

НАУЧНЫЕ ОБЗОРЫ

doi : 10.52485/19986173_2022_2_41

УДК 616.831-005:6161

Ма-Ван-дэ А.Ю., Витковский Ю.А., Ширшов Ю.А.

ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ И ФАКТОРЫ РИСКА РАЗВИТИЯ
ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА*Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России, 672000, г. Чита, ул. Горького, 39а*

Резюме. Цереброваскулярные заболевания (ЦВЗ) являются главной причиной инвалидизации и смертности взрослого населения в Российской Федерации, США и странах Европы. Наиболее тяжёлой формой ЦВЗ является острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК). Несмотря на значительные успехи в организации медицинской помощи пациентам, которые перенесли острую сосудистую катастрофу, смертность от данной патологии в Российской Федерации остаётся одной из самых высоких в мире. Ишемический инсульт – это мультифакториальное заболевание, в основе которого лежат факторы риска, их коррекция достоверно снижает частоту возникновения церебральной ишемии. В обзоре литературы представлены современные эпидемиологические данные по цереброваскулярной патологии, освещена патогенетическая классификация ишемического инсульта, рассматриваются основные факторы риска его возникновения.

Ключевые слова. Цереброваскулярные заболевания, острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК), ишемический инсульт, сердечно-сосудистая патология, факторы риска.

Ma-Van-de A. Yu., Vitkovsky Yu. A., Shirshov Yu. A.

EPIDEMIOLOGICAL ASPECTS AND RISK FACTORS
OF ISCHEMIC STROKE DEVELOPMENT (REVIEW OF THE LITERATURE).*Chita State Medical Academy, 39a Gorky Street, Chita, 672000*

Abstract. Cerebrovascular diseases (CVD) are the main cause of disability and mortality in the adult population in the Russian Federation, the USA and European countries. The most severe form of CVD is acute cerebrovascular accident (ACVA). Despite significant progress in organizing medical care for patients who have suffered from an acute vascular accident, the mortality rate from this pathology in the Russian Federation remains one of the highest ones in the world. Ischemic stroke is a multifactorial disease based on risk factors, their correction significantly reduces the frequency of cerebral ischemia. The literature review presents modern epidemiological data on cerebrovascular pathology, highlights the pathogenetic classification of ischemic stroke, and considers the main risk factors for its occurrence.

Keywords. Cerebrovascular diseases, acute cerebrovascular accident, ischemic stroke, cardiovascular pathology, risk factors.

Острое нарушение мозгового кровообращения – это внезапное возникновение очаговой неврологической симптоматики, общемозгового, менингеального синдромов, либо их сочетание, которые сохраняются в течение 24 часов и более или приводят к смерти пациента в ближайший период времени [1].

Инсульт в Российской Федерации наблюдается ежегодно почти у 500 000 человек и является вторым по частоте в структуре смертности после заболеваний сердца, и первым среди причин смерти от неврологических заболеваний. Предполагается, что к 2030 году в мире инсульт будет являться основной причиной смерти, достигая восьми миллионов смертей в год [2].

Инфаркт мозга является сложной медико-социальной проблемой, так как лица, перенёвшие острую сосудистую катастрофу, в большинстве случаев остаются с неврологическим дефицитом (двигательные, когнитивные, чувствительные, координаторные и другие нарушения) и не возвращаются к полноценной трудовой деятельности [3].

Являясь мультифакториальным заболеванием со сложным патогенезом, ишемический инсульт (ИИ) имеет различные факторы риска, такие как артериальная гипертензия, курение, гиподинамия и ожирение, дислипидемия, ИБС, сахарный диабет, гипергомоцистинемиия, патология системы гемостаза, пол, возраст, наследственность, изменения уровня СРБ и т. д. [4].

Учитывая социальную значимость заболевания, частую встречаемость и тяжесть течения, вопрос первичной профилактики ОНМК остаётся актуальным по настоящее время. Идентификация и коррекция модифицируемых факторов риска с целью предотвращения возникновения сосудистой катастрофы являются перспективными и активно развивающимися направлениями.

По данным ВОЗ, в Российской Федерации, как и во многих других странах, инсульт занимает второе место в структуре общей смертности, около 21 %. Смертность по причине цереброваскулярной патологии в России одна из самых высоких в мире. Необходимо учитывать, что полные эпидемиологические данные по распространённости инсульта в Российской Федерации, как и в других странах мира, отсутствуют по причине того, что группа цереброваскулярных заболеваний рассматривается как одна нозологическая форма, включающая в свою структуру ишемические и геморрагические инсульты, а также хронические нарушения мозгового кровообращения [5].

Заболеваемость острым нарушением мозгового кровообращения в нашей стране среди лиц старше 25 лет остаётся высокой [2]. В сравнительном анализе, проведённом Т.А. Олейниковой с соавторами, за 2010-2017 годы установлено, что в России прослеживается тенденция к увеличению заболеваемости взрослого населения ишемическим инсультом [6]. В то же время смертность от инсульта в Российской Федерации снижается, как среди женского, так и среди мужского населения во всех возрастных группах [7]. В течение последних десятилетий прослеживается тенденция к увеличению частоты возникновения инсульта у лиц в возрасте до 60 лет [8].

Инсульт занимает лидирующие позиции как заболевание, приводящее к инвалидизации населения. Примерно 30 % пациентов, перенёвших сосудистую катастрофу, необходима посторонняя помощь в быту, 20 % неспособны самостоятельно передвигаться, и только каждый пятый возвращается к прежней трудовой и повседневной деятельности [9].

В соответствии с международной классификацией болезней 10 пересмотра, под ишемическим инсультом (ИИ) подразумевается острое возникновение очаговой неврологической симптоматики, обусловленной очаговым или множественными инфарктами в веществе головного мозга. Критериями для постановки диагноза являются: сохранение неврологической симптоматики более 24 часов, инструментальное подтверждение с помощью нейровизуализации [2].

