

Лабораторные показатели системы гемостаза, липидного обмена и эндотелиальной дисфункции у мужчин 18–50 лет с различными подтипами ишемического инсульта



Пизов Н.А., Баранова Н.С.

ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ярославль
Россия, 150000, Ярославль, ул. Революционная, 5

Цель исследования – оценить лабораторные показатели системы гемостаза, липидного обмена и эндотелиальной дисфункции и их взаимосвязи у мужчин в возрасте 18–50 лет с атеротромботическим (АТИ), лакунарным (ЛИ) и кардиоэмболическим (КЭИ) подтипами ишемического инсульта.

Материал и методы. В исследование было включено 89 мужчин с АТИ ($n=36$), ЛИ ($n=34$) и КЭИ ($n=19$). Всем проводилось нейровизуализационное, ультразвуковое обследование и лабораторные исследования сыворотки крови.

Результаты. Средний возраст пациентов составил $42,6 \pm 5,3$ года. Основные факторы риска при АТИ, ЛИ и КЭИ включали: артериальную гипертензию (75; 97,8 и 73,7% случаев соответственно), дислипидемию (60; 41,3 и 42,1%), табакокурение (71,7; 67,4 и 52,6%), регулярное употребление алкоголя (35; 19,6 и 36,8%), ожирение (23,3; 8,7 и 15,8%), сахарный диабет (8,3; 6,5 и 10,5%). Более низкие показатели тканевого активатора плазминогена наблюдались у пациентов с КЭИ ($2,66 \pm 1,77$ нг/мл) по сравнению с пациентами с ЛИ ($3,38 \pm 3,0$ нг/мл) и АТИ ($3,48 \pm 2,45$ нг/мл). Уровень ингибитора активатора плазминогена-1 был значимо повышен при всех подтипах инсульта. Средний уровень растворимого тромбомодулина был самым высоким у пациентов с ЛИ ($100,86 \pm 58,22$ пг/мл) по сравнению с пациентами с АТИ ($96,37 \pm 85,71$ пг/мл) и КЭИ ($75,28 \pm 39,36$ пг/мл). Уровень асимметричного диметиларгинина был выше у пациентов с АТИ ($1,46 \pm 0,42$ мкмоль/л) и у пациентов с ЛИ ($0,79 \pm 0,37$ мкмоль/л), а у пациентов с КЭИ ($0,4 \pm 0,13$ мкмоль/л) он соответствовал референсным значениям.

Заключение. У мужчин в возрасте 18–50 лет с АТИ, ЛИ и КЭИ отмечены различия лабораторных показателей системы гемостаза, липидного обмена и эндотелиальной дисфункции и клинико-лабораторные взаимосвязи при различных подтипах ишемического инсульта.

Ключевые слова: мужчины; ишемический инсульт; биомаркеры сыворотки; фибриноген; тканевый активатор плазминогена; ингибитор активатора плазминогена-1; растворимый тромбомодулин; асимметричный диметиларгинин.

Контакты: Николай Александрович Пизов; pizov.n.a@gmail.com

Для ссылки: Пизов НА, Баранова НС. Лабораторные показатели системы гемостаза, липидного обмена и эндотелиальной дисфункции у мужчин 18–50 лет с различными подтипами ишемического инсульта. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2024;16(2):26–33. DOI: 10.14412/2074-2711-2024-2-26-33

Laboratory indicators of hemostasis, lipid metabolism and endothelial dysfunction in men aged 18–50 years with different subtypes of ischemic stroke

Pizov N.A., Baranova N.S.

Yaroslavl State Medical University, Ministry of Health of Russia, Yaroslavl
5, Revolutsionnaya St., Yaroslavl 150000, Russia

Objective: to evaluate laboratory parameters of hemostasis, lipid metabolism and endothelial dysfunction and their relationship in men aged 18–50 years with atherothrombotic (ATS), lacunar (LS) and cardioembolic (CES) stroke.

Material and methods. The study included 89 men with ATS ($n=36$), LS ($n=34$) and CES ($n=19$). Neuroimaging, ultrasound and laboratory blood serum analyses were performed in all patients.

Results. The mean age of the patients was 42.6 ± 5.3 years. The main risk factors for ATS, LS and CES included: arterial hypertension (75; 97.8 and 73.7% of cases, respectively), dyslipidemia (60; 41.3 and 42.1%), tobacco smoking (71.7; 67.4 and 52.6%), regular alcohol consumption (35; 19.6 and 36.8%), obesity (23.3; 8.7 and 15.8%), diabetes mellitus (8.3; 6.5 and 10.5%). Lower tissue plasminogen activator levels were found in patients with CES (2.66 ± 1.77 ng/ml) compared to patients with LS (3.38 ± 3.0 ng/ml) and ATS (3.48 ± 2.45 ng/ml). Plasminogen activator inhibitor-1 levels were significantly increased in all stroke subtypes. The mean level of soluble thrombomodulin was highest in patients with LS (100.86 ± 58.22 pg/ml) compared to patients with ATS (96.37 ± 85.71 pg/ml) and CES (75.28 ± 39.36 pg/ml). The level of asymmetric dimethylarginine was higher in patients with ATS (1.46 ± 0.42 μ mol/l) and in patients with LS (0.79 ± 0.37 μ mol/l), and in patients with CES (0.4 ± 0.13 μ mol/l) it was within the reference values.

Conclusion. We noted differences in laboratory parameters of the hemostasis, lipid metabolism and endothelial dysfunction in men aged 18–50 years with different stroke subtypes (ATS, LS and CES), as well as clinical and laboratory correlations.

Keywords: men; ischemic stroke; serum biomarkers; fibrinogen; tissue plasminogen activator; plasminogen activator inhibitor-1; soluble thrombomodulin; asymmetric dimethylarginine.

