

Міністерство охорони здоров'я України
Національний медичний університет
імені О.О. Богомольця

Кваліфікаційна наукова праця
на правах рукопису

НЕБОР ЯРОСЛАВ ЯРОСЛАВОВИЧ

УДК: 616.831-005.4-036.1-037-053.81

ДИСЕРТАЦІЯ

КЛІНІКА, ПЕРЕБІГ ТА ПРОГНОЗ ШЕМІЧНОГО ІНСУЛЬТУ
В ОСІБ МОЛОДОГО ВІКУ

22 Охорона здоров'я

222 Медицина

Подається на здобуття ступеня доктора філософії

Дисертація містить результати власних досліджень, використання ідей, результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело

_____ Я. Я. НЕБОР

(Підпис)

Науковий керівник: Мяловицька Олена Анатоліївна, д.мед.н., професор

Київ – 2021

АНОТАЦІЯ

Небор Я.Я. **Клініка, перебіг та прогноз ішемічного інсульту в осіб молодого віку.** – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії з галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина» - Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, Київ, 2021 р.

Мозковий інсульт належить до найбільш тяжких форм цереброваскулярних захворювань. Щороку в Україні від 100 до 120 тис. населення вперше переносять мозковий інсульт. Захворюваність становить 280-290 випадків на 100 тис. населення і перевищує середнє значення показника захворюваності на мозковий інсульт в економічно розвинених країнах Європи, де останній становить 200 на 100 тис. населення.

Глобальний характер проблеми судинних захворювань головного мозку визначає необхідність міждисциплінарної інтеграції. Сьогодні різні аспекти цього питання інтенсивно вивчаються неврологами, нейрохірургами, патофізіологами, генетиками. Крім того, аналіз динаміки захворюваності на інсульт за останні десятиріччя свідчить про стійку тенденцію до зростання — на 0,5-2 % за один рік. Згідно класифікації ВООЗ (1963 р.), молодий вік включає 18-44 років. Дослідження останнього десятиріччя свідчать, що деякі генетичні особливості є додатковими факторами ризику розвитку інсульту в осіб молодого віку. Генетична схильність до ішемії головного мозку реалізується в результаті адитивного ефекту декількох генів (gene-dose ефект). Крім того, підвищений ризик виникнення інсульту базується на взаємодії генотипу із зовнішнім впливом або динамічними факторами. Генетичні фактори, що впливають на ризик розвитку інсульту, залежать від віку - при цьому він значиміший у разі виникнення хвороби в молодому віці, зважаючи на відсутність достатнього періоду часу для істотної зміни фенотипу під впливом зовнішніх впливів і динамічних факторів.

Враховуючи провідне значення ферменту метилентетрагідрофолатредуктази (MTHFR) у метаболізмі гомоцистеїну, можна припустити, що поліморфізми С677Т та А1298С його гена MTHFR та поліморфізм А2756G гена MTR, що кодує метіонін синтазу, можуть бути пов'язані з ендотеліальною дисфункцією, і відтак з розвитком ішемічного інсульту в осіб молодого віку.

Вивчення проблеми ішемічного інсульту в осіб молодого віку істотно підвищило зацікавленість у прогнозуванні наслідків захворювання. Доцільність прогнозування наслідків ішемічних інсультів у молодому віці обумовлена можливістю планувати комплекс діагностичних заходів у кожному конкретному випадку, що може істотним чином поліпшити якість лікування цієї важкої патології та зменшити летальність серед пацієнтів молодого віку. Актуальність теми дисертації обумовлена як медико-соціальною значущістю проблеми ішемічного інсульту в пацієнтів молодого віку, так і важливістю клініко-діагностичних особливостей та їх прогностичного значення з метою удосконалення діагностичного алгоритму.

Для реалізації мети та завдань дослідження проведено комплексне обстеження 61 хворого (38 чоловіків та 23 жінки) віком від 18 до 44 років (середній вік $36,5 \pm 3,73$ років) з діагнозом гостре порушення мозкового кровообігу за ішемічним типом. Задіяна також була контрольна група з 29 пацієнтів віком від 45 до 59 років (середній вік $51,6 \pm 3,1$ років) (16 чоловіків та 13 жінок) з ішемічним інсультом. Всім хворим, як основної, так і контрольної групи, було проведено клініко-неврологічне, нейровізуалізаційне, інструментальне та медико-генетичне обстеження. Діагноз гострий ішемічний інсульт був встановленим відповідно до критеріїв ВООЗ (клінічне спостереження та верифікація за допомогою КТ та МРТ головного мозку). Для участі в нашому дослідженні від кожного хворого була отримана письмова згода, за пацієнтів, які не могли підписати згоду в наслідок стану свого здоров'я, це робили найближчі родичі.

Патогенетичні підтипи ішемічних інсультів визначали з урахуванням TOAST -критеріїв. Слід зазначити, що хворі з підтипами інсультів, генез яких остаточно не вдалося визначити, не були включені в дослідження.

Було вивчене гостре порушення мозкового кровообігу за ішемічним типом в каротидному та вертебробазиллярному басейнах. Частіше діагностували ішемічні інсульти в басейні середньої мозкової артерії, це в 67,2% (n=41), серед них в лівій СМА – 37,7% (n=23) і в правій СМА – 29,5% (n=18), гострий ішемічний інсульт в вертебробазиллярному басейні був у 32,8% (n=20). На момент госпіталізації оцінювали рівень порушення свідомості за допомогою шкали ком Глазго та спостерігали в динаміці: на першу добу він склав $14,6 \pm 0,2$ балів, в кінці гострого періоду $14,8 \pm 0,2$ балів, через три місяці $14,9 \pm 0,1$ балів. В залежності від ураженого судинного басейну ступінь порушення неврологічних функцій визначали за шкалою NIHSS, шкалою В.Нoffenberth; оцінювання проводили на момент госпіталізації та в динаміці: у перші три дні гострого періоду, 21-й день та через 3 місяці. При поступленні до стаціонару тяжкість неврологічного дефіциту за шкалою NIHSS в середньому становила $10,7 \pm 2,48$ балів ($p < 0,001$); наприкінці гострого періоду – $4,6 \pm 2,1$ балів, через три місяці – $3,9 \pm 1,4$ балів, ($p < 0,001$), тобто, на фоні лікування ми спостерігали достовірне зменшення середнього рівня вираженості неврологічного дефіциту.

У пацієнтів молодого віку з ГПМК за ішемічним типом в ВББ неврологічні порушення за шкалою В.Нoffenberth були середнього ступеню важкості і склали при поступленні $12,1 \pm 2,3$ балів, на 21-й день $-7,1 \pm 1,9$, через три місяці – $5,1 \pm 1,8$ балів. За допомогою Індекса Бартел ми дослідили, що хворі, які перенесли гострий ішемічний інсульт і потребують стороннього догляду: в ЛСМА – 9,8% (n=6), в ПСМА – 3,3% (n=3); хворі, які перенесли ішемічний інсульт в правій СМА мають помірну інвалідизацію в 22,4% (n=13), в ЛСМА в 19,7% (n=12); найбільший % мінімальних обмежень неврологічних функцій відбувається у хворих, які перенесли ГПМК в ВББ – 32,8% (n=20).

Всім хворим було проведено магнітно-резонансне-томографічне дослідження головного мозку та ультразвукова доплерографія магістральних судин голови та шиї. Молекулярно-генетичне дослідження передбачало аналіз поліморфних варіантів генів MTHFR (C677T) (rs 1801133), MTHFR (A1298C) (rs 1801131), MTR

(A2756G) (rs 1805087), використовували метод полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР real-time) та поліморфізм довжини рестрикційних фрагментів (ПДРФ). Матеріалом для дослідження була венозна кров пацієнта. Статистичний аналіз проводився за допомогою статистичної програми Microsoft Office 2010 (Excel).

Аналіз чинників ризику, які призводять до різних підтипів ішемічних інсультів у молодому віці, показав, що найбільший % належить артеріальній гіпертензії, далі йде цукровий діабет, потім - миготлива аритмія. Підвищення рівня глюкози крові нами було виявлено серед хворих молодого віку на ішемічний інсульт і склала $7,4(5,9\pm 1,6)$ ммоль/л ($p<0,05$), в порівнянні з контрольною групою, це можна пояснити меншою інформованістю осіб молодого віку про ішемічний інсульт та цукровий діабет. Нами було виявлено, що при ішемічному інсульті в осіб молодого віку спостерігається достовірне підвищення рівня гомоцистеїну в сироватці крові: $16,75\pm 0,86$ мкмоль/л (середній показник), на той же час, в контрольній групі він був в межах норми: $8,46\pm 0,82$ мкмоль/л, ($p<0,01$). Нами було досліджено, що найбільший ступінь гіпергомоцистеїнемії спостерігався при атеротромботичному підтипі гострого ішемічного інсульту $21,9\pm 0,83$ мкмоль/л ($p<0,001$), при кардіоеMBOLІчному він склав $11,6\pm 0,9$ мкмоль/л, ($p<0,001$), в контрольній групі цей показник був в межах норми $8,46\pm 0,92$ мкмоль/л.

Проаналізовано розвиток атеротромботичного підтипу ішемічного інсульту серед чоловіків молодого віку (середній вік $37,4\pm 5,5$; $p=0,035954$) та осіб чоловічої статі контрольної групи (середній вік $50,42\pm 4,5$; $p<0,005$). Порівнювали за віком, статтю, кількістю фібриногену, гомоцистеїну в плазмі крові, провели оцінку фонового неврологічного дефіциту за шкалою NIHSS 1-й день та 21-й день захворювання, а також оцінювали ступінь порушення неврологічних функцій за Індексом Бартел. За допомогою однофакторного дисперсійного аналізу по Краскелу-Уоллісу (Kruskal-Wallis for ANOVA by Ranks), було проведено вивчення взаємозв'язку між вищевказаними критеріями.

За допомогою МРТ головного мозку були визначені об'єми вогнищ ішемії в судинних басейнах головного мозку; з однаковою статистичною частотою

діагностовано: середній об'єм вогнища в каротидному басейні склав $16,29 \pm 1,94$ см^3 , в ВББ відповідно $16,12 \pm 1,97$ см^3 ; об'єм вогнища в ЛСМА склав $17,09 \pm 1,31$ см^3 та був більшим в порівнянні з таким в ПСМА $14,01 \pm 1,24$ см^3 (вірогідність $p < 0,05$). Проводився розподіл хворих молодого віку за розміром вогнища ішемії залежно від локалізації інсульту (за даними МРТ) в каротидному та вертебробазиллярному басейнах. Під час дослідження лінійної швидкості кровотоку (ЛШК) в осіб молодого віку вона була вищою у ПСМА і становила $102,6 \pm 18,88$ см/с , а в осіб контрольної групи – $88,18 \pm 17,23$ см/с , що свідчить про вірогідну різницю між показниками швидкості в ПСМА ($p = 0,05$). ЛШК у хребетних артеріях (ХА) в контрольній групі: в правій ХА $58,18 \pm 13,85$ см/с та лівій ХА $60,29 \pm 14,18$ см/с , тобто, вона більша за таку в основній групі, де в правій ХА $46,41 \pm 12,66$ см/с та лівій ХА $43,66 \pm 13,19$ см/с , що свідчить про вірогідну ($p = 0,001$) різницю між показниками швидкості кровотоку в хребетних артеріях.

Були визначені кореляційні зв'язки клініко – гемодинамічних, нейровізуалізаційних та генетичних показників у хворих молодого віку на ішемічний інсульт. Нами вивчалися особливості клінічної картини ішемічного інсульту в пацієнтів молодого віку з поліморфізмом генів МТНFR (С677Т) (rs 1801133), МТНFR (А1298С) (rs 1801131), МTR (А2756G) (rs 1805087), поліморфні варіанти аналізували за допомогою метода полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР real-time). Нами був проведений розподіл частоти генотипів за досліджуваними генами в осіб молодого віку з ішемічним інсультом та контрольної групи. Встановлено підвищення розвитку ішемічних уражень головного мозку за наявності поліморфних варіантів СТ за геном МТНFR, АС за геном МТНFR, GG за геном МTR. Доведено підвищення ризику розвитку ішемічних уражень головного мозку за наявності поліморфних варіантів СТ+ТТ (ДІ=1,8 - 10,9) за геном МТНFR, АС+СС (ДІ=1,3 - 6,32) за геном МТНFR, АG+GG (ДІ=1,57-10,08) за геном МTR.

Було вирішено створити концептуально нову модель принципального характеру з метою прогнозування генетичних мутацій МТНFR та МTR у осіб молодого віку. Згідно з алгоритмом методу логічного проектування нами були

визначені потенціальні предиктори; за допомогою однофакторного дисперсійного аналізу по Краскелу-Уоллісу (Kruskal-Wallis ANOVA by Ranks) було проведено вивчення взаємозв'язку між вибраними предикторами як основної, так і контрольної груп. В результаті застосування логістичної регресії нами було побудоване рівняння, згідно з яким може бути спрогнозована вірогідність генетичних мутацій (враховані: АТ(сист.діаст.), шкала NIHSS 1-й та 21-й день, Індекс Бартел, вік, стать, глюкоза, гомоцистеїн, фібриноген, холестерин, розмір вогнища, шв. ЗМАd, шв. ЗМAs). Достовірність нашої моделі 88,5%, належність до групи 1(мутації по двом або трьом генам) – з достовірністю 95%.

За допомогою метода логістичної регресії було також побудовано рівняння, згідно з яким може бути спрогнозована теоретична вірогідність великого розміру вогнища. Достовірність моделі 75,4%, належність до групи 1(мутації по двом або трьом генам) – з достовірністю 78%.

На основі формалізованої моделі розрахунку теоретичного ризику розвитку ішемічного інсульту в молодому віці можна проводити прогнозування гострого порушення мозкового кровообігу в осіб молодого віку. Ця модель основана на відборі в якості предикторів найбільш значимих факторів розвитку ГПМК у молодому віці.

Наукова новизна. Вперше були вивчені частоти алелів та генотипів однонуклеотидного поліморфізму С677Т та А1298С гену МТНFR і А2756G гену МTR та досліджено їх асоціацію з ішемічним інсультом у осіб молодого віку. Вперше, на підставі клініко-неврологічного та нейровізуалізаційного обстеження хворих молодого віку на ішемічний інсульт, були систематизовані чинники ризику виникнення ішемічних інсультів у молодому віці в судинах каротидного та вертебробазиллярного басейнів, визначені особливості клінічного перебігу ішемічного інсульту в осіб молодого віку. Набули подальшого вивчення гемодинамічні, нейровізуалізаційні особливості ішемічного інсульту в осіб молодого віку. Було доведено, що пригнічення активності ферменту МТНFR (поліморфізм генів А1298С і С677Т) призводить до накопичення гомоцистеїну в плазмі крові, що є незалежним фактором розвитку

ішемічного інсульту в молодому віці. Була розроблена математична модель з урахуванням прогностично-значущих чинників мутацій генів метилентетрагідрофолатредуктази (С677Т та А1298С гена МТНFR) та метіонін синтази (А2756G гену МTR).

Практичне значення. У дисертаційній роботі показано нове вирішення актуальної наукової задачі, яка полягає в покращенні діагностики гострих ішемічних інсультів у осіб молодого віку та підвищенні ефективності профілактичних засобів. В майбутньому, при виявленні чинників ризику розвитку ішемічного інсульту в особи молодого віку, треба провести клініко-лабораторне, гемодинамічне, нейровізуалізаційне обстеження, провести молекулярно-генетичне обстеження – визначення генотипів (поліморфізму) С677Т і А1298С гену МТНFR та А2756G гену МTR, які впливають на рівень гомоцистеїну в плазмі крові, та за допомогою побудованого нами (в результаті застосованого метода логістичної регресії) рівняння можна буде спрогнозувати вірогідність генетичних мутацій, що приводять до розвитку гострого ішемічного інсульту в осіб молодого віку.

Ключові слова: ішемічний інсульт, молодий вік, гіпергомоцистеїнемія, метіонін синтаза, метилентетрагідрофолатредуктаза (МТНFR), алельний поліморфізм генів, моделювання.

SUMMARY

Nebor Y.Y. Clinic, course and prognosis of ischemic stroke in young people. - Qualifying scientific work on the rights of the manuscript.

The dissertation on competition of a scientific degree of the doctor of philosophy in the field of knowledge 22 "Health care" on a specialty 222 "Medicine" - Bogomolets National Medical University, Kyiv, 2021

Stroke is one of the most severe forms of cerebrovascular disease. From 100 to 120 thousand people suffer a stroke for the first time every year in Ukraine. The incidence is 280-290 cases per 100 thousand population and exceeds the average incidence of stroke in economically developed European countries, where the latter is 200 per 100 thousand population (TS Mishchenko in 2019).

The global nature of the problem of vascular diseases of the brain determines the need for interdisciplinary integration. Various aspects of this issue are intensively studied by neurologists, neurosurgeons, pathophysiologists, geneticists nowadays. In addition, the analysis of the dynamics of stroke in recent decades shows a steady upward trend - by 0,5-2% in one year. According to the WHO classification (1963), the young age includes 18-44 years (Prof. VN Yarigina, Prof. VS Melentyeva 2016). Studies over the past decade have shown that some genetic features are additional risk factors for stroke in young people. Genetic predisposition to cerebral ischemia is realized as a result of the additive effect of several genes (gene-dose effect). In addition, the increased risk of stroke is based on the interaction of the genotype with external influences or dynamic factors. Genetic factors influencing the risk of stroke depend on age - and it is more significant in the case of the disease at a young age, due to the lack of sufficient time to significantly change the phenotype under the influence of external influences and dynamic factors. (LA Dzyak , ES Tsurkalenko 2016).

Given the leading role of the enzyme methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) in homocysteine metabolism, it can be assumed that the C677T and A1298C polymorphisms

of its MTHFR gene and the A2756G polymorphism of the MTR gene encoding methionine synthase and development may be associated with young people.

The study of the problem of ischemic stroke in young people has significantly increased interest in predicting the consequences of the disease. The expediency of predicting the consequences of ischemic strokes at a young age is due to the ability to plan a set of diagnostic measures in each case, which can significantly improve the quality of treatment of this serious pathology and reduce mortality among young patients. The relevance of the dissertation topic is due to the medical and social significance of the problem of ischemic stroke in young patients, and the importance of clinical and diagnostic features and their prognostic value in order to improve the diagnostic algorithm.

To achieve the goals and objectives of the study, a comprehensive examination of 61 patients (38 men and 23 women) aged 18 to 44 years (mean age $36,5 \pm 3,73$ years) with a diagnosis of acute cerebrovascular accident by ischemic type. A control group of 29 patients aged 45 to 59 years (mean age $51,6 \pm 3,1$ years) (16 men and 13 women) with ischemic stroke was also involved. All patients, both main and control groups, underwent clinical-neurological, neuroimaging, instrumental and medical-genetic examination. The diagnosis of acute ischemic stroke was established according to WHO criteria (clinical observation and verification by MRI of the brain). To participate in our study, each patient signed a written consent.

Pathogenetic subtypes of ischemic strokes were determined taking into account TOAST-criteria. It should be noted that patients with subtypes of stroke, the genesis of which could not be definitively determined, were not included in the study.

Acute cerebrovascular disorders of the ischemic type in the carotid and vertebrobasilar basins were studied. Ischemic strokes were more often diagnosed in the middle cerebral artery basin, in 67,2% (n = 41), among them in the left MCA – 37,7% (n = 23) and in the right MCA – 29,5% (n = 18), acute ischemic stroke in the vertebrobasilar basin was 32,8% (n = 20). At the time of hospitalization, the level of impaired consciousness was assessed using the Glasgow com scale and observed in the dynamics: on the first day it was $14,6 \pm 0,2$ points, at the end of the acute period $14,8 \pm 0,2$ points, after three months $14,9 \pm 0,1$

points. Depending on the affected vascular pool, the degree of neurological dysfunction was determined by the NIHSS scale, the B. Hoffenberth scale; evaluations were performed at the time of hospitalization and in the dynamics: in the first three days of the acute period, the 21st day and after 3 months. Upon admission to the hospital, the severity of neurological deficit on the NIHSS scale averaged $10,7 \pm 2,48$ points ($p < 0,001$); at the end of the acute period – $4,6 \pm 2,1$ points, after three months – $3,9 \pm 1,4$ points ($p < 0,001$), ie, against the background of treatment, we observed a significant decrease in the average severity of neurological deficit.

At patients of young age with stroke in VBB neurologic disturbances on the B. Noffenberth scale were of average degree of severity and made at receipt $12,1 \pm 2,3$ points, on the 21st day – $7,1 \pm 1,9$ three months – $5,1 \pm 1,8$ points. Using the Bartel Index, we investigated that patients who suffered an acute ischemic stroke and need third-party care: in LSMA – 9,8% ($n = 6$), in PSMA – 3,3% ($n = 3$); patients who suffered an ischemic stroke in the right MCA have a moderate disability in 22,4% ($n = 13$), in left MCA in 19,7% ($n = 12$); the largest % of the minimum restrictions of neurological functions occurs in patients who underwent stroke in VBB – 32,8% ($n = 20$).

All patients underwent magnetic resonance imaging of the brain and ultrasound Doppler of the main vessels of the head and neck. Molecular genetic study involved the analysis of polymorphic variants of the genes MTNFR (C677T) (rs 1801133), MTNFR (A1298C) (rs 1801131), MTR (A2756G) (rs 1805087), used the method of polymerase chain reaction (PCR) and real-time PCR restriction fragments (PCRRF). The material for the study was the patient's venous blood. Statistical analysis was performed using the statistical program Microsoft Office 2010 (Excel).

Analysis of risk factors that lead to different subtypes of ischemic stroke at a young age showed that the largest % belongs to hypertension, followed by diabetes and atrial fibrillation. The increase in blood glucose levels was found among young patients with ischemic stroke and amounted to 7,4 ($5,9 \pm 1,6$) mmol/l ($p < 0,05$), compared with the control group, this can be explained by less awareness young people about ischemic stroke and diabetes. We found that in ischemic stroke in young people there is a

significant increase in the level of homocysteine in the serum: $16,75 \pm 0,86 \mu\text{mol/l}$ (average), at the same time, in the control group it was within normal limits: $8,46 \pm 0,82 \mu\text{mol/l}$, ($p < 0,01$).

The development of atherothrombotic subtype of ischemic stroke among young men (mean age $37,4 \pm 5,5$; $p = 0,035954$) and males of the control group (mean age $50,42 \pm 4,5$; $p < 0,005$) was analyzed. Plasma was compared by age, sex, amount of fibrinogen, homocysteine in the blood, background neurological deficit was assessed on the NIHSS scale on day 1 and day 21 of the disease, and the degree of neurological dysfunction was assessed according to the Bartel Index. Using a one-way dispersion analysis according to Kruskal-Wallis (Kruskal-Wallis for ANOVA by Ranks), the relationship between the above criteria was studied.

With the help of MRI of the brain, the volumes of ischemia foci in the vascular basins of the brain were determined; diagnosed with the same statistical frequency: the average volume of the focus in the carotid pool was $16,29 \pm 1,94 \text{ cm}^3$, in VBB, respectively, $16,12 \pm 1,97 \text{ cm}^3$; the volume of the focus in LSMA was $17,09 \pm 1,31 \text{ cm}^3$ and was greater than that in right MCA $14,01 \pm 1,24 \text{ cm}^3$ (probability $p < 0,05$). The distribution of young patients by the size of the focus of ischemia depending on the location of the stroke (according to MRI) in the carotid and vertebrobasilar basins.

During the study of linear blood flow velocity (LBVF) in young people, it was higher in PSMA and was $102,6 \pm 18,88 \text{ cm/s}$, and in the control group – $88,18 \pm 17,23 \text{ cm/s}$, which indicates about the probable difference between the speed indicators in right MCA ($p = 0,05$). LBVF in vertebral arteries (VA) in the control group: in the right VA $58,18 \pm 13,85 \text{ cm/s}$ and the left VA $60,29 \pm 14,18 \text{ cm/s}$, ie, it is greater than that in the main group, where in right VA $46,41 \pm 12,66 \text{ cm/s}$ and left VA $43,66 \pm 13,19 \text{ cm/s}$, which indicates a probable ($p = 0,001$) difference between blood flow velocities in the vertebral arteries.

Correlations of clinical - hemodynamic, neuroimaging and genetic parameters in patients with ischemic stroke were determined. We studied the features of the clinical picture of ischemic stroke in young patients with gene polymorphism MTNFR (C677T) (rs

1801133), MTNFR (A1298C) (rs 1801131), MTR (A2756G) (rs 1805087), polymorphic variants of the analysis were analyzed by Real-time PCR. We distributed the frequency of genotypes by the studied genes in young people with ischemic stroke and the control group. An increase in the development of ischemic brain lesions in the presence of polymorphic variants of CT in the MTNFR gene, AS in the MTNFR gene, GG in the MTR gene has been established.

It was decided to create a conceptually new model of a fundamental nature in order to predict genetic mutations of MTNFR and MTP in young people. According to the algorithm of the method of logical design, we have identified potential predictors; using a one-way dispersion analysis by Kruskal-Wallis ANOVA by Ranks, the relationship between the selected predictors of both the main and control groups was studied. As a result of the application of logistic regression, we constructed an equation according to which the probability of genetic mutations can be predicted (taking into account: blood pressure (syst.diast.), NIHSS scale 1st and 21st day, Bartel Index, age, sex, glucose, homocysteine, fibrinogen, cholesterol, hearth size, Swiss ZMAd, Swiss ZMAs). The reliability of our model is 88,5%,

Using the method of logistic regression, an equation was also constructed according to which the theoretical probability of a large hearth can be predicted. The reliability of the model is 75,4%, belonging to group 1 (mutations in two or three genes) - with a reliability of 78%.

Based on a formalized model for calculating the theoretical risk of ischemic stroke at a young age, it is possible to predict acute cerebrovascular accident in young people. This model is based on the selection as predictors of the most significant factors in the development of stroke at a young age.

Scientific novelty. The frequencies of alleles and genotypes of the single nucleotide polymorphism C677T and A1298C of the MTNFR gene and A2756G of the MTR gene were studied for the first time and their association with ischemic stroke in young people was studied. For the first time, on the basis of clinical-neurological and neuroimaging

examination of young patients with ischemic stroke, the risk factors for ischemic strokes at a young age in the vessels of the carotid and vertebrobasilar basins were systematized, the features of the clinical course of ischemic stroke were determined. Hemodynamic, neuroimaging features of ischemic stroke in young people were further studied. It was proved that the inhibition of the activity of the enzyme MTNFR (polymorphism of genes A1298C and C677T) leads to the accumulation of homocysteine in blood plasma, which is an independent factor in the development of ischemic stroke at a young age. A mathematical model was developed taking into account the prognostic factors of mutations in the genes of methylenetetrahydrofolate reductase (C677T and A1298C of the MTNFR gene) and methionine synthase (A2756G of the MTP gene).

Practical meaning. The dissertation shows a new solution to the current scientific problem, which is to improve the diagnosis of acute ischemic stroke in young people and increase the effectiveness of preventive measures. In the future, when the risk factors for ischemic stroke in young people are identified, it is necessary to conduct clinical and laboratory, hemodynamic, neuroimaging examination, molecular genetic examination - determination of genotypes (polymorphism) C677T and A1298C gene MTNFR and A275G affect the level of homocysteine in blood plasma, and with the help of the equation constructed by us (as a result of the applied method of logistic regression) it will be possible to predict the probability of genetic mutations leading to the development of acute ischemic stroke in young people.

Keywords: ischemic stroke, young age, hyperhomocysteinemia, methionine synthase, methylenetetrahydrofolate reductase (MTNFR), allelic gene polymorphism, modeling.

Список публікацій здобувача за темою дисертації

1. М'яловицька О.А., Небор Я.Я. Молекулярно-генетичні аспекти та роль гомоцистеїну у патогенезі ішемічного інсульту в осіб молодого віку (огляд літератури) // Український вісник психоневрології. 2018. Том 26, випуск 4 (97) с.16-19. (Дисертант провів аналіз літератури, збір матеріалу, разом зі співавтором узагальнив та проаналізував отримані дані, сформулював висновки, підготував статтю до друку).
2. М'яловицька О.А., Небор Я.Я. Клініко-гемодинамічні особливості ішемічного інсульту в осіб молодого віку // Український вісник психоневрології. 2020. Том 28, випуск 1 (102) с.26-28. (Дисертант провів аналіз літератури, збір матеріалу, разом зі співавтором узагальнив та проаналізував отримані дані, сформулював висновки, підготував статтю до друку).
3. М'яловицька О.А., Небор Я.Я. Топографічний аналіз (за даними МРТ головного мозку) ішемічного інсульту в осіб молодого віку // Актуальні питання розвитку медичних наук у ХХІ ст. 2020 с.58-61. (Дисертант провів аналіз літератури, збір матеріалу, разом зі співавтором узагальнив та проаналізував отримані дані, сформулював висновки, підготував тези до друку).
4. Mialovytska O., Nebor Y. Analysis of relationship between polymorphism of MTHFR (C677T), MTHFR (A1298C), MTR (A2756G) genes in the development of ischemic stroke in young patients // Журнал «Georgian Medical News» (Грузія, м. Тбілісі). 2021 №10 (319) с.87-92. (Дисертант провів аналіз літератури, збір матеріалу, разом зі співавтором узагальнив та проаналізував отримані дані, сформулював висновки, підготував статтю до друку).
5. М'яловицька О.А., Небор Я.Я. Церебральний інсульт у осіб молодого віку // Науково-практична конференція з міжнародною участю: «Впровадження вітчизняних розробок в діагностиці та лікуванні захворювань нервової системи», м. Київ (2018) с.18 (Дисертант провів аналіз літератури, збір матеріалу, разом зі співавтором узагальнив та проаналізував отримані дані, сформулював висновки).

6. Мяловицька О.А., Небор Я.Я. Особливості етіопатогенезу, перебігу, клініки ішемічного інсульту в осіб молодого віку // Доповідь на науково-практичній конференції з міжнародною участю: «Сучасні підходи до діагностики та лікування захворювань нервової системи», м. Київ (2019) с.8 (Дисертант провів аналіз літератури, збір матеріалу, разом зі співавтором узагальнив та проаналізував отримані дані, сформулював висновки).
7. Мяловицька О.А., Небор Я.Я., Пелешок С.Р., Бернацька Т.В. Клінічний випадок розвитку ішемічного інсульту на тлі неспецифічного аортоартеріїту (хвороби Такаясу) // Український неврологічний журнал. 2018. №3-4 с.48-49. (Дисертант провів аналіз літератури, збір матеріалу, разом зі співавторами узагальнив та проаналізував отримані дані, сформулював висновки, підготував статтю до друку).
8. Мяловицька О.А., Небор Я.Я. Аналіз провідних факторів ризику у разі виникнення ішемічного інсульту в осіб молодого віку // Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю (до 100-річчя заснування Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупіка МОЗ України) 19 – 21 квітня 2019 року. С.82-83 (Дисертант провів аналіз літератури, збір матеріалу, разом зі співавтором узагальнив та проаналізував отримані дані, сформулював висновки, підготував тези до друку).
9. Мяловицька О.А., Небор Я.Я. Аналіз клінічного випадку хворої з тромбозом середньої мозкової артерії на тлі вторинного антифосфоліпідного синдрому // Матеріали конференції (Карпатські читання) 13-15 червня 2019 року. С.20 (Дисертант провів аналіз літератури, збір матеріалу, разом зі співавтором узагальнив та проаналізував отримані дані, сформулював висновки, підготував тези до друку).

ЗМІСТ

АНОТАЦІЯ.....	2
SUMMARY.....	9
ПЕРЕЛІК умовних позначень, символів, одиниць, скорочень та термінів.....	19
ВСТУП.....	20
РОЗДІЛ 1 ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ	
1.1 Епідеміологія та основні фактори ризику ішемічного інсульту.....	26
1.2 Сучасні дані щодо ролі гомоцистеїну в патогенезі ішемічного інсульту в осіб молодого віку.....	33
1.3 Молекулярно-генетичні аспекти ішемічних інсультів у осіб молодого віку. Поліморфізм генів.....	39
1.4 Прогнозування функціональних наслідків ішемічних інсультів.....	45
РОЗДІЛ 2 МАТЕРІАЛ І МЕТОДИ	
2.1 Загально-клінічна характеристика хворих молодого віку на ішемічний інсульт.....	52
2.2 Методи обстеження хворих	
2.2.1. Загально-клінічні та лабораторні методи дослідження.....	55
2.2.2 Магнітно-резонансне-томографічне дослідження головного мозку.....	61
2.2.3 Ультразвукова доплерографія магістральних судин голови та ший.....	62
2.2.4 Генетичні методи визначення алельного поліморфізму.....	64
2.3 Статистичні методи.....	67
РОЗДІЛ 3 Клініко-топографічні особливості в хворих молодого віку на ішемічний інсульт.....	69

РОЗДІЛ 4 Алельний поліморфізм генів, що кодують метилентетрагідрофолатредуктазу (С677Т та А1298С гена МТНFR) у осіб молодого віку з ішемічним інсультом.....	90
РОЗДІЛ 5 Клініко-гемодинамічні, нейровізуалізаційні та генетичні особливості в хворих молодого віку на ішемічний інсулт	
5.1 Аналіз церебральної гемодинаміки в хворих молодого віку на ішемічний інсулт.....	99
5.2 Кореляційні зв'язки клініко-гемодинамічних, нейровізуалізаційних та генетичних показників у хворих молодого віку на ішемічний інсулт.....	102
РОЗДІЛ 6 Прогноз ризику розвитку ішемічного інсульту в молодому віці шляхом розробки математичної моделі з визначенням прогностично – значущих чинників мутацій генів метилентетрагідрофолатредуктази (С677Т та А1298С гену МТНFR).....	108
ВИСНОВКИ	119
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ	121
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ	123
ДОДАТКИ	151

Перелік умовних позначень, символів, одиниць, скорочень та термінів

АГ – артеріальна гіпертензія

ВББ – вертебробазиллярний басейн

ГПМК – гостре порушення мозкового кровообігу

ДІ – довірчий інтервал

ІБ – індекс Бартел

ІІ – ішемічний інсульт

КБ – каротидний басейн

ЛСМА – ліва середня мозкова артерія

ЛШК - лінійна швидкість кровотоку

МА – миготлива аритмія

МРТ – магнітно-резонансна томографія

МТНFR – метилентатрагідрофолатредуктаза

МTR – метіонін-синтаза

ПВСА – права внутрішня сонна артерія

ПСМА – права середня мозкова артерія

СМА – середня мозкова артерія

СШ – співвідношення шансів

ХА - хребтова артерія

ЦД – цукровий діабет

ШВХ – шийний відділ хребта

RI – індекс резистентності

ВСТУП

Актуальність теми. Протягом останніх трьох десятиліть опубліковано велику кількість досліджень щодо частоти інсульту в осіб молодого віку. Результат цих досліджень були досить різноманітними з погляду методології та етнічності. Як показав аналіз літературних джерел, проблема цереброваскулярних захворювань залишається однією з найактуальніших в сучасній клінічній медицині. Мозковою інсульт належить до найважчих форм цереброваскулярних захворювань і є основним чинником, що спричиняє смертність та інвалідізацію населення.

Дослідження останнього десятиріччя свідчать, що деякі генетичні особливості є додатковими факторами ризику розвитку інсульту у осіб молодого віку. Генетична схильність до ішемії головного мозку реалізується в результаті адитивного ефекту декількох генів (gene-dose ефект). Крім того, підвищений ризик виникнення інсульту базується на взаємодії генотипу із зовнішнім впливом або динамічними факторами. Генетичні фактори, що впливають на ризик розвитку інсульту, залежать від віку - при цьому він значиміший у разі виникнення хвороби в молодому віці, зважаючи на відсутність достатнього періоду часу для істотної зміни фенотипу під впливом зовнішніх впливів і динамічних факторів. (Л.А.Дзяк, Е.С. Цуркаленко 2016 р.).

Враховуючи провідне значення ферменту метилентетрагідрофолатредуктази (MTHFR) у метаболізмі гомоцистеїну, можна припустити, що поліморфізми С677Т та А1298С його гена MTHFR та поліморфізм А2756G гена MTR, що кодує метіонін синтазу, можуть бути пов'язані з ендотеліальною дисфункцією, і відтак з розвитком ішемічного інсульту в осіб молодого віку.

Вивчення проблеми ішемічного інсульту в осіб молодого віку істотно підвищило зацікавленість у прогнозуванні наслідків захворювання. Доцільність прогнозування наслідків ішемічних інсультів у молодому віці обумовлена можливістю планувати комплекс діагностичних заходів у кожному конкретному випадку, що

може істотним чином поліпшити якість лікування цієї важкої патології та зменшити летальність серед пацієнтів молодого віку. Актуальність теми дисертації обумовлена як медико-соціальною значущістю проблеми ішемічного інсульту в пацієнтів молодого віку, так і важливістю клініко-діагностичних особливостей та їх прогностичного значення з метою удосконалення діагностичного алгоритму.