Согласно классификации Trial of Org in Acute Stroke Treatment (TOAST) 1993 г., выделяют следующие подтипы ишемического инсульта: атеротромботический, кардиоэмболический, лакунарный, другой этиологии, неустановленной этиологии (криптогенный) [10].

Атеротромботический инсульт. Известно, что на долю ишемических инсультов по атеротромботическому типу приходится от 30 до 50 % случаев. Механизм развития атеротромботического инсульта связан с тромбозом в месте локализации атеротромботической бляшки, либо фрагментацией данной бляшки или тромба с дальнейшей артерио-артериальной эмболией [11]. У большинства пациентов предвестниками атеротромботического инсульта могут быть одиночные или повторные транзиторные ишемические атаки (ТИА). Эпидемиологические исследования показали, что у 10-15 % лиц, перенёвших ТИА, ишемический инсульт развивается в последующие 48 часов, у 10 % — в течение 3 месяцев, у 20 % — в течение года [12].

Кардиоэмболический инсульт (КЭИ). Основными причинами возникновения кардиоэмболического инсульта являются: фибрилляция предсердий (ФП), инфаркт миокарда (ИМ) и патология клапанного аппарата сердца, что приводит к эмболии церебральных артерий

вследствие отрыва части тромба с клапанов и стенок левых отделов сердца. Данные причины в 20 % случаев обуславливают возникновение ТИА и в 12-31 % случаев приводят к ИИ [13].

Лакунарный инсульт (ЛИ). Данный подтип ишемического инсульта характеризуется малыми очагами инфаркта мозга, возникающими по причине окклюзии перфорирующих артерий малого калибра, располагающихся в глубинных отделах мозговой ткани, белом веществе полушарий, базальных ганглиях, зрительном бугре, внутренней капсуле, лучистом венце. При проведении нейровизуализации лакунарный инсульт определяется как малый очаг инфаркта мозга размерами до 15 мм в диаметре [14].

Критериями лакунарного инсульта являются: 1) наличие лакунарного синдрома; 2) при возникновении зоны ишемии в доминантном полушарии отсутствуют общемозговые, менингеальные синдромы; 3) наличие фоновой патологии – гипертоническая болезнь (ГБ), сахарный диабет (СД); 4) возникновение лакунарных очагов в области базальных ганглиев, внутренней капсуле, белом веществе больших полушарий мозга, таламусе, мосте, мозжечке; 5) исключение других причин инсульта (кардиогенные – ФП, атеростеноз брахиоцефальных артерий) [14].

Исход лакунарного инсульта более благоприятен, характеризуется низкой летальностью, хорошим прогнозом восстановления [15]. В то же время установлено, что в 37 % случаев у пациентов после перенесённого ЛИ развиваются умеренные когнитивные нарушения или деменция, что связано с поражением стратегически важных зон, таких как таламус [16].

Другие причины ишемического инсульта (редкие). К данному подтипу ИИ относят острые нарушения мозгового кровообращения, которые возникли как осложнения основного заболевания – диссекция магистральных артерий, антифосфолипидный синдром (АФС), мигренозный статус и т. д.

- Диссекция (расслоение) внутренней сонной (ВСА) или позвоночной артерий (ПА). При разрыве интимы магистральной артерии кровь, проникая через образовавшийся дефект в стенку артерии, распространяется между её слоями, расслаивая их. Формирующаяся интрамуральная гематома (ИМГ) приводит к сужению просвета артерии, что становится причиной ишемического нарушения мозгового кровообращения в соответствующем бассейне [17]. Заболевание встречается в большинстве случаев у молодых людей в возрасте до 45 лет без каких-либо хронических заболеваний. Частота спонтанной диссекции ВСА составляет 1,7-2,6 случая на 100 тыс. населения в год [18].
- Антифосфолипидный синдром (АФС). Аутоиммунное заболевание, сопровождающееся образованием антифосфолипидных антител, развитием венозных и артериальных тромбозов, а также рецидивирующими потерями плода [19]. В основе АФС лежит васкулопатия, которая приводит к тромботическому и/или окклюзионному поражению сосудов. 22 % женщин, страдающих антифосфолипидным синдромом, переносят тромбоз, из которых 6,9 % – это тромбоз мозговых сосудов [20].
- Мигрень – хроническое заболевание головного мозга, относящееся к группе первичных головных болей. Мигренозный инфаркт (МИ) – одно из самых тяжёлых и редких осложнений мигрени. Развитию мигренозного инфаркта более подвержены лица женского пола до 45 лет [21].

Криптогенный инсульт (КИ). Под данным термином подразумевается ишемический инсульт, причину которого по результатам максимального обследования пациента установить не удаётся. Инсульт неуточнённой этиологии диагностируется в 10-40 % случаев [22].

В настоящее время в основе теории возникновения ишемического инсульта лежит концепция влияния факторов риска. Американская ассоциация кардиологов совместно с Американской ассоциацией инсульта выделяет следующие факторы риска: модифицируемые, немодифицируемые и малоизученные [23].

К немодифицируемым факторам риска относятся: 1) возраст; 2) пол; 3) низкий вес при рождении; 4) расовая принадлежность; 5) генетические факторы. Модифицируемые факторы: 1) артериальная гипертензия; 2) курение; 3) сахарный диабет; 4) нарушения

липидного обмена; 5) заболевания сердечно-сосудистой системы, в т.ч. мерцательная аритмия, асимптомный стеноз магистральных артерий; 6) гормонотерапия, приём комбинированных оральных контрацептивов (КОК); 7) иррациональное питание; 8) стресс; 9) гиподинамия, избыточный вес.