Contact: Nikolay Alexandrovich Pizov; pizov.n.a@gmail.com

For reference: Pizov NA, Baranova NS. Laboratory indicators of hemostasis, lipid metabolism and endothelial dysfunction in men aged 18–50 years with different subtypes of ischemic stroke. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2024;16(2):26–33. DOI: 10.14412/2074-2711-2024-2-26-33

Инсульт является сложным заболеванием с различными основными факторами риска (ФР) и этиологией. Как показывают современные данные, для оптимального лечения необходимо тщательное индивидуальное исследование этих состояний [1]. В настоящее время отмечены различия клинических и лабораторных показателей у мужчин и женщин с острыми нарушениями мозгового кровообращения (ОНМК) [2], а также особенности ОНМК в различные возрастные периоды [3]. Предпринимаются интенсивные усилия по выявлению соответствующих визуализирующих, генетических биомаркеров или биомаркеров крови, которые способны отражать лежащую в основе ОНМК патофизиологию и полезны для принятия клинических решений. Биомаркерами могут быть белки, метаболиты, липиды и рибонуклеиновые кислоты. Их можно использовать по отдельности или в комбинации (панели, баллы, индексы) для повышения диагностической точности и возможности оценивать риск заболевания или клинический исход [4].

Одним из первых оцененных и наиболее узнаваемых биомаркеров инсульта является общий холестерин (ОХС). Липопротеиды низкой плотности (ЛПНП) также относятся к числу наиболее известных биомаркеров, связанных с инсультом в результате атеротромбоза крупных артерий. Они самостоятельно связаны с наличием и распространенностью субклинического раннего системного атеросклероза. В настоящее время ЛПНП используются в качестве мишени для лечения [5]. Совсем недавно в ряде исследований были проанализированы другие параметры липидов, которые могут быть полезны для прогнозирования сосудистого риска. Показано, что низкий уровень липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) повышает риск внутричерепного атеросклеротического стеноза [6].

Интерес к фибриногену (ФГ) возрос после публикации в 1986 г. результатов исследования связи ФГ и сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) [7]. ФГ представляет собой гликопротеин, состоящий из трех пар связанных дисульфидными полипептидных цепей. Он синтезируется в основном в гепатоцитах и имеет период полураспада в плазме крови у человека 3–4 дня [8]. ФГ также является белком острой фазы без специфичности [9]. Уровень ФГ в крови может повышаться при различных ССЗ [7, 10]. Повышенный уровень ФГ может привести к повышению вязкости плазмы и агрегации эритроцитов, усилению тромбогенеза и сосудистой реактивности, нарушению целостности эндотелиального слоя, что приводит к сосудистой дисфункции [8, 10, 11].

Баланс фибринолитической активности определяют активатор плазминогена тканевого типа (t-PA) и ингибитор активатора плазминогена-1 (PAI-1), которые синтезируются и секретируются эндотелиальными клетками [12]. PAI-1 принадлежит к семейству серпинов (ингибиторов серпино-

вых протеиназ) и является природным специфическим ингибитором активаторов плазминогена урокиназного и тканевого типа. PAI-1 выступает в качестве реагента острой фазы при инсульте. Он может быть связан с гиперкоагуляцией как возможной причиной ишемического инсульта (ИИ) [13].

Тромбомодулин (ТМ) обычно экспрессируется на поверхности эндотелиальных клеток, где он регулирует активность белка С в сочетании с тромбином. Часть ТМ находится в растворимой (или циркулирующей) форме. Считается, что повышенный уровень ТМ в плазме отражает повреждение эндотелия [14].

Асимметричный диметиларгинин (АДМА) является аминокислотой природного происхождения [15]. В последние десятилетия АДМА привлек к себе большое внимание, поскольку является эндогенным ингибитором продукции оксида азота [16]. Несколько исследований показали, что повышенный уровень АДМА связан с процессом атеросклероза и эндотелиальной дисфункцией [17, 18]. Уровни АДМА значительно различаются в плазме крови пациентов с цереброваскулярной патологией [19]. Было отмечено, что АДМА может быть возможным биомаркером риска ИИ, поскольку у здоровых людей его уровень значительно ниже, чем у пациентов с ИИ [20]. Повышенный уровень АДМА параллельно со снижением уровня оксида азота в сыворотке крови у пациентов с инсультом был идентифицирован как независимый ФР развития ИИ [21].

Цель исследования – оценить уровни некоторых показателей сыворотки крови, отражающих параметры гемостаза (фибриноген, растворимый фибрин-мономерный комплекс – РФМК, t-PA, PAI-1), липидного обмена, нарушение функции эндотелия и повреждение сосудистой стенки (растворимый ТМ – рТМ), а также маркер воспаления (АДМА) у мужчин в возрасте 18–50 лет с различными подтипами ИИ.

Материал и методы. Исследование было проведено на выборке из 89 мужчин с ИИ, поступивших в сосудистый центр в период до пандемии COVID-19. Подтип ИИ определялся на основании исследования ORG 10172 (TOAST) [22], согласно которому в исследуемой группе было 19 пациентов с кардиоэмболическим инсультом (КЭИ), 34 – с лакунарным инсультом (ЛИ) или инсультом на фоне окклюзии мелких сосудов и 36 – с атеротромботическим инсультом (АТИ) или инсультом на фоне атеросклероза крупных артерий. Лабораторное исследование, включавшее клинический и биохимический анализ крови, липидный спектр, определение фибриногена и РФМК, было выполнено в течение первых суток от момента развития инсульта. Определение t-PA, PAI-1, р-ТМ и АДМА проводилось методом иммуноферментного анализа с помощью программируемого фотометра ImmunoChem-2100 на 3-и сутки от развития инсульта.

В качестве основных ФР развития ИИ были выделены [23, 24]:

- артериальная гипертензия (АГ) в хронической стадии – систолическое артериальное давление ≥ 140 мм рт. ст., или диастолическое артериальное давление ≥ 90 мм рт. ст., или постоянный прием пациентом гипотензивных препаратов до ИИ;
- сахарный диабет (СД) – уровень глюкозы в крови натощак $\geq 7,0$ ммоль/л или прием пациентом противодиабетических препаратов до ИИ;
- дислипидемия – в сыворотке крови натощак уровень триглицеридов (ТГ) $>1,7$ ммоль/л и уровень ЛПНП $>3,4$ ммоль/л или прием пациентом препаратов для снижения уровня холестерина до ИИ;
- табакокурение – предыдущее или текущее курение сигарет с уточнением количества выкуриваемых в день сигарет;
- регулярное употребление алкоголя, в том числе накануне развития инсульта, со слов самого пациента или его родственников;
- ожирение – индекс массы тела ≥ 25 .

Исследование было одобрено локальным этическим комитетом Ярославского государственного медицинского

университета Минздрава России (протокол №26 от 11.10.2018).