Мета дослідження: Покращення ефективності діагностики ішемічного інсульту в осіб молодого віку, базуючись на клініко-неврологічних, гемодинамічних, нейровізуалізаційних та молекулярно-генетичних дослідженнях з подальшим визначенням прогностично-значущих чинників генетичних мутацій генів метилентетрагідрофолатредуктази (C677T та A1298C) та метіонін синтази (A2756G).

Задачі для вирішення поставленої мети :

1. Визначити особливості клінічного перебігу ішемічного інсульту в осіб молодого віку.
2. Оцінити особливості церебральної гемодинаміки у осіб молодого віку з ішемічним інсультом.
3. Визначити та проаналізувати нейровізуалізаційні особливості ішемічного інсульту в осіб молодого віку.
4. Вивчити частоти алелів та генотипів однонуклеотидного поліморфізму генів, що кодують метилентетрагідрофолатредуктазу (C677T та A1298C гену MTHFR) та метіонін синтазу (A2756G гену MTR) та їх зв'язок з гіпергомоцистеїнемією в осіб молодого віку з ішемічним інсультом.
5. Розробити математичну модель з урахуванням прогностично - значущих чинників мутацій генів метилентетрагідрофолатредуктази (C677T та A1298C гену MTHFR) та метіонін синтази (A2756G гену MTR).

Об'єкт дослідження: гострий ішемічний інсульт у осіб молодого віку.

Предмет дослідження: клінічні, лабораторні, нейровізуалізаційні та молекулярно-генетичні показники.

Методи дослідження, які були застосовані в ході роботи:

1. Загальноклінічні: опитування (збір скарг, анамнезу захворювання та життя), фізикальне обстеження пацієнтів, використання структурованих неврологічних шкал: шкала ком Глазго, шкала NIHSS, шкала В. Hoffenberth та співавт., оцінка функціонального статусу хворих з використанням Індексу Бартел.

2. Клініко-лабораторні: дослідження показників загальноклінічного аналізу крові, біохімічних показників (в тому числі вміст глюкози крові), дослідження коагуляційних властивостей крові, рівня гомоцистеїну в плазмі крові.

3. Інструментальні: ультразвукова доплерографія магістральних судин голови та шиї, транскраніальна доплерографія (ТКДГ).

4. Нейровізуаліційні: магнітно-резонансно-томографічне дослідження з метою верифікації діагнозу, магнітно-резонансна ангиографія.

5. Дослідження поліморфізму генів, що кодують метіонін синтазу (A2756G гену MTR) та метилентетрагідрофолатредуктазу (C677T та A1298C гену MTHFR) методом полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР real-time).

6. Статистичний пакет програм Microsoft Office Excel 2010 та IBM Statistics SPSS 22.

Наукова новизна

Вперше були вивчені частоти алелів та генотипів однонуклеотидного поліморфізму C677T та A1298C гену MTHFR і A2756G гену MTR та досліджено їх асоціацію з ішемічним інсультом у осіб молодого віку. Вперше, на підставі клініко-неврологічного та нейровізуалізаційного обстеження хворих молодого віку на ішемічний інсульт, були систематизовані чинники ризику виникнення ішемічних інсультів в молодому віці в судинах каротидного та вертебробазиллярного басейнів, визначені особливості клінічного перебігу ішемічного інсульту в осіб молодого віку. Набули подальшого вивчення гемодинамічні, нейровізуалізаційні особливості ішемічного інсульту в осіб молодого віку. Було доведено, що пригнічення

активності ферменту МТНFR (поліморфізм генів А1298С і С677Т) призводить до накопичення гомоцистеїну в плазмі крові, що є незалежним фактором розвитку ішемічного інсульту в молодому віці. Була розроблена математична модель з урахуванням прогностично-значущих чинників мутацій генів метилентетрагідрофолатредуктази (С677Т та А1298С гена МТНFR) та метіонін синтази (А2756G гену МTR).

Практичне значення

У дисертаційній роботі показано нове вирішення актуальної наукової задачі, яка полягає в покращенні діагностики гострих ішемічних інсультів у осіб молодого віку та підвищенні ефективності профілактичних засобів, базуючись на комплексному аналізі особливостей клінічної картини, результатів інструментального та нейровізуалізаційного досліджень, а також виявлення біохімічних та генетичних маркерів ризику виникнення ішемічного інсульту в осіб молодого віку. В майбутньому, при виявленні чинників ризику розвитку ішемічного інсульту в особи молодого віку, треба провести клініко-лабораторне, гемодинамічне, нейровізуалізаційне обстеження, провести молекулярно-генетичне обстеження – визначення генотипів (поліморфізму) С677Т і А1298С гену МТНFR та А2756G гену МTR, які впливають на рівень гомоцистеїну в плазмі крові, та за допомогою побудованого нами (в результаті застосованого метода логістичної регресії) рівняння можна буде спрогнозувати вірогідність генетичних мутацій, що приводять до розвитку гострого ішемічного інсульту в осіб молодого віку.

Особистий внесок здобувача

Дана дисертація є самостійно виконаним дослідженням здобувача. Дисертантом спільно з науковим керівником була визначена тема дисертації, мета та задачі для виконання поставленої мети, були визначені групи хворих для проведення досліджень. Самостійно був проведений інформаційний пошук, збір та обробка отриманого матеріалу, зроблено статистичну обробку отриманих даних та в результаті застосованого метода логістичної регресії було побудовано рівняння, за допомогою

якого можна буде спрогнозувати вірогідність генетичних мутацій, що приводять до розвитку гострого ішемічного інсульту в осіб молодого віку.

Апробація і впровадження результатів дослідження

Основні положення та результати роботи опрелюднені на науково-практичних конференціях з міжнародною участю: «Впровадження вітчизняних розробок в діагностиці та лікуванні захворювань нервової системи», м. Київ (2018), «Сучасні підходи до діагностики та лікування захворювань нервової системи», м. Київ (2019). Результати дисертаційної роботи впроваджені у лікувально-діагностичну практику неврологічного відділення Київського некомерційного підприємства „Київська міська клінічна лікарня №3” (акт впровадження від 03 вересня 2020 р.), неврологічного відділення Київського некомерційного підприємства „Київська міська клінічна лікарня №6 (акт впровадження від 27 листопада 2020 р.), нейрохірургічного відділення Київського некомерційного підприємства „Київська міська клінічна лікарня швидкої медичної допомоги” (акт впровадження від 21 січня 2021 р.).

Зв'язок роботи з науковими планами, роботами, темами

Дисертаційна робота виконана у відповідності з планом науково-дослідної роботи кафедри неврології Національного медичного університету імені О.О. Богомольця на тему: «Визначити особливості перебігу та наслідки інсульту в хворих різних вікових груп з урахуванням генетичних та інфекційних чинників і коморбідної патології» (номер держреєстрації 0118U003695); дисертант є співвиконавцем зазначеної науково-дослідної роботи. Тема дисертації затверджена Вченою радою Національного медичного університету імені О.О.Богомольця (протокол №3 від 28 листопада 2017 року).

Академічна доброчесність та питання текстових запозичень

Згідно статті 42 Закону України „Про освіту” від 05.09.2017 (№2145-VIII) здобувач в своїй дисертаційній роботі дотримувався академічній доброчесності, що підтвердила Комісія з питань біоетичної експертизи та етики наукових досліджень при Національному медичному університеті імені О.О. Богомольця (№ протоколу

146 від 24.05.2021). Також була проведена перевірка файлу дисертації програмним забезпеченням StrikePlagiarism щодо текстових запозичень (довідка №139/2021 від 20.05.2021).

Публікації

За темою дисертації опубліковано 4 наукових праці; з них 3 статті у наукових фахових виданнях України, 1 стаття у науковому періодичному виданні //Georgal Medical News // держави, яка є членом Ради Європи та підтримує зв'язки з Організацією економічного співробітництва та розвитку Європейського Союзу.

Структура і обсяг дисертації

Загальний обсяг дисертації складає 155 сторінок машинописного тексту. Дисертація викладена українською мовою та складається з анотацій українською та англійською мовами, переліку публікацій здобувача, вступу, огляду літератури (1 розділ), матеріалів та методів дослідження (2 розділ), власного дослідження (3 розділ), молекулярно-генетичного дослідження (4 розділ), аналізу та узагальненню результатів дослідження (5 розділ), розробки математичної моделі для прогнозування вірогідності генетичних мутацій (6 розділ), висновків, списку використаних джерел та додатків. Список джерел включає 247 праць. Робота ілюстрована 37 таблицями, 4 малюнками, 2 знімками.

РОЗДІЛ 1 Огляд літератури

1.1 Епідеміологія та основні фактори ризику ішемічного інсульту

Проблема цереброваскулярних захворювань залишається однією з найактуальніших в сучасній клінічній медицині. Мозковий інсульт належить до найважчих форм цереброваскулярних захворювань і є однією з актуальних медико - соціальних проблем сучасності та основним чинником, що спричиняє смертність та інвалідизацію населення [1].

У світі щорічно виникає близько 17,5 млн. нових випадків інсульту.[2]. Згідно останніх літературних даних, інсульт залишається провідною причиною смертності та інвалідності у світі та складає 10 % від усіх смертей, а, згідно нещодавніх статистичних даних, 87% всіх інсультів складає саме ішемічний інсульт [3]. Щорічна захворюваність первинним інсультом для пацієнтів всіх вікових груп складає 158 випадків на 100 тисяч населення [4]. Пацієнти молодші 50 років мають в десять раз меншу ймовірність розвитку інсульту зі щорічною захворюваністю приблизно 10 випадків на 100 тисяч населення у цій віковій групі [5]. Проте захворюваність інсультом значно збільшується з віком починаючи з 30 років [6]. Приблизно в одного з 4-х чоловіків та однієї з 5-ти жінок віком до 45 років може статися інсульт. Захворюваність інсультом у віці 55 років подвоюється з кожним десятиліттям життя [7].

Постінсультна інвалідизація займає перше місце серед усіх причин інвалідизації і становить 3,2 на 10 тисяч населення у світі. Близько 25-35% хворих, які пережили гостру стадію захворювання, залишаються інвалідами I та II груп, тобто повністю позбавлені можливості самообслуговування; лише 10-12% осіб, які перенесли інсульт, повертаються до трудової діяльності, що обумовлює величезну медико-соціальну та економічну значимість проблеми інсульту в усьому світі [8]. У хворих, які перенесли гостре порушення мозкового кровообігу, існує дуже висока ймовірність розвитку повторного інсульту – частота рецидиву становить приблизно 5 % на рік, що означає ризик рецидиву в кожного п'ятого пацієнта протягом наступних 5 років [9].

Щороку в Україні від 100 до 120 тисяч населення вперше переносять мозковий інсульт, тобто захворюваність становить 280-290 випадків на 100 тисяч населення і перевищує середній показник захворюваності на мозковий інсульт в економічно розвинених країнах Європи (200 на 100 тисяч населення)[10].

Епідеміологічні дослідження останніх років свідчать про те, що ішемічний інсульт характеризується високою частотою, рівнем захворюваності та смертності, і ці показники значно зростають у осіб молодого віку [11]. Ішемічний інсульт у осіб молодого віку становить приблизно від 5 до 10% від усіх випадків інсультів [12]. Але якщо в першій половині ХХ століття зустрічаються поодинокі роботи, присвячені вивченню етіології і клінічних проявів ішемічного інсульту в молодому віці, то вже з 60-х років минулого століття спостерігається підвищений інтерес до даної проблеми [13]. Це пов'язано з очевидною тенденцією до «омолодження» пацієнтів із судинними захворюваннями головного мозку. На ішемічний інсульт, що виникає в молодому віці, припадає приблизно 1% всіх інсультів в популяції і 4-12% - в спеціалізованих центрах. Актуальність вивчення проблеми інсульту в молодому віці обумовлена тим, що його етіологія в значній частини хворих відрізняється від етіології інсульту в старших вікових групах і часто залишається невиявленою, що впливає на проведення кваліфікованої профілактики повторних інсультів у даної вікової групи.

На думку фахівців, у найближчому майбутньому очікується подальше підвищення рівня первинної захворюваності на інсульт дорослого населення, у тому числі за рахунок його омолодження. Приблизно 33 % від усіх пацієнтів із мозковим інсультом люди молодого віку. Згідно класифікації ВОЗ (1963 р.), молодий вік 18-44 р. [14]. Є багато опублікованих робіт про інсульт у молодих пацієнтів, але всі ці дані суперечливі. Порівняння цих досліджень є складним через відмінності в методології, вікових групах, критеріях діагностики, тривалості досліджень та морфологічних змінах [15]. Саме тому частота виникнення інсульту в молодих людей відрізняється в різних країнах, коливаючись від 5% до 20% всіх інсультів, а смертність від інсульту складає в середньому 9,37% [16].

Згідно даних літератури, більшість інсультів у людей молодого віку є ішемічними [17]. Систематичний аналіз частоти розвитку інсульту в молодих людей був опублікований Marini et al., який проаналізував 29 досліджень, що включали 3589 хворих віком до 45 років. Частота ішемічних інсультів коливалася в межах 21,0% до 77,9%, внутрішньомозкових крововиливів - від 3,7% до 38,5%, а субарахноїдальних крововиливів - від 9,6% до 55,4% [18]. За даними іншого нещодавно опублікованого дослідження, ішемічний інсульт серед молодих людей був діагностований у 61% випадків, внутрішньомозкові крововиливи - у 17%, а субарахноїдальних крововиливів - у 22% [19]. Ці дані підтверджує ще одне дослідження, згідно якого частота ішемічного інсульту серед пацієнтів молодого віку складає 70% (коливання від 42% до 98%), внутрішньомозкових крововиливів - у 10%, (коливання від 0% до 29%), а субарахноїдального крововиливу - у 20% (коливання від 0% до 45%)[20].

Як видно, ішемічний інсульт у осіб молодого віку в клінічній практиці зустрічається досить часто. На даний час було проведено досить багато досліджень з метою виявлення етіології, факторів ризику та прогностичних факторів ішемічного інсульту в осіб саме молодого віку, але більшість із цих досліджень проводились не в динаміці та був присутній невеликий розмір вибірки [21].

В даний час величезна увага дослідників приділяється вивченню різних аспектів інсультів у зв'язку з особливостями їх етіології, перебігу та наслідків [22]. Ішемічний інсульт є клінічним синдромом з надзвичайно гетерогенною етіологією, особливо в молодому віці [23]. Огляд епідеміологічних даних показує, що ризик розвитку інсульту в осіб молодого віку залежить від біологічної статі, але вік є визначальним фактором. Загальний рівень захворюваності інсультом у чоловіків на 33% вищий, ніж у жінок [24], хоча результати декількох досліджень повідомляють протилежне [25]. З урахуванням вікового фактору, зафіксовано, що рівень випадків інсульту в молодих людей був вищим у чоловіків, ніж у жінок віком старше 35 років [26]. З іншого боку, одне дослідження в Італії показало збільшення частоти інсульту серед жінок, але у віці саме до 30 років [27]. Переважання захворюваності серед осіб чоловічої статі спостерігалось також в дослідженнях з Італії (65,3%),

Тайланду (64%), Іспанії (59,3%) та Китаю (79,1%) [28]; однакова частота захворюваності у чоловіків і жінок серед пацієнтів у віці до 45 років опублікована в Новій Зеландії [29]. Переважання захворюваності серед чоловіків повідомляється також в дослідженнях з країн Азії [30], у Туреччині помічено переважання у структурі захворюваності осіб жіночої статі (59,4%) [31].

Згідно літературних даних, захворюваність ішемічним інсультом у осіб молодого віку збільшується з 1980-х років і до теперішнього часу [32]. Можливим поясненням цього дослідники вважають: підвищення поінформованості в популяції та покращення діагностичних можливостей даного захворювання; зростання розповсюдженості відомих факторів ризику розвитку інсульту, наприклад збільшення поширеності ожиріння, цукрового діабету, вживання алкоголю та наркотиків; збільшення поширеності факторів, пов'язаних з сучасним стилем життя: збільшення кількості робочих годин, інформаційне перевантаження, хронічний стрес, погіршення якості сну та відпочинку [33].

Великою кількістю досліджень показано, що протягом попереднього десятиліття помічено ще більше прогресування даного захворювання в людей молодого віку [34]. Даний факт обумовлений з одного боку поліпшенням точності діагностики інсульту в осіб молодого віку, з іншого боку – відсутністю достатньої кількості знань про чинники ризику, особливості перебігу інсульту та ефективні заходи його первинної та вторинної профілактики в осіб молодого віку [35]. Так, згідно з думкою ряду авторів, терапевтичні та профілактичні заходи, що довели свою ефективність у пацієнтів старшої вікової групи, не є досить ефективними в молодих осіб, насамперед за рахунок вікових відмінностей у чинниках ризику [36].

З середини минулого століття було проведено ряд великомасштабних досліджень, які дозволили ідентифікувати базисні чинники ризику, що мають найбільше значення в розвитку інсультів. Сьогодні до таких чинників відносять артеріальну гіпертензію, каротидний стеноз, дисліпідемію, цукровий діабет, порушення ритму серця, гіподинамію, паління тощо [37]. Результати сучасних досліджень неодноразово підтвердили значимість цих чинників і сьогодні з їх впливом можливо пов'язати до 75% всіх випадків інсульту [38]. Проте існують достовірні дані, які свідчать

про те, що з впливом загальновідомих базисних чинників ризику асоційовано менш ніж 50% випадків інсульту у віці до 45 років [39]. Наведені вище факти обумовили необхідність пошуку нових чинників ризику розвитку цереброваскулярної патології в молодому віці, а також методів їх корекції.

Ішемічний інсульт у пацієнтів молодого віку є однією з важливих проблем клінічної медицини. В даній групі пацієнтів як правило не спостерігаються основні і найбільш вивчені фактори ризику ішемічних порушень мозкового кровообігу, характерні для похилого віку – артеріальна гіпертензія, атеросклероз, кардіальна патологія, цукровий діабет і т.д. [40].

У молодих пацієнтів в розвитку порушення мозкового кровообігу можуть відігравати роль інші відносно рідкісні причини, такі як пролапс мітрального клапану, антифосфоліпідний синдром, фібром'язова дисплазія, а також спадкова схильність до ішемічного інсульту [41]. Остання найчастіше визначається генетично обумовленими змінами в системі гемостазу (мутаціями в генах факторів згортання крові - фактора V, протромбіна, протеїнів C і S, антитромбіна III, тромбомодуліна, плазміногена або порушенням обміну амінокислоти гомоцистеїна [42].

Модифіковані фактори ризику однакові для молодих та старших вікових груп. Проте поширеність цих факторів ризику в цих двох вікових групах не однакова. Найбільш поширеними факторами ризику серед людей старшого віку є гіпертонічна хвороба, наявність захворювань серця (включаючи фібриляцію передсердь) та цукровий діабет [43]. На відміну від цього, у 1008 пацієнтів з ішемічним інсультом молодого віку у Фінляндії, найбільш поширеними судинними факторами ризику є дисліпідемія (60%), паління (44%) та артеріальна гіпертензія (39%) [44]. В іншому дослідженні Putaala et al [45] досліджували розподіл судинних факторів ризику у 3 944 пацієнтів молодого віку з ішемічним інсультом з трьох різних географічних регіонів Європи. Трьома найпоширенішими факторами ризику були: паління (49%), дисліпідемія (46%) та артеріальна гіпертензія (36%) [46]. Крім того, серед 990 пацієнтів з ішемічним інсультом молодого віку, у тих, хто не має факторів ризику, була нижчою частота повторних ішемічних інсультів, а також були нижчими показники довготермінової смертності [47]. Дослідники дійшли висновку,

що кількість факторів ризику є незалежним прогностичним фактором виникнення ішемічних інсультів та летальності у людей молодого віку [48].

Результатами інших досліджень було продемонстровано, що при оцінці факторів ризику розвитку ішемічного інсульту в осіб молодого віку, перше місце посідають гіпертензія та дисліпідемія; друге місце займають наявність діабету, надмірної ваги та паління [49]. У деяких інших роботах, в основному дослідженнях з Турції, Іспанії, та Китаю [50], паління посідає перше місце серед відомих факторів ризику розвитку даного захворювання. Зловживання наркотиками також посідає одне з провідних місць серед факторів ризику у країнах Європи [51] і зустрічається з частотою 9% - 20% серед вказаних пацієнтів [52]. Згідно інших досліджень, куріння та гіпертензія є найважливішими факторами ризику ішемічного інсульту в осіб молодого віку в Італії, Новій Зеландії, Іспанії та Китаї [53]. В більшості досліджень, що включали велику кількість пацієнтів, одними з найвагоміших факторів ризику були атеросклеротичні зміни внутрішньої сонної артерії [54]. В інших роботах найвагомішим фактором був антифосфоліпідний синдром [55]. Також існують повідомлення, що відсоток пацієнтів молодого віку з ішемічним інсультом без наявних факторів ризику становив від 5 до 27% [56]. В іншому дослідженні він складав 11% при першому епізоді даного захворювання і 5% - при повторному інсульті [57]. Проте більшість дослідників згодні з думкою, що одними з основних причин ішемічного інсульту в людей молодого віку є генетичні фактори [58].

Протягом останнього десятиріччя чітко сформувалася концепція гетерогенного підходу до діагностики та лікування ішемічних інсультів. У зв'язку з цим запропоновано ряд класифікацій ішемічного інсульту в залежності від його етіології.

Найбільшу поширеність отримала класифікація TOAST (Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment), що включає до себе 5 категорій (підтипів) ішемічного інсульту: атеротромботичний інсульт, кардіоеMBOLІчний інсульт, лакунарний інсульт, інсульт іншої відомої етіології, інсульт невстановленої етіології [59].

Близько 30-40% інфарктів мозку пов'язані з атеросклеротичним ураженням магістральних артерій голови; причиною 20-25% інсультів є кардіогенні емболії; 25-30% випадків ішемічних інсультів складають лакунарні інфаркти мозку як наслідок

гіпертонічних змін судин; приблизно 15% ішемічних інсультів іншої відомої етіології, 10% - невстановленої етіології.[60].

Як показав аналіз літературних джерел, етіологія ішемічного інсульту в людей молодого віку різноманітна і коливається залежно від віку пацієнтів та географічного регіону. Протягом останніх 10 років було створено чимало публікацій стосовно цього питання. Прийнята у вітчизняній літературі класифікація ішемічного інсульту є більш детальною та включає 7 його підтипів: атеротромботичний, артеріо-артеріальний, кардіоемболічний, тромботичний, лакунарний, гемодинамічний та інсульт за типом гемореологічної мікрооклюзії [61]. Ряд авторів додатково виділяє метаболічний інсульт як окремий підтип ішемічного інсульту [62]. Незважаючи на те, що останнім часом збільшується частка емболії у розвитку інсульту, найбільш поширеним залишається атеротромботичний підтип [63].

Згідно літературних даних, основними підтипами ішемічного інсульту в пацієнтів молодого віку є атеротромботичний (46,7%), лакунарний (25,6%), кардіоемболічний (4,5%), ішемічний інсульт іншої відомої етіології (5,6%) і неуточнений підтип (17,6%) [64]. Згідно даних атеротромботичний та кардіоемболічний етіологічні підтипи ішемічного інсульту в пацієнтів молодого віку зустрічаються з відповідною частотою: 24% і 17% [65]. У проведених дослідженнях відзначений широкий діапазон чинників, які викликають інсульт в молодому віці, що відрізняються в різних країнах і в різних центрах. Більшість робіт вказують, що криптогенний інсульт зустрічається у 24-36% випадків [66]. Проте в деяких роботах частота є ще більшою: 28,5%-62,4% у пацієнтів, молодших 45 років, та 27,1% - 33% у пацієнтів, молодших 50 років [67]. Згідно думки деяких дослідників, це може бути обумовлено недостатньою діагностикою захворювання [68].

В нещодавній роботі повідомляється про зростання частоти кардіоемболічних підтипів ішемічного інсульту в людей молодого віку до 14%-47% [69]. Схожі результати представлені у двох інших роботах (кардіоемболічний підтип зустрічається з частотою 33,8% і 29,8%) [70], вони підтверджуються іншими дослідниками [71]. Миготлива аритмія спостерігалась у 2 - 20% пацієнтів молодого віку з кардіо-

емболічним варіантом ішемічного інсульту [72]. Іншими причинами були захворювання мітрального клапана, обумовлені перенесеним ревматизмом та наявністю відкритого овального вікна [73].

Атеротромботичний підтип ішемічного інсульту в осіб молодого віку займає одне з провідних місць в етіології даного захворювання [74]. Хвороба Моя уражає в основному азіатське населення (що становить 6% - 15% випадків неатеросклеротичної васкулопатії), але описана також у всьому світі. Зв'язок мігрени з ішемічним інсультом відомий впродовж багатьох років. Мігрень з аурую асоціюється зі збільшенням ризику розвитку інсульту у 6 - 8 разів у пацієнтів віком до 45 років [75]. Ризик особливо виражений серед молодих жінок, у яких мігрень з аурую та збільшується серед тих, хто палить та приймає оральні контрацептиви [76]. Спадкові порушення згортання крові не відіграють значної ролі в етіології ішемічних інсультів серед осіб молодого віку, за винятком антифосфоліпідного синдрому. В одному опублікованому дослідженні, антифосфоліпідні антитіла, зокрема ті, що зустрічаються при системному червоному вовчаку, були незалежними факторами ризику розвитку ішемічного інсульту в молодих людей у п'яťох із шести досліджень [77].

Таким чином, проблема ішемічного інсульту в осіб молодого віку обумовлена недостатньою вивченістю даного питання, складністю медичних та діагностичних аспектів, відмінністю причин інсультів від таких в старших вікових групах, соціально-економічними факторами, пов'язаними з працездатним віком хворих [78].

1.2 Сучасні дані щодо ролі гомоцистеїну в патогенезі ішемічного інсульту в осіб молодого віку.

Здатність ішемізованої тканини пригнічувати вільнорадикальні реакції визначається її окислювально-відновним потенціалом, важливим чинником якого є гомоцистеїн, що забезпечує свою дію через активацію ферментів лактатного обміну та синтезу глутатіону - найважливішого ендogenous антиоксиданту, що має

здатність пригнічувати цілий ряд вільних радикалів і високореактивних з'єднань кисню, в тому числі супероксидний аніон, з впливом якого пов'язують нейрональний апоптоз і розвиток цитотоксичного набряку в гострий період ішемічного інсульту [79]. Ендотеліальна дисфункція є фактором, який сприяє розвитку та прогресуванню атеросклерозу [80]. Великою кількістю досліджень було продемонстровано, що одним з основних факторів ушкодження ендотелію є гіпергомоцистеїнемія [81]. Впродовж десятиліть з моменту відкриття гомоцистеїну проведено безліч клінічних та епідеміологічних досліджень, спрямованих на визначення ролі порушення його обміну в розвитку кардіо- та цереброваскулярної патології [82]. Гомоцистеїн є сірковмісною амінокислотою, яка синтезується ендегенно з метіоніну, що надходить з їжею [83]. На клітинному рівні гомоцистеїн відновлюється до метіоніна в ході реакції реметилювання за участю вітаміна В12. Альтернативний шлях метаболізму – транссульфування з перетворенням в цистеїн – перебігає за участі вітаміну В6. Тобто обмін гомоцистеїну засновується на двох біохімічних константах – реметилюванні і транссульфуванні, баланс між якими і визначає рівень гомоцистеїну [84]. Для нормального перебігу обох реакцій необхідна достатня концентрація вітамінів В₁, В₆, В₁₂ і фолієвої кислоти, які є коферментами цих біохімічних процесів [85].

Першим кроком в біосинтезі гомоцистеїну є приєднання до метіоніну аденозинової групи від АТФ, реакція каталізується ферментом S-аденозилметіонінсинтетазою, в результаті чого утворюється S-аденозилметіонін (SAM). Далі відбувається перенесення метил-групи до молекули-акцептору. В ході реакції утворюється аденозин, який потім гідролізується до L-гомоцистеїну, у якого є два основних шляхи метаболізму: конверсія за допомогою тетрагідрофолату в метіонін (за допомогою кофактору - кобаламіну) або конверсія в L-цистеїн [86]. Таким чином, біохімічна значимість гомоцистеїну полягає в підтримці ендегенних запасів метіоніну, що швидко витрачається в реакціях метилювання, а також у можливості сингенезу цистеїну і α -кетобутирату, попередника сукцініл-КоА. Цистеїн бере участь у безлічі біохімічних процесів. Він є найпотужнішим антиоксидантом, відіграє значну роль в утворенні дисульфідних зв'язків у білках сполучнотканинного матриксу, є

одним з головних джерел сульфідів і необхідний для обміну металів. Сукциніл-КоА бере участь у синтезі ацетил-КоА - сировини для циклу трикарбонових кислот [87].

Згідно даних літератури, до патологічного накопичення гомоцистеїну можуть призводити як генетично детерміновані дефекти у ферментах, що беруть участь в перерахованих вище реакціях, так і нестача вітамінів В₁, В₆, В₁₂ і фолієвої кислоти в харчовому раціоні [88]. Оскільки у публікаціях останніх років вказано, що у 10-16% популяції спостерігається гомозиготність за поліморфізмом гену метилентетрагідрофолатредуктази, що відіграє провідне значення у метаболізмі гомоцистеїну [89], то очевидно є наявність передумов для широкого поширення гіпергомоцистеїнемії в популяції.

Зростання концентрації гомоцистеїну в крові супроводжується зниженням продукції ендотеліального релаксуючого фактору і сульфатованих глікозаміногліканів (гепариноїдів), активацією серинових протеаз, накопиченням в ендотелії продуктів перекисного окислення ліпідів, підвищенням концентрації ліпопротеїдів низької і дуже низької щільності [90]. Дія цих факторів закономірно супроводжується пошкодженням ендотеліоцитів та еластичної мембрани кровоносних судин. Крім того, гомоцистеїн є сильним мутагеном для гладком'язових клітин і специфічно бере участь у розвитку атеросклерозу завдяки посиленій проліферації гладком'язових клітин [91].

Відповідно до сучасних уявлень, крім фізіологічної функції, гомоцистеїн володіє також багатокomпонентною патогенетичною дією. Зокрема, він пошкоджує тканинні структури артерій, ініціюючи вивільнення цитокінів, циклінів та інших медіаторів запалення [92]. Його накопичення призводить також до пошкодження артеріальних стінок, утворення локальних дефектів в ендотелії, що, в свою чергу, веде до осідання на судинну стінку холестерину і кальцію [93]. Підвищення концентрації гомоцистеїну призводить також до пригнічення синтезу тромбомодуліну - ендотеліального мембранного білка, без якого порушується процес активації тромбіном природніх антикоагулянтів (протеїна С і S), в нормі інгібуючих активність факторів Va і VIIIa. В той самий час V фактор згортання крові стає нечутливим до

дії протейна С. Вказані процеси призводять до додаткового підвищення коагуляційних властивостей крові [94].

Разом з цим спостерігається підвищена агрегація тромбоцитів внаслідок зниження синтезу ендотелієм релаксуючого фактора і NO, а також посиленого звільнення пошкодженими ендотеліоцитами фактора Віллібрандта. Зниження синтезу ендотеліального оксиду азоту обумовлено зменшенням експресії синтази азоту за рахунок дії продуктів перекисного окислення ліпідів (ПОЛ), що ініціюється гомоцистеїном. Зазначені атерогенні і тромбофілічні ефекти в сукупності визначають хронічну ендотеліальну дисфункцію при гіпергомоцистеїнемії [95].

Крім зазначених вище механізмів, доведено, що гіпергомоцистеїнемія (не тільки у дитини, але й у матері) є однією з причин вроджених вад серця (у тому числі і відкритого овального вікна), що надалі може викликати розвиток кардіоемболічних інсультів [96].

Таким чином, при гіпергомоцистеїнемії відбувається пошкодження ендотелію судинної стінки і запуск процесів раннього атерогенезу, а також підвищення схильності до розвитку венозних і артеріальних тромбозів [97].

Перші клінічні дані про асоціацію гіпергомоцистеїнемії з високим ризиком розвитку судинної патології були отримані ще в ході декількох етапів Фрамінгемського дослідження (1979-1982, 1991-1997 рр.), в якому було встановлено кореляцію гомоцистеїну крові з рівнем артеріального тиску. Проведені пізніше дослідження також виявили подібну асоціацію, причому найбільш сильний кореляційний зв'язок рівня гомоцистеїну з показниками артеріального тиску було встановлено в осіб віком до 42 років [98].

Ряд інших популяційних досліджень підтвердив, що підвищення рівня гомоцистеїну є незалежним чинником ризику розвитку судинних захворювань, а деякі дослідники виявили навіть чітку кореляцію між рівнем гомоцистеїну та ризиком розвитку судинної патології (інфарктів та інсультів) [99]. Мета-аналіз багатьох опублікованих досліджень показав, що підвищення рівня гомоцистеїну є індуктором атерогенезу [100]. Проведені пізніше когортні дослідження демонструють подібні результати. При мета-аналізі 42 проспективних досліджень тільки в 6 з них не було

виявлено чіткого зв'язку гіпергомоцистеїнемії зі смертністю від судинних захворювань [101]. Згідно з даними чотирирічного спостереження за пацієнтами, які страждали на ішемічну хворобу серця, встановлено, що серед хворих з рівнем гомоцистеїну нижче 9 мкмоль/л за час дослідження від судинної патології померли 3,6% хворих, тоді як у групі хворих з гіпергомоцистеїнемією вище 15 мкмоль/л – 24,5% пацієнтів [102]. В той самий час, на думку деяких дослідників, незначне підвищення рівня гомоцистеїну в плазмі, що часто зустрічається у хворих з серцево-судинною патологією, не пов'язаний з патогенезом даної патології [103].

У низці епідеміологічних досліджень підтверджено існування зв'язку між гіпергомоцистеїнемією з високим ризиком розвитку інсультів. У проведеному великомасштабному дослідженні було продемонстровано, що гіпергомоцистеїнемія є незалежним чинником ризику розвитку ішемічного інсульту [104]. Також було доведено, що збільшення рівня гомоцистеїну на кожні 5 мкмоль/л супроводжується збільшення ризику інсульту на 24% [105]. За даними мета-аналізу 30 досліджень встановлено, що серед пацієнтів, у яких рівень гомоцистеїну був на 25% нижчим за середні в дослідженні показники, ризик розвитку інсульту був нижчим на 19% [106]. Результати іншого мета-аналізу по вивченню підвищеного рівня гомоцистеїну свідчать про підвищення ризику виникнення коронарних захворювань внаслідок даного стану у 1,7 разів, цереброваскулярних захворювань - у 2,5 рази та периферичного кровообігу – у 6,8 разів [107]. Також було виявлено, що 10% з усіх випадків ішемічної хвороби серця обумовлено підвищеним рівнем гомоцистеїну; підвищення рівня гомоцистеїну більше 15 ммоль/л збільшує ризик коронарних захворювань в 2,1-2,4 рази; при кожному підвищенні рівня гомоцистеїну в плазмі на 5 ммоль/л ризик цереброваскулярних захворювань збільшується на 50% [108].

В літературі зустрічаються суперечливі дані щодо впливу гіпергомоцистеїнемії на розвиток ішемічного інсульту. За результатами досліджень, що включали більше 4000 пацієнтів, зменшення рівня гомоцистеїну не тільки впливало на тяжкість неврологічного дефіциту в перші 24 години після розвитку інсульту, а також на ступінь функціональних порушень через 7 діб після його розвитку, а й не зменшувало ризик розвитку повторних гострих порушень мозкового кровообігу [109].

Проте, слід зазначити, що згідно з думкою деяких авторів, у дизайні проведених плацебо-контрольованих досліджень була певна кількість обмежень, чим і було обумовлено отримання суперечливих результатів [110].

Точні механізми, що лежать в основі зв'язку гіпергомоцистеїнемії та ризику саме ішемічного інсульту незрозумілі, хоча було запропоновано декілька механізмів. Гіпергомоцистеїнемія може викликати підвищення артеріального тиску і тим самим підвищує ризик розвитку ішемічного інсульту [111]. Інший можливий механізм полягає в тому, що підвищений загальний рівень гомоцистеїну в сироватці індукує окислювальне пошкодження ендотеліальних клітин судинної стінки і погіршує вироблення оксиду азоту, що володіє судинорозширювальним ефектом [112]. Також гіпергомоцистеїнемія посилює адгезію тромбоцитів до ендотеліальних клітин та сприяє росту судинних гладком'язових клітин [113]. Гіпергомоцистеїнемія також пов'язана з більш високим рівнем протромботичних факторів, таких як β -тромбоглобулін, тканинний активатор плазміногену і фактор VIII. Все це обумовлює наявність тканинної ішемії і, як наслідок, може призводити до розвитку ішемічного інсульту [114].