Отдельно выделяется группа факторов, влияние которых на риск возникновения ОНМК менее изучены, но они по своей сути являются модифицируемыми: 1) мигрень; 2) синдром Reaven (метаболический синдром); 3) алкоголизм; 4) наркомания; 5) приступы апноэ во сне; 6) гипергомоцистеинемия; 7) гиперкоагуляция; 8) хронически протекающее воспаление и инфекции [23].

Известно, что заболеваемость инсультом у мужчин до определённого возраста выше, чем у женщин. Данные различия возможно объяснить, тем, что мужчины более склонны к таким вредным привычкам, как курение и злоупотребление алкоголем, отличаются низкой приверженностью к контролю артериального давления и приёму гипотензивной терапии, имеют более неблагоприятные условия труда. Также необходимо учитывать протективное действие женских половых гормонов, которые оказывают влияние на обменные процессы – метаболизм глюкозы и липидов, регуляцию ренин-ангиотензин альдостероновой системы (РААС) [24].

Имеются данные о том, что взрослые, которые имели низкую массу тела при рождении, более склонны к формированию артериальной гипертензии. В исследовании, проведённом в Австралии Al. Salmi I с соавторами, установлено, что у лиц с массой тела менее 2,5 кг при рождении риск развития артериальной гипертензии выше, чем у лиц с нормальной массой тела [25]. В 2017 году проведено исследование среди населения Шри-Ланки, в котором изучалось влияние низкой массы тела при рождении на формирование гипертензии у взрослых. После поправки на другие возможные факторы риска установлено, что имеется ассоциация между низкой массой тела и высоким систолическим артериальным давлением (САД), но не с высоким диастолическим артериальным давлением [26]. Из вышеизложенного необходимо сделать вывод, что низкая масса тела при рождении является немодифицируемым фактором риска, который опосредованно через формирование у предрасположенных лиц артериальной гипертензии повышает риск возникновения сосудистой катастрофы.

К немодифицируемым факторам относится и раса. В исследовании, проведённом Н. Gardener и др., выявлено, что чернокожие и латиноамериканцы пожилого возраста чаще переносят ОНМК по сравнению с белыми. В исследуемых группах чаще встречался кардиэмболический подтип ИИ, на втором месте лакунарный, на третьем криптогенный [27]. Предположительно, данный фактор риска связан с генетическим полиморфизмом, что требует дальнейшего изучения.

Доказано, что у пациентов, страдающих артериальной гипертензией, риск развития ОНМК выше на 40 % по сравнению со здоровыми людьми. Уровень повышения артериального давления коррелирует с риском возникновения ишемического инсульта, размерами его очага и как следствие с неблагоприятным прогнозом в исходе заболевания [28]. Данные, полученные в исследовании SPRINT, свидетельствуют, что при достижении оптимальных цифр АД на уровне 120-129/80-84 мм. рт. ст., достоверно снижается общий сердечно-сосудистый риск [29].

Риск возникновения инсульта повышается у пациентов с различными нарушениями ритма сердца, в частности, фибрилляцией предсердий. Фибрилляция предсердий является причиной ИИ в 20-30 % случаев. Ишемический инсульт на фоне ФП характеризуется более высокими показателями смертности и низкими показателями восстановления в постинсультном периоде [30].

Табакокурение – самый распространённый модифицируемый фактор риска развития патологии сердечно-сосудистой системы, в том числе и острого нарушения мозгового кровообращения. В Российской Федерации насчитывается порядка 40 млн активных курильщиков. Также в нашей стране доля курящих мужчин в 2 раза больше, чем в странах

Европы и США. Установлено, что отказ от курения снижает риск возникновения сосудистой мозговой катастрофы в несколько раз [31].

Дислипидемия играет важную роль в патогенезе острой церебральной ишемии. Имеются данные, отражающие связь уровня холестерина (ХС) в плазме крови с увеличением содержания липидных включений в атеросклеротической бляшке, что в конечном счёте приводит к её нестабильности, разрыву и развитию церебральной эмболии [32]. Наличие сахарного диабета 2 типа (СД2) обуславливает более обширное распространение атеросклеротического процесса с преимущественным поражением брахиоцефальных артерий (БЦА) [33]. При СД2 наблюдается повышение уровня общего холестерина (ОХС), снижение уровня липопротеинов высокой плотности (ЛПВП), повышение уровня триглицеридов (ТГ), липопротеинов низкой плотности (ЛПНП). Адекватная терапия СД 2 приводит к нормализации липидограммы, которая сходна с липидограммой пациентов без сахарного диабета [34].

В проведённых исследованиях установлено, что центральное ожирение (увеличенное отношение окружности талии к окружности бёдер) является фактором риска развития инсульта. Влияние ожирения на риск возникновения мозговой катастрофы происходит косвенно через артериальную гипертензию, дислипидемию и сахарный диабет [35].

В настоящий момент механизм возникновения инсульта у женщин репродуктивного возраста, которые принимают КОК, окончательно неизвестен и требует дальнейшего изучения. Приём КОК приводит к повышению содержания в плазме крови VII, VIII, X факторов свёртывания крови, ингибитора активатора плазминогена 1 типа, увеличению резистентности к протеину С [36]. Препараты группы КОК напрямую воздействуют на стенку сосуда, что может привести к эндотелиальной дисфункции, которая в свою очередь способствует процессу агрегации тромбоцитов. Гормональная контрацепция оказывает влияние на липидный и углеводный обмены: повышает уровень триглицеридов крови и снижает уровень ЛПВП, приводит к нарушению толерантности к глюкозе. Данные изменения являются предикторами повышенного тромбообразования и, как следствие, развития ИИ [37]. Z. Xu с соавторами в проведённом метаанализе показал, что у женщин на фоне приёма КОК риск возникновения ИИ увеличивается в 2,5 раза [38].