Критерии включения: мужчины в возрасте от 18 до 50 лет; ИИ с развитием инфаркта, подтвержденного нейровизуализационными данными; кардиоэмболический, лакунарный или атеротромботический подтип ИИ; подписанное информированное согласие на проведение диагностических и лечебных мероприятий.

Критерии невключения: ИИ, обусловленный редкими причинами (диссекция артерий, васкулиты, тромбофилии); ИИ с неустановленной причиной; пациенты с двумя и более потенциальными причинами ИИ; транзиторная ишемическая атака; геморрагический инсульт.

Статистический анализ проводился в программе IBM SPSS Statistics 27. Использовался критерий корреляции Пирсона как метод параметрической статистики и U-критерий Манна–Уитни как метод непараметрической статистики.

Результаты. В исследуемой группе средний возраст пациентов составил $42,6 \pm 5,3$ года (от 22 до 50 лет). Средний возраст пациентов с ЛИ составил $41,4 \pm 3,4$ года (от 22 до 50 лет), при КЭИ – $43,2 \pm 6,4$ года (от 32 до 50 лет) и при АТИ – $43,3 \pm 3,8$ года (от 33 до 50 лет). Частота встречаемости основных ФР у пациентов с разными подтипами ИИ представлена на рисунке. Наряду с этими ФР в подгруппе пациентов с КЭИ в 42,1% случаев выявлялось нарушение ритма сердца. Атеросклеротические бляшки по данным ультразвукового исследования (УЗИ) магистральных артерий головы (МАГ) определялись у всех пациентов с АТИ, в 56,5% случаев среди пациентов с ЛИ и в 36,8% – среди пациентов с КЭИ.

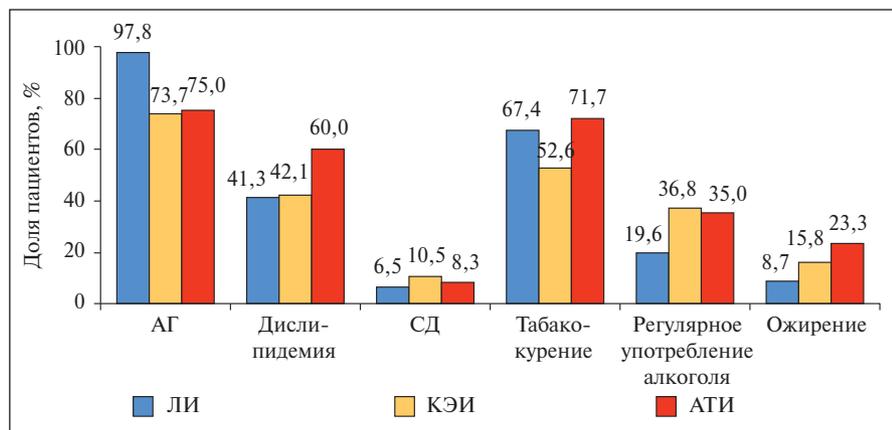
Показатели липидного обмена у пациентов с различными подтипами ИИ представлены в табл. 1.

Наиболее высокие уровни ОХС и ТГ отмечены у пациентов с АТИ ($5,59 \pm 1,13$ и $2,46 \pm 1,56$ ммоль/л соответственно) по сравнению с КЭИ ($4,8 \pm 1,52$ и $1,95 \pm 1,25$ ммоль/л) и ЛИ ($4,72 \pm 1,27$ и $1,68 \pm 0,88$ ммоль/л).

В результате корреляционного анализа были выявлены следующие ассоциации различных показателей липидного обмена у пациентов с АТИ и КЭИ (табл. 2).

Также у пациентов с АТИ выявлена умеренная положительная корреляция между уровнем ЛПНП и уровнем рТМ ($r=0,370$; $p \leq 0,05$), а у пациентов с КЭИ – между уровнем рТМ и наличием атеросклеротического поражения МАГ ($r=0,501$; $p \leq 0,05$).

Показатели системы гемостаза у пациентов с различными подтипами ИИ отображены в табл. 3.



Частота встречаемости основных ФР у пациентов с ЛИ, КЭИ, АТИ
Frequency of the main risk factors in patients with LS, CES, ATS

Таблица 1. Показатели липидного обмена в зависимости от подтипа ИИ (n=89)

Table 1. Indicators of lipid metabolism depending on the subtype of IS (n=89)

Показатель	Подтип ИИ		
	АТИ (n=36)	ЛИ (n=34)	КЭИ (n=19)
ОХС, ммоль/л	$5,59 \pm 1,13$ (3,13–8,0)	$4,72 \pm 1,27$ (2,65–7,97)**	$4,8 \pm 1,52$ (2,9–8,27)*
ТГ, ммоль/л	$2,46 \pm 1,56$ (0,61–7,72)	$1,68 \pm 0,88$ (0,55–5,6)**	$1,95 \pm 1,25$ (0,72–6,18)
ЛПНП, ммоль/л	$2,75 \pm 1,01$ (0,38–5,5)	$2,79 \pm 0,95$ (1,2–4,72)	$2,54 \pm 1,27$ (0,52–5,2)
ЛПОНП, ммоль/л	$1,06 \pm 0,96$ (0,27–4,5)	$0,66 \pm 0,29$ (0,25–1,37)	$0,75 \pm 0,62$ (0,33–1,66)
ЛПВП, ммоль/л	$1,09 \pm 0,39$ (0,26–1,95)	$1,37 \pm 1,2$ (0,59–8,75)	$1,4 \pm 0,59$ (0,26–2,66)*

Примечания. ЛПОНП – липопротеиды очень низкой плотности. * – $p \leq 0,05$ при сравнении АТИ и КЭИ; ** – $p \leq 0,001$ при сравнении АТИ и ЛИ. Данные представлены в виде $M \pm \sigma$, в скобках – диапазон значений (min–max).

У обследуемых пациентов независимо от подтипа ИИ на момент поступления уровень РФМК был выше нормы (норма – от 3,36 до 4,0 мг/100 мл). Самый высокий уровень РФМК наблюдался у пациентов с АТИ, чуть ниже – при ЛИ и самый низкий – при КЭИ. Уровень ФГ также был выше у пациентов с АТИ, ниже при ЛИ и соответствовал нормальным значениям при КЭИ.