Вищенаведені факти обумовили необхідність вивчення ролі порушення обміну гомоцистеїну як вагової ланки патогенезу ішемічного інсульту у осіб молодого віку. Проте, незважаючи на все вищесказане, кількість робіт з вивчення особливостей обміну гомоцистеїну в молодому віці залишається вкрай обмеженою. Проведені в даний час клінічні дослідження підтверджують, що порушення обміну гомоцистеїну є одним з чинників ризику розвитку ішемічного інсульту в молодому віці, проте в ході досліджень не вивчався взаємозв'язок гомоцистеїну з тяжкістю неврологічного дефіциту в гострій період інсульту, а також його зв'язок зі ступенем функціонального дефіциту внаслідок перенесеного інсульту. Зазначені дослідження звичайно ж засвідчують наявність асоціації гіпергомоцистеїнемії з високим ризиком розвитку інсультів, але, на жаль, цей зв'язок є здебільшого статистичним. Крім того, конкретні етіопатогенетичні механізми дії гомоцистеїну все ще залишаються остаточно не визначеними.

Таким чином, подальше вивчення метаболізму гомоцистеїну як ланки патогенезу ішемічного інсульту в людей молодого віку, може стати основою для вдосконалення патогенетичної терапії в різних фазах інсульту та вторинної профілактики цереброваскулярних захворювань у осіб даної вікової групи.

1.3 Молекулярно-генетичні аспекти ішемічного інсульту в осіб молодого віку. Поліморфізм генів.

Однією з актуальних проблем сучасної медицини є виявлення молекулярно-генетичних основ розвитку серцево-судинних захворювань [115]. В останні роки у зв'язку з розвитком методів молекулярної генетики інтенсивно вивчаються генетичні фактори ризику ішемічного інсульту. При цьому основним напрямком генетичних досліджень є вивчення асоціацій генів-кандидатів з розвитком захворювань [116]. Певний набір алельних варіантів генів в одних випадках визначає стійкість до низки захворювань, в інших — спричиняє схильність до виникнення патологічних станів [117]. В першу чергу це гени, продукти яких беруть участь у ліпідному гомеостазі, системі згортання крові, або впливають на фізіологію стінки судин [118].

З літературних джерел відомо, що судинні захворювання головного мозку належать до мультифакторної патології, обумовленої взаємодією зовнішніх і внутрішніх факторів: генетичних, метаболічних [119]. В основі формування ішемічного інсульту, як і інших цереброваскулярних захворювань, лежить складна взаємодія генетичних факторів та факторів зовнішнього середовища [120]. Згідно даних багатьох досліджень, деякі генетичні особливості є додатковими факторами ризику виникнення ішемічного інсульту в осіб молодого віку [121]. У зв'язку з цим у осіб молодого віку проводять оцінку генетичної схильності до даної патології, а також досліджують асоціацію гострого порушення мозкового кровообігу із певними генами-кандидатами. До останніх зараховують гени, білкові продукти яких можуть прямо або опосередковано брати участь у розвитку інсульту [122]. В останні роки інтенсивно вивчають поліморфізм, тобто генетичну мінливість локусу (ділянки локалізації гену) при певних захворюваннях і у певних популяціях [123]. Відтак, ва-

жливого значення надають дослідженню генетичних маркерів гіпертонічної хвороби, інфаркту міокарда, і, звичайно ж, гострих порушень мозкового кровообігу [124].

На даний час відомо більше 110 спадкових захворювань, 175 генетичних локусів і 2050 унікальних мутацій, що викликають схильність до інсульту [125]. Водночас, ішемічний інсульт може бути результатом лише одного генетичного дефекту. Хоча взаємодія декількох несприятливих генетичних чинників, таких як мутацій фактора Лейдена V, поліморфізму гену метилентетрагідрофолат-редуктази (MTHFR), аполіпропротеїну E (ApoE) 4 і ангіотензин перетворюючого ферменту з іншими факторами ризику, такими як гіпертонія, діабет, куріння та споживання алкоголю також впливають на виникнення інсульту [126].

В останні десятиріччя у зв'язку з інтенсивним розвитком молекулярної генетики були відкриті генетичні причини гіпергомоцистеїнемії – мутації в генах, що кодують ферменти метаболізму даної амінокислоти. На даний час вже достатньо добре вивченими є нуклеотидні заміни в гені метилентетрагідрофолатредуктази, що супроводжуються зниженням активності ферменту і зміною його термостабільності [127].

Одним з генів обміну гомоцистеїну є ген метіонін-синтаза (MTR), що забезпечує реметилювання його в метіонін [128]. Для роботи ферменту необхідний метилкобаламін. Метіонін-синтаза забезпечує перетворення гомоцистеїну в метіонін шляхом реакцій, в яких метилкобаламін є проміжним переносником метильної групи. При цьому відбувається окислення кобаламіну, і фермент MTR переходить в неактивний стан. Генетична схильність до ішемії головного мозку реалізується в результаті прояву поліморфізму генів, що кодують метилентетрагідрофолатредуктазу (C677T та A1298C гену MTHFR) та метіонін синтазу (A2756G гену MTR) [129], які відіграють провідне значення у метаболізмі гомоцистеїну [130]. Найпоширенішим поліморфізмом гену MTHFR є заміщення цитозину (C) на тимін (T) у положенні 677, що призводить до перетворення аланіну у валін в амінокислоті 222 [131]. Поліморфізм C677T призводить до зниження активності ферменту і врешті-решт - до підвищення концентрації гомоцистеїну [132].

У гомозигот за поліморфним алелем активність ферменту *in vitro* знижена на 70%, а в гетерозигот - на 35% [133]. Мутація, що призводить до заміщення Ala223Val, і, як наслідок, до термолабільності ферменту, більш виражена у гомозигот [134]. Поширеність цієї мутації у гомозигот варіює від 8% до 18% в Європі та Північній Америці, проте рідко зустрічається серед африканського населення [135]. Дослідження з країн Азії повідомляють про різну частоту даної мутації: 11% в Японії, 32% в Китаї, 0-1,2% в Індії [136]. Серед країн Східного Середземномор'я вона становить від 5,1% до 18%; в Німеччині цей показник складає 24,5%, а в Італії – 43,8% [137]. Нещодавнє дослідження з Іраку виявило частоту мутації 8% серед здорових донорів крові [138]. Нещодавній мета-аналіз, що включав 13 928 пацієнтів, показав високий ризик розвитку ішемічного інсульту у гомозигот з мутацією С677Т гену МТНFR [139]. Два інших мета-аналізи, що включали 14 870 та 16 849 пацієнтів, також підтвердили даний висновок [140]. У ще одному дослідженні носіями мутантного алелю були 23% пацієнтів з ішемічним інсультом [141].

Другим розповсюдженим поліморфізмом у гені МТНFR є транзиція А1298С, що призводить до заміни глютамінової кислоти на аланін в регуляторному домені ферменту (р.Glu429Ala) [142]. Алель 1298С також знижує активність ферменту, хоча і не так виражено, як алель 677Т. Фермент метіонін-синтаза-редуктаза (МТRR) [МІМ 602568] бере участь у відновленні активності метіонін-синтази (МТR) [МІМ 156570] - ферменту, що безпосередньо здійснює метилювання гомоцистеїну [143]. Ген МТRR картований на хромосомі 5 в локусі 5p15.3-p15.2. В цьому гені описані різні типи мутацій і декілька поліморфних варіантів. Поліморфізм А66G (р.Phe22Met) в 4 рази знижує активність ферменту МТRR. Цей поліморфізм дуже розповсюджений в популяції, частота гетерозиготних носіїв алеля 66G становить близько 45,0-50,0%, а гомозиготних ~ 25,0% [144].

Мутація А2756G гену МТR, що знаходиться у положенні 919 білка, призводить до заміни гліцину на аспарат, що розташовується в білку, який взаємодіє з S-аденозилметіоніном та допоміжними білками, які необхідні для метилювання та реактивація вітаміну В12, які можуть бути інактивовані шляхом окислення під час

каталізу [145]. Таким чином, стає можливим, що мутація може пошкодити зв'язування S-аденозилметіоніну та/або допоміжних білків і підвищити концентрацію гомоцистеїну в плазмі [146].

Навіть незначний дефіцит активності ферменту MTR може бути пов'язаний з гіпергомоцистеїнемією [147]. Ген MTR розташовується на хромосомі 1q43, а мутація A2756G вперше була знайдена у осіб з гіпергомоцистеїнемією та дефіцитом фолієвої кислоти [148]. Нещодавні дослідження повідомляють про асоціацію між MTR A2756G генотипом і коронарними захворюваннями серця, в той час, як інші автори свідчать більше про захисний, ніж про негативний ефект мутації A2756G гену, що кодує MTR [149]. Є повідомлення, що A2756G поліморфізм MTR знижує ризик виникнення колоректального раку у осіб із низьким споживанням алкоголю [150]. У осіб з мутантними алелями у двох генах (MTR та MTHFR) спостерігається дуже високий ризик виникнення вроджених дефектів розвитку нервової трубки та тромботичних станів різної локалізації [151]. Проте інші дослідники не знаходять асоціації між A2756G поліморфізмом MTR та ішемічним інсультом, коронарними захворюваннями серця та вродженими дефектами нервової трубки [152]. Таким чином, питання, що стосуються зв'язку між A2756G поліморфізмом гену MTR і розвитком серцево-судинних захворювань, вимагають подальшого детального вивчення, адже на даний час результати проведених попередніх досліджень є досить суперечливими.

Враховуючи вагомий етіопатогенетичний вплив підвищеного рівня гомоцистеїну на ризик розвитку ішемічного інсульту, були навіть певні спроби виявити прогностичні фактори розвитку даного стану. Відтак, найбільш вагомим незалежним предиктором гіпергомоцистеїнемії у пацієнтів з ішемічним інсультом є вік, мутації C677T гену MTHFR та стать, в той час як, поліморфізм гену MTR, наявність артеріальної гіпертензії та діабету не є прогностичними факторами ризику розвитку гіпергомоцистеїнемії [153].

Незважаючи на велику кількість досліджень, на даний час, остаточний механізм, за яким поліморфізм гену MTHFR впливає на розвиток ішемічного інсульту

залишається не до кінця зрозумілим [154]. У дослідженнях продемонстровано заміну цитозину на тимін у позиції 677 нуклеотидів гену MTHFR, що впливає на термостабільність ферменту, знижує його активність, і, в свою чергу, підвищує рівень гомоцистеїну, ендотеліального токсину, особливо за наявності низького рівня фолієвої кислоти, що призводить до розвитку інсульту [155]. Підвищений рівень гомоцистеїну може призвести до ендотеліальної дисфункції, початкової стадії розвитку атеросклерозу. Це було підтверджено мета-аналізом 72 досліджень, в яких було виявлено підвищений рівень гомоцистеїну, причому різниця в його концентрації між гомозиготами і гетерозиготами за поліморфним алелем гену MTHFR досягала 2,7 ммоль / л [156].

Зазначені дані дозволяють певним чином пояснити механізм асоціації між поліморфізмом генів MTHFR, MTR, та патогенезом ішемічного інсульту. Проте генетичний вплив на ризик розвитку інсульту залежить від віку - при цьому він значніший при розвитку хвороби в молодому віці, зважаючи на відсутність достатньої кількості часу для істотної зміни фенотипу під впливом зовнішніх впливів і динамічних факторів [157].

Однак більшість попередніх досліджень просто зосереджувались на C677T поліморфізмі гену MTHFR та ризику розвитку ішемічного інсульту [158]. Роль гомоцистеїну в ризику розвитку ішемічного інсульту і асоціація між поліморфізмами гену MTHFR та рівнем гомоцистеїну не була достатньо вивчена [159]. Цей зв'язок було доведено у нещодавньому дослідженні, де було чітко встановлено синергічний ефект між підвищеним рівнем гомоцистеїну та поліморфізмом гену MTHFR, а також підтверджено, що MTHFR C677T можна вважати генетичним фактором ризику розвитку ішемічного інсульту [160].

Як було зазначено вище, існує точка зору, що поліморфізм C677T гену MTHFR викликає гіпометилування гомоцистеїну в метіонін, що призводить до підвищеного рівня гомоцистеїну, і, як наслідок, ризику розвитку ішемічного інсульту [161]. Гіпометилування гомоцистеїну пропорційне концентрації фолієвої кислоти і зворотно пропорційне рівню гомоцистеїну [162]. За результатами проведеного

мета-аналізу, додавання фолієвої кислоти могло б знизити ризик ішемічного інсульту на 18% [163]. Цьому питанню присвячена велика кількість досліджень, однак результати цих досліджень все ще суперечливі. Деякі дослідження показали взаємозв'язок між поліморфізмом С677Т гену МТНFR і ризиком ішемічного інсульту в осіб молодого віку, тоді як інші не змогли підтвердити дану асоціацію [164]. При проведенні чотирьох досліджень з малим об'ємом вибірки серед індійського населення, три з них виявили значну асоціацію між поліморфізмом генів та ризиком розвитку ішемічного інсульту, в той час як одне не виявило такої асоціації [165]. Проте досить великою кількістю досліджень все таки було продемонстровано позитивний зв'язок поліморфізму гену С677Т та рівня гомоцистеїну з розвитком ішемічного інсульту в осіб саме молодого віку [166]. Відтак, Isordia-Salas et al. у своїх працях доводять, що Т-алель поліморфізму С677Т гена МТНFR є незалежним фактором ризику для ішемічного інсульту осіб молодого віку. Дослідження випадків мозкових інсультів та їх зв'язок з С677Т та А1298С поліморфізмами гена МТНFR дало можливість дійти висновку, що ці поліморфізми є самостійними факторами ризику для ішемічного інсульту, незалежно від інших атеротромботичних факторів [167]. Узагальнювальний висновок, зроблений колективом Kumar et al. після проведеного метааналізу, також підтверджує асоціацію С667Т-поліморфного гена МТНFR із ризиком розвитку ендотеліальної дисфункції, а відтак з розвитком ішемічного атеротромботичного інсульту у осіб молодого віку [168].

Нещодавно проведений мета-аналіз, що складався з 38 досліджень, в яких брали участь 6310 пацієнтів з ішемічним інсультом, виявив значну асоціацію зазначених генів з ризиком розвитку ішемічного інсульту [169]. Результати іншого мета-аналізу, що включав 68 досліджень та 7990 пацієнтів підтвердили попередні дані [170]. Деякі автори взагалі вважають, що поліморфізм С677Т гену МТНFR може бути використаний як незалежний генетичний маркер для ішемічного інсульту [171].

Літературні дані свідчать, що сприйнятливість до ішемічного інсульту залежить також від його підтипів [172]. Відтак, якщо розцінювати згідно класифікації

TOAST, то існує асоціація між поліморфізмом С677Т генів МТНFR та ризиком ішемічного інсульту внаслідок оклюзії дрібних судин (лакунарного) [173].

Таким чином, усе вище наведене обґрунтовує доцільність вивчення поліморфізму генів, асоційованих з виникненням ішемічного інсульту, що обумовлює можливість планувати комплекс діагностичних заходів у кожному конкретному випадку, що може істотним чином поліпшити якість лікування цієї важкої патології та зменшити летальність серед пацієнтів молодого віку. Виявлення біохімічних та генетичних маркерів ішемічного інсульту дозволить значно підвищити можливість проведення адекватного патогенетичного лікування і профілактики даного захворювання, і перш за все, в осіб молодого працездатного віку, що має велике медичне та соціальне значення [174].

1.4 Прогнозування функціональних наслідків ішемічного інсульту

Серед актуальних питань в проблемі ішемічних інсультів важливе місце посідають питання прогнозу їх наслідків. Важливого значення для клінічної неврології набуває можливість прогнозування виходу ішемічного інсульту, особливо в пацієнтів молодого віку [175].

У публікаціях останніх років оцінені прогностичні фактори наслідків ішемічного інсульту. Одні автори вважають, що прогноз виходу інсульту залежить від віку пацієнта, механізму розвитку інфаркту, розміру та локалізації вогнища інфаркту, супутньої патології, рівня неврологічного дефіциту, змін фізіологічних (артеріальний тиск, температура тіла, та лабораторних показників (глюкоза крові, С-реактивний білок, сечовина [176]. Результати досліджень, присвячених вивченню взаємодії факторів, що визначають прогноз та вихід ішемічного інсульту є суперечливими [177]. Ще більш суперечливими та, на жаль, нечисленними, є результати вивчення цієї проблеми у осіб молодого віку. У зв'язку з цим в проблемі інсульту залишаються недостатньо вивченими питання факторів, які впливають на вихід ішемічного інсульту у осіб різних вікових груп [178].

Використання окремих клініко-параклінічних показників з прогностичною метою при ішемічному інсульті є досить поширеним прийомом [179]. В якості прогностичних маркерів застосовують широкий спектр клініко-неврологічних та нейровізуалізаційних показників, а також дані анамнезу пацієнтів [180]. Водночас дослідники практично не використовують для прогнозу дані деяких інструментально-лабораторних показників (зокрема рівня гомоцистеїну та поліморфізму генів, асоційованих з розвитком інсульту), що може привести до помилкових висновків, особливо у прогнозуванні виходу ішемічного інсульту в осіб молодого віку, при якому зазначені фактори мають вагоме патогенетичне значення [181].

Аналіз літературних даних показує, що в даний час не надається належна оцінка ролі генів, що кодують метилентетрагідрофолатредуктазу (C677T та A1298C гену MTHFR) та метіонін синтазу (A2756G гену MTR) не тільки в загальному клініко-діагностичному, але й в прогностичному алгоритмі ведення хворих молодого віку з ішемічним інсультом [182]. З останнього витікає відсутність прогностичної моделі виходу ішемічного інсульту в осіб молодого віку з урахуванням показників, що забезпечують важливі етіопатогенетичні процеси у разі розвитку ішемічного інсульту в осіб молодого віку [183].

Ішемічний інсульт у осіб молодого віку, як відомо, супроводжується більш низьким рівнем захворюваності та кращим прогнозом, у порівнянні з особами старших вікових груп. За даними деяких авторів, прогноз ішемічного інсульту в осіб молодого віку кращий, ніж у людей похилого віку, що полягає в нижчих показниках смертності та частоти рецидивів і кращому функціональному відновленні [184]. Існує загальна думка, що молоді пацієнти мають більші шанси на сприятливий вихід інсульту, ніж люди старшого віку [185]. Однак більшість з них стикаються з труднощами соціальної та психологічної адаптації, що суттєво погіршує їх якість життя [186]. Крім того, для пацієнтів молодого віку дуже важливе значення має тривала втрата працездатності, обумовлена виникненням неврологічного дефіциту, що спричиняє негативні соціально-економічні наслідки не тільки для пацієнтів, але і для їх сімей.

Досягнення певного рівня незалежності у повсякденній життєдіяльності не обов'язково означає сприятливий наслідок виходу інсульту для молодих пацієнтів, оскільки особи молодого віку потребують можливості незалежно виконувати більш складні завдання. Крім того, вимоги суспільства щодо цих молодих пацієнтів можуть бути вищими, ніж до людей похилого віку через виконання професійних обов'язків [187] та, у багатьох випадках, через виконання ролі піклувальника для молоді сім'ї. Дослідження, проведені на сьогоднішній день, не розглядали ці важливі соціальні питання. Крім того, слід мати на увазі, що пацієнти молодого віку, які перенесли ішемічний інсульт, повинні жити з несприятливим функціональним виходом впродовж значної кількості років, враховуючи їх загальну тривалість життя [188]. Тому спроможність прогнозувати вихід ішемічного інсульту у пацієнтів молодого віку носить навіть більш вагомий характер, ніж для осіб інших вікових груп.

Аналіз даних літератури висвітлює складність даної проблеми та неоднозначність тлумачень отриманих результатів. Відтак фактори, які були визнані незалежними предикторами розвитку повторного інсульту в осіб молодого віку в одних дослідженнях [189], не мали ніякої прогностичної цінності в інших [190]. Проте висловлюється єдина точка зору, що найвагомим показником прогнозування несприятливого функціонального виходу ішемічного інсульту в осіб молодого віку є важкість інсульту, що полягає у вираженості неврологічного дефіциту [191].

Згідно даних більшості нещодавніх досліджень, прогнозування перебігу ішемічного інсульту в пацієнтів молодого віку включало такі фактори: вік, стать, оцінку важкості інсульту за шкалою NIHSS, якість сну, високий рівень гомоцистеїну та гіперліпідемію [192]. Крім того, відсутність афазії, лівобічної геміплегії, а також вік, менший 40 років, були пов'язані з кращим функціональним виходом у дослідженні Kong et al [193], а поєднання наявності парезів та сенсорного дефіциту, гомонімічної геміанопсії та вищої церебральної дисфункції, наявності цукрового діабету та транзиторних ішемічних атак в анамнезі було пов'язане з несприятливим наслідком інсульту в іншій роботі [194].

Добре відомо, що цукровий діабет є незалежним фактором ризику розвитку інсульту, в той час, як відомості про його зв'язок з рецидивом ішемічного інсульту

є поодинокими. Проте існують опубліковані дані, що пацієнти молодого віку з ішемічним інсультом та супутнім діабетом мають вищий показник летальності, менш сприятливий функціональний вихід інсульту, більший ступінь інвалідизації, а також вищу частоту повторного інсульту впродовж 6 місяців [195].

Висловлюється точка зору, що такі прогностичні чинники, як чоловіча стать, вік понад 35 років та захворювання серця передбачають найгірший функціональний наслідок виходу інсульту в осіб молодого віку [196]. Зазначені результати можуть бути обумовлені розвитком раннього атеросклерозу [197], саме тому визначення рівня такого важливого атерогенного чинника, як гомоцистеїн має важливе прогностичне значення для оцінки ризику розвитку повторного ішемічного інсульту в осіб молодого віку. Таким чином, очевидною стає важливість проведення профілактичних заходів, орієнтованих на зменшення атеротромботичних факторів ризику у молодих людей із судинною патологією [198].

Як правило, у 3 - 4% усіх пацієнтів з ішемічним інсультом молодого віку виникає повторний інсульт [199]. Згідно результатів нещодавнього дослідження, сукупний п'ятирічний показник рецидиву інсульту серед осіб молодого віку складає 9,4% для нефатального та летального ішемічного інсульту [200]. Загалом, смертність і частота рецидивів ішемічного інсульту в осіб молодого віку є суттєво нижчою, ніж у людей похилого віку [201]. Зокрема, 1-річна смертність від інсульту у людей молодого віку складає 4,5%, а 1-річний показник рецидивів - 1,5% [202]. Навпаки, 1-річна смертність у людей старшого віку становить від 15% до 35%, а частота рецидивів впродовж першого року - від 2 до 15% [203]. Також було продемонстровано, що функціональний вихід значно кращий в осіб молодого віку, у порівнянні з пацієнтами старшої вікової групи [204]. Проте повне функціональне відновлення спостігається лише у 30% пацієнтів [205]. Однак, психосоціальні наслідки, як правило, складніші: лише 40% пацієнтів молодого віку повертаються на своє попереднє робоче місце, для 27% пацієнтів необхідно змінити місце роботи, а 33% пацієнтів назавжди втрачають працездатність [206].

Аналіз нещодавніх даних літератури дозволяє припустити, що вихід інсульту в людей молодого віку не є таким сприятливим, як вважалось раніше. Відтак, якщо

Leys et al повідомляли про сприятливий вихід у 87% молодих людей з ішемічним інсультом [207], то, навпаки, Neau et al [208] зазначили, що якість життя залишалась помірно погіршеною чи низькою у 43% хворих на інсульт у віці до 45 років. Результати досліджень Rozenthul-Sorokin et al були ще гіршими, оскільки лише 10,8% мали сприятливий вихід ішемічного інсульту [209].

Багато досліджень, в яких повідомляють про сприятливий функціональний вихід інсульту в людей молодого віку, висвітлюють тільки короткотривалий прогноз, на даний час недостатньо даних про проведення довгострокових спостережень за такими хворими [210]. Проте існують деякі поодинокі роботи, в яких висвітлені результати спостереження за такими пацієнтами впродовж тривалого періоду часу [211]. В більшості цих досліджень описано хороше функціональне відновлення у молодих людей з ішемічним інсультом, оскільки у більшості пацієнтів спостерігається сприятливий функціональний вихід і принаймні 50% пацієнтів повертаються на попередню роботу [212]. Довгостроковий прогноз у пацієнтів молодого віку з ішемічним інсультом кращий, ніж у осіб похилого віку [213], проте значно гірший в порівнянні з показниками загальної популяції даної вікової групи, що полягає у вищих показниках смертності, підвищенні ризику виникнення серцево-судинних захворювань та суттєвими обмеженнями якості життя пацієнтів [214].

У дослідженні із середнім спостереженням за хворими впродовж майже 12 років і середнім віком пацієнтів 36 років, сприятливий вихід, що полягав у хорошому функціональному відновленні, відсутності повторних інсультів та інших серцево-судинних захворювань, спостерігався лише у 57% хворих, що знаходились під спостереженням більше 3 років [215]. За результатами інших досліджень, показник несприятливого функціонального виходу ішемічного інсульту коливався від 3% до 7% [216] та від 6% до 20% після середньої тривалості спостереження від 4 до 12 років [217]. В роботі інших дослідників виявлено, що повторні інсульти в людей молодого віку виникають з частотою 30% [218] впродовж першого року спостереження та від 10 до 20% - впродовж другого [219]. У нещодавньому дослідженні Aarnio et al проаналізовано довгострокову смертність у 970 пацієнтів з ішемічним інсультом молодого віку [220]. Зафіксований показник летальності був у

сім разів вищий очікуваного, та особливо високим серед пацієнтів з повторним ішемічним інсультом [221].

В нещодавній роботі повідомляється, що клінічний вихід інсульту був сприятливим у 68% пацієнтів молодого віку, летальність спостерігалась у 3% випадків [222]. Наявність цукрового діабету та ступінь важкості неврологічного дефіциту асоціювались з несприятливим клінічним виходом інсульту. Річний ризик рецидивів інсульту становив 3,0% для всіх пацієнтів та 11,7% для пацієнтів з транзиторними ішемічними атаками в анамнезі [223]. Цей ризик є значно нижчим, ніж у пацієнтів старшого віку [224]. Однак, ризик повторного інсульту в цьому дослідженні був суттєво вищим, ніж у пацієнтів молодого віку у роботі Leys та співавторів, що склав 1,4% протягом першого року спостереження та 1,0% у наступні роки [225]. Деякі автори в своїх роботах також вказують на високий ризик смертності, що склав 9,5% [226] у одному дослідженні, та коливався від 2,9% до 5,7% в інших [227].

Прогноз щодо летальності зазвичай вважався сприятливим у молодих пацієнтів з інсультом, враховуючи нижчий рівень її показників у порівнянні з пацієнтами старшого віку [228]. Проте в довгострокових дослідженнях у молодих пацієнтів виявлено 5-річну смертність від 9% до 11%, а 10-річний ризик смертності становив 12-17% [229], в той час як 20-річний – 27%. Цей показник є в 4 рази вищим, у порівнянні з таким у загальній популяції [230]. Найвищі показники летальності спостерігались у пацієнтів віком від 35 років, у яких були наявні судинні фактори ризику [231]. У осіб молодого віку, що загинули впродовж 5 [232] або 20 років [233] після інсульту, судинні захворювання були головною причиною смерті.

У перші кілька років після інсульту пацієнти молодого віку мають значний ризик рецидиву інсульту (річний ризик 1-3%) [234] та, меншою мірою, інших серцево-судинних подій (щорічний ризик 0,5-1,0%) [235]. У наступні десятиліття ризик рецидивів продовжує підвищуватися, що призводить до сукупного ризику на 20% для повторного інсульту та 17% для інших серцево-судинних патологій. [236].

Групи високого ризику рецидивів були визначені на основі класифікації TOAST [237]. Встановлено, що в групі атеротромботичних інсультів спостерігається найвищий ризик летальності та повторного інсульту в порівнянні з іншими

категоріями TOAST [238]. Було встановлено, що ризик летальності [239] і повторних судинних катастроф [240] збільшувався паралельно з присутністю традиційних серцево-судинних факторів ризику. Кардіоемболічні інсульти також були пов'язані з підвищеним ризиком смертності та повторних судинних катастроф [241]. Вище зазначені дані вказують на те, що прогноз з точки зору тривалого ризику серцево-судинних захворювань після інсульту в осіб молодого віку є не настільки сприятливим, як вважалось раніше [242].

В літературі описані поодинокі способи прогнозування виходу ішемічного інсульту в пацієнтів молодого віку [243], проте основною вадою цих методик є їх недостатня точність через використання недостатньої кількості інформативних показників, що характеризують важливі ланки етіопатогенезу ішемічного інсульту в осіб молодого віку та наявності малої кількості пацієнтів, що не дозволяє отримати достовірні статистичні дані [244].

Можливість прогнозування виходу ішемічного інсульту в пацієнтів молодого віку стане вагомим фактором покращення тактики лікування хворих в гострому періоді даного захворювання [245]. Вивчення прогностичної значущості різних показників дозволить об'єктивізувати важкість стану пацієнтів, зосередити увагу на факторах, що визначають прогноз [246], краще планувати лікувально-реабілітаційні заходи відповідно до стану пацієнта та надасть можливість вчасно інформувати родичів пацієнта про можливі наслідки ішемічного інсульту в людей молодого віку [247].

РОЗДІЛ 2 МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

2.1 Загальна клінічна характеристика хворих молодого віку на ішемічний інсульт

В постановці діагнозу ішемічного інсульту ми керувалися критеріями ВООЗ; з цією ціллю проводили клініко-неврологічне та лабораторне обстеження хворих молодого віку на ішемічний інсульт та підтверджували діагноз КТ та МРТ головного мозку. Нами було досліджено 61 хворого з діагнозом ГПМК у віці від 18 років до 44 років (38 чоловіків та 23 жінки), середній вік $36,5 \pm 3,73$ років, яким було проведено клініко-неврологічне, нейровізуалізаційне та інструментальне обстеження, та 29 пацієнтів контрольної групи у віці від 45 років до 59 років (16 чоловіків та 13 жінок), середній вік $51,6 \pm 3,1$ років, які були порівняні за демографічними показниками (вік, стать, місце проживання та ін.) з пацієнтами основної групи. Ішемічний інсульт за локалізацією поділений на гостре порушення мозкового кровообігу в каротидному та вертебробазиллярному басейнах (табл. 2.1).

Табл. 2.1

Частота ураження різних судинних басейнів головного мозку в осіб молодого віку з ішемічним інсультом

Басейни	Абс. кількість	%
ЛСМА	23	37,7
ПСМА	18	29,5
ВББ	20	32,8
Всього	61	100

Найчастіше діагностували ішемічні інсульти (табл. 2.1) в басейні середньої мозкової артерії, це у 41 хворого (67,2%); серед них ГПМК в правій середній мозковій артерії було виявлено у 18 хворих (29,5%), в лівій середній мозковій артерії ішемічний інсульт був у 23 хворих (37,7%); гостре порушення мозкового кровообігу в вертебробазиллярному басейні було діагностовано у 20 хворих

(32,8%). При поступленні до стаціонару тяжкість неврологічного дефіциту за шкалою NIHSS знаходилась в межах від 8 до 14 балів, в середньому становила $10,7 \pm 2,48$ балів. Частота показників ризику при атеротромботичному та кардіоемболічному підтипах ішемічного інсульту представлені в табл. 2.2

Табл.2.2

Частота показників ризику при атеротромботичному та кардіоемболічному підтипах ішемічного інсульту в хворих молодого віку та контрольної групи

Підтипи Показник	Основна група (n=61)		Контрольна група (n=29)	
	Атеротромботичний n=23 (37,7%)	Кардіоемболічний n=38 (62,3%)	Атеротромботичний n=19 (65,5%)	Кардіоемболічний n=10 (34,5%)
ІХС	6 (9,8%)	9 (14,8%)	18 (62,1%)	10 (34,5%)
Миготлива аритмія	5 (8,2%)	10 (16,4%)	3 (10,3%)	4 (13,8%)
ТІА (в анамнезі)	3 (4,9%)	4 (6,6%)	4 (13,8%)	6 (20,7%)

Часто емболічний інсульт (табл.2.2) розвивається внаслідок пароксизму миготливої аритмії. В нашому випадку МА була при кардіоемболічному підтипі ішемічного інсульту в 16,4% (n=10) хворих, а при атеротромботичному підтипі ішемічного інсульту відповідно в 8,2% (n=5) хворих. Натомість у хворих в контрольній групі МА була при кардіоемболічному підтипі ІІ в 13,8% (n=4) хворих, при атеротромботичному підтипі відповідно в 10,3% (n=3) хворих. Ішемічна хвороба серця була діагностована в випадку атеротромботичного ішемічного інсульту в 9,8% (n=6) хворих, а в випадку кардіоемболічного підтипу ІІ в 14,8% (n=9) хворих. У осіб контрольної групи ішемічна хвороба серця при атеротромботичному підтипі ішемічного інсульту діагностована в 62,1% (n=18)

хворих, при кардіоеMBOLічному підтипі відповідно в 34,5% (n=10) хворих. Нерідко розвитку ішемічного інсульту передують транзиторні ішемічні атаки. У випадку атеротромботичного підтипу II в основній групі ТІА було в анамнезі в 4,9% (n=3) хворих, а в випадку кардіоеMBOLічного підтипу відповідно- в 6,6% (n=4) хворих. У хворих контрольної групи у випадку атеротромботичного підтипу ішемічного інсульту ТІА в анамнезі була в 13,8% (n=4) хворих, а у випадку кардіоеMBOLічного підтипу – в 20,7% (n=6) хворих. Розподіл хворих основної та контрольної груп за демографічними показниками представлений в табл.2.3

Табл.2.3

Розподіл хворих основної та контрольної груп за віком та статтю при різних підтипах ішемічного інсульту

Підтип інсульту	Основна група (n =61)					Контрольна група (n-29)		
	атеротромботичний	кардіоеMBOLічний	лакунарний	Іншої відомої етіології	Невстановленої етіології	атеротромботичний	кардіоеMBOLічний	лакунарний
Кількість пацієнтів	23	35	1	1	1	19	4	6
Жінки, n (%)	8 (34 %)	13 (56 %)	1 (5 %)	—	1 (5%)	8 (42 %)	3 (75 %)	2 (32 %)
Чоловіки, n (%)	15 (39 %)	22 (57 %)	—	1 (4 %)	—	11 (58%)	1 (25 %)	4 (67 %)
Вік пацієнтів, роки	39,69 ± 5,33	38,4 ± 4,2	41	32	44	51,61 ± 6,34	49 ± 1,8	56,1 ± 3,4
жінки	41,13 ± 2,49	40,7 ± 4,43	41	—	44	52,19 ± 2,21	48,2 ± 1,4	57,4 ± 2,4
чоловіки	37,4 ± 5,5	39,22 ± 1,8	—	32	—	50,42 ± 4,3	50 ± 1,9	55,3 ± 3,6

Примітка:p<0,005

Серед хворих (табл.2.3) на ішемічний інсульт молодого віку атеротромботичний підтип у чоловіків складає 39% (n=15) серед інших підтипів ішемічного інсульту, у жінок відповідно – 34% (n=8), кардіоеMBOLічний підтип ішемічного інсульту в основній групі у чоловіків складає 57% (n=22), у жінок відповідно – 56% (n=13). Серед хворих контрольної групи атеротромботичний підтип ішемічного інсульту у чоловіків складає 58% (n=11) серед інших підтипів та 42% (n=8) відповідно у жінок, а кардіоеMBOLічний підтип у чоловіків контрольної групи складає 25% (n=1), у жінок відповідно 75% (n=3).

2.2 Методи обстеження хворих

2.2.1 Загально-клінічні та лабораторні методи дослідження

Для участі в нашому дослідженні від кожного хворого була отримана письмова згода, за пацієнтів, які не могли підписати згоду в наслідок стану свого здоров'я, це робили найближчі родичі. При проведенні обстеження хворих ми використовуємо формалізовані карти захворювання, які входять в комплексну програму для таких досліджень. Учасники дослідження відповідали основним критеріям: 1) включення; 2) невключення.

1) Критерії включення: клінічно встановлений діагноз гострий ішемічний інсульт у осіб молодого віку, підтверджений КТ головного мозку; МРТ дослідження головного мозку.

2) Критерії невключення: клініка, КТ та МРТ картина церебрального геморагічного інсульту, вік понад 60 років.

При клініко-неврологічному обстеженні вивчалися скарги хворого, швидкість розвитку інсульту, проводили соматичний огляд і описували неврологічний статус пацієнтів на момент госпіталізації. Збір анамнезу полягав у визначенні основних факторів ризику та перенесених ішемічних інсультів у його родичів. Приділяли увагу артеріальній гіпертензії, наявності цукрового діабету, мигитливої аритмії, ІХС, ТІА, інфаркту міокарду. Також збирався анамнез щодо тривалості та інтенсивності паління і прийому алкоголю. Хворі, що перенесли

ішемічний інсульт, спостерігались у перші три дні гострого періоду, 21-й день та через 3 місяці. Усім хворим вимірювали АТ, призначали електрокардіографію, консультацію офтальмолога. Ехокардіографічне дослідження серця проводились пацієнтам з ішемічним інсультом за рекомендацією кардіолога при підозрі на кардіальне джерело емболії в разі церебральних інфарктів в різних судинних басейнах, згідно даних Уніфікованого клінічного протоколу медичної допомоги «Ішемічний інсульт:екстрена, первинна, вторинна (спеціалізована) медична допомога, медична реабілітація» (2012р.) .