Апноэ во сне также выступает как фактор риска развития инсульта. Синдром обструктивного апноэ во сне (СОАС) – патологическое состояние, сопровождающееся гипоксемией, возникающей на фоне преходящей обструкции верхних дыхательных путей во время сна. По результатам проведённого исследования в Висконсине установлено, что у лиц, страдающих СОАС, в 5,2 раза выше показатель сердечно-сосудистой смертности, чем у лиц без апноэ во сне [39]. Апноэ во сне как самостоятельная назология не приводит к возникновению инсульта, но его наличие предрасполагает к возникновению либо утяжелению течения гипертонической болезни, ишемической болезни сердца, которые в свою очередь являются достоверными факторами риска развития острой церебральной ишемии [40].

Одним из видов нарушения обмена веществ является гипергомоцистеинемия. Гомоцистеин – это тиоловая аминокислота, синтезируемая из метионина путём реметилирования или транссульфурации [41]. Повышение уровня гомоцистеина в плазме крови может происходить несколькими путями: снижение функции мочевыделительной системы, дефицит витамина В₆, В₁₂, фолиевой кислоты, наличие сахарного диабета, приём лекарственных средств, курение [42].

В крупном метаанализе, проведённом Zhang T. с соавторами, установлено, что в подгруппе пациентов, перенёвших ишемический инсульт, регистрируется более высокий уровень гомоцистеина в крови [43]. Итальянское исследование, проведённое среди лиц с острым нарушением мозгового кровообращения, показало, что повышенный уровень гомоцистеина в сыворотке крови у пациентов в острую фазу инсульта не влияет на показатели смертности в раннем восстановительном периоде, но связан с более неблагоприятным прогнозом для восстановления после выписки [44]. В то же время

исследование, проведённое в КНР Z. Shi и др., показало, что пациенты с гипергомоцистеинемией в острую фазу ишемического инсульта имеют худшие показатели выживаемости в течение 48 месяцев после перенесенной сосудистой катастрофы. Также у большинства умерших пациентов регистрировался атеротромботический подтип ишемического инсульта [45].

К факторам внешней среды, которые могут оказывать влияние на организм человека относятся погода и климат. Международные исследования, проведённые в различных климатических поясах, показали взаимосвязь между частотой заболеваемости и смертности населения от патологий сердечно-сосудистой системы (ИМ, ОНМК) и климатическими условиями. N.H Sharif с соавторами установил, что среди населения Ирана частота сосудистых катастроф увеличивается в период с марта по май, то есть при переходе от «холодной» к «жаркой» погоде. При этом заболеваемость зависит от таких погодных явлений как скорость ветра, суточное испарение и влажность воздуха [46]. В исследовании, проведённом в США, среди пациентов, перенёвших ОНМК в период с 2011 по 2015 год, установлено, что частота госпитализаций с данным диагнозом выше зимой, чем весной. Так же отмечается более высокая госпитальная летальность в зимний период времени [47]. Исследование, проведённое в КНР, показало, что риск возникновения ишемического инсульта повышается в зимний период времени. У пациентов, перенёвших ИИ, чаще регистрировалась АГ, атеротромботический подтип ишемического инсульта, более выраженный неврологический дефицит, оцениваемый по шкале тяжести инсульта NIHSS [48]. Приведённые данные позволяют предположить, что температурный режим и время года коррелируют с частотой и тяжестью возникновения инсульта. Механизм влияния погодных условий в настоящий момент до конца не ясен и требует дальнейшего изучения.

На риск развития инсульта влияют и психосоциальные факторы риска. Под термином «психосоциальные факторы» понимается широкий спектр психо-поведенческих, социально-бытовых, личностных явлений, которые могут повышать риск возникновения сердечно-сосудистых заболеваний, а также ухудшать их течение и дальнейший прогноз. К психосоциальным факторам, оказывающим влияние на течение сердечно-сосудистой патологии, относят стресс и тревогу [49].

Стресс и тревога как предрасполагающие факторы риска реализуются опосредованно через возникновение или утяжеление течения сердечно-сосудистой патологии на фоне повышенного уровня катехоламинов в крови. В основе лежит гиперреактивность симпатической нервной системы (СНС). Повышение в течение длительного времени уровня катехоламинов оказывает непосредственное повреждающее воздействие на миокард, приводит к вазоспазму и тромбообразованию, окислительному стрессу и повреждению эндотелиальной стенки, прогрессированию атеросклероза [50].

Заключение. В настоящее время острое нарушение мозгового кровообращения, в частности ишемический инсульт, остаётся актуальной и дискуссионной темой. Учитывая распространённость, социальную значимость и «молодеющий» возраст больных, перспективность дальнейших исследований не вызывает сомнений. Установлено множество факторов риска возникновения церебральной ишемии, которые изолированно или в комбинации друг с другом повышают вероятность возникновения и в итоге приводят к ишемическому инсульту. С учётом постоянно получаемых и обновляемых данных, необходимо продолжить изучение данной проблемы с целью разработки новых и усовершенствования уже известных предиктивных подходов в профилактике данного заболевания.

Сведения о вкладе каждого автора в работу

Ма-Ван-дэ А.Ю. – 50 % (разработка концепции и дизайна литературного обзора, подбор и анализ литературы по теме, научное редактирование, утверждение окончательного текста статьи).

Витковский Ю.А. – 25 % (анализ подобранной литературы, техническое и научное редактирование, утверждение окончательного текста статьи).

Ширшов Ю.А. – 25 % (анализ подобранной литературы, техническое и научное редактирование, утверждение окончательного текста статьи).