Значимые корреляции (по Пирсону) уровня ФГ и РФМК у пациентов с различными подтипами ИИ представлены в табл. 4. В подгруппе с ЛИ острого инфаркта миокарда (ОИМ) в анамнезе не было ни у одного пациента.

По результатам исследования, более низкие показатели t-РА наблюдались у пациентов с КЭИ по сравнению с пациентами с ЛИ и АТИ. При этом было отмечено, что у пациентов с АТИ более высокие уровни ФГ и РФМК ассоциировались с более низким уровнем t-РА ($r=-0,334$; $p\leq 0,05$ и $r=-0,898$; $p\leq 0,05$ соответственно).

Уровень РА1-1 был значимо повышен при всех подтипах ИИ (диапазон нормальных значений концентрации РА1-1 определен как 7–43 нг/мл) и был самым высоким у пациентов с КЭИ. В группе пациентов с КЭИ высокие уровни РА1-1 ассоциировались с перенесенным ОНМК в анамнезе ($r=0,590$; $p\leq 0,001$).

Среди показателей, оценивающих функции эндотелия и/или повреждения сосудистой стенки, уровень рТМ был самым высоким у пациентов с ЛИ – $100,86\pm 58,22$ пг/мл ($22,27-226,92$ пг/мл) по сравнению с пациентами с АТИ – $96,37\pm 85,71$ пг/мл ($23,68-548,67$ пг/мл) и КЭИ – $75,28\pm 39,36$ пг/мл ($25,35-173,59$ пг/мл). У пациентов с АТИ выявлена умеренная положительная корреляция рТМ и ЛПНП ($r=0,370$; $p\leq 0,05$), у пациентов с КЭИ – рТМ с наличием атеросклеротического поражения МАГ ($r=0,501$; $p\leq 0,05$) и более высоким баллом NIHSS при выписке ($r=0,415$; $p\leq 0,05$), у пациентов с ЛИ – с наличием СД ($r=0,325$; $p\leq 0,05$).

Средний уровень АДМА был выше у пациентов с АТИ ($1,46\pm 0,42$ мкмоль/л) и у пациентов с ЛИ ($0,79\pm 0,37$ мкмоль/л), в то время как средние значения у пациентов с КЭИ ($0,4\pm 0,13$ мкмоль/л) соответствовали референсным показателям (в сыворотке крови здоровых лиц концентрация АДМА составляет от 0,4 до 0,6 мкмоль/л [25]). Уровень АДМА значимо отличался у пациентов с АТИ по сравнению с ЛИ ($p\leq 0,001$) и КЭИ ($p\leq 0,001$) и у пациентов с ЛИ по сравнению с КЭИ ($p\leq 0,001$). У пациентов с АТИ более высокие уровни АДМА ассоцииро-

вались с другими параметрами гемостаза – уровнем тромбоцитов ($r=0,335$; $p\leq 0,05$) и РФМК ($r=0,750$; $p\leq 0,05$). У пациентов с КЭИ зарегистрирована положительная корреляция между уровнем АДМА и наличием АГ ($r=0,339$; $p\leq 0,05$), а у пациентов с ЛИ – с курением ($r=0,324$; $p\leq 0,05$).

Обсуждение. Дислипидемия является одним из основных ФР развития ИИ. Полученные нами значения показателей липидного обмена у мужчин 18–50 лет с различными подтипами ИИ сопоставимы с данными других исследований. В ряде исследований ИИ у молодых людей отмечено, что дислипидемия была наиболее распространенным ФР [26, 27]. ЛПНП являются независимым ФР развития ИИ [28]. Многочисленные предыдущие исследования установили связь повышенного уровня ЛПНП с риском неблагоприятного исхода на фоне ССЗ [29, 30]. В недавно проведенном исследовании показано, что повышенный некорри-

Таблица 2. *Корреляции показателей липидного обмена у пациентов с АТИ и КЭИ*

Table 2. *Correlations of lipid metabolism parameters in patients with ATS and CES*

Показатель	ОХС	ТГ	ЛПНП
<i>АТИ</i>			
Ожирение	$r=0,386$; $p\leq 0,05$		
Толщина КИМ в бифуркации ОСА	$r=0,577$; $p\leq 0,001$		
рТМ	$r=0,370$; $p\leq 0,05$		
<i>КЭИ</i>			
Балл по шкале Рэнкин при выписке	$r=0,492$; $p\leq 0,05$	$r=0,346$; $p\leq 0,05$	$r=0,600$; $p\leq 0,05$

Примечание. КИМ – комплекса интима–медиа; ОСА – общая сонная артерия.

Таблица 3. *Показатели системы гемостаза в зависимости от подтипа ИИ (n=89)*

Table 3. *Hemostasis indicators depending on the subtype of IS (n=89)*

Показатель	Подтип ИИ		
	АТИ (n=36)	ЛИ (n=34)	КЭИ (n=19)
Тромбоциты, $\cdot 10^9$ /л	$300,4\pm 96,0$ (82,0–634,0)	$256,7\pm 70,7$ (78,0–440,0)*	$266,5\pm 112,6$ (105,0–578,0)
ФГ, г/л	$3,5\pm 0,79$ (2,2–5,6)	$3,11\pm 0,67$ (2,0–4,71)*	$2,78\pm 0,76$ (1,3–3,8)*
РФМК, мг/100 мл	$14,61\pm 6,3$ (4,5–22,0)	$11,45\pm 8,68$ (3,5–28,0)	$6,0\pm 3,14$ (3,5–10,0)*
t-РА, нг/мл	$3,48\pm 2,45$ (0,3–9,68)	$3,38\pm 3,0$ (0,57–13,36)	$2,66\pm 1,77$ (0,19–5,34)
РА1-1, нг/мл	$135,86\pm 15,5$ (93,66–163,24)	$133,93\pm 17,55$ (101,08–169,6)	$137,93\pm 25,54$ (80,2–180,57)

Примечание. * – $p\leq 0,05$ при сравнении АТИ и ЛИ, АТИ и КЭИ. Данные представлены в виде $M\pm\sigma$, в скобках – диапазон значений (min–max).