На момент госпіталізації ми оцінювали рівень порушення свідомості за допомогою шкали ком Глазго та спостерігали в динаміці: на першу добу він склав $14,6 \pm 0,2$ балів, в кінці гострого періоду $14,8 \pm 0,2$ балів; через 3 місяці $14,9 \pm 0,1$ балів ($p < 0,05$). Використовуючи шкали NIHSS та В.Нoffenberth ми оцінювали ступень порушення неврологічних функцій на час госпіталізації та в динаміці (21 день та через три місяці). За допомогою шкали NIHSS, яка служить для оцінки стану пацієнта, його функціонального статусу, було з'ясовано, що ішемічний інсульт у осіб молодого віку у 96,7% випадках – це інсульт середньої важкості і тільки у 3,3% випадках - це тяжкі інсульти.

Табл. 2.4

Ступень порушення неврологічних функцій за шкалою NIHSS у хворих молодого віку на ішемічний інсульт

Показники	Абс.	%
8 балів	11 хворих	18,0%
9 балів	13 хворих	21,3%
10 балів	16 хворих	26,2%
11 балів	13 хворих	21,3%
12 балів	6 хворих	9,8 %
14 балів	2 хворих	3,3 %

Розподіл хворих (табл.2.4) з тяжкістю інсульту достовірно ($p < 0,05$) відрізнявся пропорційно за рахунок переважання в структурі ішемічного інсульту пацієнтів середнього ступеню тяжкості - 58 (96,7%) порівняно з тяжким неврологічним дефіцитом – 2 (3,3%) хворих. При поступленні до стаціонару тяжкість неврологічного дефіциту за шкалою NIHSS знаходилась у межах від 8 до 14 балів, в середньому становила $10,7 \pm 2,48$ балів.

Табл.2.5

Динаміка відновлення неврологічного дефіциту в хворих молодого віку на ішемічний інсульт в каротидному басейні за шкалою NIHSS

Неврологічна шкала	Період спостереження		
	1 доба	21 доба	3 міс
NIHSS	$10,7 \pm 2,48$	$4,6 \pm 2,1^*$	$3,9 \pm 1,4$

* - різниця статистично значуща $p < 0,001$ (щодо порівняння неврологічного дефіциту в кінці гострого періоду з вихідним рівнем)

Наприкінці гострого періоду (табл.2.5) тяжкість неврологічного дефіциту за шкалою NIHSS в середньому становила $4,6 \pm 2,1$ балів, через три місяці – $3,9 \pm 1,4$ балів,; на фоні лікування ми спостерігали достовірне зменшення середнього рівня виразності неврологічного дефіциту серед пацієнтів з гострим ішемічним інсультом.

Одночасно із шкалою NIHSS використовували шкалу В. Hoffenberth, яка дає більш адекватну оцінку клінічних параметрів при ішемічному інсульті у вертебро-базиллярному басейні. Ішемічний інсульт в молодому віці у судинах вертебробазиллярноо басейну був діагностований нами у 20 пацієнтів; за шкалою В.Hoffenberth вони отримали від 14 до 17 балів.

Ступінь порушення неврологічних функцій в ВББ за шкалою

В. Hoffenberth у хворих молодого віку на ішемічний інсульт

Показники	Абс.	%
14 балів	6 хворих	30
19 балів	7 хворих	35
16 балів	5 хворих	25
17 балів	2 хворих	10

У пацієнтів молодого віку (табл.2.6) з ішемічним інсультом в вертебробазиллярному басейні неврологічні порушення були середнього ступеню важкості за шкалою В. Hoffenberth. Серед 20 пацієнтів 60% склали чоловіки, відповідно жінки - 40%. Серед чоловіків - це люди до 35 років, серед жінок - 30% особи до 35 років, у яких був діагностований ішемічний інсульт в судинах вертебро-базиллярного басейну.

Табл.2.7

Динаміка відновлення неврологічного дефіциту в хворих молодого віку на ішемічний інсульт в ВББ за шкалами NIHSS і В.Hoffenberth

Неврологічні шкали	Період спостереження		
	1 доба	21 доба	3 міс
NIHSS	6,8±1,9	3,9±1,98*	2,9±1,3
Hoffenberth	12,1±2,3	7,1±1,9*	5,1±1,8

Примітка: * - різниця щодо порівняння неврологічного дефіциту в кінці гострого періоду порівняно з вихідним рівнем статистично значуща ($p < 0,001$).

Відновлення неврологічних функцій (табл.2.7) серед пацієнтів з ішемічним інсультом в судинах ВББ у молодому віці було позитивним: достовірне відновлення неврологічних функцій за шкалою NIHSS наступало в кінці гострого періоду, а за шкалою В.Нoffenderth – на 21-у добу ($p < 0,05$). Через три місяці оцінка неврологічного дефіциту за шкалами NIHSS і В.Нoffenberth становила $2,9 \pm 1,3$ балів та $5,1 \pm 1,8$ балів.

Незалежність у повсякденному житті, тобто ступінь порушення неврологічних функцій, визначали за допомогою Індекса Бартел (від 0 до 100, при нормі 100 балів). Чим вище бал, тим більш самостійніший пацієнт, а чим нижче бал, тим більше пацієнт потребує стороннього догляду, сторонньої допомоги.

Табл.2.8

Ступінь порушення неврологічних функцій (незалежність у повсякденному житті) в хворих молодого віку на ішемічний інсульт за допомогою Індекса Бартел на першу добу

Кількість балів	каротидний басейн(n=41)		ВББ(n=20)
	ПСМА	ЛСМА	
40 – 50	3,3%(2 хворих)	9,8%(6 хворих)	-
50 – 75	21,4%(13 хворих)	19,7%(12 хворих)	-
75 – 100	13% (8 хворих)	-	32,8%(20 хворих)

За допомогою ІБ (табл.2.8) ми дослідили, що найменша кількість балів при оцінюванні активності хворих у повсякденному житті, які перенесли ішемічний інсульт в лівій середній мозковій артерії (ЛСМА) - 9,8% (6 хворих) та 3,3% (2 хворих) в правій СМА; ці хворі потребують стороннього догляду. Далі йдуть хворі з помірною інвалідизацією: в 21,4% - це 13 хворих, які перенесли ішемічний інсульт в ПСМА та в 19,7% (12 хворих) - це гострий ішемічний інсульт в ЛСМА. Найбільша частка мінімальних порушень неврологічних функцій спостерігається у хворих, які перенесли ішемічний інсульт у судинах вертебро-базиллярного басейну, в них за ІБ найвища кількість балів і це 20 хворих (32,8%).

Патогенетичні підтипи ішемічного інсульту визначали за критеріями TOAST.

Всім хворим проводили стандартне лабораторне обстеження: загальний аналіз крові, біохімічний аналіз крові, трансаміназ (АЛТ, АСТ), загальний аналіз сечі, коагулограму. Вивчення рівня гомоцистеїну проводилось за допомогою методу імуноферментного аналізу. Дослідження гомоцистеїну проводили в плазмі крові методом твердофазного імуно-ферментного аналізу (ELISA) на напівавтоматичному аналізаторі RT2100C (RAYTO) (Китай) із використанням інкубатора-шейкера для мікропланшетів PST-60HL-4(BioSun) (Латвія) та автоматичного планшетного промивача-вошери Bio-Rad PW 40. Гомоцистеїн визначали із використанням реагентів Axis-Shield (UK) кат № FHCY100 чутливість 0,10 мкмоль/л с CV<20% діапазон вимірювань від 2,0 до 50,0 мкмоль/л. За даними виробника, контрольні зразки людського походження мали наступні концентрації (М - діапазон, мкмоль/л): низький рівень 7(5,6-8,4); середній 12,5 (10,0-15,0); високий (20,0-30,0); за даними літератури референсний інтервал складає 5-15 мкмоль/л.

2.2.2 Магнітно-резонансне-томографічне дослідження головного мозку

МРТ головного мозку – це неінвазивний метод діагностики, який використовує потужне магнітне поле з метою отримання високо деталізованих знімків головного мозку і навколишніх структур.

Дослідження проводилось на магнітно-резонансному томографі SIMENS (1,5тесла), Philips Intera (1,5тесла). Оцінку отриманих даних магнітно-резонансної томографії проводили відповідно до протоколу: оцінювались анатомічні структури на відповідних рівнях зрізів головного мозку в стандартних площинах, розміри шлуночкової системи, зміна щільності речовини головного мозку, стан оточуючих тканин. Розмір вогнища ішемії визначали за формулою: $V=0,52 \times A \times B \times C$, де V – об'єм вогнища, A, B, C – його діаметри, 0,52-коефіцієнт для підрахунку [244]. При ішемічному інсульті застосування магнітно-резонансної томографії у 80-90% випадків точно визначає ділянки гіперінтенсивності вже через 4-6 годин від моменту початку мозкової катастрофи. У наступні години, до двох діб область гіперінтенсивності розширюється ще більше.

МРТ головного мозку є золотим стандартом діагностики інсульту. Магнітно-резонансний томограф з абсолютною достовірністю визначає який вид інсульту стався, його причину і локалізацію. МРТ є єдиним дієвим діагностичним інструментом в пошуку мікроінсультів. Мікроінсульт, що володіє менш вираженою симптоматикою так само небезпечний для життя людини. Це інсульт, який торкнувся менш значних судин в осередку і минув без видимих пацієнту наслідків, але в майбутньому судинна система може мати серйозні порушення з більш вираженою неврологічною симптоматикою.

2.2.3 Ультразвукова доплерографія магістральних судин голови та шиї

УЗДГ судин голови та шиї - сучасний неінвазивний метод діагностики кровопостачання мозку. Заснований на ефекті Доплера – відображення звукової хвилі від рухомого об'єкту. Датчики апарату УЗДГ через шкіру обстежуваної людини посилюють ультразвукові сигнали і вимірюють швидкість відображення хвиль від елементів крові в судинах. В процесі комп'ютерної обробки отриманої інформації створюється двомірне зображення системи кровоносних судин досліджуваної ділянки головного мозку і показує місця, де є труднощі і проблеми в кровотоку. Існує декілька видів УЗ – дослідження судин голови та шиї: 1) власне УЗДГ судин – це вимір напрямку і швидкості руху крові в судинах без візуалізації самих судин; 2) Дуплексне (подвійне) сканування дозволяє отримати зображення судин, оцінити стан стінок, підтвердити або виключити наявність судинних аномалій: тромбів, аневризм або атеросклеротичних бляшок; визначення параметрів кровотоку: швидкості і напрямку руху крові по судинах є складовою дуплексного дослідження; 3) При триплексному скануванні судин застосування спеціальних комп'ютерних програм дозволяє розширити можливості візуалізації. За рахунок кодування інформації за допомогою кольору отримане зображення кровоносних судин забарвлюється в залежності від заданих параметрів (зазвичай це напрямок і швидкість кровотоку).

При проведенні транскраніальної доплерографії судин головного мозку використовуються так звані акустичні „вікна – ділянки” голови, де проникнення ультразвукових хвиль в середину черепа можливі такими місцями: 1) орбіти (очниці) – порожнини, де розташовані очні яблука; 2) скроневі ділянки; 3) місце з'єднання шийного відділу хребта і потиличної кістки. Методи не дублюють, а доповнюють один одного. При дослідженні кровотоку мозку проводиться УЗДГ (ТКДГ), а при вивченні екстракраніальних відділів сонних, хребетних артерій, дослідження судин шиї – застосовують дуплексне сканування.

Методика УЗДГ дає інформацію для повної і всебічної оцінки стану кровопостачання мозку про: а) швидкість кровотоку по артеріях, що живлять

головний мозок; б) венозний відтік з порожнини черепа; в) ступінь розвитку колатеральної мережі судин мозку. Методика дозволяє виявити звивистість, вигини або судинну аномалію, а також отримати дані про порушення судинної прохідності та її виразність.

Після проведення дослідження необхідно оцінити результати і порівняти отримані дані з нормою. Каротидна ультрасонографія виконується з метою оцінки форми судин, їх розташування, товщини і стану просвіту. Також визначають діастолічну і систолічну пікову швидкість кровотоку в сонних артеріях. У нормі вона не повинна перевищувати 0,9. Якщо даний показник наближений до 1,5, то звуження просвіту судини становить близько 50%. При повній обтурації артерій пікова швидкість не визначається (дорівнює 0). Такий стан зустрічається при тромбозі або емболії судини і може привести до летального результату. Звуження просвіту спостерігається при атеросклерозі; це може привести до ГПМК. При дуплексному або триплексному кольоровому скануванні, крім перерахованих показників, оцінювали можливі зміни кровотоку (швидкості, напрямки). Також вдавалось візуалізувати ступінь заповнення судин. Результати дослідження базувались на порівняльній оцінці артерій з певними нормами за кількома параметрами: 1) товщина стінок; 2) розмір діаметру; 3) характер симетричності кровотоку; 4) індекс опору; 5) пікова систолічна швидкість

За допомогою доплерографії, яка проводиться спільно з ультразвуковим дослідженням, визначали: 1) швидкість і напрямок кровотоку: можна спостерігати прискорення, завихрення; 2) стан судин: визначаються обтурація просвіту артерій атеросклеротичними бляшками, тромбами та ін.

Суть дослідження полягає в скануванні артеріальної системи. Зображення при цьому з'являється на моніторі. При дуплексному скануванні вдається оцінити стан ендотелію і просвіт артерій голови та шиї. Триплексне сканування більш складне, за його допомогою отримують кольорове зображення стану судинної системи. Це покращує візуалізацію, а також дає можливість оцінити стан кровотоку.

Обстеження та розрахунки проводили на апаратах Ultima PA „Радмір” (L=5 – 10/40E; p=2 – 3/20E), LOGIC 400 PRO series, Multigon 500M), використовували лінійний датчик з частотою 5 – 10 МГц. Використовуючи формулу $(D1 - D2/D1 \times 100\%)$ отримували розмір стенозу, його ступінь (D1 - максимальний діаметр судини, D2 – діаметр судини у місці максимального звуження).

Ультразвукове обстеження було проведено 61 хворому молодого віку на ішемічний інсульт та 29 хворим контрольної групи. УЗДГ головного мозку допомагає:

- Виявити звуження просвіту артерій і тяжкість виявленого розладу
- Визначити швидкість і силу кровотоку в магістральних судинах
- Виявити судинні аневризми головного мозку
- Оцінити стан хребетних артерій
- Проаналізувати стан судин при деформаціях, вигинах, стисненнях
- Виявити розлади, які є наслідком накопичення атеросклеротичних бляшок або тромбоутворення
- Знайти причини порушення кровотоку.

Ультразвукове доплерівське дослідження судин голови та шийі виявляє спазми церебральних артерій, значущі стенози, гіпоплазії, артеріовенозні соустья. Мета УЗД – вивчення клініко-гемодинамічних особливостей ішемічного інсульту у осіб молодого віку.

2.2.4 Генетичні методи визначення алельного поліморфізму

Для молекулярно-генетичного дослідження була використана венозна кров хворих молодого віку з ішемічним інсультом та контрольної групи, забір якої проводили в стерильних умовах у пробірки об'ємом 2,7 мл з калієвою сіллю етилендіамінтетраоцтової кислоти (K2 EDTA, 11,7 мМ) в якості антикоагулянту

(„Sarstedt”, Німеччина). Пробірки маркували та заморожували при температурі -70°C . Для виділення геномної ДНК використовували набори PureLink Genomik DNA Kits For purification of genomik DNA, виробник INVITROGEN (США). На першому етапі проводили інкубацію з Digestion Buffer та протеїназою K і шляхом центрифугування позбавлялися від продуктів денатурації та лізису, з метою попередження контамінації додатково інкубували з РНК-азою.

Для аналізу поліморфних ДНК-локусів використовували уніфіковані тест-системи TagMan Mutation Detection Assays Lifa-Technology (США). Використовували поліморфізми MTHFR (C677T) (rs 1801133), MTHFR (A1298C) (rs 1801131), MTR (A2756G) (rs1805087). Інкубацію досліджуваного матеріалу з системою праймерів, які фланкують ділянки ДНК генів, що аналізуються, проводили в присутності термостійкої ДНК-полімерази в автоматичному ампліфікаторі Gene Amp PCR System 7500 (Applied Biosystems, США). За допомогою синхронізованої з ампліфікатором програми Real Time PCR оброблялись отримані дані.

Нами був використаний t-критерій Стьюдента для непарних вибірок, якщо ознака в кожній з груп підпорядковується закону нормального розподілу та дисперсії в обох груп є співставимими. Для перевірки співставимості дисперсій в SPSS використовується критерій Levene. У випадку, коли дані не відповідали закону нормального розподілу використовували непараметричний критерій Манна-Уїтні (Mann-Whitney U test). Порівняння між різними групами виконувались за аналізом ANOVA і багатофакторним аналізом.

Полімеразна ланцюгова реакція (ПЛР real-time) проводилась за допомогою наборів для виявлення поліморфізмів в геномі людини методом ПЛР „SNP-експрес” із наступною детекцією продуктів.

Табл.2.9

Інтерпретацію результатів електрофорезу проводили наступним чином:

Реакційна суміш Алель 1(нормальний)	Реакційна суміш Алель 2 (мутний)	Інтерпретація результатів
+	-	Гомозигота (мажорна)
(продукт ампліфікації візуалізується)	(продукт ампліфікації не візуалізується)	
+	+	Гетерозигота
(продукт ампліфікації візуалізується)	(продукт ампліфікації візуалізується)	
-	+	Гомозигота (мінорна)
(продукт ампліфікації не візуалізується)	(продукт ампліфікації візуалізується)	

- У разі візуалізації продукту ампліфікації лише в пробірці з реакційною сумішшю алель 1 – в зразку ДНК наявна лише нормальна алель, отже в даному випадку зразок належить мажорній гомозиготі.
- У разі візуалізації продукту ампліфікації в пробірках як з реакційною сумішшю алель 1, так і алель 2 – в зразку ДНК наявні нормальна та мутантна алелі, отже в даному випадку зразок належить гетерозиготі.
- У разі візуалізації продукту ампліфікації лише в пробірці з реакційною сумішшю алель 2 – в зразку ДНК наявна лише мутантна алель, отже в даному випадку зразок належить мінорній гомозиготі.

Дослідження гомоцистеїну проводили в плазмі крові методом твердофазного імуноферментного аналізу (ELISA) на напівавтоматичному аналізаторі RT2100C (RAYTO) (Китай) із використанням інкубатора-шейкеру для мікропланшетів PST-60HL-4 (BioSun) (Латвія) та автоматичного планшетного промивача-вошеру Bio-Rad PW40. Гомоцистеїн визначали із використанням реагентів Axis-Shield (UK) кат № FHCY100 чутливість 0,10 мкмоль/л с CV<20%, діапазон вимірювань від 2,0 до 50,0 мкмоль/л. За даними виробника, контрольні зразки людського походження мали наступні концентрації (М, діапазон, мкмоль/л): низький рівень 7 (5,6-8,4); середній 12,5 (10,0-15,0); високий 25,0(20,0-30,0); за даними літератури референсний інтервал складає 5-15 мкмоль/л.

Статистичний аналіз проводили за допомогою використання програми SPSS-22. Для прогнозування ризику розвитку ішемічного інсульту в осіб молодого віку у носіїв мінорного алеля було використано метод логістичної регресії ($p<0,05$ статистична значущість; OR-відношення ризику).

2.3 Статистичні методи

Статистичний аналіз проводився за допомогою статистичного пакету програм Microsoft Office 2010 (Excel).

Використано такі методи статистичного аналізу даних:

1. Метод описової статистики; для поліморфізму генів використовувався непараметричний метод χ^2 .

2. Оцінка вірогідності результатів за допомогою непараметричних (критерій Манна-Уїтні [Mann-Whitney U test]) методів. Відмінності вважали статистично достовірними при досягненні показника $p<0,05$.

3. Для перевірки гіпотези щодо істотного перевищення норми було використано багатовимірний T^2 – критерій Хотеллінга. За цим критерієм перевірялась гіпотеза про рівність середніх різниць між результатами обстеження хворих і нормою.

4. Кореляційний аналіз за допомогою методу лінійної кореляції Пірсона. Оцінка статистичної значимості коефіцієнта кореляції r здійснювалася за допомогою t_r критерія Стьюдента, який розраховувався за формулою:

$$t_r = \frac{r\sqrt{n-2}}{r\sqrt{1-r^2}}$$

де r – коефіцієнт кореляції

n – число спостережень

В випадку, коли $t_{\text{табличне}} > t_r$, залежність ознак статистично значима ($p < 0,05$).

5. Багатовимірний дисперсійний аналіз ANOVA, визначення F – критерію Фішера

6. Для оцінки прогностичних факторів несприятливого наслідку ішемічного інсульту в хворих молодого віку розраховували відносний ризик для окремих рівнів показників з визначенням прогностично значимих порогових рівнів оцінок для досліджуваних шкал (за результатами ROC-аналізу) за оцінкою адекватності представлених моделей (згідно коефіцієнту AUC) та визначенням чутливості, специфічності, прогностичної ефективності, точності моделі.

7. Для всіх діагностичних характеристик визначався ДІ (довірчий інтервал) та проведена перевірка їх статистичної значимості на рівні не нижче 95%.

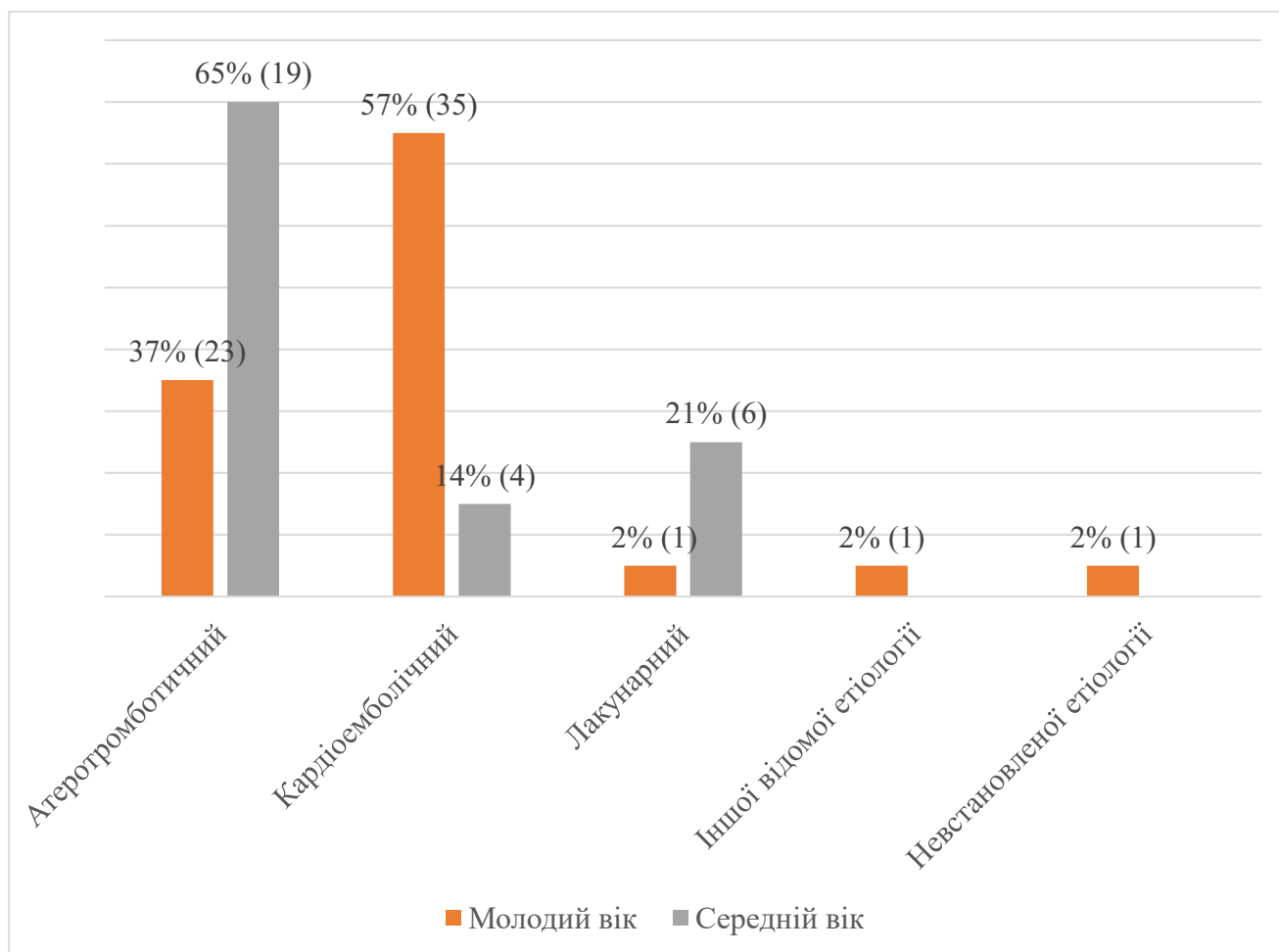
РОЗДІЛ 3 Клініко-топографічні особливості в хворих молодого віку на ішемічний інсульт.

Інтерес до вивчення клініко - неврологічних особливостей порушень мозкового кровообігу в осіб молодого віку викликаний тим, що етіологія інсультів у осіб молодого віку відрізняється від етіології ішемічних інсультів у пацієнтів старшої вікової групи і часто залишається нез'ясованою. Чималу роль у молодому віці відіграють вроджені патології: спадкове підвищення згортання крові, схильність до тромбоутворення, неправильний розвиток сполучної тканини, судинні порушення. Є низка захворювань, що провокують розвиток інсульту; на них хворіють і в молодому віці: атеросклероз, артеріальна гіпертензія, ішемічна хвороба серця, вади серця, миготлива аритмія. Ішемічний інсульт виникає у будь-який період доби, але найчастіше під час сну або відразу після нього. Нерідко розвитку ішемічного інсульту передують транзиторні ішемічні атаки. Найхарактернішим для ішемічного інсульту є поступове, протягом кількох годин, іноді 2-3 діб посилення осередкових неврологічних симптомів. Перед початком обстеження пацієнтів було отримано поінформовану згоду на їх участь в дослідженні згідно положень Гельсінської Декларації Всесвітньої медичної асоціації (World Medical Association – WMA); форма згоди була попередньо затверджена комісією з питань біоетичної експертизи та етики наукових досліджень Національного медичного університету імені О.О.Богомольця, протокол №104 від 27.06.2019 року. У разі наявності вираженого неврологічного дефіциту (парез або плегія верхньої кінцівки, порушення вищих кіркових функцій, тощо) інформовану згоду підписували законні представники пацієнта- родичі або інші юридично уповноважені особи.

Проведено клініко-лабораторне та нейровізуалізаційне дослідження 61 хворого основної групи (чоловіків та жінок) у віці від 18 до 44 років (середній вік $36,5 \pm 3,73$ років) та 29 пацієнтів контрольної групи (чоловіків та жінок) у віці від 45 до 59 років (середній вік $51,6 \pm 3,1$ років). Критеріями виключення

були клініка, МРТ та КТ-картина церебрального геморагічного інсульту, спадкові моногенні захворювання, які приводять до ішемічного інсульту.

Характеристика різних підтипів ішемічних інсультів у осіб молодого віку та контрольної групи



Мал.3.1

У обстежених хворих молодого віку (мал.3.1) на ішемічний інсульт кардіо-емболічний підтип інсульту спостерігався в 57% (35 хворих) випадках, а у осіб в контрольній групі спостерігався в 14% (4 хворих). Атеротромботичний підтип інсульту спостерігався у осіб контрольної групи в 65% (19 хворих) випадках, а серед осіб молодого віку хворих на ішемічний інсульт він склав 37% (23 хворих). Лакунарний підтип інсульту в осіб молодого віку становив – 2% (1

хворий), а в контрольній групі він склав 21% (6 хворих). Також у молодому віці спостерігались ішемічні інсульти іншої відомої етіології та невстановленої етіології, що відповідно становлять по 2% (по 1 хворому). У контрольній групі такі підтипи інсультів серед обстежених хворих не спостерігались.

Розподіл ішемічного інсульту в осіб молодого віку (А) та контрольної групи (Б) залежно від ураження судинного басейну, %

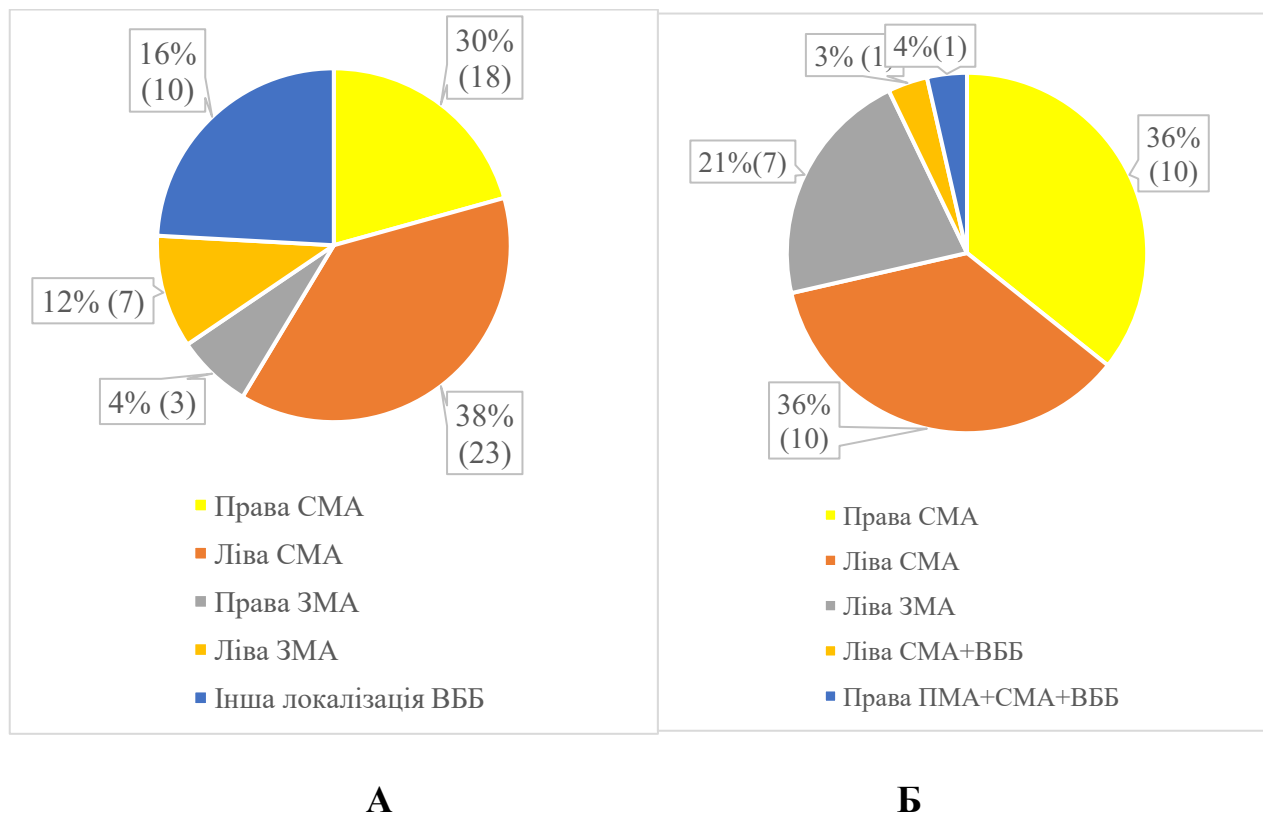


Мал.3.2

У осіб молодого віку (мал. 3.2) частка судинних басейнів, в яких відбувся ішемічний інсульт, становила: вертебробазиллярний басейн - 33% (n=20), переважав каротидний басейн – 67% (n=41). У осіб контрольної групи ішемічні інсульти переважали в каротидному басейні – 64% (n=19), а у вертебробазиллярному басейні вони становили 29% (n=8).

В контрольній групі був наявний також „поєднаний інсульт”(інсульт, який виник відразу у декількох басейнах), що становить 7% (n=2).

Питома вага уражених басейнів ішемічних інсультів у осіб молодого віку (А) та контрольної групи (Б) в %



Мал.3.3

У осіб молодого віку (мал.3.3) переважає ішемічний інсульт у лівій середній мозковій артерії (ЛСМА) і становить 38% (n=23), натомість у осіб контрольної групи найчастіше він виникає у лівій та правій СМА і становить по 36% (по n=10). Чимала частка ішемічних інсультів у осіб молодого віку виникає також у судинах вертебробазиллярного басейну (ВББ), а саме – 32,8% (n=20), натомість в контрольній групі ця частка становить 29% (n=8). У осіб молодого віку спостерігається також ішемічний інсульт у лівій задній мозковій артерії (ЛЗМА) і становить 12% (n=7). На відміну від молодого віку, у осіб контрольної групи спостерігається наявність інсульту відразу у двох басейнах, а саме: в лівій СМА та судинах вертебробазиллярного басейну (3%), а також

у правій передній мозковій артерії (ПМА), СМА та судинах вертебробазиллярного басейну.

Табл.3.1

Характеристика хворих молодого віку з різними підтипами ішемічного інсульту та контрольної групи

Підтип іі Показник	Основна група (n=61)		Контрольна група (n=29)		P
	Атеротромботичний	Кардіоемболічний	Атеротромботичний	Кардіоемболічний	
Середній вік	39,69±5,33	38,4±4,2	51,61±6,34	49±1,8	< 0,005
Кількість чол (%)	17 (27,8%)	22 (36,1%)	11 (38%)	7 (24%)	
Кількість жін (%)	9 (14,8%)	13 (21,3%)	8 (28%)	3 (10%)	

Примітка: різниця щодо показників середнього віку в пацієнтів з атеротромботичним та кардіоемболічним підтипами ІІ в основній та контрольній групах статистично значуща: при $p < 0,005$.

Середній вік хворих молодого віку (табл.3.1) з атеротромботичним підтипом ішемічного інсульту складав 39,69±5,33 років , в контрольній групі цей показник був 51,61±6,34 років ($p < 0,005$). З кардіоемболічним підтипом ішемічного інсульту в основній групі середній вік складав 38,4±4,2 років , натомість в контрольній групі цей показник склав 49±1,8 років ($p < 0,005$) . Кількість обстежених чоловіків в основній групі з кардіоемболічним підтипом ішемічного інсульту – 36,1% (n=22). В контрольній групі з атеротромботичним підтипом кількість чоловіків склала 38% (n=11) , відповідно з кардіоемболічним підтипом

кількість чоловіків була 24% (n=7). Серед жінок кількість з атеротромботичним підтипом ішемічного інсульту в основній групі була 14,8% (n=9), з кардіоемболічним підтипом відповідно 21,3% (n=13). В контрольній групі було зазначено 28% (n=8) жінок з атеротромботичним ішемічним інсультом та 10% (n=3) з кардіоемболічним ішемічним інсультом. Аналіз частоти патогенетичних підтипів ішемічних інсультів у пацієнтів молодого віку та контрольної групи продемонстрував, що атеротромботичний та кардіоемболічний підтипи ішемічного інсульту частіше спостерігаються у чоловіків ніж у жінок.

Табл. 3.2

Термін від розвитку симптомів до госпіталізації та кількість госпіталізованих хворих (%) молодого віку на II та контрольної групи

Підтип іі Показник	Основна група (n=61)		Контрольна група (n=29)	
	Атеротромботичний n=23	Кардіоемболічний n=38	Атеротромботичний n=19	Кардіоемболічний n=10
<6 год	10 (16,4%)	15 (24,6%)	6 (20,7%)	5 (17,2%)
6-12 год	8 (13 %)	17 (27,9%)	7 (24,1%)	4 (13,8%)
12-24 год	5 (8,1%)	6 (9,8%)	6 (20,7%)	1 (3,4%)

При порівнянні (табл.3.5) терміну від розвитку симптомів до госпіталізації та кількістю госпіталізованих хворих (%) було виявлено, що більшість хворих молодого віку з атеротромботичним ішемічним інсультом, а це 16,4% (n=10), була госпіталізована в перші 6 годин, тоді як в контрольній групі більший процент, це 20,7% (n=6) , у термін 6-12 годин госпіталізовано при атеротромботичному інсульті в основній групі 13% (8 хворих), в контрольній групі – 24,1% (7 хворих).

Серед хворих молодого віку з кардіоемболічним ішемічним інсультом більша кількість хворих 27,9% (n=17) була госпіталізована у термін 6 - 12 годин; в контрольній групі госпіталізовано у цей термін 13,8 (4 хворих).