Сведения о финансировании исследования и о конфликте интересов

Написание литературного обзора не имело финансовой поддержки. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Список литературы:

1. Неврология. Национальное руководство. – акад. РАН Е.И. Гусев, акад. РАН А.Н. Коновалов, проф. А.Б. Гехт. г. Москва «ГЭОТАР-Медиа», 2019 г.
2. Groppa S. In the Republic of Moldova there is an epidemic of cerebral vascular diseases. Moldova, 2019.
3. Groppa S., Zota E., Crivorucica I. Accidentul vascular cerebral ischemic: Protocol clinic instituțional. Chisinau; 2018. Romanian.
4. Мишин И.А. Дислипидемия и артериальная гипертензия как фактор риска ишемического и геморрагического инсульта у молодых пациентов. Вестник новых медицинских технологий. 2017. 11(4). 130-135/
5. Пирадов М.А. Максимов М.Ю., Танащян М.М. Инсульт: пошаговая инструкция. Руководство для врачей. 2-е изд., перераб. и доп. Москва: ГЭОТАР-Медиа. 2020. ISBN 978-5-9704-5782-5.
6. Олейникова Т.А., Титова А.А., Евстратов А.В. Современное состояние и тенденции заболеваемости инфарктом мозга в России. Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики. 2021. 2. 522-535.
7. Мачинский П.А., Плотникова Н.А., Ульянов В.Е., Кемайкин С.П., Рыбаков А.Г. Сравнительная характеристика показателей смертности и летальности от ишемического и геморрагического инсультов в России. Известия вузов. Поволжский регион. Медицинские науки. 2019. 3 (51). 101-118.
8. Aarnio K., Naapaniemi E., Melkas S. Long-term mortality after first-ever and recurrent stroke in young adults. Stroke. 2014. 45(9). 2670-2676.
9. Машин В.В. Современные подходы к реабилитации больных с двигательными расстройствами. Ремедиум Приволжье. 2018. 3(163). 29-33.
10. Pinto A., Tuttolomondo A., Raimondo D. Di. Risk factors profile and clinical outcome of ischemic stroke patients admitted in a Department of Internal Medicine and classified by TOAST classification. International Angiology. 2006. 25. 261-267.
11. Spacek M., Zemanek D., Hutyrá M. Vulnerable atherosclerotic plaque – a review of current concepts and advanced imaging. Biomedical Papers. 2018. 162(1). 10-17. doi:10.5507/bp.2018.004.
12. Меркулова Г. П. Транзиторные ишемические атаки. МНС. 2012. 2 (41). 13-17.
13. Wang D., Liu M., Hao Z., Tao W. Association between reduced kidney function and clinical outcomes after ischaemic stroke with atrial fibrillation. European Journal of Neurology. 2014. 21(1). 160–166.
14. Максимов М.Ю., Гулевская Т.С. Лакунарный инсульт. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2019. 119 (8). 3-27.
15. Голдобин В.В., Ключева Е.Г., Сироткина О.В. Клинические и гемореологические нарушения у пациентов с лакунарными инсультами. Вестник Российской военно-медицинской академии. 2012. 1 (37). 145-149.
16. Egeto P., Fischer C., Ismail Z. Lacunar stroke, deep white matter disease and depression: a metaanalysis. International Psychogeriatrics. 2014. 26(7). 1101-1109.
17. Калашникова Л. А., Добрынина Л. А. Диссекция артерий головного мозга: ишемический инсульт и другие клинические проявления. М.: Издательство «Вако», 2013.

18. Ekker M. S., Boot E. M., Singhal A. B. Epidemiology, aetiology, and management of ischaemic stroke in young adults. *Lancet Neurol.* 2018. 17. 790-801.
19. Khamashta M. Antiphospholipid syndrome. *Best Practice & Research: Clinical Rheumatology.* 2016. 30(1). 133-148.
20. Гончарова А.А., Кравченко Е.Н., Кривчик Г.В., Вотрина И.Р., Чебакова В.Ю. Антифосфолипидный синдром в акушерской практике. *Мид.* 2018. 1. 52-56.
21. Kurth T., Chabriat H., Bousser M.G. Migraine and stroke: a complex association with clinical implications. *Lancet Neurol.* 2012. 11. 92-100.
22. Кулеш А.А., Дробаха В.Е., Шестаков В.В. Церебральная спорадическая неамилоидная микроангиопатия: патогенез, диагностика и особенности лечебной тактики. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2018. 10(4). 13-22.
23. Guidelines for the Early Management of Patients with Acute Ischemic Stroke. A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2018. 49(3). 46-110.
24. Максимова М.Ю., Москвичева А.С., Чечеткин А.О. Изменение андрогенного статуса у мужчин с атеротромботическим инсультом. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии.* 2017. 3. 29-34.
25. Al Salmi I., Hannawi S. Birth weight is inversely correlated with blood pressure: population-based study. *Journal of Hypertension.* 2020. 38 (11). 2205-2214.
26. Ediriweera D.S., Dilina N., Perera U. Risk of low birth weight on adulthood hypertension — evidence from a tertiary care hospital in a South Asian country, Sri Lanka: a retrospective cohort study. *BMC Public Health.* 2017. 17 (1). 358.
27. Gardener H., Sacco R.L., Rundek T., Battistella V., Cheung Y.K., Elkind M.S.V. Race and Ethnic Disparities in Stroke Incidence in the Northern Manhattan Study. *Stroke.* 2020. 51(4). 1064-1069. doi: 10.1161/STROKEAHA.119.028806.
28. Cipolla M.J., Liebeskind D.S., Chan S.L. The importance of comorbidities in ischemic stroke: Impact of hypertension on the cerebral circulation. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism.* 2018. 38 (12). 2129-2149.
29. Wright J.T. Jr., Williamson J.D., Whelton P.K., Snyder J.K., Sink K.M., Rocco M.V., Reboussin D.M., Rahman M., Oparil S., Lewis C.E., Kimmel P.L., Johnson K.C., Goff D.C. Jr., Fine L.J., Cutler J.A., Cushman W.C., Cheung A.K., Ambrosius W.T. A Randomized Trial of Intensive versus Standard Blood-Pressure Control. *The New England Journal of Medicine* 2015. 26. 373 (22). 2103-2116.
30. Бархатов Ю.Д., Кадыков А.С. Факторы, влияющие на восстановление двигательных функций у больных с полушарным инфарктом мозга различной локализации. *Нервные болезни.* 2018. 4. 41-49.
31. Чулков В. С., Гаврилова Е. С., Чулков Вл. С., Панкова Е. Д., Ленец Е. А., Ткаченко П. Е. Первичная профилактика сердечно-сосудистых заболеваний: акцент на коррекцию поведенческих факторов риска. *Российский кардиологический журнал.* 2021. S3. 67-72.
32. German C.A, Shapiro M.D. Atherosclerotic cardiovascular disease risk with advanced lipid testing: state of the science. *European Cardiology Review* 2020. Jul;15. e56.
33. Антонова К.В., Медведев Р.Б., Шабалина А.А., Лагода О.В., Танащян М.М. Нарушения углеводного обмена и церебральный атеросклероз у больных с ишемическими нарушениями мозгового кровообращения. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии* 2016. 10(1). 20-26.
34. Singh P., Zhang Y., Sharma P., Covassin N., Soucek F., Friedman P.A., Somers V.K. Statins decrease leptin expression in human white adipocytes. *Physiological Reports* 2018. Jan 6(2). e13566.
35. Lu Y. Metabolic mediators of the effects of body-mass index, overweight, and obesity on coronary heart disease and stroke: A pooled analysis of 97 prospective cohorts with 1.8 million participants. *The Lancet.* 2014. 383. 970-983.
36. Roach R.E., Helmerhorst F.M., Lijfering W.M. Combined oral contraceptives: the risk of