гированный исходный уровень ЛПНП ассоциировался с повышенным краткосрочным риском ИИ. Пациенты с ЛПНП $\geq 2,6$ ммоль/л имели более высокий риск развития ИИ среди тех, кто не получал гиполипидемическую терапию [31]. В клинической практике важно измерение уровня ТГ у пациентов с инсультом, поскольку уровень ТГ является важным предиктором раннего неврологического ухудшения [32] и рецидива инсульта [33], а также известна связь уровня ТГ с инсультом на фоне атеросклероза крупных артерий [34].

Хорошо известна роль дислипидемии (повышения уровня проатерогенных ЛПНП) как решающего ФР повреждения эндотелия – ключевого звена в патогенезе атеросклероза и предиктора его развития [35, 36]. В нашем исследовании отмечена корреляция уровня ЛПНП с рТМ и рТМ с наличием атеросклеротического поражения МАГ, что отмечено рядом авторов, показавших связь между высоким уровнем рТМ и атеросклерозом сонных артерий [37, 38].

Несколько исследований подтвердили повышение уровня рТМ в плазме крови при инсульте [39, 40]. Нами выявлено, что уровень рТМ был самым высоким у пациентов с ЛИ по сравнению с пациентами с АТИ и КЭИ, что описано и в других исследованиях. Показано, что уровень рТМ связан с ЛИ и бессимптомным прогрессированием атеросклеротического стеноза сонной артерии [14]. Исследование пациентов с острым инфарктом головного мозга в Японии подтвердило, что концентрации рТМ коррелируют с тяжестью инсульта [40].

Известно, что гемостатический дисбаланс играет ключевую роль в патофизиологии ИИ [41]. Концентрация в плазме крови гемостатических биомаркеров – ФГ и t-РА – связана с риском инсульта, риском повторных событий и функциональными исходами [42–44]. Тромбоциты играют ключевую роль в тромбоэмболических заболеваниях и участвуют в патофизиологическом каскаде, приводящем к ИИ [45].

Значительный интерес представляет взаимосвязь между ФГ и ИИ [45]. Среди исследуемых нами мужчин с различными подтипами ИИ были выявлены значимые положительные корреляции ФГ с перенесенными ССЗ: при АТИ – с наличием перенесенного ОИМ в анамнезе, при КЭИ – с перенесенным ОНМК в анамнезе. Метаанализ опубликованных данных 31 проспективного исследования показал сильную связь повышенного уровня ФГ с риском ИИ после поправки на такие переменные, как пол, курение, артериальное давление и уровень липидов в крови, в регрессионной модели [46]. Кроме того, повышенные уровни ФГ были независимо связаны с ИИ у молодых людей [47]. В нескольких исследованиях также показана связь между уровнем ФГ в острый момент ИИ и клиническими исходами [48, 49].

РФМК является одним из биомаркеров фибринообразования, продуцируемым тромбин-опосредованным расщеплением фибриногена в гиперкоагуляционном состоянии, и, таким образом, может рассматриваться как претромботический маркер [50]. У обследуемых нами пациентов независимо от подтипа ИИ на момент поступления уровень РФМК был выше нормы. В нашем исследовании выявлены положительные значимые корреляционные связи уровня РФМК с тромбоцитами при всех подтипах ИИ и отмечено наличие более высокого уровня РФМК у пациентов с указанием на перенесенный ОИМ в анамнезе при АТИ и КЭИ, а также у пациентов с наличием ОНМК в анамнезе при ЛИ. В ряде исследований сообщается, что РФМК значительно повышен во время начальной фазы тромботической болезни, такой как инфаркт миокарда, в том числе у мужчин 45 лет и моложе [51, 52].

Известно, что уровень t-РА снижен у пациентов с тромботическими нарушениями. В нашем исследовании у пациентов с КЭИ наблюдались более низкие показатели t-РА по сравнению с пациентами с ЛИ и АТИ. Также было отмечено, что у пациентов с АТИ более высокие уровни ФГ и РФМК ассоциировались с более низким уровнем t-РА. PAI-1 является первичным ингибитором t-РА. Нами выявлено, что уровень PAI-1 был значимо повышен при всех подтипах ИИ и был самым высоким у пациентов с КЭИ, что отмечено и другими исследователями. Также отмечено, что в группе пациентов с КЭИ высокие уровни PAI-1 ассоциировались с перенесенным ОНМК в анамнезе. В метаанализе, включающем в общей сложности 27 исследований и 22 176 участников, повышенный уровень PAI-1 был в значительной степени связан с повышенным риском развития ИИ у пациентов с фибрилляцией предсердий [53]. Повышение уровня PAI-1 в плазме крови было связано с риском ИИ, тяжестью при поступлении и исходами после терапии [53–56].

В нашем исследовании у пациентов с КЭИ зарегистрирована положительная корреляция между уровнем

Таблица 4. *Корреляции ФГ и РФМК у мужчин с различными подтипами ИИ*

Table 4. *Correlations of fibrinogen and soluble fibrin monomer complex in men with different IS subtypes*

Показатель	Тромбоциты	ОИМ в анамнезе	ОНМК в анамнезе	NIHSS при выписке
<i>АТИ</i>				
ФГ	$r=0,752; p<0,05$	$r=0,440; p<0,05$		$r=0,627; p<0,05$
РФМК		$r=0,576; p<0,05$		
<i>КЭИ</i>				
ФГ			$r=0,570; p<0,05$	
РФМК	$r=0,899; p<0,05$	$r=0,921; p<0,05$		
<i>ЛИ</i>				
ФГ	$r=0,372; p<0,05$			$r=0,395; p<0,05$
РФМК	$r=0,501; p<0,05$		$r=0,629; p<0,05$	

АДМА и наличием АГ, а у пациентов с ЛИ — между уровнем АДМА и курением. Сходные результаты получены и другими исследователями. Повышенный уровень АДМА признан отличительным признаком эндотелиальной дисфункции [57] и, как таковой, связан со многими ФР ССЗ [58, 59].

Наше исследование имеет *ограничения*. Нами не была использована группа сравнения — мужчины соответствующего возраста без ИИ, поскольку основной целью исследования было сравнение лабораторных показателей у пациентов с различными подтипами ИИ.