Табл. 3.3

Чинники ризику та кількість хворих (%) молодого віку на ішемічний інсульт та контрольної групи

Підтип іі Показник	Основна група (n=61)		Контрольна група (n=29)	
	Атеротромботичний n=23	Кардіоемболічний n=38	Атеротромботичний n=19	Кардіоемболічний n=10
АГ	23 (37,7%)	27 (44,3%)	12 (41,4%)	10 (34,5%)
ЦД	11 (18 %)*	13 (21,3%)*	17 (58,6%)	8 (27,6%)
ІХС	6 (9,8%)*	9 (14,8%)	18 (62,1%)	10 (34,5%)
МА	5 (8,2%)	10 (16,4%)*	3 (15,8%)	4 (13,8%)
ТІА (в анамнезі)	3 (4,9%)	4 (6,5%)	4 (21,1%)	6 (20,7%)
ІМ (в анамнезі)	-	1 (1,6%)	4 (21,1%)	4 (13,8%)
Надлишкова вага	9 (14,8%)	12 (19,7%)	12 (63,2%)	9 (31,%)
Паління	21 (34,4%)	30 (47,5%)	13 (44,8%)	8 (27,6%)
Алкоголь	4 (6,5%)	7 (11,5%)	10 (34,5%)	10 (34,5%)
Мігрень	12 (19,1%)	13 (21,3%)	11 (37,9%)	6 (20,7%)
Остеохондроз ШВХ	2 (3,3%)	8 (13,1%)	10 (34,5%)	10 (37,5%)

Примітка: різниця щодо показників пацієнтів з атеротромботичним та кардіоемболічним підтипами ІІ статистично значуща при: $*-p<0,005$

Аналіз чинників ризику (табл.3.3), які призводять до різних підтипів ішемічних інсультів, показав, що найбільший % належить артеріальній гіпертензії: при атеротромботичному підтипі в основній групі він склав 37,7% (n=23), при кардіоемболічному підтипі відповідно 44,3% (n=27); в контрольній групі атеротромботичний підтип був в 41,4% (n=12), а кардіоемболічний підтип в 34,5% (n=10) випадків. Серед чинників ризику також є цукровий діабет, котрий спостерігається як в основній групі, так і в контрольній групі. При атеротромботичному підтипі ІІ цукровий діабет був діагностований в основній групі у 18% (n=11) хворих, в контрольній групі відповідно 58,6% (n=17) хворих. При кардіоемболічному підтипі ішемічного інсульту цукровий діабет був діагностований в основній групі у 21,3% (n=13) хворих, а в контрольній групі відповідно 27,6% (n=8) хворих.

Серед чинників ризику розвитку гострих ішемічних інсультів в молодому віці немало роль відіграє паління. При атеротромботичному підтипі ІІ в основній групі палили 34,4% (n=21) хворих, а в контрольній групі – 44,8% (n=13) хворих; при кардіоемболічному підтипі ішемічного інсульту у осіб молодого віку палили 47,5% (n=30) хворих, в контрольній групі відповідно – 27,6% (n=8) хворих. Вплинуло на розвиток ішемічних інсультів у молодому віці наявність в анамнезі мігрені: при атеротромботичному підтипі мігрень спостерігалась у 19,1% (n=12) випадків, в контрольній групі – у 37,9% (n=11) випадків; при кардіоемболічному підтипі мігрень в осіб молодого віку в анамнезі була в 21,3% (n=13) хворих, в контрольній групі відповідно – 20,7% (n=6) хворих.

Базова характеристика та фактори ризику розвитку ішемічного інсульту в осіб молодого віку та контрольної групи

Показник	Основна група (n=61)	Контрольна група (n=29)
Чоловіки	39 (63,9 %)	18 (63,1%)
Середній вік	37,4±5,5	50,42±4,3
Відношення чол./жін.	1,77	1,63
Судинні фактори ризику (кількість хворих)		
Цукровий діабет	24 (39,3%)	25 (86,2 %)
АГ	50 (81,96)	28 (96,5 %)
МА	15 (24,6 %)	7 (24,14 %)
Рівень глюкози в крові 0-24 год. від появи симптомів, ммоль/л	7,4 (5,8±1,6)*	5,48 (5,34±1,17)
Рівень глюкози в крові 24-72 год. від появи симптомів, ммоль/л	5,4 (4,83±1,38)*	4,9 (4,7±1,16)
Гомоцистеїн	16,75±0,86**	8,46±0,82

Примітка: *- (p<0,05), ** - (p<0,01)

Як видно з табл. 3.4 , статевих та вікових відмінностей між обома групами виявлено не було, рівень глюкози крові серед хворих молодого віку на ішемічний інсульт був вищий ніж у пацієнтів контрольної групи. Нами було виявлено, що при ішемічному інсульті в осіб молодого віку спостерігається підвищення рівня гомоцистеїну в сироватці крові, на той же час, в контрольній групі він був в межах норми.

Рівень свідомості, неврологічний статус та лабораторні показники на момент госпіталізації хворих молодого віку на ішемічний інсульт та осіб контрольної групи

Фактори	Основна група (n=61)	Контрольна група (n=29)	P
Оцінка стану свідомості за ШКГ, бали	14,6±0,2*	14,7±0,3	<0,001
Оцінка фонового неврологічного статусу, бали			
За шкалою NIHSS	9,4±2,91	7,2±1,8	<0,001
За шкалою В. Hoffenberth	12,0±2,8	15,6±3,1	<0,001
АТ на момент госпіталізації, мм рт.ст.			
Систолічний АТ	154,5±20,3	160,1±1,5	0,821
Діастолічний АТ	82,1±9,9	85,3±9,03	0,073
Температура тіла, °С	36,8±3	36,6±0,1	0,808
Загальний холестерин, ммоль/л	5,7±1,32	5,4±1,4	0,483
Кількість лейкоцитів, 10 ⁹ /л	9,2±2,7	8,9±2,2	0,111
Глюкоза крові, ммоль/л	6,4 (4,83-7,8)	6,5 (4,81-7,2)	0,792
Гематокрит, %	44,9±5,5	44,4±4,3	0,167
Фібриноген, г/л	3,6±0,9	3,4±0,5	0,109

Примітка: *-різниця щодо показників в основній та контрольній групі статистично значуща ($p < 0,001$).

Згідно з нашими дослідженнями (табл.3.5), рівень порушення свідомості за шкалою ком Глазго склав: в 96,7% випадках в основній групі у осіб молодого віку була ясна свідомість, а у 3,3% випадках (2 хворих) виявили оглушення $5,3 \pm 0,5$. Виразність неврологічного дефіциту за шкалами NIHSS та V.Hoffenberth, ступінь порушення свідомості за шкалою ком Глазго, наявність миготливої аритмії має негативний вплив на функціональний вихід пацієнтів. Ми проаналізували розвиток атеротромботичного підтипу ішемічного інсульту серед чоловіків молодого віку та осіб чоловічої статі контрольної групи. Порівнювали за віком, статтю, кількістю фібриногену, гомоцистеїну в плазмі крові, провели оцінку фонового неврологічного дефіциту за шкалою NIHSS на 1-й день та 21-й день захворювання, а також оцінювали ступінь порушення неврологічних функцій(незалежність у повсякденному житті) за Індексом Бартел. За допомогою однофакторного дисперсійного аналізу (Kruskal-Wallis ANOVA by Ranks) було проведено вивчення взаємозв'язку між вищевказаними критеріями. Були виявлені достовірні відмінності показників: 1) фібриноген г/л Kruskal-Wallis test: $H(2, N=61) = 5,99, p=0,049$; 2) NIHSS 1-й день Kruskal-Wallis test: $H(2, N=61) = 6,34, p=0,0419$; 3) NIHSS 21-й день Kruskal-Wallis test: $H(2, N=61) = 6,941815, p=0,0311$; 4) Індекс Бартел Kruskal-Wallis test: $H(2, N=61) = 9,26557, p=0,0097$.

Порівняльна характеристика хворих молодого віку (чоловіків) на атеротромботичний ішемічний інсульт та чоловіків контрольної групи

показники	Основна група		Контрольна група	
	N=15	p	N=11	p
стать	чоловіки	-	чоловіки	-
вік	37,4±5,5	0,035954	50,42±4,5	<0,005
Фібриноген (г/л)	5,99±0,7	0,049	3,86±0,63	<0,001
Гомоцистеїн (мкмоль/л)	21,9±0,83	<0,001	7,4±0,92	<0,001
Порівняння по шкалам				
NIHSS 1-й день	10,7±2,48	0,0022776	8,7±1,9	<0,005
NIHSS 21-й день	4,6±2,1	0,0062861	6,1±2,1	<0,005
Індекс Бартел 1-й день	68,7±1,6	0,029630	64,3±1,8	<0,005
Індекс Бартел 21-й день	81,3±1,9	0,005031	78,4±1,65	<0,005

Кількість чоловіків молодого віку (табл.3.6) з атеротромботичним ішемічним інсультом складає n=15 (39% від 61 в основній групі), в контрольній групі відповідно n=11 (58% від 29); середній вік чоловіків молодого віку з атеротромботичним підтипом був 37,4±5,5 (p=0,035954), в контрольній групі – 50,42 (p<0,05); кількість фібриногену в крові чоловіків основної групи склала 5,99±0,7 г/л, (p=0,049); в контрольній групі – 3,86±0,63 г/л, (p<0,001). За шкалою NIHSS

при поступленні до стаціонару тяжкість неврологічного дефіциту у чоловіків молодого віку з атеротромботичним підтипом ішемічного інсульту в середньому становила $10,7 \pm 2,48$ балів, ($p=0,022776$); на 21-й день відповідно $4,6 \pm 2,1$ балів, ($p=0,0063861$). Окремо провели дослідження вмісту рівня гомоцистеїну в сироватці крові; виявили що при атеротромботичному підтипі ішемічного інсульту в чоловіків рівень гомоцистеїну підвищений і складав $21,9 \pm 0,83$ мкмоль/л, ($p < 0,001$); в контрольній групі він був в межах норми – $7,1 \pm 0,92$ мкмоль/л, ($p < 0,001$). Таким чином, молодий вік, чоловіча стать, гіпергомоцистеїнемія є самостійними факторами розвитку атеротромботичного ішемічного інсульту в осіб молодого віку.

Нами було виявлено, що відновлення неврологічних функцій серед пацієнтів чоловічої статі з атеротромботичним ішемічним інсультом було більш сприятливим в порівнянні з чоловіками контрольної групи. Достовірне відновлення неврологічних функцій за шкалою NIHSS наступало на 21-й день $4,6 \pm 2,1$ балів, ($p=0,0062861$) (в перший день перебування в стаціонарі – $10,7 \pm 2,48$, ($p=0,0022776$); через три місяці оцінка неврологічного статусу за шкалою NIHSS відповідала $3,9 \pm 1,4$ балів, ($p < 0,05$). Ступінь порушення неврологічних функцій визначали за допомогою Індекса Бартел (від 0 до 100 при нормі 100 балів). Чим вище бал, тим самостійніше пацієнт. Найбільший % мінімального обмеження або відновлення втрачених неврологічних функцій відбувається в чоловіків молодого віку, які перенесли атеротромботичний ішемічний інсульт у судинах вертебро-базиллярного басейну ($n=11$). Фонова оцінка за Індексом Бартел на момент госпіталізації становила $68,7 \pm 1,6$ балів, ($p=0,017955$), на 21-й день $81,3 \pm 1,9$ балів, ($p < 0,05$).

Для аналізу нейровізуалізаційної картини головного мозку використовували візуальну оцінку знімків та аналіз кількісних показників. Виявлення та оцінка вогнищевих та дифузних змін речовини головного мозку на МРТ знімках проводились в стандартних T1-B1 та T2-B1 режимах, а також з застосуванням FLAIR та DW1 режимів.

Патогенетичні підтипи ішемічного інсульту визначали з урахуванням TOAST – критеріїв [30] на підставі ретельного клініко-неврологічного обстеження хворих молодого віку та верифікації за допомогою МРТ головного мозку.

Табл. 3.7

Частота (в %) локалізації вогнищ ішемії по даним МРТ головного мозку

Локалізація вогнищ інсульту	Основна група (n=61)			Контрольна група (n=29)			P
	атеротромботичний	кардіоемболічний	лакунарний	атеротромботичний	кардіоемболічний	лакунарний	
Кіркова	11,5(n=7)	8,2 (n=5)	-	17,2(n=5)	3,5(n=1)	-	<0,005
Підкіркова	9,8(n=6)	36,1(n=22)	4,9 (n=3)	10,3(n=3)	3,5(n=1)	20,7(n=6)	<0,005
Кірково-підкіркова	16,4(n=10)	13,1(n=8)	-	37,9(n=11)	6,9(n=2)	-	<0,005
Всього	37,7(n=23)	57,3(n=35)	4,9(n=3)	65,6(n= 19)	13,8(n=4)	20,7(n=6)	<0,005

Серед обстежених пацієнтів молодого віку (табл.3.7) кіркова локалізація вогнища ішемії при атеротромботичному підтипі II склала 11,5% (7 хворих), а при кардіоемболічному підтипі - 8,2% (5 хворих); в контрольній групі при атеротромботичному підтипі ішемічного інсульту така локалізація вогнища спостерігалась в 17,2% (5 хворих) випадків, а при кардіоемболічному підтипі - в 3,5% (1 хворий) випадків. Підкіркова локалізація вогнища ішемії переважала при кардіоемболічному підтипі і склала 36,1%(22 хворих), а при атеротромботичному підтипі – 9,8% (6 хворих); в контрольній групі при кардіоемболічному підтипі підкіркова локалізація вогнища спостерігалась у 3,5% (1хворий) та при атеротромботичному підтипі відповідно – 10,3% (3 хворих). Кірково-підкіркова локалізація вогнища ішемії в хворих молодого віку, частіше спостерігалась при

атеротромботичному підтипі II і складала 16,4% (10 хворих), тоді як при кардіоемболічному підтипі це було 11,5% (7 хворих). В контрольній групі кірково-підкіркова локалізація найбільше зустрічалась при атеротромботичному підтипі ішемічного інсульту і складала 37,9% (11 хворих), а при кардіоемболічному підтипі відповідно 6,9% (2 хворих).

Табл. 3.8

Розмір вогнища ішемічного інсульту (за даними МРТ)

в хворих молодого віку

Розмір	Абс.	%
Понад 30 мм	20	32,8
15-30 мм	22	36,1
До 15 мм	19	31,1
Всього	61	100,0

При МРТ дослідженні (табл.3.8) з однаковою статистичною частотою діагностовано: вогнища малого розміру (до 15 мм в діаметрі) – 31,1% випадках (19 хворих), вогнища середнього розміру (15-30 мм) - 36,1% випадків (22 хворих) та великі (понад 30мм) – 32,8% випадків (20 хворих) ішемічного інсульту у осіб молодого віку.

Табл.3.9

Середній об'єм вогнища ішемічного інсульту в судинних басейнах

головного мозку в хворих молодого віку

Каротидний басейн n=41		ВББ n=20
16,29±1,84		
ПСМА (n=18)	ЛСМА (n=23)	16,12±1,97
14,01±1,24	17,09±1,31	

Примітка:вірогідність значуща $p < 0,05$

При МРТ дослідженні (табл.3.9) з однаковою статистичною частотою також діагностовано: середній об'єм вогнища в каротидному басейні склав $16,29 \pm 1,94 \text{ см}^3$, в ВББ відповідно $16,12 \pm 1,97 \text{ см}^3$; об'єм вогнища в ЛСМА склав $17,09 \pm 1,31 \text{ см}^3$ та був більший в порівнянні з отаким в ПСМА $14,01 \pm 1,24 \text{ см}^3$ (вірогідність $p < 0,05$).

Табл. 3.10

Локалізація вогнища ішемії в хворих молодого віку (за даними МРТ) в каротидному та вертебробазиллярному басейнах

Локалізація вогнища в каротидному басейні	кількість хворих	
	Абс.	%
Кіркова	12	19,7
Підкіркова	23	37,7
Кірково-підкіркова	6	9,8
всього	41	67,2
Локалізація вогнища в судинах вертебро-базиллярного басейну		
Стовбура	7	11,5
Таламуса	4	6,6
Мозочку	3	4,9
Скроневої та потиличної часток гол.мозку	6	9,8
всього	20	32,8
Всього в судинних басейнах	61	100,0

В 37,7% (n=23) випадках (табл.3.10) ураження судин каротидного басейну виявлені підкіркові осередки ураження головного мозку, в 19,7% (n=12) випадках діагностовані кіркові вогнища ішемії, 9,8% (6 хворих) випадає на кірково-підкіркову локалізацію; при ураженні судин вертебро-базиллярного басейну локалізація вогнища в стовбурі головного мозку була в 11,5% (n=7) випадках, в скроневій та потиличній частках головного мозку – 9,8% (n=6) випадках, таламусі – 6,6% (4 хворих), в мозочку – 4,9% (3 хворих).

Табл.3.11

Розподіл між розміром вогнища та кількістю хворих молодого віку залежно від локалізації інсульту (за даними МРТ)

Розмір вогнища, мм	Локалізація вогнища						Всього	
	Кіркова		Підкіркова		Кірково-підкіркова			
	Абс	%	Абс	%	Абс	%	Абс	%
Понад 30	3	25	12	38,7	5	24,8	20	32,8
15-30	6	50	9	29	7	38,9	22	36,1
До 15	3	25	10	32,3	6	33,3	19	31,1
Всього	12	100	31	100	18	100	61	100

Примітка: p=0,001

У разі підкіркової локалізації інсульту (табл.3.11) перевагу мали вогнища великих розміри - 38,7% (n=12) хворих, при кірковій та кірково-підкірковій локалізації перевагу мали вогнища середніх розмірів: при кірковій - 50% (n=6) та кірково-підкірковій - 38,9% (n=7), а малий розмір вогнища був у випадку підкіркової локалізації у 32,3% (n=10) та кірково-підкіркової локалізації у 33,3% (n=6).

**Розподіл локалізації вогнищ ішемічного інсульту в хворих молодого віку
при різних його підтипах (за даними МРТ)**

Локалізація ішемічного інсульту		Підтипи ішемічного інсульту				
		Атеротромботичний	Кардіоемболічний	Лакунарний		
Кіркова	Абс	7	5	-	всього	
	%	11,5	8,2	-		
Підкіркова	Абс	6	22	3		
	%	9,8	36,1	4,9		
Кірково-підкіркова	Абс	10	8	-		
	%	16,3	13,1	-		
Всього	Абс	23	35	3		61
	%	37,7	57,4	4,9		100

У разі атеротромботичних та кардіоемболічних підтипів (табл.3.12) ішемічного інсульту в осіб молодого віку домінували вогнища підкіркової локалізації при кардіоемболічному підтипі – 36,1% (n=22) хворих, а при атеротромботичному підтипі домінували кірково-підкіркова локалізація вогнища –це 16,3% (n=10) та кіркова - 11,5% (n=7). При ішемічному інсульті застосування МРТ в 80-90% випадків точно визначає ділянки гіперінтенсивності вже через 4-6 годин від моменту початку мозкової катастрофи. У наступні години, до двох діб область гіперінтенсивності розширюється ще більше.

Серед причин ішемічного інсульту в осіб молодого віку провідну роль відіграють уроджені аномалії судин шиї і внутрішньомозкових судин (патологічна звивистість, стенози, гіпоплазії, відсутність судин, розімкнуте Вілізієве коло та ін.). Наводимо клінічний випадок, в якому показано, що саме наявність гіпоплазії лівої внутрішньої сонної артерії, лівої передньої мозкової артерії,

подовженого P1 задньої мозкової артерії стало підґрунтям для розвитку гострого порушення мозкового кровообігу (ГПМК) за ішемічним типом у басейні лівої середньої мозкової артерії.

Пацієнтка Н., 44 роки потрапила в Київську міську клінічну лікарню швидкої медичної допомоги зі скаргами на виражену загальну слабкість, головний біль, більше в лівій половині голови, порушення мови, слабкість і порушення рухів в правих кінцівках, запаморочення, нудоту. За медичною допомогою звернулася відразу (через 1,5-2 години після виникнення скарг) і машиною швидкої допомоги була госпіталізована до лікарні. Встановлено попередній діагноз: „Гостре порушення мозкового кровообігу в басейні лівої середньої мозкової артерії“. З анамнезу відомо, що хвора два роки спостерігалась у невролога за місцем проживання з діагнозом дисциркуляторна енцефалопатія другої стадії з астено-невротичним синдромом (частий головний біль, що обмежував працездатність), виникнення головних болів пов'язує з роботою цілодобово, безсонням, коливанням артеріального тиску; анамнез обтяжений – у матері хворої 10 років тому сталося ГПМК за ішемічним типом. З анамнезу: на цукровий діабет не хворіє, не палить; обстежувалась у поліклініці за місцем проживання.

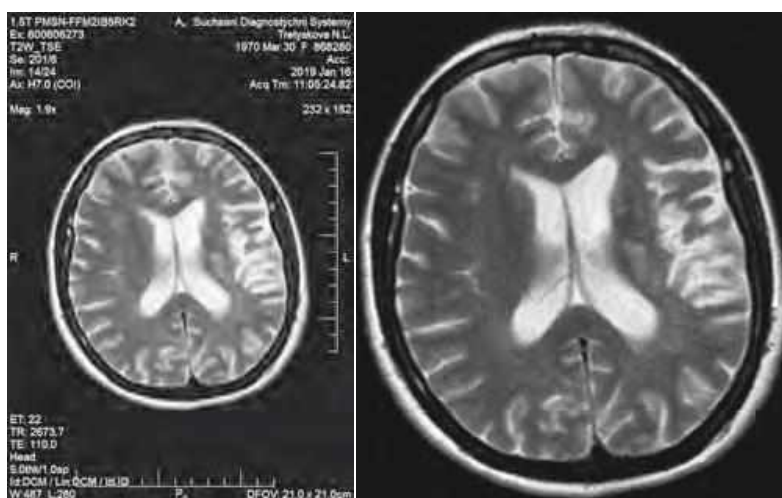
При госпіталізації загальний стан середньої ступені важкості. Шкіра та слизові оболонки бліді. При перкусії над легенями ясний легеневий звук. При аускультатії в легенях везикулярне дихання, тони серця звучні, ритмічні, шуми не вислуховуються, ЧСС=68/хв, АТ=140/90 мм рт. ст..

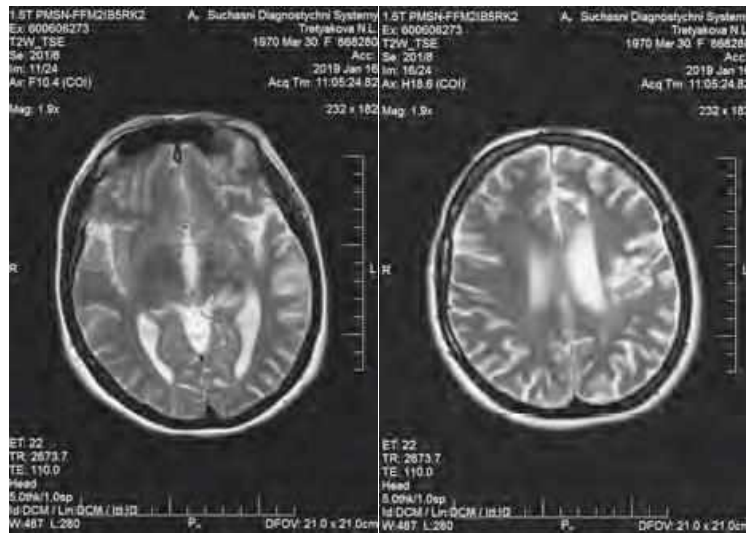
В неврологічному статусі: у свідомості, орієнтована у просторі, часі, особистості; відмічається емоціональна лабільність. Менінгеальні знаки відсутні. Очні щілини та зіниці S=D, симетричні, фотореакція жива; рухи очних яблук у повному обсязі, слабкість конвергенції; горизонтальний ністагм при крайніх відведеннях очних яблук. Обличчя асиметричне, зглажена права носогубна складка. Чутливих порушень не виявлено. Позитивний симптом Баре верхній праворуч. М'язовий тонус знижений у правих кінцівках; м'язова сила у правих кінцівках – 3 бали, у лівих - 5 балів. Глибокі рефлекси в кінцівках асиметричні,

D>S; симптом Бабінського праворуч. Порушення під час виконання пальцево-носової проби праворуч, похитування в позі Ромберга, хода атактична, дистальний гіпергідроз.

Додаткові методи дослідження .Загальний аналіз крові: еритроцити– $4,0 \times 10^{12}$ /л, гемоглобін – 118 г/л , лейкоцити $7,4 \times 10^9$ /л, еозінофіли – 1%, паличкоядерні – 2%, сегментоядерні – 60%, лімфоцити – 35%, моноцити – 2%, тромбоцити – 340×10^9 /л, ШОЕ – 30 мм/год. Біохімічний аналіз крові: С-реактивний білок – негативний, загальний білок – 70 г/л , аланінамінотрансфераза – 240 од/л , аспаратамінотрансфераза – 330 од/л, сечовина- 5,4 ммоль/л, креатинін-46 ммоль/л, глюкоза в крові – 5,5 ммоль/л. Загальний аналіз сечі в межах норми.

Хворій були зроблені магнітно-резонансна томографія головного мозку та мультиспіральна комп'ютерна томографія судин (артерій) голови та ший (МСКТ ангіографія). Заключення МРТ: ознаки гострого порушення мозкового кровообігу (ГПМК) за ішемічним типом в басейні лівої середньої мозкової артерії. Мультиспіральна комп'ютерна томографія судин (МСКТ ангіографія) голови та ший проводилась з метою уточнення діагнозу.





Знімок 3.1 МРТ – ознаки ГПМК хворої Н. (44 роки)

Заключення: МРСКТ – картина гіпоплазії лівої внутрішньої сонної артерії , лівої середньої мозкової артерії, лівої передньої мозкової артерії, подовженого P1 сегмента задньої мозкової артерії, асиметрія передньої артерії (D<S).

Таким чином, особам молодого віку хворих на ішемічний інсульт необхідно проводити комплексне обстеження з обов'язковою нейровізуалізацією, які дозволять встановлювати провідні причини розвитку гострого інфаркту мозку.

РОЗДІЛ 4 Алельний поліморфізм генів, що кодують метилентетрагідрофолатредуктазу (С677Т та А1298С гену МТНFR) в осіб молодого віку з ішемічним інсультом

Вже доведено, що ймовірність розвитку та особливості клінічного перебігу більшості захворювань значною мірою залежить від генотипу пацієнта, який визначає особливості реагування ендогенних ферментативних систем. Індивідуальну особливість універсальних захисних та самопошкоджувальних механізмів визначає алельний поліморфізм. Певний набір алельних варіантів генів в одних випадках визначає стійкість до низки захворювань, в інших- спричиняє схильність до виникнення патологічних станів. Був проведений аналіз зв'язку гіпергомоцистеїнемії з різними підтипами ішемічного інсульту в осіб молодого віку (атеротромботичним та кардіоемболічним), це основна група; також задіяна була контрольна група. При ішемічних інсультах у осіб молодого віку (атеротромботичному та кардіоемболічному підтипах) (табл. 4.1) відмічається підвищення вмісту гомоцистеїну в сироватці крові в порівнянні з контрольною групою.

Табл. 4.1

Рівень гомоцистеїну в сироватці крові у хворих молодого віку на ішемічний інсульт з різними підтипами ішемічних інсультів та контрольної групи

Показники	Підтипи ішемічних інсультів		Контрольна група (n=29)
	Атеротромботичний	Кардіоемболічний	
Гомоцистеїн (мкмоль/л)	21,9±0,83***	11,6±0,9**	8,46±0,82

вірогідність розбіжностей відносно контролю при: ***- p<0,001, ** p<0,01

При цьому (табл.4.1) найбільший рівень гіпергомоцистеїнемії спостерігався при атеротромботичному підтипі ішемічного інсульту $21,9 \pm 0,83$ мкмоль/л, ($p < 0,001$) в порівнянні з кардіоемболічним підтипом $11,6 \pm 0,9$ мкмоль/л, ($p < 0,001$); в контрольній групі цей показник був в межах норми $8,46 \pm 0,82$ мкмоль/л.

Більшість досліджень зосереджується на С677Т поліморфізму гену МТНFR та ризику розвитку ішемічного інсульту. Було чітко встановлено синергічний ефект між підвищенням рівня гомоцистеїну та поліморфізмом гену МТНFR, а також підтверджено, що МТНFR С677Т можна вважати генетичним чинником ризику розвитку ішемічного інсульту. Провідним патофізіологічним механізмом ураження судин є ендотеліальна дисфункція, основним ініціюючим чинником якої являється гомоцистеїн. Враховуючи провідне значення ферменту метилентетрагідрофолатредуктази у метаболізмі гомоцистеїну, можна припустити, що поліморфізм його гена може мати зв'язок з розвитком ендотеліальної дисфункції та ішемічного інсульту.

Ішемічний інсульт у пацієнтів молодого віку належить до категорії мультифакторіальних захворювань, основу якої формує складна взаємодія генетичних факторів і факторів зовнішнього середовища. Спостерігається загальна тенденція до підвищення його частоти.

Ми поставили за мету вивчити особливості клінічної картини ішемічного інсульту у пацієнтів молодого віку з поліморфізмом генів, що кодують метилентетрагідрофолатредуктазу (С677Т та А1298С гену МТНFR) та метіонін синтазу (А2756G гену МTR). Фермент метіонін – синтаза – редуктаза (МТRR) бере участь у відновленні активності метіонін синтази (МTR) – ферменту, що безпосередньо здійснює метилювання гомоцистеїну. Ген МTR картований на хромосомі 5 в локусі 5p15.3 – p15.2. В цьому гені описані різні типи мутацій і декілька поліморфних варіантів. Наявність поліморфізму та/або мутації саме в цих генах одночасно у одного хворого молодого віку на ішемічний інсульт може посилювати дію один одного та погіршувати перебіг захворювання.

В дослідженні був включений 61 пацієнт молодого віку з гострим ішемічним інсультом віком від 18 років до 44 років (середній вік $36,5 \pm 3,73$). З метою встановлення частоти різних алельних варіантів гену MTHFR та гену MTR нами також було проведено генетичне тестування у групі контролю. До групи контролю залучили 29 осіб з гострим ішемічним інсультом віком від 45 років до 59 років (середній вік $51,6 \pm 3,1$), порівняних за демографічними показниками з пацієнтами основної групи (вік, стать, місце проживання та інш.).

У популяції можливі 3 варіанти генотипу за геном MTHFR: A/A (норма), A/G (гетерозигота), G/G (мутантний варіант, гомозигота). На сьогодні вже достатньо добре вивченими є нуклеотидні заміни в гені метилентетрагідрофолатредуктази, що супроводжуються зниженням активності ферменту і заміни його термостабільності.

Табл. 4.2

Частота генотипів поліморфізму гену MTHFR у хворих на ішемічний інсульт (атеротромботичний та кардіоеMBOLІчний підтипи)

Підтип Інсу- льту Гено- тип	Основна група (n=61)		Контрольна група (n=29)		P
	Атеротромботи- чний n=20	КардіоеMBOLІч- ний n=41	Атеротромботи- чний n=18	КардіоеMBOLІч- ний n=11	
A/A	1 (5 %)	22 (53,7 %)	3 (16,7 %)	4 (36,3%)	<0,05
A/G	7 (35 %)	10 (24,3 %)	7 (38,9 %)	3 (27,4%)	
G/G	12 (60 %)	9 (22 %)	8 (44,4 %)	4 (36,3%)	

* n – кількість обстежених осіб

A/A - «нейтральний» - нормальна активність ферменту MTHFR

A/G - «гетерозигота за мутантним алелем» - знижена активність ферменту MTHFR

G/G - «гомозигота за мутантним алелем» - значно знижена активність ферменту MTHFR

Табл. 4.3

Рівень гомоцистеїну у плазмі крові хворих молодого віку на ІІ з різними алельними варіантами гена MTHFR (ммоль/л)

Генотип	n	Гомоцистеїн	m	станд. похибка	95% довірчий інтервал	
					нижня межа	верхня межа
A/A	16	13,3240	4,09228	0,82347	10,5991	15,0129
A/G	18	13,8021	4,53351	0,78163	11,4936	14,8133
G/G	27	18,8515*	4,82428	0,73301	11,0961	19,7751
В загальному	61	13,0925	4,49005	0,78470	11,0629	14,8671

Примітка: $p < 0,05$

При порівнянні рівня гомоцистеїну (табл.4.3) у плазмі крові хворих з різними алельними варіантами гена MTHFR встановлено, що у пацієнтів з мінорним гетерозиготним варіантом G/G реєструються вищий рівень гомоцистеїну - $18,8 \pm 4,5$ нг/мл (генотип A/A – $13,3 \pm 4,1$ нг/мл, A/G – $13,8 \pm 4,5$ нг/мл, ($p=0,045$).

У хворих на ішемічний інсульт молодого віку (основна група) гомозиготний варіант генотипу (генотип G/G) становив 60% серед хворих з атеротромботичним підтипом ішемічного інсульту, що говорить за значну знижену активність

ферменту МТНFR. У осіб контрольної групи гомозиготний варіант генотипу становить 44,4% серед хворих з атеротромботичним підтипом ішемічного інсульту. У гомозиготних по G/G алелю людей реєструється більш високий рівень вмісту гомоцистеїну у плазмі, в порівнянні з варіантом A/A або A/G.

Табл. 4.4

Розподіл частоти генотипів за досліджуваними генами в осіб молодого віку з ішемічним інсультом та контрольної групи

Ген/поліморфізм	Генотип	Основна група(n=61)		Контрольна група(n=29)		Статистичний аналіз			
		n	%	n	%	χ^2	P	СШ	95 % ДІ
MTR (A2756G)	AA	14	22,95	13	44,82	8,19	0,003	0,25	0,12-0,47
	AG	19	31,15	10	34,48	1,28	0,230	1,83	0,59-4,76
	GG	28	45,90	6	20,70	4,43	0,051	2,68	1,10-7,06
	AG+GG	47	77,05	16	55,17	7,73	0,003	4,32	1,57-10,08
MTNFR (C677T)	CC	18	29,50	14	48,28	10,1	0,011	0,33	0,07-0,84
	CT	27	44,26	13	44,82	4,06	0,031	2,39	1,12-5,06
	TT	16	26,24	2	6,90	4,68	0,041	4,45	1,08-

									25,44
	СТ+ТТ	43	70,49	15	51,72	9,43	0,002	4,48	1,80-10,90
МТНFR (A1298C)	АА	21	34,43	17	58,62	4,78	0,031	0,45	0,19-0,98
	АС	25	40,98	7	24,14	4,59	0,029	2,49	1,06-5,99
	СС	15	2,59	5	17,24	0,28	0,662	1,45	0,46-3,99
	АС+СС	40	65,57	12	41,37	4,51	0,02	2,66	1,31-6,32

В основній групі (табл.4.4) (хворі молодого віку на ішемічний інсульт) відмічалось підвищення ризику розвитку на ішемічний інсульт при наявності генотипів 677СТ (OR=2,39; ДІ=1,12-5,06) та 677ТТ (OR= 4,45; ДІ=1,08-25,44) за геном МТНFR . При проведенні порівняльного аналізу за поліморфізмом А1298С гена МТНFR достовірним був генотип 1298СС (OR= 1,45; ДІ=0,46-3,99) та генотип 1298АС (OR= 2,4; ДІ=1,6-5,9). При проведенні порівняльного аналізу за поліморфізмом А2756G гена МTR статистично значимим був генотип GG (OR=2,68; ДІ=1,10-7,069) . Встановлено підвищення розвитку ішемічних уражень головного мозку за наявності поліморфних варіантів СТ за геном МТНFR , АС за геном МТНFR , GG за геном МTR .

Статистично значиме підвищення частоти генотипів 677СС, 1298АА за геном МТНFR , 2756АА - за геном МTR у осіб контрольної групи свідчить про протекторну дію цих генотипів у розвитку захворювання .

Встановлено підвищення ризику розвитку ішемічних уражень головного мозку за наявності поліморфних варіантів СТ+ ТТ (ДІ=1,8-10,9) за геном

МТНFR, АС+СС (ДІ=1,31-6,32) за геном МТНFR, АG+ GГ (ДІ=1,57-10,08) за геном МTR. Доведено вірогідне підвищення резистентності до розвитку ішемічного інсульту у осіб молодого віку з генотипом СС за геном МТНFR, генотипом АА за геном МТНFR, генотипом АА за геном МTR.