- myocardial infarction and ischemic stroke. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015. 27(8). 1-55.
37. Lima A.C.S., Martins L.C.G, Lopes M.V.O. Influence of hormonal contraceptives and the occurrence of stroke: integrative review. *Rev Bras Enferm [Internet]*. 2017. 70(3). 647–655. DOI: 10.1590/0034-7167-2016-0056.
 38. Xu Zh., Li Y., Tang Sh. et al. Current use of oral contraceptives and the risk of first-ever ischemic stroke: A meta-analysis of observational studies. *Thrombosis Research*. 2015. 1(136). 52–60. DOI: 10.1016/j.thromres.2015.04.021.
 39. Young T., Finn L., Peppard P.E., Szklo-Coxe M., Austin D., Nieto F.J. Sleep disordered breathing and mortality: eighteen-year follow-up of the Wisconsin sleep cohort. *Sleep*. 2008. 31(8). 1071–8.
 40. Arboix A. Cardiovascular risk factors for acute stroke: Risk profiles in the different subtypes of ischemic stroke. *World J Clin Cases*. 2015. 3. 418-429. PubMed.
 41. Kumar M., Mahajan A., Sapehia D. Effects of altered maternal folate and vitamin B12 on neurobehavioral outcomes in F1 male mice. *Brain Research Bulletin*. 2019. 153. 93-101.doi: 10.1016/j.brainresbull.2019.07.031.
 42. Moretti R., Caruso P. The Controversial Role of Homocysteine in Neurology: From Labs to Clinical Practice. *Int J Mol Sci*. 2019. 20(1). 231. doi:10.3390/ijms20010231. PMID: 30626145; PMCID: PMC6337226.
 43. Zhang T., Jiang Y., Zhang S., Tie T., Cheng Y., Su X., Man Z., Hou J., Sun L., Tian M., Zhang Y., Li J., Ma Y. The association between homocysteine and ischemic stroke subtypes in Chinese: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2020 March. 99(12): e19467.
 44. Forti P., Maioli F., Arnone G., Coveri M., Pirazzoli G.L., Zoli M., Procaccianti G. Homocysteinemia and early outcome of acute ischemic stroke in elderly patients. *Brain Behav*. 2016. 6. e00460. doi: 10.1002/brb3.460.
 45. Shi Z., Guan Y., Hou Y.R. Elevated total homocysteine levels in acute ischemic stroke are associated with long-term mortality. *Stroke*. 2015. 46. 2419-2425.
 46. Sharif Nia H., Chan Y. H., Froelicher E. S., Pahlevan Sharif S., Yaghoobzadeh A., Jafari A. Weather fluctuations: predictive factors in the prevalence of acute coronary syndrome. *Health Promot. Perspect*. 2019. 9 (2). 123-130. DOI: 10.15171/hpp.2019.17.
 47. Chu S.Y., Cox M., Fonarow G.C., Smith E.E., Schwamm L., Bhatt D.L., Matsouaka R.A., Xian Y., Sheth K.N. Temperature and Precipitation Associate with Ischemic Stroke Outcomes in the United States. *J Am Heart Assoc*. 2018.7(22). 1-11.
 48. Chen X., Shang W., Huang X., Shu L., Xiao S., Jiang Q., Hong H. The Effect of Winter Temperature on Patients with Ischemic Stroke. *Medical Science Monitor*. 2019. May 23. 3839-3845.
 49. Оганов Р.Г., Симаненков В.И., Бакулин И.Г. Коморбидная патология в клинической практике. Алгоритмы диагностики и лечения. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2019. 18(1). 5-66.
 50. Nambiar V.K., Chalappurath D.R. Thrombotic tendencies in excess catecholamine states. *Biogenic Amines in Neurotransmission and Human Disease*. London, United Kingdom, 2019.