Заключение. В результате проведенного исследования были выявлены изменения лабораторных показателей системы гемостаза, липидного обмена и эндотелиальной дисфункции у мужчин молодого возраста с различными

подтипами ИИ. Увеличение уровней ЛПНП, ОХС и ТГ — проатерогенных показателей липидограммы — отмечалось у пациентов не только с АТИ, но и с КЭИ, у которых оно ассоциировалось с большей степенью ограничения жизнедеятельности на момент выписки. Повышение тромбогенного потенциала крови ассоциировалось с наличием острых сосудистых событий (ОИМ, ОНМК) в анамнезе при всех подтипах инсульта, а у пациентов с АТИ и ЛИ — также с худшими исходами после инсульта. Повышение уровня рТМ отмечено во всех подгруппах ИИ, а повышение содержания АДМА — при АТИ и ЛИ. Увеличение уровней этих биомаркеров ассоциировалось с наличием других сосудистых ФР и отражало наличие эндотелиальной дисфункции.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Hinman JD, Rost NS, Leung TW, et al. Principles of Precision Medicine in Stroke. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2017 Jan;88(1):54-61. doi: 10.1136/jnnp-2016-314587. Epub 2016 Oct 19.
- Пизов НА, Пизова НВ. Острые нарушения мозгового кровообращения и пол. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски*. 2017;117(1-2):70-4. doi: 10.17116/jnevro20171171270-74 [Pizov NA, Pizova NV. Sex differences in acute disturbances of cerebral blood circulation. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2017;117(1-2):70-4. doi: 10.17116/jnevro20171171270-74 (In Russ.)].
- Пизова НВ. Ишемический инсульт и возраст. *Поликлиника*. 2023;3(2):49-52. Доступно по ссылке: [https://www.poliklin.ru/imagearticle/2023-3-2%20Revma/Poliklinika_3\(2\)_Nevro_2023_page_49-52.pdf](https://www.poliklin.ru/imagearticle/2023-3-2%20Revma/Poliklinika_3(2)_Nevro_2023_page_49-52.pdf) [Pizova NV. Ischemic stroke and age. *Poliklinika*. 2023;3(2):49-52. Available at: [https://www.poliklin.ru/imagearticle/2023-3-2%20Revma/Poliklinika_3\(2\)_Nevro_2023_page_49-52.pdf](https://www.poliklin.ru/imagearticle/2023-3-2%20Revma/Poliklinika_3(2)_Nevro_2023_page_49-52.pdf) (In Russ.)].
- Jickling GC, Sharp FR. Biomarker panels in ischemic stroke. *Stroke*. 2015 Mar;46(3):915-20. doi: 10.1161/STROKEAHA.114.005604. Epub 2015 Feb 5.
- Kigka VI, Potsika V, Mantzaris M, et al. Serum biomarkers in carotid artery disease. *Diagnostics (Basel)*. 2021 Nov 18;11(11):2143. doi: 10.3390/diagnostics11112143
- Qian Y, Pu Y, Liu L, et al. Low HDL-C level is associated with the development of intracranial artery stenosis: Analysis from the Chinese IntraCranial AtheroSclerosis (CICAS) study. *PLoS One*. 2013 May 17;8(5):e64395. doi: 10.1371/journal.pone.0064395
- Meade TW, Mellows S, Brozovic M, et al. Haemostatic function and ischaemic heart disease: principal results of the Northwick Park heart study. *Lancet*. 1986 Sep 6;2(8506):533-7. doi: 10.1016/s0140-6736(86)90111-x
- Tyagi N, Roberts AM, Dean WL, et al. Fibrinogen induces endothelial cell permeability. *Mol Cell Biochem*. 2008 Jan;307(1-2):13-22. doi: 10.1007/s11010-007-9579-2. Epub 2007 Sep 12.
- Eber B, Schumacher M. Fibrinogen: its role in the hemostatic regulation in atherosclerosis. *Semin Thromb Hemost*. 1993;19(2):104-7. doi: 10.1055/s-2007-994012
- Muradashvili N, Tyagi N, Tyagi R, et al. Fibrinogen alters mouse brain endothelial cell layer integrity affecting vascular endothelial cadherin. *Biochem Biophys Res Commun*. 2011 Oct 7;413(4):509-14. doi: 10.1016/j.bbrc.2011.07.133. Epub 2011 Sep 2.
- Lominadze D, Dean WL, Tyagi SC, Roberts AM. Mechanisms of fibrinogen-induced microvascular dysfunction during cardiovascular disease. *Acta Physiol (Oxf)*. 2010 Jan;198(1):1-13. doi: 10.1111/j.1748-1716.2009.02037.x. Epub 2009 Sep 1.
- Kario K, Matsuo T, Kobayashi H, et al. Hyperinsulinemia and hemostatic abnormalities are associated with silent lacunar cerebral infarcts in elderly hypertensive subjects. *J Am Coll Cardiol*. 2001 Mar 1;37(3):871-7. doi: 10.1016/s0735-1097(00)01172-4
- Hu X, Zan X, Xie Z, et al. Association Between Plasminogen Activator Inhibitor-1 Genetic Polymorphisms and Stroke Susceptibility. *Mol Neurobiol*. 2017 Jan;54(1):328-41. doi: 10.1007/s12035-015-9549-8. Epub 2016 Jan 7.
- Hassan A, Hunt BJ, O'Sullivan M, et al. Markers of endothelial dysfunction in lacunar infarction and ischaemic leukoaraiosis. *Brain*. 2003 Feb;126(Pt 2):424-32. doi: 10.1093/brain/awg040
- Tain Y-L, Hsu C-N. Toxic Dimethylarginines: Asymmetric Dimethylarginine (ADMA) and Symmetric Dimethylarginine (SDMA). *Toxins (Basel)*. 2017 Mar 6;9(3):92. doi: 10.3390/toxins9030092
- Cooke JP. Does ADMA cause endothelial dysfunction? *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2000 Sep;20(9):2032-7. doi: 10.1161/01.atv.20.9.2032
- Qin Z, Tang L, Huang Q, et al. A Systematic Review of the Correlation between Serum Asymmetric Dimethylarginine, Carotid Atherosclerosis and Ischaemic Stroke. *Eur J Clin Invest*. 2021 Aug;51(8):e13558. doi: 10.1111/eci.13558. Epub 2021 Jun 10.
- Chen S, Li N, Deb-Chatterji M, et al. Asymmetric Dimethylarginine as Marker and Mediator in Ischemic Stroke. *Int J Mol Sci*. 2012 Nov 28;13(12):15983-6004. doi: 10.3390/ijms131215983
- Bode-Böger SM, Scalera F, Ignarro LJ. The L-arginine paradox: Importance of the L-arginine/asymmetrical dimethylarginine ratio. *Pharmacol Ther*. 2007 Jun;114(3):295-306. doi: 10.1016/j.pharmthera.2007.03.002. Epub 2007 Apr 1.
- Nishiyama Y, Ueda M, Katsura K, et al. Asymmetric Dimethylarginine (ADMA) as a Possible Risk Marker for Ischemic Stroke. *J Neurol Sci*. 2010 Mar 15;290(1-2):12-5. doi: 10.1016/j.jns.2009.12.020. Epub 2010 Jan 8.
- Ercan M, Mungan S, Güzel I, et al. Serum asymmetric dimethylarginine and nitric oxide levels in Turkish patients with acute ischemic stroke. *Adv Clin Exp Med*. 2019 May;28(5):693-8. doi: 10.17219/acem/78360
- Adams HP, Bendixen BH, Kappelle LJ, et al. Classification of subtype of acute ischemic stroke definitions for use in a multicenter clinical trial. *Stroke*. 1993 Jan;24(1):35-41. doi: 10.1161/01.str.24.1.35
- Ohya Y, Matsuo R, Sato N, et al; Investigators for Fukuoka Stroke Registry. Causes of ischemic stroke in young adults versus non-young adults: A multicenter hospital-based observational study. *PLoS One*. 2022 Jul 13;17(7):e0268481. doi: 10.1371/journal.pone.0268481. eCollection 2022.
- Максимова МЮ, Сазонова ВЮ. Факторы риска развития ишемического инсульта у мужчин и женщин в возрасте 45–74 лет. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2023;15(4):38-44.

