161/01.str.0000027437.22450.bd
21. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации «Порядок оказания медицинской помощи больным с острыми нарушениями мозгового кровообращения» № 928н от 15 ноября 2012 г. Режим доступа: <https://minzdrav.gov.ru/documents/9104-poryadok-okazaniya-meditsinskoy-pomoschi-bolnym-s-ostrymi-narusheniyami-mozgovogo-krovoobrascheniya-utv-prikazom-ministerstva-zdravoohraneniya-rossiyskoy-federatsii-ot-15-noyabrya-2012-g-928n> [Order of the Ministry of Health of the Russian Federation "Procedure for the provision of medical care to patients with acute disorders of cerebral circulation" No. 928n dated November 15, 2012. Available from: <https://minzdrav.gov.ru/documents/9104-poryadok-okazaniya-meditsinskoy-pomoschi-bolnym-s-ostrymi-narusheniyami-mozgovogo-krovoobrascheniya-utv-prikazom-ministerstva-zdravoohraneniya-rossiyskoy-federatsii-ot-15-noyabrya-2012-g-928n> (In Russ.)].
22. Момот АП, Ройтман ЕВ, Елькомов ВА. Протокол ведения Всероссийского регистра «Генетические факторы риска тромбоза у жителей, проживающих на территории РФ, клиническое фенотипирование и тромбопрофилактика тромбэмболических осложнений в онтогенезе». *Тромбоз, гемостаз и реология*. 2010;(3):30-78. [Momot AP, Roytman EV, Elykomov VA. Protocol for maintaining the All-Russian register "Genetic risk factors for thrombosis in residents living in the territory of the Russian Federation, clinical phenotyping and thromboprophylaxis of thromboembolic complications in ontogenesis". *Tromboz, gemostaz i reologiya*. 2010;(3):30-78 (In Russ.)].
23. Kenet G, Lüttkhoff LK, Albisetti M, et al. Impact of thrombophilia on risk of arterial ischemic stroke or cerebral sinovenous thrombosis in neonates and children: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Circulation*. 2010 Apr 27;121(16):1838-47. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.913673. Epub 2010 Apr 12.

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

14.01.2022/25.02.2022/02.03.2022

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Исследование не имело спонсорской поддержки. Конфликт интересов отсутствует. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

The investigation has not been sponsored. There are no conflicts of interest. The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.

Гусев В.В. <https://orcid.org/0000-0003-2232-7074>

Ковтун О.П. <https://orcid.org/0000-0002-5250-7351>

Львова О.А. <https://orcid.org/0000-0002-2280-3096>

Сергеев А.П. <https://orcid.org/0000-0001-7883-6017>

Сергеева М.В. <https://orcid.org/0000-0002-9782-5185>

Янчук И.Т. <https://orcid.org/0000-0002-1746-8510>

Добразова Д.А. <https://orcid.org/0000-0003-1834-6483>

Суворков П.А. <https://orcid.org/0000-0002-0414-2757>

Шамалов Н.А. <https://orcid.org/0000-0001-6250-0762>