References:

1. Neurology. National leadership. - acad. RAS E.I. Gusev, acad. RAS A.N. Konovalov, prof. A.B. Hecht. Moscow "GEOTAR-Media", 2019. in Russian.
2. Groppa S. In the Republic of Moldova there is an epidemic of cerebral vascular diseases. Moldova, 2019.
3. Groppa S., Zota E., Crivorucica I. Accidentul vascular cerebral ischemic: Protocol clinic instituțional. Chisinau; 2018. Romanian.
4. Mishin I.A. Dyslipidemia and arterial hypertension as a risk factor for ischemic and hemorrhagic stroke in young patients. *Bulletin of new medical technologies*. 2017. 11(4). 130-135. in Russian.
5. Piradov M.A. Maksimova M.Yu., Tanashyan M.M. Stroke: step by step instructions. Guide for

- doctors. 2nd ed., revised. and additional Moscow: GEOTAR-Media. 2020. ISBN 978-5-9704-5782-5. in Russian.
6. Oleinikova T.A., Titova A.A., Evstratov A.V. Current state and trends in the incidence of cerebral infarction in Russia. *Modern problems of public health and medical statistics*. 2021. 2. 522-535. in Russian.
 7. Machinsky P. A., Plotnikova N. A., Ulyankin V. E., Kemaykin S. P., Rybakov A. G. Comparative characteristics of mortality and mortality from ischemic and hemorrhagic strokes in Russia. *Izvestiya vuzov. Volga region. Medical Sciences*. 2019. 3 (51). 101-118. in Russian.
 8. Aarnio K., Haapaniemi E., Melkas S. Long-term mortality after first-ever and recurrent stroke in young adults. *Stroke*. 2014. 45(9). 2670-2676.
 9. Mashin V.V. Modern approaches to the rehabilitation of patients with movement disorders. *Remedium Privolzhye*. 2018. 3 (163). 29-33. in Russian.
 10. Pinto A., Tuttolomondo A., Raimondo D. Di. Risk factors profile and clinical outcome of ischemic stroke patients admitted in a Department of Internal Medicine and classified by TOAST classification. *International Angiology*. 2006. 25. 261-267.
 11. Spacek M., Zemanek D., Hutrya M. Vulnerable atherosclerotic plaque – a review of current concepts and advanced imaging. *Biomedical Papers*. 2018. 162(1). 10-17. doi:10.5507/bp.2018.004.
 12. Merkulova G.P. Transient ischemic attacks. *MNS*. 2012. 2 (41). 13-17. in Russian.
 13. Wang D., Liu M., Hao Z., Tao W. Association between reduced kidney function and clinical outcomes after ischaemic stroke with atrial fibrillation. *European Journal of Neurology*. 2014. 21(1). 160–6.
 14. Maksimova M.Yu., Gulevskaya T.S. Lacunar stroke. *Journal of Neurology and Psychiatry. S.S. Korsakov*. 2019. 119(8). 3-27. in Russian.
 15. Goldobin V.V., Klocheva E.G., Sirotkina O.V. Clinical and hemorheological disorders in patients with lacunar strokes. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy*. 2012. 1(37). 145-149. in Russian.
 16. Egeto P., Fischer C., Ismail Z. Lacunar stroke, deep white matter disease and depression: a metaanalysis. *International Psychogeriatrics*. 2014. 26(7). 1101-1109.
 17. Kalashnikova L. A., Dobrynina L. A. Dissection of cerebral arteries: ischemic stroke and other clinical manifestations. M.: Publishing house "Vako", 2013. in Russian.
 18. Ekker M. S., Boot E. M., Singhal A. B. Epidemiology, aetiology, and management of ischaemic stroke in young adults. *Lancet Neurol*. 2018. 17. 790-801.
 19. Khamashta M. Antiphospholipid syndrome. *Best Practice & Research: Clinical Rheumatology*. 2016. 30(1). 133-148.
 20. Goncharova A.A., Kravchenko E.N., Krivchik G.V., Votrina I.R., Chebakova V.Yu. Antiphospholipid syndrome in obstetric practice. *MID*. 2018. 1. 52-56. in Russian.
 21. Kurth T., Chabriat H., Bousser M.G. Migraine and stroke: a complex association with clinical implications. *Lancet Neurol*. 2012. 11. 92-100.
 22. Kulesh A.A., Drobakha V.E., Shestakov V.V. Cerebral sporadic non-amyloid microangiopathy: pathogenesis, diagnosis and treatment tactics. *Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics*. 2018. 10(4). 13-22. in Russian.
 23. Guidelines for the Early Management of Patients with Acute Ischemic Stroke. A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2018. 49(3). 46-110.
 24. Maksimova M.Yu., Moskvicheva A.S., Chechetkin A.O. Changes in androgen status in men with atherothrombotic stroke. *Annals of clinical and experimental neurology*. 2017. 3. 29.34. in Russian.
 25. Al Salmi I., Hannawi S. Birth weight is inversely correlated with blood pressure: population-based study. *Journal of Hypertension*. 2020. 38 (11). 2205-2214.
 26. Ediriweera D.S., Dilina N., Perera U. Risk of low birth weight on adulthood hypertension — evidence from a tertiary care hospital in a South Asian country, Sri Lanka: a retrospective cohort