Табл. 4.5

Значимі комбінації поліморфних варіантів генів МТНFR(C677T), МТНFR(A1298C) та МTR(A2756G)

Комбінація генотипів	Основна група (n=61)		Контрольна група (n=29)		Статистичні параметри			
	n	%	n	%	χ^2	СШ	P	95% ДІ
МТНFR (C677T) + МТНFR (A1298C)								
СС/АА	3	4,91	14	49,28	14,44	0,08	0,003	0,03-0,21
СТ/АС	14	22,95	6	20,69	4,99	3,73	0,041	1,15-12,62
МТНFR (C677T) + МTR (A2756G)								
СС/АА	5	8,19	18	62,07	14,84	0,09	0,001	0,03-0,32
ТТ/ГГ	8	13,11	1	3,45	5,31	-	0,023	-
МТНFR (A1298C) + МTR (A2756G)								
АА/АА	2	3,28	17	58,62	9,62	0,13	0,02	0,03-0,6

Встановлено зростання ризику розвитку ішемічного інсульту (табл.4.5) у осіб молодого віку при наявності генотипів С677Т та А1298С гена МТНFR та просліджується тенденція до підвищення ризику при сукупному впливі генотипів Т677Т гену МТНFR/ G2756G гена МTR; А1298С гена МТНFR/G2756G гена МTR.

В основній групі відзначено підвищення генотипів 677СТ(СШ 2,29) та 677ТТ (СШ 4,47) і найбільше зростання при їх поєднанні генотипів СТ+ТТ

(СШ 4,48; ДІ=1,8-10,9) за геном МТНFR. При проведені порівняльного аналізу за поліморфізмом А1298С гена МТНFR статистично значимим був генотип СС(СШ 1,45). Проте сумарне поєднання генотипів АС+СС(СШ 2,66; ДІ=1,31-6,32) призводило до значного зростання ризику ішемічного інсульту . При проведенні порівняльного аналізу за поліморфізмом А2756G гена МTR статистично значимим був генотип GG (СШ 4,21). Сумарне поєднання генотипів АG+GG (СШ 4,32; ДІ=1,57-10,08) призводило також до значного зростання ризику розвитку ішемічного інсульту в молодому віці. Відомо, що у гомозиготних по G/G алелю людей реєструється більш високий рівень вмісту гомоцистеїну у плазмі крові, в порівнянні з варіантом А/А або А/G.

Нами був проведений молекулярно-генетичний аналіз поліморфізмів С677Т та А1298С гена МТНFR у хворих молодого віку на ішемічний інсульт та осіб контрольної групи (табл.5.6).

Табл. 4.6

Розподіл генотипів за С677Т та А1298С поліморфізмами гена МТНFR у хворих молодого віку на ішемічний інсульт та контрольній групі

	Основна група (n=61)	Контрольна група (n=29)
С677Т поліморфізм		
Гомозиготи С/С, n(%)	18 (29,5)	14 (48,28)
Гетерозиготи С/Т, n(%)	27 (44,26)	13 (44,82)
Гомозиготи Т/Т, n(%)	16 (26,24)	2 (6,9)
χ^2	2,1	0,09
P	>0,05	>0,05
А1298С поліморфізм		
Гомозиготи А/А, n (%)	21 (34,43)	17 (58,62)

Гетерозиготи А/А, n (%)	25 (40,98)	7 (24,14)
Гомозиготи С/С, n(%)	15 (24,59)	5 (17,24)
χ^2	4,38	0,06
p	>0,05	>0,05

Примітка: подано частоту генотипу в абсолютних одиницях і відсотках, статистична значущість відмінностей між порівнюваними групами за χ^2 -критерієм Пірсона.

Методом логістичної регресії доведено, що особи молодого віку за генотипом С/Т за поліморфізмом гена МТНFR є більш стійкими до ішемічних інсультів, ніж за генотипом С/С ($p=0,01$, $OR=0,334$). У осіб-гомозигот молодого віку за мінорним алелем С/С за А1298С поліморфізмом ризик розвитку ішемічного інсульту вищий, ніж у носіїв генотипу А/А ($p=0,16$, $OR=3,474$). Результатом цього способу є прогнозування виникнення ішемічного інсульту в осіб молодого, віку які мають Т/Т та С/С генотипи за вивченими поліморфізмами МТНFR. Це дозволить сформувати групу ризику щодо розвитку ішемічного інсульту в осіб молодого віку.

Даних щодо асоціації поліморфізму С677Т і А1298С гена МТНFR та А2756G гена МTR у хворих з ішемічним інсультом в молодому віці обмаль. Таким чином, визначення поліморфізмів С677Т і А1298С гена МТНFR та А2756G гена МTR дає можливість прогнозувати розвиток ішемічного інсульту в осіб молодого віку до клінічних проявів цієї хвороби та ранньої профілактики у пацієнтів з різними факторами ризику розвитку гострого ішемічного інсульту.

РОЗДІЛ 5 Клініко-гемодинамічні, нейровізуалізаційні та генетичні особливості в хворих молодого віку на ішемічний інсульт

5.1 Аналіз церебральної гемодинаміки в хворих молодого віку на ішемічний інсульт

Для визначення гемодинамічних механізмів, які відіграють важливу роль у розвитку ішемічного інсульту в осіб молодого віку, ми використали ультразвукову доплерографію та транскраніальну доплерографію, за допомогою яких вивчали стан кровотоку в судинах каротидного та вертебробазиллярного басейнів.

Гемодинамічні особливості ішемічного інсульту в осіб молодого віку в гострому періоді захворювання (перші три доби від його початку) виявляли за допомогою дуплексного ультразвукового дослідження судин головного мозку. У хворих молодого віку під час проведення доплерографії оцінювали показники лінійної швидкості кровотоку (ЛШК) та показники індекса резистентності (опору кровотоку) (RI) по правій та лівій середніх мозкових артеріях (СМА), правій та лівій хребетних артеріях (ХА).

Табл.5.1

Характеристика лінійної швидкості кровотоку (см/с) у різних артеріях у хворих молодого віку на ішемічний інсульт та контрольної групи

Артерія Група	ПМА d, (см/с)	ПМА s, (см/с)	СМА d, (см/с)	СМА s, (см/с)	ЗМА d, (см/с)	ЗМА s, (см/с)	ХА d, (см/с)
Основна	88,86±18, 9	85,38± 11,6	102,6± 18,88	102,8±12, 28	67,62±9,20 6	73,62±12,5 3	46,41±12,6 6
Кон- трольна	82,85±12, 54	90,07± 16,9	89,18± 17,23	102,2±22, 58	72,04±8,54 8	70,68±10,5 9	58,18±13,8 5
p	0,143	0,214	0,007	0,897	0,067	0,341	0,001*

Артерія Група	ХА s, (см/с)	ЗАСА d, (см/с)	ЗАСА s, (см/с)	ВСА d, (см/с)	ВСА s, (см/с)	ЗСА d, (см/с)	ЗСА s, (см/с)
Основна	43,66±13, 19	80,93± 19,75	84,79± 21,92	70,66±21, 65	68,66±25,6 3	76,07±22,0 1	83,86±25,5 7
Контро- льна	60,29±14, 18	81,86± 23,35	74,89± 20,47	65,93±25, 98	69,21±28,2 7	77,43±21,2 4	83,25±24,6 9
p	0.001*	0,873	0,084	0,456	0,937	0,811	0,929

Під час дослідження лінійної швидкості кровотоку (ЛШК) (табл.5.1) в осіб молодого вік вона була вищою в правій СМА і становила $102,6 \pm 18,88$ см/с, а в осіб контрольної групи – $89,18 \pm 17,23$ см/с, що свідчить про вірогідну різницю між показниками швидкості в правій СМА ($p=0,05$). Таку ж тенденцію ми бачимо під час дослідження швидкості у хребетних артеріях (ХА), де вона більша в осіб контрольної групи і становить в правій ХА $58,18 \pm 13,85$ см/с та лівій ХА $60,29 \pm 14,18$ см/с, а в осіб молодого віку в правій – $46,41 \pm 12,66$ см/с та лівій ХА $43,66 \pm 13,19$ см/с, що свідчить про вірогідну ($p=0,001$) різницю між показниками швидкості кровотоку в хребетних артеріях. Нами виявлена статистично достовірна відмінність показників середньої ЛШК по правій та лівій СМА (рівень значущості в обох випадках менший за 0,05), що свідчить про наявність порушення регуляції тонузу вказаних артерій в основній групі.

В результаті проведеного доплерографічного дослідження судин головного мозку доведено, що в осіб молодого віку була вірогідно вищою лінійна швидкість у правій середній мозковій артерії ($p=0,05$), порівняно з пацієнтами контрольної групи, водночас лінійна швидкість у хворих контрольної групи була статистично більшою в лівій хребетній артерії ($p=0,001$).

Показники опору кровотоку (RI) в різних артеріях у хворих молодого віку на ішемічний інсульт та контрольної групи

Група	СМА d	СМА s	ХА d	ХА s	І БА	ЗАСА d	ЗАСА s
Ос-новна	0,57±0,06	0,57±0,06	0,64±0,1	0,64±0,1	0,65±0,14	0,64±0,07	0,72±0,08
Кон-трольна	0,63±0,06	0,63±0,05	0,71±0,11	0,67±0,09	0,65±0,09	0,7±0,09	0,62±0,07
p	0,001*	0,001*	0,015	0,0571	0,399	0,633	0,006

Порівнюючи показники опору кровотоку (RI) (табл.5.2) в середніх мозкових артеріях у осіб основної та контрольної груп, ми отримали вірогідну різницю. У осіб молодого віку в правій і лівій СМА він становив $0,57\pm 0,06$, а в осіб контрольної групи відповідно $0,63\pm 0,06$ у правій СМА та $0,63\pm 0,05$ у лівій СМА ($p=0,001$). Водночас при дослідженні опору кровотоку в загальній сонній артерії цей показник був більший в осіб молодого віку і становив $0,7\pm 0,11$, в осіб контрольної групи $0,62\pm 0,07$, що свідчить про вірогідну ($p=0,006$) різницю між показниками опору кровотоку в загальній сонній артерії в осіб молодого віку та осіб контрольної групи.

Середні показники індекса резистентності в хворих молодого віку на ішемічний інсульт та контрольної групи ($M \pm m$)

Групи	RI CMA d	RI CMA s	RI XA d	RI XA s
Основна	0,57±0,06	0,57±0,06	0,64±0,1	0,65±0,14
Контрольна	0,63±0,06	0,63±0,05*	0,71±0,11	0,67±0,09
Рівень значущості по Манн-Уїтні	0,07	0,038	0,01	0,049*

Примітка: *-достовірна відмінність між показниками основної та контрольної груп $p < 0,05$

Аналізуючи табл.5.3, ми можемо зробити наступні висновки: індекс резистентності (напруження судинної стінки) по всіх судинах у хворих молодого віку на ішемічний інсульт достовірно нижчий за такий в контрольній групі; такі зміни гемодинаміки в судинах головного мозку сприяють розвитку неврологічного дефіциту.

Аналіз нашого клінічного спостереження говорить за те, що вирішальне значення в визначенні точної локалізації ішемічного вогнища мають результати магнітно-резонансно-томографічного дослідження.

5.2 Кореляційні зв'язки клініко-гемодинамічних, нейровізуалізаційних та генетичних показників у хворих молодого віку на ішемічний інсульт

Використовуючи багатофакторний дисперсний аналіз нами було проведено вивчення взаємозв'язку між змінами лінійної швидкості кровотоку (ЛШК)

по судинах середньої мозкової артерії і хребтових артерій та виявленими під час нейровізуалізаційного обстеження (МРТ) гіперінтенсивними на T2В1 та гіпо- чи ізоінтенсивними на T1В1 вогнищами, розмірами до 30 мм у хворих молодого віку на гострий ішемічний інсульт, а також взаємозв'язок між наявністю виявлених структурних змін речовини головного мозку та розвитком неврологічної симптоматики в даної групи хворих. Методом ANOVA було розраховано F – критерій Фішера для ознак, які вивчалися. Отримані результати показали, що зміни лінійної швидкості по правій та лівій СМА впливають на розвиток гіперінтенсивних на T2В1 та гіпо-чи ізоінтенсивних на T1В1 вогнищ у хворих молодого віку на ішемічний інсульт. F – критерій Фішера становить 38,71 та 17,14 , відповідно при (p=0,0001) та (p<0,05). Менш виражений вплив на структурні зміни речовини головного мозку відіграють зміни лінійної швидкості кровотоку (ЛШК) по хребтовим артеріям, р для обчислення F - критерію Фішера становить 0,014 (p<0,05).

В результаті проведеного доплерографічного дослідження судин головного мозку доведено (див. табл. 5.1), що в осіб молодого віку вірогідно вищою лінійна швидкість була в правій СМА, водночас лінійна швидкість кровотоку по хребетним артеріям у хворих молодого віку на ішемічний інсульт була статистично меншою ніж така в контрольній групі (вірогідна різниця p=0,001).

Табл.5.4

Порівняльна характеристика хворих молодого віку на ішемічний інсульт та контрольної групи

Показники	Основна група		Контрольна група	
	N=61	P	N=29	P
вік	39,69±5,33	<0,005	51,61±6,34	<0,005
Фібриноген (г/л)	5,98±0,8	0,023661	3,2±0,6	<0,005

гомоцистеїн	16,75±0,86	<0,01	8,46±0,82	<0,001
ЛШК СМА, d (см/с)	102,6±18,88	0,007	89,18±17,29	0,007
ЛШК СМА, s (см/с)	102,8±12,28	0,897	102,2±22,58	0,897
ЛШК ХА, d (см/с)	46,41±12,66	0,001	58,18±13,85	0,001
ЛШК ХА, s (см/с)	43,66±13,1	0,001	60,29±14,18	0,001
RI СМА, d	0,57±0,06	0,001	0,63±0,06	0,001
RI СМА, s	0,57±0,06	0,001	0,63±0,05	0,001
RI ХА, d	0,64±0,1	0,015	0,71±0,11	0,015
RI ХА, s	0,64±0,1	0,0571	0,67±0,09	0,0571

Лабораторно нами було визначено (табл.5.4), що кількість фібриногену в плазмі крові в осіб молодого віку з ішемічним інсультом була підвищена $5,98\pm 0,8$ г/л, ($p=0,023661$), а в контрольній групі, відповідно, в межах норми $3,2\pm 0,6$ г/л, ($p<0,005$). Кількість гомоцистеїну в сироватці крові в хворих молодого віку з ішемічним інсультом була $16,75\pm 0,86$ г/л, ($p<0,01$); на той час, в контрольній групі цей показник був в межах норми і склав $8,46\pm 0,86$ г/л, ($p<0,001$). При порівнянні показників опору кровотоку (RI) в середніх мозкових артеріях у хворих молодого віку на ішемічний інсульт та у осіб контрольної групи нами було виявлено, що ці показники в основній групі склали $0,57\pm 0,06$, ($p=0,001$); в контрольній групі - ($0,63\pm 0,05$), $p=0,001$. При дослідженні показників опору кровотоку в ХА (справа і зліва) в осіб молодого віку з ішемічним інсультом вони склали $0,64\pm 0,1$, ($p=0,015$); а в контрольній групі RI у правій ХА склав $0,71\pm 0,11$, ($p=0,015$); у лівій хребетній артерії відповідно $0,67\pm 0,09$, ($p=0,05$). Клінічно найчастіше діагностували ішемічні інсульти в осіб молодого віку в басейні лівої СМА; діагноз був верифікований за допомогою МРТ головного мозку. Було

виявлено високий взаємозв'язок між наявністю вогнищевих змін речовини головного мозку, що виявлено на магнітно-резонансній томографії (МРТ), та розвитком неврологічної симптоматики, F-критерій Фішера в даному випадку становив 38,53 та 17,47, відповідно при ($p=0,0001$) та ($p<0,05$).

Табл.5.5

Кореляційний зв'язок між рівнем гомоцистеїну та варіаціями генів у пацієнтів молодого віку при атеротромботичному та кардіоеMBOLІЧНОМУ підтипах ішемічного інсульту.

Підтипи ішемічного інсульту	Варіації генів	Кількість хворих	Рівень значущості відмінностей (p)	Наявність достовірного кореляційного зв'язку
Атеротромботичний	rs 1801133	26	0,031957	($p<0,05$)
	rs 1801131	27	0,027462	($p<0,05$)
	rs 1805087	26	0,741293	($p>0,05$)
КардіоеMBOLІЧний	rs 1801133	34	0,709809	($p>0,05$)
	rs 1801131	34	0,819758	($p>0,05$)
	rs 1805087	34	-	немає даних

За допомогою однофакторного дисперсійного аналізу (Kruskal Wallis ANOVA by Ranks) (табл. 5.5) нами було доведено достовірну кореляцію між рівнем гомоцистеїну та генами (rs 1801133) C677T гену MTHFR та (rs 1801131) A1298C гену MTHFR, ($p<0,05$).

Кореляційний зв'язок між рівнем гомоцистеїну та варіаціями генів у пацієнтів контрольної групи при атеротромботичному та кардіоемболічному підтипах ішемічного інсульту.

Підтипи ішемічного інсульт	Варіації генів	Кількість хворих	Рівень значущості відмінностей (p)	Наявність достовірного кореляційного зв'язку
Атеротромботичний	rs 1801133	20	0,974615	(p>0,05)
	rs 1801131	20	0,612976	(p>0,05)
	rs 1805087	20	0,410755	(p>0,05)
Кардіоемболічний	rs 1801133	3	0,333333	(p>0,05)
	rs 1801131	3	0,333333	(p>0,05)
	rs 1805087	3	-	немає даних

Нами також був вивчений (табл.5.6) кореляційний зв'язок між рівнем гомоцистеїну та варіаціями генів у пацієнтів контрольної групи з атеротромботичним та кардіоемболічним підтипами ішемічного інсульту. За допомогою однофакторного дисперсійного аналізу (Kruskal Wallis ANOVA by Ranks) була доведена відсутність достовірного кореляційного зв'язку між рівнем гомоцистеїну в плазмі крові та варіаціями генів (rs 1801133) C677T гену MTHFR, (rs 1801131) A1298C гену MTHFR, (rs 1805087) A2756G гену MTR у пацієнтів в контрольній групі з атеротромботичним та кардіоемболічним підтипом ішемічного інсульту (p>0,05).

За допомогою генетичного аналізу виявлено, що в осіб молодого віку, гомозигот за мінорним алелем C/C за A1298C поліморфізма гена MTHFR і T/T за C677T гена MTHFR та G/G за A2756G поліморфізма гена MTR ризик розвитку ішемічного інсульту більший, ніж в 2 рази, у носіїв A/A за A1298C, C/C за C677T гена MTHFR та A/A за A2756G гена MTR. У цих хворих молодого віку відмічається підвищення рівня гомоцистеїну в сироватці крові, який є основним ініціюючим чинником ендотеліальної дисфункції, що в свою чергу призводить до ішемічного інсульту. Нами було досліджено, що найбільший рівень гіпергомоцистеїнемії спостерігався при атеротромботичному підтипі гострого ішемічного інсульту $21,9 \pm 0,83$ мкмоль/л, ($p < 0,001$); при кардіоемболічному підтипі він становив $11,6 \pm 0,9$ мкмоль/л, ($p < 0,001$); натомість в контрольній групі ці показники були в межах норми $8,46 \pm 0,92$ мкмоль/л. Враховуючи провідне значення ферменту метилентетрагідрофолатредуктази (MTHFR) у метаболізмі гомоцистеїну, поліморфізм його гена має зв'язок з розвитком гіпергомоцистеїнемії, ендотеліальної дисфункції, що в свою чергу веде до виникнення атеротромботичного варіанту ішемічного інсульту в молодому віці.

РОЗДІЛ 6

Прогноз ризику розвитку ішемічного інсульту в молодому віці шляхом розробки математичної моделі з визначенням прогностично – значущих чинників мутацій генів метилентетрагідролатредуктази (С677Т та А1298С) гену МТНFR)

Гострий ішемічний інсульт у людей молодого віку в клінічній практиці зустрічається досить часто, проте більшість досліджень спрямована на вивчення захворюваності на ішемічний інсульт в цілому без вікової орієнтації. Близько 33% від усіх пацієнтів із мозковим інсультом люди молодого віку [12,15]. Крім того, очікується подальше підвищення рівня первинної захворюваності на гостре порушення мозкового кровообігу дорослого населення, в тому числі за рахунок його омолодження. Відомо, що розвиток судинних захворювань головного мозку обумовлений взаємодією як зовнішних так і внутрішніх факторів (генетичних, метаболічних). У зв'язку з цим, при ГПМК в осіб молодого віку треба досліджувати асоціацію гострого порушення мозкового кровообігу із певними генами-кандидатами. Тому, одним з головних принципів при наданні консультації пацієнтам молодого віку з підозрою на ішемічний інсульт або з розвинутим ГПМК за ішемічним типом є визначення прогнозу до можливого розвитку ішемічного інсульту або попередження його повторного розвитку в майбутньому.

В сучасній науковій літературі описані неодноразові намагання прогнозувати розвиток гострого ішемічного інсульту в молодому віці. Однак ці роботи вибудовані на аналізі ретроспективних даних і мають наступні недоліки, а саме: а) дозволяють провести прогнозування по окремо відібраним предикторам (вік, стать, клінічні прояви, окремі симптоми) відповідно до їх кількості, взаємодії, залежності; б) не реалізують можливості проведення прогнозування по сформованим моделям, а це означає, що не забезпечується комплексний підхід до діагностики і присутня частка суб'єктивізму в оцінці та трактуванні прогнозу; в) оцінка ризику проводиться згідно статистично значущим розподіленням груп

по окремим параметрам, що надає високу можливість отримати різні результати прогнозів, які залежать від вибору предиктора; г) відсутня достовірна система вибору основного предиктора, при тому, що кількість предикторів для розрахунку перевищує одиницю; д) відсутність експериментальної перевірки достовірності отриманих прогнозів.

Ми вирішили вдосконалити більшість вище вказаних недоліків шляхом створення концептуально нової моделі принципіального характеру з метою прогнозування генетичних мутацій MTHFR та MTR у осіб молодого віку .

Початок створення моделі був присвячений вибору найбільш оптимального методу прогнозування, вибір якого базується на походженні початкових даних. Прогнозування медико – біологічних характеристик потребує комбінацій методів дослідження, оцінювання, моделювання та прогнозування. Тому, в якості робочого інструменту для побудування прогнозу вибрано метод логічного проектування, якій є одним з найбільш гнучких методів при оцінці щільності зв'язку та сили взаємодії факторів в складних системах та був використаним в роботі з незначними модифікаціями по відношенню до визначення вагомості окремих предикторів.

Згідно з алгоритмом методу логічного проектування були відібрані наступні можливі факторні ознаки, які подалі аналізувались на предмет можливості їхнього використання в якості предикторів:

- Вік
- Стать
- АТ (сист.та діаст.)
- Глюкоза крові
- Фібриноген крові
- Холестерин крові
- Гомоцистеїн сироватки крові
- Шкала NIHSS 1-й та 21-й день
- Індекс Бартел 1-й та 21-й день

- Розмір вогнища (об'єм)
- ЛШК ЗМА правій і лівій

Табл.6.1

**Порівняння відібраних предикторів методу логічного проектування
зі статистично встановленою значущістю для розвитку ішемічного
інсульту в молодому віці**

Параметри	Статистична значущість для розвитку ГПМК	Можливість використання в якості предиктора
Вік	$P > 0,05$	Можливо
Стать (чоловіки, жінки)	$P > 0,05$	Можливо
Наявність вогнища в гол. мозку (по МРТ)	$P > 0,05$	Можливо
АТ (сист., діаст.)	$P > 0,05$	Можливо
Симптоматика	$P > 0,05$	Ні
Наявність HLA –алелей ризику	$P < 0,05$	Можливо
NIHSS 1-й день	$P < 0,05$	Можливо
NIHSS 21-й день	$P < 0,05$	
Індекс Бартел	$P < 0,05$	Можливо
Розмір вогнища	$P > 0,05$	Можливо
Варіанти клінічної симптоматики	$P > 0,05$	Ні

Більшість предикторів (табл.6.1), які відібрані для подальшої роботи над створенням моделі, опинилися в межах статистичної значущості розвитку гострого ішемічного інсульту в молодому віці, що обумовлено чутливістю та гнучкістю вибраного методу. Показник статистичної значущості p залежить від об'єму відбірки, тому умовно невелика вибірка пацієнтів могла привести до заниження статистичної значущості. Однак чутливості метода логічного проектування достатньо для визначення наданих предикторів як значущих. За допомогою однофакторного дисперсійного аналізу (Kruskal-Wallis ANOVA by Ranks) було проведено вивчення взаємозв'язку між вибраними предикторами як основної, так і контрольної груп.

Табл.6.2

Характеристика відібраних предикторів основної та контрольної груп

Показник	Основна група		Контрольна група	
	N=61		N=29	
Вік	39,69±5,33	P<0,005		P<0,005
Стать	Чол.+жін		Чол.+жін	
АТ сист.	137,1±4,26	P<0,005	161,7±3,81	P<0,005
АТ діаст.	86,84±1,37	P<0,005	92,13±2,91	P<0,005
Глюкоза (ммоль/л)	5,5 (4,95±1,45)	P<0,005	5,0(4,7±1,25)	P<0,05
Фібриноген	5,98±0,8	0,023661	3,2±0,6	P<0,05
Холестерин (ммоль/л)	3,91±0,7	0,014750	5,74±1,1	P<0,05
Гомоцистеїн	16,75±0,86	P<0,01	8,46±0,82	P<0,01
NIHSS 1-й день	10,3±2,4	0,0022776	8,7±1,9	P<0,005
NIHSS 21-й день	4,9±2,4	0,0042861	6,1±2,1	P<0,005

Індекс Бартел 1-й день	68,7±1,6	0,029630	64,3±1,8	P<0,05
Індекс Бартел 21-й день	81,3±1,9	0,035031	78,4±1,65	P<0,05
Розмір вог- нища	16,29±1,84	0,04926	18,19±1,65	P<0,05
ЛШК ЗМА d, см/с	67,62±9,206	0,067	72,04±0,548	0,067
ЛШК ЗМА s, см/с	73,62±12,54	0,341	70,68±10,59	0,341

Після визначення потенціальних предикторів (табл.6.2) була проведена оцінка їхньої значимості для розвитку генетичних мутацій у осіб молодого віку згідно запропонованим модифікованим алгоритмом [21, 22]. В значеннях кожного предиктора відібрані критерії позитивного прогнозу та ризику. Критерієм ризику відповідає визначений коефіцієнт значущості, який пропорціональний внеску досліджуваного фактору в розвиток ішемічного інсульту в молодому віці. Отримані дані переводилися в індекси, що дозволяє поєднати декілька показників в один розрахунок.

Нами був вивчений зв'язок між розміром ішемічного вогнища в судинних басейнах головного мозку із функціональним виходом (клінічними наслідками) гострого ішемічного інсульту в осіб молодого віку. Був розподіл хворих із сприятливим та несприятливим функціональним виходом ГПМК.

Розподіл хворих молодого віку з ішемічним інсультом із сприятливим та несприятливим функціональним виходом за розміром ішемічного вогнища в судинних басейнах головного мозку

Судинні басейни	сприятливий вихід		несприятливий вихід		P
	Кількість хворих	об'єм вогнища	Кількість хворих	об'єм вогнища	
ВББ (n=20)	18 (90%)	16,12±1,97	2 (10%)	16,83±1,91	<0,05
Каротидний (n=41)	32(78,05%)	16,29±1,84	9(21,95%)	16,91±1,29	<0,05
Ліва СМА (n=23)	18(78,26%)	16,21±1,31	6(33,34%)	17,28±1,45	<0,05
Права СМА(n=18)	15(83,3%)	14,01±1,27	3(16,70%)	14,19±1,31	<0,05
Середній розмір вогнища (n=61) 16,29±1,84; p= 0,049266 (Манн-Уїтні тест)					

Аналізуючи табл.6.3, можна зробити висновок, що сприятливий функціональний вихід мають хворі молодого віку, які перенесли ішемічний інсульт в вертебро-базиллярному басейні в порівнянні з отаким в каротидному басейні. Ішемічний інсульт в лівій СМА має більш несприятливий функціональний вихід 33,34% (n=6), ніж отакий в правій СМА – 16,7% (n=3). Середній розмір вогнищ ішемії в судинних басейнах головного мозку є статистично однаковим і склав 16,29±1,84, (p=0,049266), (Манн-Уїтні тест).

Нами також було проведено визначення крайніх (порогових) значень фонового неврологічного дефіциту за балами для прогнозу несприятливого виходу за

шкалою NIHSS та шкалою В.Hoffenberth. Результати проведеного ROC – аналізу з визначенням порогових рівнів оцінки з шкалами з оцінкою адекватності представлених моделей (згідно коефіцієнту AUC) наведені в табл.6.4.

Табл.6.4

Показники порогових значень для прогнозу несприятливого наслідку ішемічного інсульту в осіб молодого віку в каротидному вертебробазиллярному басейнах

Статистичні величини	Показники фонового стану	
	оцінка неврологічного статусу за шкалами	
	NIHSS	В.Hoffenberth
Порогові значення, бали	>9	>15
Чутливість,% (95% ДІ)	79,9(70,7-89,1)	63,5(51,7-75,1)
Специфічність,%(95% ДІ)	77,9(68,9-84,9)	81,6(72,1-89,1)
Прогностична ефективність, % (95% ДІ)	80,9(71,7-86,9)	76,9(67,5-81,9)
Оцінка адекватності моделі (AUC, p)	0,88(0,82-0,93) p<0,0001	0,78(0,72-0,87) p<0,0001

Прогностична оцінка відносних ризиків для досліджуваних факторів є гетерогенною – коефіцієнт I=68,2% (p=0,005), що обумовило доцільність використання для аналізу моделі зі змішаними ефектами (random effects) (мал.6.1)

Аналіз моделі зі змішаними ефектами (random effects)

	ВР (відносний ризик) (95% ДІ)
NIHSS \geq 9,5	6,29 (3.27, 11.87)
В.Hoffenderth \geq 15	3,39 (2.19, 5.3)
КардіоеMBOLІчний підтип інсульту	1,87 (1.25, 2.78)
Атеротромботичний підтип інсульту	1,58 (1.14, 2.31)
Миготлива аритмія	1,67 (1.11, 2.49)
Танзиторна ішемічна атака	1,84 (1.18, 2.79)

Мал.6.1

По отриманим результатам (табл.6.3 та мал.6.1) можна зробити висновок, що статистично вірогідне підвищення ймовірності несприятливого наслідку ішемічного інсульту в осіб молодого віку може бути обумовлено фоновим неврологічним дефіцитом за шкалою NIHSS $>$ 9,5 балів (відносний ризик (ВР) – 6,29 , $p < 0,001$), за шкалою В.Hoffenberth $>$ 15балів (ВР – 3,39, $p < 0,001$). Наявність у хворого в анамнезі кардіоеMBOLІчного підтипу ішемічного інсульту (ВР – 1,87, $p = 0,005$); атеротромботичного підтипу ішемічного інсульту (ВР – 1,58, $p = 0,004$), транзиторної ішемічної атаки (ВР – 1,87, $p = 0,008$); миготливої аритмії (ВР – 1,68, $p = 0,02$) також підвищують ризики довготривалих ускладнень після перенесеного ішемічного інсульту.

В результаті застосування логістичної регресії нами було побудовано рівняння, згідно з яким може бути **спрогнозована вірогідність генетичних**

мутацій (враховані: АТ(сист. та діаст.), шкали NIHSS 1-й та 21-й дні, Індекс Бартел, вік, стать, глюкоза, гомоцистеїн, фібриноген, холестерин, розмір вогнища, шв. ЗМАd, шв. ЗМAs).

$$Y = 0,12 \times \text{АТдіаст.} - 0,09 \times \text{АТсист.} - 0,615 \times \text{NIHSS 1-й день} + 1,07 \times \text{NIHSS 21-й} + 0,14 \times \text{вік} - 1,79 \times \text{глюкоза} - 0,006 \times \text{гомоцистеїн} + 0,168 \times \text{Індекс Бартел} - 0,203 \times \text{розмір вогнища} - 1,35 \times \text{стать} + 1,2 \times \text{фібриноген} - 1,17 \times \text{холестерин} + 0,006 \times \text{шв. ЗМАd} - 0,08 \times \text{шв. ЗМAs} + 8,63 ;$$

де **Y** – теоретична вірогідність мутацій.

Існує наступна експертна шкала для показників AUC (площа під кривою), по якій можна судити про якість моделі:

Експертна шкала

Інтервал AUC	Якість моделі
0,9-1,0	Відмінна
0,8-0,9	Дуже хороша
0,7-0,8	Хороша
0,6-0,7	Середня
0,5-0,6	Незадовільна

Ідеальна модель має 100% чутливість та специфічність, однак на практиці домогтися цього неможливо. Використовуючи формулу логіт-перетворення отримуємо значення вірогідності появи подій в діапазоні від 0 (низька вірогідність) до 1 (висока вірогідність). Оцінка площі під кривою змінюється від 0 до 1.0 ; оскільки модель завжди характеризується кривою, розташованою вище позитивної діагоналі, то в таких випадках говорять про зміни від 0.5 („некорисний” класифікатор) до 1.0 („ідеальна” модель). Чисельний показник площі під кривою називається AUC (Area Under Curve). З великим припущенням

можна говорити, що чим більше показник AUC, тим кращу прогностичну силу має модель.

Достовірність нашої моделі 88,5%. Належність до групи 0 - „немає мутацій або мутація одного гену“ визначається моделлю з достовірністю 65,36% ; належність до групи 1 - „мутації по двом або трьом генам“ – з достовірністю 94 %, площа під кривою AUC=0,924(0,826 – 0,976), $\chi^2=24,2$, $p<0,05$ в порівнянні з діагоналлю (AUC=0,5), що говорить про дуже хорошу оцінку наявності мутацій по показникам, наданих в формулі.

За допомогою метода логістичної регресії нами також було побудоване рівняння, згідно з яким може бути **спрогнозована теоретична вірогідність великого розміру вогнища** (враховані: АТ (діаст.та сист.), NIHSS 1-й та 21-й день, (rs 1891131), (rs 1801133), (rs 1805087), вік, глюкоза, гомоцистеїн, Індекс Бартел, фібриноген, холестерин, шв.ЗМАd, шв.ЗМAs):

$$Y=0,027 \times \text{АТдіаст.} - 0,03 \times \text{АТсист.} + 0,11 \times \text{NIHSS 1-й день} - 0,54 \times \text{NIHSS 21-й день} - 0,35 \times \text{rs 1801131} - 1,39 \times \text{rs 1801133} - 1,76 \times \text{rs 1805087} + 0,04 \times \text{Вік} + 0,5 \times \text{Глюкоза} - 0,06 \times \text{Гомоцистеїн} - 0,003 \times \text{Індекс Бартел} + 0,427 \times \text{Фібриноген} + 0,906 \times \text{Холестерин} + 0,095 \times \text{шв.ЗМАd} - 0,113 \times \text{шв.ЗМAs} + 8,63 ;$$

Y – теоретична вірогідність великого розміру вогнища

Достовірність цієї нашої моделі 75,4%. Належність до групи 0 – „немає мутацій або мутація одного гену“ визначається моделлю з достовірністю 72,4%, а належність до групи 1 - „мутації по двом або трьом генам“ – з достовірністю 78%, площа під кривою AUC=0,851, $p<0,05$ в порівнянні з діагоналлю. Рівень холестерину та мутації гена (rs 1805087) є найбільш інформативними при розрахунку вірогідності мати великий розмір вогнища. Використовуючи формулу логіт – перетворення отримаємо значення вірогідності появи події в діапазоні від 0 (низька вірогідність) до 1 (висока вірогідність).

На основі формалізованої моделі розрахунку теоретичного ризику розвитку ішемічного інсульту в молодому віці можна проводити прогнозування

гострого порушення мозкового кровообігу в осіб молодого віку. Дана модель забезпечує комплексний підхід до процесу прогнозування; вона основана на відборі в якості предикторів найбільш значимих факторних ознак розвитку ішемічного інсульту в молодому віці, які характеризують визначені біологічні властивості даного стану, які, в свою чергу, визначають можливості розвитку ГПМК у осіб молодого віку. Критерієм достовірності гіпотези та прогностичних моделей є клініко-експериментальна перевірка отриманих даних. Це дасть можливість сформулювати та верифікувати експериментальний ряд припустимого діапазону відхилень.

ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі показано нове вирішення актуальної наукової задачі, яка полягає в покращенні діагностики гострих ішемічних інсультів у осіб молодого віку та підвищенні ефективності профілактичних засобів базуючись на комплексному аналізі особливостей клінічної картини, результатів інструментального та нейровізуалізаційного досліджень, а також виявлення біохімічних та генетичних маркерів ризику виникнення ішемічного інсульту в осіб молодого віку.

1. Встановлено, що найчастіше вогнища ішемічних інсультів у осіб молодого віку локалізуються в каротидному басейні – 67,2% (41 хворий), тоді як на вертебробазиллярний басейн випадає 32,8% (20 хворих). При появі вогнища ішемії в каротидному басейні частіше є враженою підкіркова ділянка – 37,7% (23 хворих), потім кіркова ділянка – 19,7% (12 хворих), рідше – кірково-підкіркова локалізація – 9,8% (6 хворих). При появі вогнищ ішемії в вертебробазиллярному басейні частіша локалізація в стовбурі мозку – 11,5% (7 хворих), рідше в скроневій і потиличній часток головного мозку – 9,8 (6 хворих) та таламусі – 6,6% (4 хворих), на мозочок випадає 4,9% (4 хворих) (за даними нейровізуалізаційного обстеження).