- doi: 10.14412/2074-2711-2023-4-38-44 [Maksimova MYu, Sazonova VYu. Risk factors for ischemic stroke in men and women aged 45–74 years. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2023;15(4):38-44. doi: 10.14412/2074-2711-2023-4-38-44 (In Russ.)].
25. Horowitz JD, Heresztyn T. An overview of plasma concentrations of asymmetric dimethylarginine (ADMA) in health and disease and in clinical studies: Methodological considerations. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci*. 2007 May 15;851(1-2):42-50. doi: 10.1016/j.jchromb.2006.09.023. Epub 2006 Oct 11.
26. Eltemamy MA, Tamayo A, Altarsha E, et al. Cerebrovascular Risk Profiles in a Saudi Arabian Cohort of Young Stroke Patients. *Front Neurol*. 2021 Nov 12;12:736818. doi: 10.3389/fneur.2021.736818. eCollection 2021.
27. Moond V, Bansal K, Jain R. Risk Factors and Subtyping of Ischemic Stroke in Young Adults in the Indian Population. *Cureus*. 2020 Nov 9;12(11):e11388. doi: 10.7759/cureus.11388
28. Wang YJ, Li ZX, Gu HQ, et al; China Stroke Statistics 2019 Writing Committee. China Stroke Statistics 2019: A Report From the National Center for Healthcare Quality Management in Neurological Diseases, China National Clinical Research Center for Neurological Diseases, the Chinese Stroke Association, National Center for Chronic and Non-communicable Disease Control and Prevention, Chinese Center for Disease Control and Prevention and Institute for Global Neuroscience and Stroke Collaborations. *Stroke Vasc Neurol*. 2020 Sep;5(3):211-39. doi: 10.1136/svn-2020-000457. Epub 2020 Aug 21.
29. Gencer B, Marston NA, Im K, et al. Efficacy and safety of lowering LDL cholesterol in older patients: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet*. 2020 Nov 21;396(10263):1637-43. doi: 10.1016/S0140-6736(20)32332-1. Epub 2020 Nov 10.
30. Valdes-Marquez E, Parish S, Clarke R, et al. Relative effects of LDL-C on ischemic stroke and coronary disease: a Mendelian randomization study. *Neurology*. 2019 Mar 12;92(11):e1176-e1187. doi: 10.1212/WNL.0000000000007091. Epub 2019 Feb 20.
31. Pan Y, Wangqin R, Li H, et al. LDL-C levels, lipid-lowering treatment and recurrent stroke in minor ischaemic stroke or TIA. *Stroke Vasc Neurol*. 2022 Aug;7(4):276-84. doi: 10.1136/svn-2021-001317. Epub 2022 Mar 7.
32. Kwon HM, Lim JS, Park HK, Lee YS. Hypertriglyceridemia as a possible predictor of early neurological deterioration in acute lacunar stroke. *J Neurol Sci*. 2011 Oct 15;309(1-2):128-30. doi: 10.1016/j.jns.2011.06.057. Epub 2011 Jul 23.
33. Park JH, Lee J, Ovbiagele B. Nontraditional serum lipid variables and recurrent stroke risk. *Stroke*. 2014 Nov;45(11):3269-74. doi: 10.1161/STROKEAHA.114.006827. Epub 2014 Sep 18.
34. Bang OY, Saver JL, Liebeskind DS, et al. Association of serum lipid indices with large artery atherosclerotic stroke. *Neurology*. 2008 Mar 11;70(11):841-7. doi: 10.1212/01.wnl.0000294323.48661.a9. Epub 2007 Dec 26.
35. Le Master E, Levitan I. Endothelial stiffening in dyslipidemia. *Aging (Albany NY)*. 2019 Jan 22;11(2):299-300. doi: 10.18632/aging.101778
36. Higashi Y. Endothelial Function in Dyslipidemia: Roles of LDL-Cholesterol, HDL-Cholesterol and Triglycerides. *Cells*. 2023 May 1;12(9):1293. doi: 10.3390/cells12091293
37. Salomaa V, Matei C, Aleksic N, et al. Cross-sectional association of soluble thrombomodulin with mild peripheral artery disease; the ARIC study. *Atherosclerosis Risk in Communities*. 2001 Aug;157(2):309-14. doi: 10.1016/s0021-9150(00)00729-2
38. Kamtchum-Tatuene J, Mwangalika Kachingwe G, Mwandumba HC, et al. Endothelial dysfunction and carotid atherosclerosis in Malawian adults: A cross-sectional study. *eNeurologicalSci*. 2020 Jun28;20:100252. doi: 10.1016/j.ensci.2020.100252
39. Dharmasaroja P, Dharmasaroja PA, Sobhon P. Increased plasma soluble thrombomodulin levels in cardioembolic stroke. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2012 Jun;18(3):289-93. doi: 10.1177/1076029611432744. Epub 2012 Jan 23.
40. Nomura E, Kohriyama T, Kozuka K, et al. Significance of serum soluble thrombomodulin level in acute cerebral infarction. *Eur J Neurol*. 2004 May;11(5):329-34. doi: 10.1111/j.1468-1331.2004.00776.x
41. Slomka A, Switonska M, Sinkiewicz W, Zekanowska E. Assessing circulating factor VIIa-antithrombin complexes in acute ischemic stroke: a pilot study. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2017 May;23(4):351-9. doi: 10.1177/1076029616631424. Epub 2016 Feb 12.
42. Rothwell PM, Howard SC, Power DA, et al. Fibrinogen concentration and risk of ischemic stroke and acute coronary events in 5113 patients with transient ischemic attack and minor ischemic stroke. *Stroke*. 2004 Oct;35(10):2300-5. doi: 10.1161/01.STR.0000141701.36371.d1. Epub 2004 Sep 2.
43. Ridker PM, Hennekens CH, Stampfer MJ, et al. Prospective study of endogenous tissue plasminogen activator and risk of stroke. *Lancet*. 1994 Apr 16;343(8903):940-3. doi: 10.1016/s0140-6736(94)90064-7
44. Whiteley W, Wardlaw J, Dennis M, et al. The use of blood biomarkers to predict poor outcome after acute transient ischemic attack or ischemic stroke. *Stroke*. 2012 Jan;43(1):86-91. doi: 10.1161/STROKEAHA.111.634089. Epub 2011 Oct 20.
45. Barakzie A, Jansen AJG, Ten Cate H, de Maat MPM. Coagulation biomarkers for ischemic stroke. *Res Pract Thromb Haemost*. 2023 Apr 23;7(4):100160. doi: 10.1016/j.rpth.2023.100160. eCollection 2023 May.
46. Fibrinogen Studies Collaboration; Danesh J, Lewington S, Thompson SG, et al. Plasma fibrinogen level and the risk of major cardiovascular diseases and nonvascular mortality: an individual participant meta-analysis. *JAMA*. 2005 Oct 12;294(14):1799-809. doi: 10.1001/jama.294.14.1799
47. Kristensen B, Malm J, Nilsson TK, et al. Increased fibrinogen levels and acquired hypofibrinolysis in young adults with ischemic stroke. *Stroke*. 1998 Nov;29(11):2261-7. doi: 10.1161/01.str.29.11.2261
48. Hou HQ, Xiang XL, Pan YS, et al. Baseline or 90-day fibrinogen levels and long-term outcomes after ischemic stroke or TIA: results from the China national stroke registry III. *Atherosclerosis*. 2021 Oct 18;337:35-41. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2021.10.002. Online ahead of print.
49. Potpara TS, Polovina MM, Djikic D, et al. The association of CHA2DS2-VASc score and blood biomarkers with ischemic stroke outcomes: the Belgrade stroke study. *PLoS One*. 2014 Sep 3;9(9):e106439. doi: 10.1371/journal.pone.0106439. eCollection 2014.
50. Hou H, Ge Z, Ying P, et al. Biomarkers of deep venous thrombosis. *J Thromb Thrombolysis*. 2012 Oct;34(3):335-46. doi: 10.1007/s11239-012-0721-y
51. Lee LV, Ewald GA, McKenzie CR, Eisenberg PR. The relationship of soluble fibrin and cross-linked fibrin degradation products to the clinical course of myocardial infarction. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1997 Apr;17(4):628-33. doi: 10.1161/01.atv.17.4.628
52. Saigo M, Waters DD, Abe S, et al. 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. *Am J Cardiol*. 2004 Dec 1;94(11):1410-3. doi: 10.1016/j.amjcard.2004.07.144
53. Wu N, Chen X, Cai T, et al. Association of inflammatory and hemostatic markers with stroke and thromboembolic events in atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis. *Can J Cardiol*. 2015 Mar;31(3):278-86. doi: 10.1016/j.cjca.2014.12.002. Epub 2014 Dec 9.
54. Zeng L, Liu J, Wang Y, et al. Cocktail blood biomarkers: prediction of clinical outcomes in patients with acute ischemic stroke. *Eur Neurol*. 2013;69(2):68-75. doi: 10.1159/000342896. Epub 2012 Nov 14.