- study. BMC Public Health. 2017. 17 (1). 358.
27. Gardener H., Sacco R.L., Rundek T., Battistella V., Cheung YK., Elkind M.S.V. Race and Ethnic Disparities in Stroke Incidence in the Northern Manhattan Study. *Stroke*. 2020. 51(4). 1064-1069. doi: 10.1161/STROKEAHA.119.028806.
 28. Cipolla M.J., Liebeskind D.S., Chan S.L. The importance of comorbidities in ischemic stroke: Impact of hypertension on the cerebral circulation. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*. 2018. 38(12). 2129-2149.
 29. Wright J.T. Jr., Williamson J.D., Whelton P.K., Snyder J.K., Sink K.M., Rocco M.V., Reboussin D.M., Rahman M., Oparil S., Lewis C.E., Kimmel P.L., Johnson K.C., Goff D.C. Jr., Fine L.J., Cutler J.A., Cushman W.C., Cheung A.K., Ambrosius W.T. A Randomized Trial of Intensive versus Standard Blood-Pressure Control. *The New England Journal of Medicine* 2015. 26. 373 (22). 2103-2116.
 30. Barkhatov Yu.D., Kadykov A.S. Factors affecting the recovery of motor functions in patients with hemispheric cerebral infarction of various localization. *Nervous diseases*. 2018. 4. 41-49. in Russian.
 31. Chulkov V. S., Gavrilova E. S., Chulkov V.I. S., Pankova E. D., Lenets E. A., Tkachenko P. E. Primary prevention of cardiovascular diseases: focus on the correction of behavioral risk factors. *Russian journal of cardiology*. 2021. S3. 67-72. in Russian.
 32. German C.A, Shapiro M.D. Atherosclerotic cardiovascular disease risk with advanced lipid testing: state of the science. *European Cardiology Review* 2020. Jul 15. e56.
 33. Antonova K.V., Medvedev R.B., Shabalina A.A., Lagoda O.V., Tanashyan M.M. Disorders of carbohydrate metabolism and cerebral atherosclerosis in patients with ischemic disorders of cerebral circulation. *Annals of Clinical and Experimental Neurology* 2016. 10(1). 20-6. in Russian.
 34. Singh P., Zhang Y., Sharma P., Covassin N., Soucek F., Friedman P.A., Somers V.K. Statins decrease leptin expression in human white adipocytes. *Physiological Reports* 2018. 6(2). e13566.
 35. Lu Y. Metabolic mediators of the effects of body-mass index, overweight, and obesity on coronary heart disease and stroke: A pooled analysis of 97 prospective cohorts with 1.8 million participants. *The Lancet*. 2014. 383. 970-983.
 36. Roach R.E., Helmerhorst F.M., Lijfering W.M. Combined oral contraceptives: the risk of myocardial infarction and ischemic stroke. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015. 27(8). 1-55.
 37. Lima A.C.S., Martins L.C.G, Lopes M.V.O. Influence of hormonal contraceptives and the occurrence of stroke: integrative review. *Rev Bras Enferm [Internet]*. 2017. 70(3). 647–655. DOI: 10.1590/0034-7167-2016-0056.
 38. Xu Zh., Li Y., Tang Sh. et al. Current use of oral contraceptives and the risk of first-ever ischemic stroke: A meta-analysis of observational studies. *Thrombosis Research*. 2015. 1(136). 52–60. DOI: 10.1016/j.thromres.2015.04.021.
 39. Young T., Finn L., Peppard P.E., Szklo-Coxe M., Austin D., Nieto F.J. Sleep disordered breathing and mortality: eighteen-year follow-up of the Wisconsin sleep cohort. *Sleep*. 2008. 31(8). 1071-1078.
 40. Arboix A. Cardiovascular risk factors for acute stroke: Risk profiles in the different subtypes of ischemic stroke. *World J Clin Cases*. 2015. 3. 418-429.
 41. Kumar M., Mahajan A., Sapehia D. Effects of altered maternal folate and vitamin B12 on neurobehavioral outcomes in F1 male mice. *Brain Research Bulletin*. 2019. 153. 93-101. doi: 10.1016/j.brainresbull.2019.07.031.
 42. Moretti R., Caruso P. The Controversial Role of Homocysteine in Neurology: From Labs to Clinical Practice. *Int J Mol Sci*. 2019. 20(1). 231. doi:10.3390/ijms20010231.
 43. Zhang T., Jiang Y., Zhang S., Tie T., Cheng Y., Su X., Man Z., Hou J., Sun L., Tian M., Zhang Y., Li J., Ma Y. The association between homocysteine and ischemic stroke subtypes in Chinese: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2020 March. 99(12): e19467
 44. Forti P., Maioli F., Arnone G., Coveri M., Pirazzoli G.L., Zoli M., Procaccianti G.

- Homocysteinemia and early outcome of acute ischemic stroke in elderly patients. *Brain Behav.* 2016. 6. e00460. doi: 10.1002/brb3.460.
45. Shi Z., Guan Y., Hou Y.R. Elevated total homocysteine levels in acute ischemic stroke are associated with long-term mortality. *Stroke.* 2015. 46. 2419-2425.
46. Sharif Nia H., Chan Y. H., Froelicher E. S., Pahlevan Sharif S., Yaghoobzadeh A., Jafari A. Weather fluctuations: predictive factors in the prevalence of acute coronary syndrome. *Health Promot. Perspect.* 2019. 9 (2). 123-130. DOI: 10.15171/hpp.2019.17.
47. Chu S.Y., Cox M., Fonarow G.C., Smith E.E., Schwamm L., Bhatt D.L., Matsouaka R.A., Xian Y., Sheth K.N. Temperature and Precipitation Associate with Ischemic Stroke Outcomes in the United States. *J Am Heart Assoc.* 2018. 20. 7(22). 1-11.
48. Chen X., Shang W., Huang X., Shu L., Xiao S., Jiang Q., Hong H. The Effect of Winter Temperature on Patients with Ischemic Stroke. *Medical Science Monitor.* 2019. May 23. 3839-3845.
49. Oganov R.G., Simanenkova V.I., Bakulin I.G. Comorbid pathology in clinical practice. Algorithms for diagnosis and treatment. *Cardiovascular therapy and prevention.* 2019. 18(1). 5-66. in Russian.
50. Nambiar V.K., Chalappurath D.R. Thrombotic tendencies in excess catecholamine states. *Biogenic Amines in Neurotransmission and Human Disease.* London, United Kingdom, 2019.