2. Встановлено, що в результаті проведеного доплерографічного дослідження судин головного мозку в осіб молодого віку з ішемічним інсультом вірогідно вищою лінійна швидкість кровотоку була в правій середній мозковій артерії $102,6 \pm 18,88$ см/с в порівнянні з контрольною групою – $89,18 \pm 17,23$ см/с ($p=0,05$). Водночас лінійна швидкість кровотоку в осіб контрольної групи була статистично більшою в лівій хребетній артерії $60,29 \pm 14,18$ см/с в порівнянні з ЛШК в лівій хребетній артерії в осіб молодого віку з ішемічним інсультом $43,66 \pm 13,19$ см/с, що свідчить про вірогідну ($p=0,001$) різницю між показниками лінійної швидкості кровотоку в хребетних артеріях. Встановлено, що при дослідженні опору кровотоку в загальній сонній артерії цей показник був більший в осіб молодого віку і становив $0,7 \pm 0,11$ в порівнянні з контрольною групою, де він склав $0,62 \pm 0,7$, що свідчить про вірогідну ($p=0,006$) різницю.

3. Доведено, що в осіб молодого віку з ішемічним інфарктом домінує кардіоемболічний підтип ішемічного інсульту, який склав 57% (n=35); кількість чоловіків та жінок при кардіоемболічному підтипі майже однакова і відповідно дорівнює 57% та 56%; атеротромботичний підтип ішемічного інсульту в осіб молодого віку спостерігався в 37% (n=23) випадках, при атеротромботичному підтипі переважають чоловіки - 39%, а жінки складають 34% (p<0,005). Середній вік осіб молодого віку з атеротромботичним підтипом ішемічного інсульту склав 39,69±5,33 ; а кардіоемболічним підтипом ішемічного інсульту вік склав 38,4±4,2; (p<0,005).

4. Встановлено прямий позитивний кореляційний зв'язок між підвищеним рівнем гомоцистеїну та поліморфізмом гену МТНFR (метилентетрагідрофолатредуктази); а також підтверджено, що поліморфізм С677Т та А1298С гена МТНFR можна вважати генетичним чинником ризику розвитку ішемічного інсульту в молодому віці. Найбільш вагомими предикторами гіпергомоцистеїнемії у пацієнтів молодого віку з ішемічним інсультом є вік 37,4±5,5, (p=0,035954); мутації С677Т та А1298С гену МТНFR, поліморфізм А2756G гену МTR та стать (чоловіки).

5. Доведено, що побудоване нами за допомогою логістичної регресії рівняння, згідно з яким може бути спрогнозована вірогідність генетичних мутацій, має достовірність моделі 88,5%, а належність до висновку „мутації по двом або трьом генам” – з достовірністю 94%.

6. Доведено, що в осіб молодого віку за генотипом С/Т за поліморфізмом С677Т гена МТНFR (rs 1801133) менший ризик виникнення ішемічного інсульту, ніж за генотипом С/С (p=0,01); в осіб – гомозигот молодого віку за мінорним алелем С/С за А1298С поліморфізмом гена МТНFR (rs 1801131) ризик розвитку ішемічного інсульту вищий, ніж у носіїв цього ж гену за генотипом А/А (p=0,16). Результатом цього дослідження є прогнозування виникнення ішемічного інсульту в осіб молодого віку, які мають Т/Т та С/С генотипи за вивченим

поліморфізмом MTHFR. Це дозволить сформувати групу ризику щодо розвитку ішемічного інсульту в осіб молодого віку.

Практичні рекомендації

1. Для стратифікації ризику виникнення гострого ішемічного інсульту в осіб молодого віку та попередження повторного ГПМК слід наладити поінформованість населення, в тому числі осіб молодого віку, про основні скарги та найбільш поширену симптоматику ішемічного інсульту (як в каротидному, так і вертебробазиллярному басейнах), ризику розвитку гострого порушення мозкового кровообігу.

2. Діагностика ішемічного інсульту в молодому віці вимагає комплексного обстеження хворого: клініко-неврологічного огляду, ультразвукового дослідження екстра-та інтракраніальних судин, проведення МРТ головного мозку, молекулярно-генетичного дослідження, що дозволить визначити клінічний фенотип ішемічного інсульту, локалізацію ішемічного вогнища в межах різних інтракраніальних територій та алельний поліморфізм гену MTHFR та гену MTR.

3. Для прогнозування ішемічного інсульту в осіб молодого віку необхідно врахувати вираженість неврологічного дефіциту за шкалами NIHSS та В.Нoffenberth, ступінь порушення неврологічних функцій (незалежність в повсякденному житті) за Індексом Бартел, наявність будь якої вади серця, в т.ч. її ускладнень (миготливої аритмії), підтип інсульту, поєднані ураження різних структур каротидного та вертебробазиллярного басейнів.

4. В комплекс обстежень осіб молодого віку з ішемічним інсультом необхідно включати аналіз крові на гомоцистеїн для виявлення гіпергомоцистеїнемії (один з чинників ендотеліальної дисфункції, який веде до розвитку гострого ішемічного інсульту в молодому віці) і аналіз рівня гомоцистеїну в сечі для виключення спадкової гомоцистинурії.

5. В майбутньому, при виявленні чинників ризику розвитку ішемічного інсульту в особи молодого віку, треба провести клініко-лабораторне, гемодинамічне, нейровізуалізаційне обстеження, провести молекулярно-генетичне обстеження – визначення генотипів (поліморфізму) С677Т і А1298С гену МТНFR та А2756G гену МTR, які впливають на рівень гомоцистеїну в плазмі крові, та за допомогою побудованого нами (в результаті застосованого метода логістичної регресії) рівняння можна буде спрогнозувати вірогідність генетичних мутацій, що приводять до розвитку гострого ішемічного інсульту в осіб молодого віку.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Наказ МОЗ України №602 від 03.08.2012 р. Уніфікований клінічний протокол медичної допомоги «Ішемічний інсульт (екстрена, первинна, вторинна (спеціалізована) медична допомога та медична реабілітація)»
2. Дзяк Л.А. Инсульт у молодых пациентов / Дзяк Л.А., Цуркаленко Е.С. // Здоров'я України. – 2009. – № 5 (1). – С. 12–15.
3. Коноплева Л.Ф. Эндотелиальная дисфункция в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний и методы ее коррекции / Коноплева Л.Ф. // Therapia. – 2011. – № 3 (56). – С. 26–30.
4. Мостбауер Г.В. Сосудистое старение: механизмы развития и модификация / Мостбауер Г.В. // Therapia. – 2012. – № 9 (72). – С. 42–47.
5. Зозуля І.С. Гіпергомоцистеїнемія та інші метаболічні предиктори розвитку та перебігу ішемічного інсульту / Зозуля І.С., Шевчук В.І., Безсмертна Г.В. // Національна медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика, 2011. – С. 34–36.
6. Евтушенко С.К. Роль гомоцистеина в развитии ишемических инсультов у лиц молодого возраста (обзор литературы и личные наблюдения) / Евтушенко С.К., Филимонов Д.А. // Международный неврологический журнал. – 2016. – № 7 (61). – С. 19–30.
7. Ревегук Е.А. Распространенность ОНМК среди лиц молодого возраста / Ревегук Е.А., Карпов С.М. // Успехи современного естествознания. – 2012. – № 5. – С. 61–62.
8. Билецкий С.В. Эндотелиальная дисфункция и патология сердечно-сосудистой системы / Билецкий С.В., Билецкий С.С. // Внутренняя медицина. – 2018. – № 2 (8). – С. 36–41.
9. Чукаева И.И. Ассоциация полиморфизма генов фолатного цикла и сывороточного содержания интерлейкина-33 у пациентов с высоким суммарным сер-

- дечно-сосудистым риском на комбинированной терапии артериальной гипертензии / Чукаева И.И., Хачирова А.И., Ганковская Л.В. и др. // Патология. – 2014. – № 2 (31). – С. 51–54.
10. Волошин П.В. Эндотелиальная дисфункция у больных с церебральным ишемическим инсультом: пол, возраст, тяжесть заболевания, новые возможности медикаментозной коррекции / Волошин П.В., Малахов В.А., Завгородняя А.Н. // Международный неврологический журнал. – 2017. – № 2 (12). – С. 15–20.
 11. Раваєва М.Ю. Роль оксиду азоту в розвитку ендотеліальної дисфункції. Вчені записки Таврійського національного університету ім. В. І. Вернадського / Раваєва М.Ю., Чуян О.М., Древетняк Н.А. // Серія «Біологія, хімія». – 2013. – Т. 26 (65), № 4. – С. 147–157.
 12. Товажнянская Е.Л. Эндотелиальная дисфункция и цереброваскулярная патология у больных сахарным диабетом / Товажнянская Е.Л., Безуглова И.О., Дубинская О.И. и др. // Международный медицинский журнал. – 2014. – № 3. – С. 26–30.
 13. Зозуля І.С. Гострий період ішемічного інсульту: сучасний погляд на проблему / Зозуля І.С., Мошенська О.П. // Український медичний часопис. – 2009. – № 4 (72). – С. 67–73.
 14. Мищенко Т.С. Факторы риска и клинические особенности у больных с различными подтипами ишемического инсульта / Мищенко Т.С., Овсянникова Н.В., Лебединец В.В. // Международный медицинский журнал. – 2011. – № 3. – С. 27–32.
 15. Міщенко Т.С. Аналіз епідеміології цереброваскулярних хвороб в Україні / Міщенко Т.С. // Судинні захворювання головного мозку. – 2010. – № 3. – С. 2–9.
 16. Тул Д.Ф. Сосудистые заболевания головного мозга : руководство для врачей / Д. Ф. Тул // пер. с англ. ; под ред. акад. РАМН Е. И. Гусева, проф. А. Б. Гехт. – 6-е изд. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2007. – 608 с.

17. Одинак М.М. Уровень гомоцистеина плазмы, риск цереброваскулярных заболеваний и витамины группы В / Одинак М.М., Янишевский С.Н., Вознюк И.А. // Медлайн-Экспресс. – 2008. – № 1. – С. 20–23.
18. Кобылина О.В. Генетические аспекты ишемического инсульта / Кобылина О.В. // Инсульт : прилож. к «Журналу неврологии и психиатрии им. Корсакова». – 2008. – № 23. – С. 49–55.
19. Машин В.В. Заболеваемость и факторы риска инсульта. Возможности профилактики / Машин В.В., Котова Е.Ю., Пинкова Е.А. // Неврологический вестн. им. В. М. Бехтерева. – 2007. – Т. XXXIX, вып. 1 (прил.). – С. 156–157.
20. Головченко Ю.І. Трирічна виживаність після ішемічного інсульту: вплив підтипу, статі та віку / Головченко Ю.І., Маркулан О.Л., Трепет Л.І., Ласкаржевська Н.М., Черенько Т.М. // Укр. неврол. журн. - 2009. - № 2. - С. 33-38.
21. Головченко Ю.И. Обзор современных представлений об эндотелиальной дисфункции / Головченко Ю.И., Трещинская М.А. // Consilium Medicum. – 2008. – Т. 2, №11. – С. 38–40
22. Зозуля І.С. Інсульт. Тактика, стратегія ведення, профілактика, реабілітація та прогнози: монографія / Зозуля І.С., Головченко Ю.І., Онопрієнко О.П. // Світ Успіху, 2010. - 319 с.
23. Литвиненко Н.В. Диференційні підходи до діагностики різних патогенетичних варіантів ішемічних інсультів у гострий період / Н.В. Литвиненко Н.В., Мелашенко Г.В., Гапонюк А.П. // Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник української медичної стоматологічної академії.- 2013.- №3(43).- с. 172-176.
24. Момот А.П. Современные методы распознавания состояния тромботической готовности / Момот А.П., Цывкина Л.П., Тараненко И.А. // Барнаул: Изд. Алт. Ун-та, 2011. — 138 с.
25. Пантелеев М.А. Практическая коагулология / Пантелеев М.А., Васильев С.А., Синауридзе Е.И., Воробьев А.И., Атауллаханов Ф.И. // М.: Практическая медицина, 2011. — 192 с.

26. Шкробот С.І. Кардіоемболічний інсульт: особливості клініки, діагностики та прогноз захворювання / Шкробот С.І., Мільчевська-Вовчук Л.С. // Вісник наукових досліджень. - 2011. - № 2(63). - С. 63- 65.
27. Гафуров Б.Г. Некоторые клинико-патогенетические характеристики первого и повторного мозговых инсультов / Гафуров Б.Г., Рахманова Ш.П. // Медицинский альманах. – 2011. – № 1 (14). – С. 45–48.
28. Дубенко О.Е. Суточный профиль артериального давления при разных патогенетических подтипах острого ишемического инсульта / Дубенко О.Е., Ковтун О.В., Подушка И.И. // Пробл. безперервної мед. освіти та науки. – 2012. – № 1. – С. 20–24.
29. Дыкан И.В. Возрастные собенности изменений комплекса «интима-медиа» общих сонных артерий в период реабилитации после перенесенного ишемического инсульта / Дыкан И.В., Глазовская И.И., Мазур С.Г., Андрущенко И.В. // Пробл. старения и долголетия. – 2016. – Т. 22. – № 3. – С. 294–300.
30. Евтушенко С.К. Взаимоотношение кардионеврологии и нейрокардиологии на клинической модели кардиоэмболического инсульта / Евтушенко С.К. // Междунар. неврол. журн. – 2010. – № 6 (36). – С. 7–16.
31. Ёлкина Т.А. Клинико-неврологическая характеристика острого периода кардиоэмболического инсульта / Ёлкина Т.А., Осетров А.С. // Медицина и образование в Сибири. – 2016. – № 3. – С. 43– 48.
32. Кузнецова С.М. Современные представления о кардиоэмболическом ишемическом инсульте / Кузнецова С.М. // Здоров'я України, 2012. – № 1 (Кардіологія. Ревматологія. Кардіохірургія). – С. 34–35.
33. Кузнецова С.М. Особенности церебральной гемодинамики у больных атеротромботическим и кардиоэмболическим ишемическим инсультом в восстановительный период / Кузнецова С.М., Кузнецов В.В., Егорова М.С. и др. // Международный неврологический журнал. – 2017. – № 2. – С. 18–23.
34. Ларина Н.В. Ишемический инсульт: генетические и возрастные аспекты (обзор литературы) / Ларина Н.В., Самохвалова В.В. // Пробл. старения и долголетия – 2012. – Т. 21. – № 1. – С. 73–96.

35. Міщенко Т.С. Особливості структурно-функціональних змін головного мозку у хворих з фатальними кардіоеMBOLІЧНИМИ інсультами / Міщенко Т.С., Бокатуєва В.В., Лебединець В.В. // Укр. вісн. психоневрології. – Т. 21. – Вип. 1 (74). – 2013. – С. 12–15.
36. Мищенко Т.С. Клинические шкалы и психодиагностические тесты в диагностике сосудистых заболеваний головного мозга / Мищенко Т.С. // Неврология и психиатрия. – 2019. – 277.
37. Мищенко Т.С. Этиология, диагностика и лечение ишемического инсульта / Мищенко Т.С., Данин Г.С. // Здоров'я України. – 2011. – № 1. – С. 10–12.
38. Парфенов В.А. Ишемический инсульт / Парфенов В.А., Хасанова Д.Р. // Медицинское информационное агентство, 2012. – 214 с.
39. Статинова Е.А. Нейровизуализационные особенности аномалий интрацеребральных и прецеребральных артерий по данным магнитно-резонансной томографии у больных с ишемическим инсультом / Статинова Е.А., Коценко Ю.И. // Укр. неврологічний журн. / — 2016. – № 3. – С. 62–66.
40. Хобзей Н.К. Судинні захворювання головного мозку / Хобзей Н.К., Міщенко Т.С., Голик В.А., Іпатов А.В. // 2010. – №4. – С. 2–6.
41. Гарбузова В.Ю. Аналіз впливу поліморфізму С677Т гена N5, N10-метилентетрагідрофолатредуктази на розвиток ішемічного інсульту у людей з різними факторами його ризику / Гарбузова В.Ю., Полоніков О.В., Строй Д.О. // Фізіологічний журнал. – 2014. – Т. 60, № 2. – С. 18–24.
42. Зозуля І.С. Епідеміологія цереброваскулярних захворювань в Україні / Зозуля І.С., Зозуля А.І. // Укр. мед. часопис. – 2011. – Т. 5 (85). – С. 38–41.
43. Курнацький В.М. Медико-соціальні аспекти цереброваскулярних хвороб в Україні / Курнацький В.М., Ревенько І.Л. // Український кардіологічний журнал. – 2011. – Т. 1 (3). – С. 86–92.
44. Ревенько І.Л. Епідеміологія інсульту в Україні / Ревенько І.Л. // Запорозький медичний журнал. – 2019. – Т. 12 (3). – С. 42–47.

45. Арзуманян Е.С. Механизмы токсического действия гомоцистеиновой кислоты на нейрональные клетки / Арзуманян Е.С., Степанова М.С. // Нейрохимия. – 2010. – № 27 (3). – С. 251–256.
46. Гречанина Е.Я. Распространенность полиморфизмов C677T MTHFR и A66G MTRR генов системы фолатного цикла в популяциях восточной Украины. Актуальні проблеми акушерства і гінекології, клінічної імунології та медичної генетики / Гречанина Е.Я., Гусар В.А. // Луганськ, 2010. – С. 91–97.
47. Приступа Л.Н. Клінічне значення гомоцистеїнемії в атеросклеротичному процесі (огляд літератури) / Приступа Л.Н., Грек А.В., Атаман Ю.О. // Вісник СумДУ. Серія Медицина. – 2016. – № 1. – С. 54–61.
48. Пашковський В.М. Диференційна діагностика підтипів ішемічного інсульту / Пашковський В.М. // Практическая ангиология. – 2010.
49. Сыкун Л.А. Церебральная гемодинамика при ишемическом исульте по данным транскраниальной доплерографии / Сысун Л.А., Абдуллаев Р.А., Ковалева Е.А. // Международный медицинский журнал. – 2011. - №2. – С. 6-9.
50. Сохор Н.Р. Деякі особливості гострого періоду атеротромботичного ішемічного інсульту у гострому періоді / Сохор Н.Р. // Вісник наукових досліджень. 2015. - №2. – С. 64-67.
51. Сохор Н.Р. Клініко-гемодинамічні особливості різних підтипів ішемічного інсульту у гострому періоді / Сохор Н.Р. // Український вісник психоневрології. – 2015. – Том 23, випуск 2 (83). – С.26-31.
52. Сохор Н.Р. Порівняльна характеристика параметрів церебрального кровотоку у гострому періоді різних підтипів ішемічного інсульту / Сохор Н.Р. // Вісник наукових досліджень. – 2015. - №3.
53. Сохор Н.Р. Клинико-гемодинамические особенности течения острого периода кардиоэмболического инсульта у больных с фибрилляцией предсердий / Сохор Н.Р. // Вестник врача. – 2013. - №4. – С. 153-158.
54. Сохор Н.Р. Церебральна та центральна гемодинаміка у гострому періоді гемодинамічного ішемічного інсульту / Сохор Н.Р., Шкробот С.І. // Вісник наукових досліджень. – 2013. - №3. – С. 48-50.

55. Ткаченко О.В. Ішемічний інсульт: прогностичні аспекти клінічних, лабораторних та нейровізуальних характеристик / Ткаченко О.В., Цюха І.О. // 2012. – 112 с.
56. Фартушна О.Є. Виявлення та усунення васкулярних чинників ризику – важливий напрямок профілактики транзиторних ішемічних атак та інсульту / Фартушна О.Є., Вінічук С.М. // Український медичний часопис. – 2016. - №1 (105). – С. 23-27.
57. Черенько Т.М. Показники мозкової гемодинаміки у хворих з різними патогенетичними підтипами транзиторних ішемічних атак / Черенько Т.М., Фартушна О.Є. // Международный неврологический журнал. – 2011. - №4 (42).
58. Безсмертна Г.В. Порівняльний аналіз факторів ризику та клінічних показників тяжкості стану пацієнтів із транзиторними ішемічними атаками та в різні періоди ішемічного інсульту / Безсмертна Г.В., Безсмертний Ю.О. // Буковин. мед. вісн. 2015;19(4):10-4.
59. Гелетка А.А. Значение изучения биохимических, метаболических и иммунных показателей у больных, которые перенесли ишемический инсульт / Гелетка А.А., Григорова И.А., Лещенко К.А. // Проблемы безперерв. мед. освіти та науки. 2015;(1):70-2.
60. Зозуля І.С. Основні завдання покращання надання медичної допомоги при церебральному інсульті / Зозуля І.С., Зозуля А.І. / Укр. мед. часопис. 2014;(4):114-8.
61. Небиеридзе Д.В. Обзор Европейских рекомендаций по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний в клинической практике / Небиеридзе Д.В., Бойцов С.А. // Consilium Medicum. 2016;18(12):8-12.
62. Олешко Т.Б. Роль ендотеліальної дисфункції в патогенезі ішемічного інсульту: (огляд літератури) / Олешко Т.Б., Сотніков Д.Д. // Журн. клін. та експерим. мед. дослідж. 2015;3(2):165-73.
63. Усов В.Ю. Комплексная МР-ангиографическая и МР-томографическая диагностика атеросклеротических поражений сонных артерий с парамагнитным контрастированием у больных с распространенным атеросклерозом / Усов

- В.Ю., Белянин М.Л., Бобрикова Е.Э., Максимова А.С., Шимановский Н.Л., Бородин О.Ю., и др. // Мед. визуализация. 2015;(6):16-24.
64. І. С. Зозуля. Діагностика гострих порушень мозкового кровообігу на догоспітальному та ранньому госпітальному етапах / Зозуля І.С., Боброва В.І., Мардзвік В.М. та ін. // методичні рекомендації, 2010. – 29 с.
65. Маджидова Е.Н. Ранняя реабилитация ишемического инсульта у лиц молодого возраста / Маджидова Е.Н., Сагатов Д.Р. // Клиническая неврология. – 2010. - №1. – С. 9-10.
66. Пантелеєнко Л.В. Взаємозв'язок ступеню функціональних порушень, рівня незалежності у повсякденній активності та якості життя хворих через 3 місяці після перенесеного ішемічного інсульту / Пантелеєнко Л.В., Соколова Л.І. // Науковий вісник Національного медичного університету імені О.О.Богомольця, 2010 р. – 3(30), с. 68-73.
67. Сагатов Д.Р. Особенности факторов риска инсульта в молодом возрасте / Сагатов Д.Р., Маджидова Е.Н. // Практическая неврология и нейрореабилитация. – 2010. - №1. – С.4-6.
68. Живолупов С.А. Современный клинический анализ цереброваскулярных заболеваний: узловые вопросы дифференциальной диагностики и патогенетического лечения / Живолупов С.А., Самарцев И.Н. // Фарматека. — 2012. — № 7. — С. 87—94.
69. Полищук Н.Е. Инсульт: проблемы и решения / Полищук Н.Е., Московко С.П., Фломин Ю.В., Гуляев М.В. // Судинні захворювання головного мозку. — 2015. — № 3–4. — С. 2—7.
70. Танащян М.М. Основные патогенетические механизмы развития сосудистой патологии мозга при атеросклерозе и метаболическом синдроме: поиск путей коррекции / Танащян М.М., Лагода О.В., Антонова К.В., Раскуражев А.А. // Анналы клинической и экспериментальной неврологии. — 2016. — Т. 10, № 2. — С. 5—10.

71. Мищенко Т.С. Достижения в области сосудистых заболеваний головного мозга за последние 2 года / Мищенко Т.С. // Здоров'я України. – 2010. – № 5. – 12–13.
72. Воробьев П.А. Инсульт. / Воробьев П.А. // Нормативные документы – М. : НЬЮДИАМЕД, 2010. – 156 с.
73. Евтушенко С.К. От безмолвных болезней малых сосудов к немым инфарктам / Евтушенко С.К. // Материалы конференции «Рациональная фармакотерапия в неврологии». – Киев, 2013. – С. 62–68.
74. Фоякин А.В. Вегетативная регуляция сердца и риск кардиальных осложнений при ишемическом инсульте / Фоякин А.В., Самохвалова Е.В., Гераскина Л.А. // Практична ангіологія. — 2018. — № 5(16). — С. 5–9.
75. Мищенко Т.С. Патогенетические механизмы атеротромботического инсульта / Мищенко Т.С., Песоцкая Е.В. // Укр. вестник психоневрологии. — 2007. — Т. 15. – Вып. 2 (51). — С. 21–23.
76. Ярыгина В.Н. Основы геронтологии. Общая гериатрия / Ярыгина В.Н., Мелентьева В.С. // Гэотар медиа 2010 г., стр.31.
77. Шишкова В.Н. Изучение ассоциаций полиморфных вариантов генов липидного и углеводного обменов, сосудистого воспаления и нейротрансмиттерных систем с развитием первого ишемического инсульта / Шишкова В.Н., Ременник А.Ю., Валяева В.Н., Шкловский В.М., Адашева Т.В. // Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2017; 16(5): 27–33.
78. Добрынина Л.А. Полиморфизм генов 5,10-метилентетрагидрофолат-редуктазы, протромбина и V фактора свертывания крови у молодых больных с ишемическим инсультом / Добрынина Л.А., Калашникова Л.А., Патрушева Н.Л., Коваленко Т.Ф., Патрушев Л.И. // Клиническая медицина 2012; 3: 34–37.
79. Пизова Н.В. Заболевания сердца и инсульты у лиц молодого возраста / Пизова Н.В. // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2014;(2):62–69.

80. Пизова Н.В. Подтипы ишемических нарушений мозгового кровообращения в молодом возрасте: диагностика и лечение / Пизова Н.В. // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2016;(4):34–8.
81. Дутова Т.И. Особенности генетического полиморфизма мутаций, ассоциированных с ишемическим инсультом в молодом возрасте / Дутова Т.И., Атякшин Д.А., Цветикова Л.Н. // Научно-практический журнал № 65, 2016 год. 131-141.
82. Пизов Н.А. Основные факторы риска и особенности ишемических инсультов у мужчин молодого возраста (по данным Ярославской области) / Пизов Н.А., Пизова Н.В. // Медицинский алфавит № 2 / 2017, том № 1 Неврология и психиатрия. 28-32.
83. Пизов Н.А. Роль липопротеина (α) в развитии ишемического инсульта и других сердечно-сосудистых заболеваний / Пизов Н.А., Пизова Н.В. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2016; 8 (1): 90–95.
84. Пизов Н.А. Острые нарушения мозгового кровообращения у лиц с недифференцированными дисплазиями соединительной ткани в молодом возрасте / Пизов Н.А. // Невроньюс 2015; 6 (9): 5–9.
85. Пизов Н.А. Атеросклеротическое поражение сонных артерий у пациентов молодого возраста / Пизов Н.А., Дружинин Д.С. // Клиницист. 2014; 1: 28–34.
86. Пизов Н.А. Наследственные тромбофилии и инсульт / Пизов Н.А. // Журн. неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова, 2013: 8 (113): 76–81.
87. Пизов Н.А. Ишемический инсульт и наследственные тромбофилические состояния / Пизов Н.А. // Анналы клинической и экспериментальной неврологии. 2017; 11(4): 71–80.
88. Момот А.П. Проблема тромбофилии в клинической практике / Момот А.П. // Российский журнал детской гематологии и онкологии. 2015; 1: 36–48.
89. Ватутин Н.Т. Распространенность артериальной гипертензии и факторов риска у лиц молодого возраста / Ватутин Н.Т., Склянная Е.В. // Archive of Internal Medicine • № 1 • 2017. 30-34.

90. Bevan S. Genetic risk factors for ischaemic stroke and its subtypes (the METASTROKE Collaboration): a meta-analysis of genome-wide association studies / Bevan S, Traylor M, Adib-Samii P, Malik R, Paul NL, Jackson C, Farrall M, Rothwell PM, Sudlow C, Dichgans M, Markus HS. // *Stroke*. 2016;43:3161-3167.
91. Yu-Ching Cheng. Genetics of Ischemic Stroke in Young Adults / Yu-Ching Cheng, PhD, John W. Cole, MD, MS, Steven J. Kittner, MD, MPH, and Braxton D. Mitchell, PhD. // *Circ Cardiovasc Genet*. 2014 June ; 7(3): 383–392.
92. Ruijun Ji. Ischemic Stroke and Transient Ischemic Attack in Young Adults / Ruijun Ji, MD, PhD; Lee H. Schwamm, MD; Muhammad A. Pervez, MD; Aneesh B. Singhal, MD // *JAMA Neurol*. 2013;70(1):51-57.
93. Eva Terni. Genetics of ischaemic stroke in young adults / Eva Terni, Nicola Giannini, Marco Brondi, Vincenzo Montano, Ubaldo Bonuccelli, Michelangelo Mancuso // *BBA Clinical* 3 (2015) 96–106.
94. Amelia K. Stroke risk factors, genetics, and prevention / Amelia K. Boehme, PhD, Charles Esenwa, MD, and Mitchell S. V. Elkind, MD, MS // *Circ Res*. 2017 February 03; 120(3): 472–495.
95. Wen-Xing Li. Homocysteine Metabolism Gene Polymorphisms (MTHFR C677T, MTHFR A1298C, MTR A2756G and MTRR A66G) Jointly Elevate the risk of folate Deficiency / Wen-Xing Li, Shao-Xing Dai, Jun-Juan Zheng, Jia-Qian Liu and Jing-Fei Huang // *Nutrients* 2015, 7, 6670-6687.
96. Isordia-Salas I. The C677T polymorphism of the methylenetetrahydrofolate reductase gene is associated with idiopathic ischemic stroke in the young Mexican-Mestizo population / Isordia-Salas I, Barinagarrementeria-Aldatz F, Leños-Miranda A, Borrayo-Sánchez G, Vela-Ojeda J, García-Chávez J, Ibarra-González I, Majluf-Cruz // *Cerebrovasc Dis*. 2016;29(5):454-459.
97. O'Donnell. Risk factors for ischaemic and intracerebral haemorrhagic stroke in 22 countries (the interstroke study): a case-control study / O'Donnell MJ1, Xavier D, Liu L, Zhang H, Chin SL, Rao-Melacini P, Rangarajan S, Islam S, Pais P, McQueen MJ, Mondo C, Damasceno A, Lopez-Jaramillo P, Hankey GJ, Dans AL,

- Yusoff K, Truelsen T, Diener HC, Sacco RL, Ryglewicz D, Czlonkowska A, Weimar C, Wang X, Yusuf S. // *Lancet*. 2016 Jul 10;376(9735):112-123.
98. Bao-Sheng Zhou. Tagging SNPs in the MTHFR gene and risk of ischemic stroke in a Chinese population / Bao-Sheng Zhou, Guo-Yun Bu, Mu Li, Bin-Ge Chang and Yi-Pin Zhou // *Int J Mol Sci*. 2014 May 20;15(5):8931-8940.
99. Hyung-Min Kwon. Homocysteine as a predictor of early neurological deterioration in acute ischemic stroke / Hyung-Min Kwon, MD, PhD; Yong-Seok Lee, MD, PhD; Hee-Joon Bae, MD, PhD; Dong-Wha Kang, MD, PhD. // *Stroke*. 2014;45:871-873.
100. Lehotský J. Role of Homocysteine in the ischemic stroke and development of ischemic tolerance / Lehotský J, Tothová B, Kovalská M, Dobrota D, Beňová A, Kalenská D, Kaplán P. // *Front Neurosci*. 2016 Nov 23;10:538.
101. Arne Lindgren. Stroke Genetics: A Review and Update / Arne Lindgren // *Journal of Stroke* 2014;16(3):114-123.
102. Dževdet Smajlović. Strokes in young adults: epidemiology and prevention / Dževdet Smajlović // *Vasc Health Risk Manag*. 2015 Feb 24;11:157-164.
103. Borowczyk K. Metabolism and neurotoxicity of homocysteine thiolactone in mice: protective role of bleomycin hydrolase / Borowczyk K, Tisończyk J, Jakubowski H. // *Amino Acids*. 2012 Sep;43(3):1339-1348.
104. Arsene D. C677T and A1298C methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) polymorphisms as factors involved in ischemic stroke / Arsene D, Găină G, Bălescu C, Ardeleanu C., Rom J. // *Morphol Embryol*. 2011;52(4):1203-1207.
105. Ganguly P. Role of homocysteine in the development of cardiovascular disease / Ganguly P, Alam SF. // *Nutr J*. 2015 Jan 10;14:6.
106. Fekih-Mrissa N. Methylenetetrahydrofolate reductase (C677T and A1298C) polymorphisms, hyperhomocysteinemia, and ischemic stroke in Tunisian patients / Fekih-Mrissa N, Mrad M, Klai S, Mansour M, Nsiri B, Gritli N, Mrissa R. // *Stroke Cerebrovasc Dis*. 2018 May;22(4):465-469.

107. Siim Schneider. Risk factors and etiology of young ischemic stroke patients in Estonia / Siim Schneider, Alina Kornejeva, Riina Vibo, and Janika Kõrv // *Stroke Res Treat.* 2017;2017:8075697.
108. Raina J K. Methylenetetrahydrofolate reductase C677T and methionine synthase A2756G gene polymorphisms and associated risk of cardiovascular diseases: A study from Jammu region / Raina J K, Sharma M, Panjaliya R K, Bhagat M, Sharma R, Bakaya A, Kumar P. // *Indian Heart J.* - 2016 May-Jun;68(3):421-430.
109. Arboix A. Cardiovascular risk factors for acute stroke: Risk profiles in the different subtypes of ischemic stroke / Arboix A. // *World J Clin Cases* - 2015 May 16;3(5):418-429.
110. Wald D.S. Reconciling the evidence on serum homocysteine and ischaemic heart disease: a meta-analysis / Wald D.S., Morris J.K., Wald N.J. // *PLoS ONE.* – 2018. – Vol. 6. – P. e16473.
111. Stankovic S. Genetic aspects of ischemic stroke: coagulation, homocysteine, and lipoprotein metabolism as potential risk factors / Stankovic S, Majkic-Singh N. // *Crit Rev Clin Lab Sci.* - 2010; 47:72–123.
112. Matarin M. The genetics of ischaemic stroke / Matarin M, Singleton A, Hardy J, Meschia J. // *J Intern Med.* - 2019; 267:139–155.
113. Cheng YC. Genome-wide association analysis of ischemic stroke in young adults / Cheng YC, O'Connell JR, Cole JW, Stine OC, Dueker N, McArdle PF, et al. // *G3 (Bethesda).* 2011; 1:505–514.
114. Qin, X. MTHFR C677T and MTR A2756G polymorphisms and the homocysteine lowering efficacy of different doses of folic acid in hypertensive Chinese adults / Qin, X.; Li, J.; Cui, Y.; Liu, Z.; Zhao, Z.; Ge, J.; Guan, D.; Hu, J.; Wang, Y.; Zhang, F.; et al. // *Nutr. J.* 2012, 11, 2.
115. Santilli F. Homocysteine, methylenetetrahydrofolate reductase, folate status and atherothrombosis: A mechanistic and clinical perspective / Santilli F., Davi G., Patrono C. // *Vascul Pharmacol* 2015.

116. Sharma P. Genetics of ischaemic stroke / Sharma P, Yadav S, Meschia JF // J Neurol Neurosurg Psychiatry 2013;84:1302-1308.
117. Putaala J. How does number of risk factors affect prognosis in young patients with ischemic stroke? / Putaala J., Haapaniemi E., Kaste M., Tatlisumak T. // Stroke. 2012;43:356–361.
118. Spengos K. Risk factors, etiology, and outcome of first-ever ischemic stroke in young adults aged 15 to 45 - the Athens young stroke registry / Spengos K., Vemmos K. // European Journal of Neurology, vol. 17, no. 11, pp. 1358–1364, 2010.
119. Pugliese G. The dark and bright side of atherosclerotic calcification / Pugliese G, Iacobini C, Fantauzzi CB, Menini S. // Atherosclerosis. 2015;238:220-30.
120. Vanhoutte P.M. Endothelial dysfunction: the first step toward coronary arteriosclerosis / Vanhoutte P.M. // Circ. J. – 2019. – № 73 (4). – P. 595–601.
121. Suslina Z.A. Endothelial dysfunction in patients with ischemic stroke / Suslina Z.A., Tanashyan M.M., Domashenko M.A. et al. // Annals Clin. Exp. Neurol. – 2018. – Vol. 2, № 1. – P. 4–11.
122. Tripathi R. Association of homocysteine and methylene tetrahydrofolate reductase (MTHFR C677T) gene polymorphism with coronary artery disease (CAD) in the population of North India / Tripathi R., Tewari S., Singh P.K., Agarwal S. // Genetics and Molecular Biology. – 2010, Apr. – Jun. – № 33 (2). – P. 224–228. – DOI : 10.1590/S1415-47572010005000026. – Published online 2010, Jun. 1.
123. Abdullah Alghashama. Association of MTHFR C677T and A1298C gene polymorphisms with hypertension / Abdullah Alghashama, Ahmad A. Settina, Ahmad Alia et al. // International Journal of Health Sciences, Qassim University. – 2016. – Vol. 6, № 1 (Jan. 2012/ Safar 1433H).
124. Almawi W.Y. Case-control Study of methylenetetrahydrofolate reductase mutations and hyperhomocysteinemia and risk of stroke / Almawi W.Y., Khan A., Al-Othman S.S. // Stroke Cerebrovasc Dis. – 2009, Sep. – Oct. – № 18 (5). – P. 407–408. – DOI : 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2008.12.003.