55. Johansson L, Jansson JH, Boman K, et al. Tissue plasminogen activator, plasminogen activator inhibitor-1, and tissue plasminogen activator/plasminogen activator inhibitor-1 complex as risk factors for the development of a first stroke. *Stroke*. 2000 Jan;31(1):26-32. doi: 10.1161/01.str.31.1.26
56. Ribo M, Montaner J, Molina CA, et al. Admission fibrinolytic profile predicts clot lysis resistance in stroke patients treated with tissue plasminogen activator. *Thromb Haemost*. 2004 Jun;91(6):1146-51. doi: 10.1160/TH04-02-0097
57. Böger RH, Bode-Böger SM, Szuba A, et al. Asymmetric dimethylarginine (ADMA): A novel risk factor for endothelial dysfunction: Its role in hypercholesterolemia. *Circulation*. 1998 Nov 3;98(18):1842-7. doi: 10.1161/01.cir.98.18.1842
58. Dowsett L, Higgins E, Alanazi S, et al. ADMA: A Key Player in the Relationship between Vascular Dysfunction and Inflammation in Atherosclerosis. *J Clin Med*. 2020 Sep 20;9(9):3026. doi: 10.3390/jcm9093026
59. Gac P, Poreba M, Jurdziak M, et al. Cardiovascular risk factors and the concentration of asymmetric dimethylarginine. *Adv Clin Exp Med*. 2020 Jan;29(1):63-70. doi: 10.17219/acem/111808

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

19.12.2023/11.03.2024/12.03.2024

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.

Пизов Н.А. <https://orcid.org/0000-0002-3009-3020>

Баранова Н.С. <https://orcid.org/0000-0003-1745-5354>