125. Chen Q. Detection of C677T mutation of MTHFR in subject with coronary heart disease by hairpin probe with enzymatic color on microarray / Chen Q, Sun Y, Zhang L. et al. // *Biosensors and Bioelectronics*. – 2016. – Oct. 15. – Vol. 28, Issue 1. – P. 84–90.
126. Chen W. Methylenetetrahydrofolate reductase C677T polymorphism is associated with increased risk of coronary artery disease in a Chinese population / Chen W., Hua K., Gu H. et al. // *Scand. J. Immunol.* – 2014, Nov. – № 80 (5). – P. 346–353. – DOI : 10.1111/sji.12215.
127. Aruna Poduri. MTHFR A1298C polymorphism is associated with cardiovascular risk in end stage renal disease in North Indians / Aruna Poduri, Debabrata Mukherjee, Kamal Sud et al. // *Molecular and Cellular Biochemistry*. – 2018. – Vol. 308, № 1. – P. 43–50.
128. Adams H.P Special Report from the National Institute of Neurological Disorders and Stroke, 1990. Classification of cerebrovascular diseases III. *Stroke* 21. – P. 637–676.
129. Adams H.P. Classification of subtype of acute ischemic stroke / Adams H.P., Bendixen B.H., Kappelle L.J. et al. // *Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment. Stroke*. – 1993. – Vol. 24. – P. 35–41.
130. Dichgans M. Shared genetic susceptibility to ischemic stroke and coronary artery disease / Dichgans M., Malik R., Konig L. et al. // *Stroke*. — 2014. — Vol. 45.
131. Kumar A. Association of C677T polymorphism in the methylenetetrahydrofolate reductase gene (MTHFR gene) with ischemic stroke: a meta-analysis / Kumar A., Kumar P., Prasad M. et al. // *Neurol. Res*. – 2015. – Vol. 37 (7). – P. 568–577.
132. Fromm A. Comparison between ischemic stroke patients <50 years and ≥50 years admitted to a single centre: The Bergen Stroke Study / Fromm A, Waje-Andreassen U, Thomassen L, Naess H. // *StrokeRes Treat*. 2011; 2011:183256.

133. Knottnerus IL. Estimating the magnitude of genetic factors by calculating the genetic relative risk of stroke in first-ever lacunar stroke patients / Knottnerus IL, Gielen M, Lodder J, Rouhl RP, Staals J, Vlietinck R, et al. // *PLoS One*. 2011; 6:e21439.
134. Bersano A. Genetic polymorphisms for the study of multifactorial stroke / Bersano A., Ballabio E, Bresolin N, Candelise L. // *Hum Mutat*. 2018; 29:776–795.
135. Varona JF. Causes of ischemic stroke in young adults, and evolution of the etiological diagnosis over the long term / Varona JF, Guerra JM, Bermejo F, Molina JA, Gomez de la Ca´mara A. // *Eur Neurol*. 2017;57(4):212-218.
136. Schwamm LH. Get With the Guidelines Stroke is associated with sustained improvement in care for patients hospitalized with acute stroke or transient ischemic attack / Schwamm LH, Fonarow GC, Reeves MJ, et al. // *Circulation*. 2019;119(1):107-115.
137. Lu J. Association of methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) gene polymorphism with ischemic stroke in the Eastern Chinese Han population / Lu J., Sun H., Zhang J.-S. Zhang // *Genetics and Molecular Research*. 2015; 14 (2): 4161-4168.
138. Jiang Bo. Effects of differences in serum total homocysteine, folate, and vitamin B12 on cognitive impairment in stroke patients / Jiang Bo, Chen Yumei, Yao Guoen, Yao Cunshan, Zhao Hongmei, Jia Xiangdong, Zhang Yunyan, Ge Junling, Qiu Enchao and Ding Chengyun, Jiang et al. // *BMC Neurology* 2014, 14:217.
139. Li Wen-Xing. Joint associations of folate, homocysteine and MTHFR, MTR and MTRR gene polymorphisms with dyslipidemia in a Chinese hypertensive population: a cross-sectional study / Li Wen-Xing, Lv Wen-Wen, Dai Shao-Xing, Pan Ming-Luo and Huang Jing-Frei et al. // *Lipids in Health and Disease* (2015) 14:101.
140. Jung Oh Kim. Interplay between 3'-UTR polymorphisms in the methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) gene and the risk of ischemic stroke / Jung Oh Kim, Han Sung Park, Chang Soo Ryu, Jung-Won Shin, Jinkwon Kim, Seung Hun Oh, Ok Joon Kim & Nam Keun Kim // *Scientific reports* (2017)| 7: 12464 | DOI:10.1038/s41598-017-12668-x.

141. Xiao-Yan Zhu. Association between the methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) gene C677T polymorphism and ischemic stroke in the Chinese population: a meta-analysis / Xiao-Yan Zhu, Rong-Yao Hou, Xu-Dong Pan, Yu-Chun Wang, Zheng-Shou Zhang, and Rui-You Guo // *International Journal of Neuroscience*, 2015; 125(12): 885–894.
142. Adams R. J. Update to the AHA/ASA recommendations for the prevention of stroke in patients with stroke and transient ischemic attack / Adams R. J., Albers G., Alberts M.J., Benavente O., Furie K., Goldstein L.B. // *Stroke*.- 2008.- 39.- P. 1647–1652.
143. Araji A. A. Gene mutations and stroke in the young adult / Araji A. A., Sawaya H. R., Sawaya R. A. // *Stroke Cerebrovasc Dis*.- 2014. - 23(10).- P. 2554-2558.
144. Bos M. J. Transcranial Doppler hemodynamic parameters and risk of stroke: the Rotterdam study / Bos M. J., Koudstaal P. J., Hofman A., Witteman J., Breteler M. M. // *Stroke*.- 2017.- 38.- P. 2453–2458.
145. Grell A. S. Regulatory mechanism of endothelin receptor B in the cerebral arteries after focal cerebral ischemia / Grell A. S., Thigarajah R., Edvinsson L., Samraj A. K. // *PLoS One*.- 2014. - 9(12). P. 1-15.
146. Oztuzcu S. Evaluation of Factor V G1691A, prothrombin G20210A, Factor XIII V34L, MTHFR A1298C, MTHFR C677T and PAI-1 4G/5G genotype frequencies of patients subjected to cardiovascular disease (CVD) panel in south-east region of Turkey / Oztuzcu S., Ergun S., Ulas M., Nacarkahya G., Ziya Igci Y., Igci M., Bayraktar R., Tamer A., Carmak E.A., Arslan A. // *Mol.Biol.Rep*.- 2014.- V. 41 (6).- P. 3671-3676.
147. Supanc V. The role of classic risk factors and prothrombotic factor gene mutations in ischemic stroke risk development in young and middle- aged individuals / Supanc V., Sonicki Z., Vukasovic I., Solter V.V., Zavoreo I., Kes V.B. // *Stroke Cerebrovasc. Dis*.- 2014.- 23(3).- P. 171- 176.
148. Adams H.P Recurrent ischemic stroke: study of 605 patients - *Med. Clin*. - 2018; 137: 541–5.

149. Ashjazadeh N. Spontaneous neurological deterioration in acute cardioembolic stroke: a subgroup of patients with early severe prognosis // *J. Neurol. Res.* - 2017; 1: 133–8.
150. Adams H.P. Blood markers of coagulation, fibrinolysis, endothelial dysfunction and inflammation in lacunar stroke versus non-lacunar stroke and non-stroke: systematic review and meta-analysis / Wiseman S., Marlborough F., Doubal F. et al. // *Cerebrovasc Dis.* - 2014. – Vol. 37(1). – P. 64-75.
151. Ashjazadeh N. Evaluation of Homocysteine Level as a Risk Factor among Patients with Ischemic Stroke and Its Subtypes / Ashjazadeh N., Fathi M., Shariat A. // *Iran J. Med. Sci.* – 2016. – Vol. 38 (3). – P. 233–239.
152. Phipps M.S. Epidemiology and outcomes of fever burden among patients with acute ischemic stroke / Phipps M.S., Desai R.A. et al. // *Stroke.* – 2017. – 42. – 3357–3362.
153. Ford AH. Homocysteine, depression and cognitive function in older adults / Ford AH., Flicker L., Singh U., Hirani V., Almeida OP. // *J Affect Disord* 2016, 151:646–651.
154. Pisciotta L. Lipoproteins, stroke and statins / Pisciotta L., Bertolini S., Pende A. // *Curr Vasc Pharmacol* 2015;13:202–208.
155. Jiang S. Associations of MTHFR and MTRR polymorphisms with serum lipid levels in Chinese hypertensive patients / Jiang S., Zhao R., Pan M., Venners SA., Zhong G., Hsu YH. // *Clin Appl Thromb Hemost.* 2014;20:400–10.
156. Shahzad K. A structured-based model for the decreased activity of Ala222Val and Glu429Ala Methylenetetrahydrofolate Reductase (MTHFR) mutants / Shahzad K., Hai A., Ahmed A, Kizilbash N., Alruwaili J. // *Bioinformatics.* 2016;9:929–36.
157. Husemoen LL. MTHFR C677T genotype and cardiovascular risk in a general population without mandatory folic acid fortification / Husemoen LL., Skaaby T., Jorgensen T., Thuesen BH., Fenger M., Grarup N., et al. // *Eur J Nutr.* 2014;53:1549–59.

158. Yakub M. Polymorphisms in MTHFR, MS and CBS genes and homocysteine levels in a Pakistani population / Yakub M., Moti N., Parveen S., Chaudhry B., Azam I., Iqbal MP. // *PLoS One*. 2012;7:e33222.
159. Jain M. MTHFR C677T polymorphism is associated with hyperlipidemia in women with polycystic ovary syndrome / Jain M., Pandey P., Tiwary NK., Jain S. // *J Hum Reprod Sci*. 2012;5:52–6.
160. Chen NY. Enrichment of MTHFR 677 T in a Chinese long-lived cohort and its association with lipid modulation / Chen NY., Liu CW., Du L.L, Xiao LP., Ge L., Wang YY., et al. *Lipids Health Dis*. 2014;13:104.
161. Liang R. Association of C677T gene polymorphisms of methylenetetrahydrofolate reductase and plasma homocysteine level with hyperlipidemia / Liang R, Zhou Y, Xie J, Lv W, Kang B, Liang Y, et al. // *Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao*. 2014;34:1195–8.
162. Tsang BL. Assessing the association between the methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) 677C > T polymorphism and blood folate concentrations: a systematic review and meta-analysis of trials and observational studies // Tsang BL, Devine OJ, Cordero AM, Marchetta CM, Mulinare J, Mersereau P, et al. // *Am J Clin Nutr*. 2015;101(6):1286–94.
163. Wu Y. Hyperhomocysteinemia is an independent risk factor in young patients with coronary artery disease in southern China / Wu Y, Huang Y, Hu Y, Zhong J, He Z, Li W, et al. // *Herz*. 2016;38:779–84.
164. Mahalle N. Vitamin B12 deficiency and hyperhomocysteinemia as correlates of cardiovascular risk factors in Indian subjects with coronary artery disease / Mahalle N., Kulkarni MV, Garg MK, Naik SS. // *J Cardiol*. 2013;61:289–94.
165. Han, L. Homocysteine, ischemic stroke, and coronary heart disease in hypertensive patients: a population-based, prospective cohort study / Han, L. *et. // Stroke* 46, 1777–1786 (2015).
166. Jeon, S. B. Homocysteine, small-vessel disease, and atherosclerosis: an MRI study of 825 stroke patients / Jeon, S. B. *et al. // Neurology* 83, 695–701 (2014).

167. Wei, L. K. Clinical relevance of MTHFR, eNOS, ACE, and ApoE gene polymorphisms and serum vitamin profile among malay patients with ischemic stroke / Wei, L. K. *et al.* // *J Stroke Cerebrovasc Dis* 24, 2017–2025 (2015).
168. Ho V. Effects of methionine synthase and methylenetetra-hydrofolate reductase gene polymorphisms on markers of one-carbon metabolism / Ho V., Massey T.E., King, W.D. // *Genes Nutr* 8, 571–580 (2016).
169. Joachim, E. The methylenetetrahydrofolate reductase polymorphism (MTHFR c.677C > T) and elevated plasma homocysteine levels in a U.S. pediatric population with incident thromboembolism / Joachim, E. *et al.* // *Thromb Res* 132, 170–174 (2013).
170. Park S.Y. Different impact of hyperhomocysteinemia on cerebral small vessel ischemia and cervico-cerebral atherosclerosis in non-stroke individuals / Park, S.Y. // *Thromb Res* 131, e12–16 (2013).
171. Soltanpour M.S. Methylenetetrahydrofolate reductase C677T mutation and risk of retinal vein thrombosis / Soltanpour, M. S. *et al.* // *J Res Med Sci* 18, 487–491 (2013).
172. Cotlarciuc I. Effect of genetic variants associated with plasma homocysteine levels on stroke risk / Cotlarciuc I. *et al.* // *Stroke* 45, 1920–1924 (2014).
173. Li P. Methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) gene polymorphisms and susceptibility to ischemic stroke: a meta-analysis / Li P., Qin C. // *Gene* 2014;359–64.
174. Kopyta I. The role of genetic risk factors in arterial ischemic stroke in pediatric and adult patients: a critical review / Kopyta I., Sarecka-Hujar B., Sordy J. and Sordy R. // *Mol. Biol. Rep.* 41: 4241-4251 (2014).
175. Lv Q. Association of the methylenetetrahydrofolate reductase gene A1298C polymorphism with stroke risk based on a meta-analysis / Lv Q., Lu J., Wu W., Sun H., *et al.* // *Genet. Mol. Res.* 12: 6882-6894 (2013).
176. Amit Kumar. Association between methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) C677T gene polymorphism and risk of ischemic stroke in North Indian population: A hospital based case–control study / Amit Kumar, Shubham Misra,

- Anjali Hazarika, Pradeep Kumar, Ram Sagar, Abhishek Pathak, Kamallesh Chakravarty, Kameshwar Prasad // *The Egyptian Journal of Medical Human Genetics* (2016) 17, 359–365.
177. Aifan Li. A possible synergistic effect of MTHFR C677T polymorphism on homocysteine level variations increased risk for ischemic stroke / Aifan Li, Yunshu Shi, Liyan Xu, Yuchao Zhang, Huiling Zhao, Qiangmin Li, Xingjuan Zhao, Xinhui Cao, Hong Zheng, Ying He // *Medicine* (2017) 96:51.
178. Song Y. Association between 5, 10-methylenetetrahydrofolate reductase C677T gene polymorphism and risk of ischemic stroke: a meta-analysis / Song Y, Li B, Wang C, et al. // *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2016;25:679–87.
179. Fancellu et al. Exploratory screening for Fabry’s disease in young adults with cerebrovascular disorders in northern Sardinia / Fancellu et al. // *BMC Neurology* (2015) 15:256.
180. Dubuc V. Prevalence of Fabry disease in young patients with cryptogenic ischemic stroke / Dubuc V., Moore DF., Gioia LC., Saposnik G., Selchen D., Lanthier S. // *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2013;22:1288-92.
181. Marquardt L. Fabry disease in unselected patients with TIA or stroke: population-based study / Marquardt L., Baker R., Segal H., Burgess AI., Poole D., Hughes DA., et al. // *Eur J Neurol*. 2012;19:1427–32.
182. Shi Q. Prevalence of Fabry Disease in Stroke Patients-A Systematic Review and Meta-analysis / Shi Q., Chen J., Pongmoragot J., Lanthier S., Saposnik G. // *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2014;23:985–92.
183. Rolfs A. Acute cerebrovascular disease in the young: the stroke in young fabry patients study / Rolfs A., Fazekas F., Grittner U., Dichgans M., Martus P., Holzhausen M., et al. // *Stroke*. 2013;44:340–9.
184. Fromm A. Risk factors and their impact on carotid intima-media thickness in young and middle-aged ischemic stroke patients and controls: the Norwegian stroke in the young study / Fromm A, Haaland OA, Naess H, Thomassen L, Waje-Andreassen U. // *BMC research notes*. 2014; 7:176.

185. Thijs V. Family history in young patients with stroke / Thijs V, Grittner U, Dichgans M, Enzinger C, Fazekas F, Giese A-K, et al. // *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 2015; 46(7):1975–8.
186. Singhal AB. Recognition and management of stroke in young adults and adolescents / Singhal AB., Biller J., Elkind MS., Fullerton HJ., Jauch EC., Kittner SJ., et al. // *Neurology*. 2017;81(12):1089–97.
187. Nakagawa E. Young women's stroke etiology differs from that in young men: an analysis of 511 patients / Nakagawa E, Hoffmann M. // *Neurol Int*. 2013;5(3):e12.
188. Jaffre A. Risk factor profile by etiological subtype of ischemic stroke in the young / Jaffre A., Ruidavets JB., Calviere L., Viguier A., Ferrieres J., Larrue V. // *Clin Neurol Neurosurg*. 2014;120:78–83.
189. González-Gómez F.J. Stroke in young adults: Incidence rate, risk factors, treatment and prognosis / González-Gómez F.J., Pérez-Torre P., DeFelipe A. et al. // *Rev. Clin. Esp*. 2016 Jun 10. pii: S 0014–2565(16)30081–9. doi: 10.1016/j.rce.2016.05.008.
190. Hart R.G. Embolic strokes of undetermined source: support for a new clinical construct – authors' reply / Hart R.G., Diener H.C., Connolly S.J. // *Lancet Neurol*. 2014; 13(10): 967.
191. Won-Bin Park et al. Comparison of epidemiology, emergency care, and outcomes of acute ischemic stroke between young adults and elderly in Korean population: A multicenter observational study / Won-Bin Park et al. // *J Korean Med Sci* 2014; 29: 985-991.
192. Yesilot Barlas N. Etiology of first-ever ischaemic stroke in European young adults: the 15 cities young stroke study / Yesilot Barlas N, Putaala J, Waje-Andreassen U, Vassilopoulou S, Nardi K, Odier C, et al. // *Eur J Neurol*. 2013; 20:1431–1439.
193. Yao XY. Age- and gender-specific prevalence of risk factors in patients with first-ever ischemic stroke in china / Yao XY., Lin Y., Geng JL., Sun YM., Chen Y., Shi GW., et al. // *Stroke Res Treat*. 2016; 2012:136398.

194. Putaala J. Demographic and geographic vascular risk factor differences in European young adults with ischemic stroke / Putaala J., Yesilot N., Waje-Andreassen U., Pitkaniemi J., Vassilopoulou S., Nardi K., et al. *Stroke*. 2012; 43:2624–2630.
195. Kazuma Nakagawa. Ethnic comparison of clinical characteristics and ischemic stroke subtypes among young adult stroke patients in Hawaii / Kazuma Nakagawa, Cherisse S. Ito, Sage L. King // *Stroke*. 2017; 48(1): 24–29.
196. Ji R. Ischemic stroke and transient ischemic attack in young adults: Risk factors, diagnostic yield, neuroimaging, and thrombolysis / Ji R., Schwamm LH., Pervez MA., Singhal AB. // *JAMA neurology*. 2013; 70:51–57.
197. Goeggel Simonetti B. Long-term outcome after arterial ischemic stroke in children and young adults / Goeggel Simonetti B., Cavelti A., Arnold M., Bigi S., Regányi M., Mattle HP. et al. *Neurology*. 2015;84(19):1941-7.
198. Guleser Akpınar. Ischemic stroke in young age? / Guleser Akpınar, Harika Gunduz, Mehmet Serin, Adem Melekoglu // *Medicine Science* 2017;6(3):567-9.
199. Mahmut Arda Çınarlık. The relationship between age and affected cerebral vessels in ischemic stroke patients / Mahmut Arda Çınarlık // *J Emerg Med* 2017; 16: 162-4.
200. Aktham Ismail Alemam. Comparative study of the prognosis of ischemic cerebral stroke subtypes / Aktham Ismail Alemam // *Neurol Res*. 2017;7(4-5):80-84.
201. Mayte E. van Alebeek. Risk factors and mechanisms of stroke in young adults: The future study / Mayte E. van Alebeek, Renate M. Arntz, Merel S. Ekker, Nathalie E. Synhaeve, Noortje AMM. Maaijwee, Hennie Schoonderwaldt, Maureen J. van der Vlugt, Ewoud J. van Dijk, Loes CA. Rutten-Jacobs⁵ and Frank-Erik de Leeuw // *Journal of cerebral blood flow & metabolism* 0(00) 1–11 ,2017.
202. Arntz RM. The very long-term risk and predictors of recurrent ischaemic events after a stroke at a young age: the future study / Arntz RM., van Alebeek ME., Synhaeve NE., et al. // *Eur Stroke J* 2016; 1: 337–345.

203. Maaijwee NA. Ischaemic stroke in young adults: risk factors and long-term consequences / Maaijwee NA., Rutten-Jacobs LC., Schaapsmeeders P., et al. // *Nat Rev Neurol* 2014; 10: 315–325.
204. Rutten-Jacobs LC. Long-term mortality after stroke among adults aged 18 to 50 years / Rutten-Jacobs LC., Arntz RM., Maaijwee NA., et al. // *JAMA* 2016; 309: 1136–1144.
205. Saver JL. Clinical practice. Cryptogenic stroke / Saver JL. // *New Engl J Med* 2016; 374: 2065–2074.
206. Giannakopoulos B. The pathogenesis of the antiphospholipid syndrome / Giannakopoulos B and Krilis SA. // *New Engl J Med* 2013; 368: 1033–1044.
207. Harriott AM. Dissecting the association between migraine and stroke / Harriott AM and Barrett KM. // *Curr Neurol Neurosci Rep* 2015; 15: 5.
208. Malik R. Shared genetic basis for migraine and ischemic stroke: a genome-wide analysis of common variants / Malik R, Freilinger T, Winsvold BS, et al. // *Neurology* 2015; 84:2132–2145.
209. Mijntje M. I. Prothrombotic factors do not increase the risk of recurrent ischemic events after cryptogenic stroke at young age: the future study / Mijntje M. I. Schellekens, Mayte E. van Alebeek, Renate M. Arntz, Nathalie E. Synhaeve, Noortje A. M. M. Maaijwee, Hennie C. Schoonderwaldt, Maureen J. van der Vlugt, Ewoud J. van Dijk Loes C. A. Rutten-Jacobs, Frank-Erik de Leeuw. // *Journal of Thrombosis and Thrombolysis* (2018) 45:504–511.
210. Sciascia S. The estimated frequency of antiphospholipid antibodies in young adults with cerebrovascular events: a systematic review / Sciascia S., Sanna G., Khamashta MA., Cuadrado MJ., Erkan D., Andreoli L., Bertolaccini ML. // *Ann Rheum Dis* (2015) 74(11):2028–2033.
211. Pezzini A. Predictors of long-term recurrent vascular events after ischemic stroke at young age: the Italian project on stroke in young adults / Pezzini A. et al. // *Circulation* (2014) 129(16):1668–1676.
212. Renna R. Risk factor and etiology analysis of ischemic stroke in young adult patients / Renna R., Pilato F., Profice P., Della Marca G., Broccolini A., Morosetti

- R., Frisullo G., Rossi E., De Stefano V., Di Lazzaro V. // *J Stroke Cerebrovasc Dis* (2014) 23(3):e221-227.
213. El-Hajj M. The epidemiology of stroke in the Middle East / El-Hajj M., Salameh P., Rachidi S., Hosseini H. // *European Stroke Journal*. 2016; 1: 180-198.
214. Sanna T. Cryptogenic stroke and underlying atrial fibrillation / Sanna T, Diener HC., Passman RS., et al. // *N Engl J Med* 2014; 370: 2478–86.
215. Furlan AJ. Closure or medical therapy for cryptogenic stroke with patent foramen ovale / Furlan AJ., Reisman M., Massaro J., et al. // *N Engl J Med* 2012; 366: 991–9.
216. Jani Pirinen. Twelve-lead electrocardiogram and mortality in young adults after ischaemic stroke / Jani Pirinen et al. // *European Stroke Journal* 2017, Vol. 2(1) 77–86.
217. Aarnio K. Long-term mortality after first-ever and recurrent stroke in young adults / Aarnio K., Haapaniemi E., Melkas S., et al. // *Stroke* 2014; 45: 2670–2676.
218. Waje-Andreassen U. Ischaemic stroke at a young age is a serious event – final results of a population-based long-term follow-up in Western Norway / Waje-Andreassen U, Thomassen L, Jusufovic M, et al. // *Eur J Neurol* 2016; 20: 818–823.
219. Rutten-Jacobs LC. Cardiovascular disease is the main cause of long-term excess mortality after ischemic stroke in young adults / Rutten-Jacobs LC., Arntz RM., Maaijwee NA., et al. // *Hypertension* 2015; 65: 670–675.
220. Naess H. C-reactive protein and homocysteine predict long-term mortality in young ischemic stroke patients / Naess H, Nyland H, Idicula T, et al. // *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2016; 22: 435–440.
221. Pirinen J. 12-lead resting ECG reveals high-risk sources of cardioembolism in young adult ischemic stroke / Pirinen J, Putaala J, Aro AL, et al. // *Int J Cardiol* 2015; 198: 196–200.

222. Goeggel Simonetti B. Risk factors, aetiology and outcome of ischaemic stroke in young adults: the Swiss young stroke study / Goeggel Simonetti B., Mono M.L., Huynh-Do U. et al // *Journal of Neurology*, vol. 262, no. 9, pp. 2025–2032, 2015.
223. Bevan S. Genetic heritability of ischemic stroke and the contribution of previously reported candidate gene and genomewide associations / Bevan S., Traylor M., Adib-Samii P. et al. // *Stroke*, vol. 43, no. 12, pp. 3161–3167, 2017.
224. Gurprit Nanda. Stroke in young adults: clinical profile and risk factors / Gurprit Nanda, Harinder Singh // *Volume-7 | Issue-3 | March-2018*. P – 42-44.
225. Huliyyappa D. Risk factors and outcome of stroke in young in a tertiary care hospital / Huliyyappa D et al. // *Int J Community Med Public Health*. 2016 Jan;3(1):323-327.
226. Nomani AZ. Etiology of stroke in young Pakistani adults; results of a single center study / Nomani AZ., Iqbal M., Jamil U., et al. // *Pak J Neurol Sci* 2015;10:18–22.
227. Gajbhare PT. The study of plasma homocysteine level as a risk factor for ischemic strokes in young patients / Gajbhare PT et al. // *Int J Adv Med*. 2017 Aug;4(4):1019-1025.
228. Nathalie E. Poor Long-term functional outcome after stroke among adults aged 18 to 50 years follow-up of transient ischemic attack and stroke patients and unelucidated risk factor evaluation / Nathalie E. Synhaeve et al. // *Stroke*. 2014;45:1157-1160.
229. Jukka Putaala. Ischemic stroke in the young: Current perspectives on incidence, risk factors, and cardiovascular prognosis / Jukka Putaala // *European Stroke Journal* 2016, Vol. 1(1) 28–40.
230. Bejot Y. Trends in the incidence of ischaemic stroke in young adults between 1985 and 2011: the Dijon Stroke Registry / Bejot Y., Daubail B., Jacquin A., et al. // *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2014; 85: 509–513.

231. Krishnamurthi RV. Stroke prevalence, mortality and disability-adjusted life years in adults aged 20–64 years in 1990–2013: data from the Global Burden of Disease 2013 study / Krishnamurthi RV., Moran AE., Feigin VL., et al. // *Neuroepidemiology* 2015; 45: 190–202.
232. Sarnowski B. Prevalence of stenoses and occlusions of brain-supplying arteries in young stroke patients / von Sarnowski B, Schminke U, Tatlisumak T, et al. // *Neurology* 2017; 80: 1287–1294.
233. Wolf ME. Phenotypic ASCO characterisation of young patients with ischemic stroke in the prospective multicentre observational SIFAP1 study / Wolf ME., Grittner U., Bottcher T., et al. // *Cerebrovasc Dis* 2015; 40: 129–135.
234. Rios F. Trends in substance abuse preceding stroke among young adults: a population-based study / de los Rios F., Kleindorfer DO., Khoury J., et al. // *Stroke* 2012; 43: 3179–3183.
235. Mitchell AB. Obesity increases risk of ischemic stroke in young adults / Mitchell AB., Cole JW., McArdle PF., et al. // *Stroke* 2015; 46: 1690–1692.
236. Jiang B. Prothrombin G20210A mutation is associated with young-onset stroke: the genetics of early-onset stroke study and meta-analysis / Jiang B., Ryan KA., Hamedani A., et al. // *Stroke* 2014; 45: 961–967.
237. Yitshak Sade M. Air pollution and ischemic stroke among young adults / Yitshak Sade M., Novack V., Ifergane G., et al. // *Stroke* 2015; 46: 3348–3353.
238. Prefasi D. Severity and outcomes according to stroke etiology in patients under 50 years of age with ischemic stroke / Prefasi D., Martinez-Sanchez P., Fuentes B., Díez-Tejedor E. // *J Thromb Thrombolysis* 2016; 42: 272-82.
239. Li F. Ischemic Stroke in Young Adults of Northern China: Characteristics and Risk Factors for Recurrence / Li F., Yang L., Yang R., Xu W., Chen FP., et al. // *Eur Neurol* 2017; 77: 115-22.
240. Özer IS. Etiologic subtypes, risk factors, and outcomes of acute ischemic stroke in young patients / Özer IS., Sorgun MH., Rzayev S., Kuzu M., Tezcan S., et al. // *Turk J Neurol* 2015; 21: 159-64.

241. Polívka J. Personalized approach to primary and secondary prevention of ischemic stroke / Polívka J., Rohan V., Ševčík P., Polívka J. // *EPMA J.* 2014;5:9.
242. Віничук С.М. Понтинні інфаркти: клініко-радіологічні кореляції / Віничук С.М., Прокопів М.М., Антоненко К.В., Турчина Н.С., Савченко І.Г., Бабенко В.В. // *Міжнародний неврологічний журнал* 4 (42) 2011 С. 10-20.
243. Diana Mihai. Ischemic Stroke in Young Adults / Diana Mihai, Florentina Cristina Plesa, Any Docu Axelerad, Alice Munteanu, Minerva Claudia Ghinescu and Carmen Adella Sirbu // *Practical Diagnosis Guide.* 2020. DOI: 10.5772/intechopen.92671
244. Mayte E. Risk factors and mechanisms of stroke in young adults / Mayte E. van Alebeek, R. Arntz, M. Ekker, N. Synhaeve, N. Maaijwee, H. Schoonderwaldt, M. J. van der Vlugt, E. V. van Dijk, L. Rutten-Jacobs, F. de Leeuw // *The FUTURE study.* 2018; DOI:10.1177/0271678X17707138
245. Mohammed Tahar Si Larbi. Ischemic and Non-ischemic Stroke in Young Adults – A Look at Risk Factors and Outcome in a Developing Country / Mohammed Tahar Si Larbi, Waleed al Mangour, Iram Saba , Dhekra Al Naqeb, Zaina Swapna Faisal, Sana Omar, Fatima Ibrahim // 2021; DOI: 10.7759/cureus.17079
246. Xing-Zhen Zheng. Interaction between methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) gene polymorphisms and environment with susceptibility to ischemic stroke in Chinese population / Xing-Zhen Zheng, Xiao-Lin Bian, Zhe-Hong Sun, Hai-Dong Wang // *Ann Indian Acad Neurol.* Jul-Aug 2020;23(4):491-495. doi: 10.4103/aian.AIAN_192_19. Epub 2020 Jan 16.
247. Guilin Chang. The association of MTHFR C677T variant with increased risk of ischemic stroke in the elderly population: a meta-analysis of observational studies / Guilin Chang, Zheng Kuai, Jia Wang, Jiayu Wu, Kan Xu, Ying Yuan and Yu Hu. // *BMC Geriatrics*(2019) 19:331 doi.org/10.1186/s12877-019-1304-y

ДОДАТОК А

Список публікацій здобувача за темою дисертації

1. М'яловицька О.А., Небор Я.Я. Молекулярно-генетичні аспекти та роль гомоцистеїну у патогенезі ішемічного інсульту в осіб молодого віку (огляд літератури) // Український вісник психоневрології. 2018. Том 26, випуск 4 (97) с.16-19. (Дисертант провів аналіз літератури, збір матеріалу, разом зі співавтором узагальнив та проаналізував отримані дані, сформулював висновки, підготував статтю до друку).
2. М'яловицька О.А., Небор Я.Я. Клініко-гемодинамічні особливості ішемічного інсульту в осіб молодого віку // Український вісник психоневрології. 2020. Том 28, випуск 1 (102) с.26-28. (Дисертант провів аналіз літератури, збір матеріалу, разом зі співавтором узагальнив та проаналізував отримані дані, сформулював висновки, підготував статтю до друку).
3. М'яловицька О.А., Небор Я.Я. Топографічний аналіз (за даними МРТ головного мозку) ішемічного інсульту в осіб молодого віку // Актуальні питання розвитку медичних наук у ХХІ ст. 2020 с.58-61. (Дисертант провів аналіз літератури, збір матеріалу, разом зі співавтором узагальнив та проаналізував отримані дані, сформулював висновки, підготував тези до друку).
4. Mialovytska O., Nebor Y. Analysis of relationship between polymorphism of MTHFR (C677T), MTHFR (A1298C), MTR (A2756G) genes in the development of ischemic stroke in young patients // Журнал «Georgian Medical News» (Грузія, м. Тбілісі). 2021 №10 (319) с.87-92. (Дисертант провів аналіз літератури, збір матеріалу, разом зі співавтором узагальнив та проаналізував отримані дані, сформулював висновки, підготував статтю до друку).
5. М'яловицька О.А., Небор Я.Я. Церебральний інсульт у осіб молодого віку // Науково-практична конференція з міжнародною участю:

- «Впровадження вітчизняних розробок в діагностиці та лікуванні захворювань нервової системи», м. Київ (2018) с.18 (Дисертант провів аналіз літератури, збір матеріалу, разом зі співавтором узагальнив та проаналізував отримані дані, сформулював висновки).
6. Мяловицька О.А., Небор Я.Я. Особливості етіопатогенезу, перебігу, клініки ішемічного інсульту в осіб молодого віку // Доповідь на науково-практичній конференції з міжнародною участю: «Сучасні підходи до діагностики та лікування захворювань нервової системи», м. Київ (2019) с.8 (Дисертант провів аналіз літератури, збір матеріалу, разом зі співавтором узагальнив та проаналізував отримані дані, сформулював висновки).
 7. Мяловицька О.А., Небор Я.Я., Пелешок С.Р., Бернацька Т.В. Клінічний випадок розвитку ішемічного інсульту на тлі неспецифічного аортоартеріїту (хвороби Такаясу) // Український неврологічний журнал. 2018. №3-4 с.48-49. (Дисертант провів аналіз літератури, збір матеріалу, разом зі співавторами узагальнив та проаналізував отримані дані, сформулював висновки, підготував статтю до друку).
 8. Мяловицька О.А., Небор Я.Я. Аналіз провідних факторів ризику у разі виникнення ішемічного інсульту в осіб молодого віку // Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю (до 100-річчя заснування Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупіка МОЗ України) 19 – 21 квітня 2019 року. С.82-83 (Дисертант провів аналіз літератури, збір матеріалу, разом зі співавтором узагальнив та проаналізував отримані дані, сформулював висновки, підготував тези до друку).
 9. Мяловицька О.А., Небор Я.Я. Аналіз клінічного випадку хворої з тромбозом середньої мозкової артерії на тлі вторинного антифосфоліпідного синдрому // Матеріали конференції (Карпатські читання) 13-15 червня 2019 року. С.20 (Дисертант провів аналіз літератури, збір матеріалу, разом зі співавтором узагальнив та проаналізував отримані дані, сформулював висновки, підготував тези до друку).

ДОДАТОК Б

“ЗАТВЕРДЖУЮ”
Керівник установи, якій впроваджена пропозиція¹
«03» вересня 2020 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Оптимізація діагностики ішемічного інсульту у осіб молодого віку**

найменування пропозиції для впровадження.

2. НМУ імені О.О. Богомольця, кафедра неврології, Київ, бул. Шевченко 13, Мяловицька О.А., Небор Я.Я.

установа, що розробила і поштова адреса, прізвище, ім'я, по-батькові авторів²

3. 3. Джерело інформації: Небор Я.Я. (2018). «Молекулярно-генетичні аспекти та роль гомоцистеїну у патогенезі ішемічного інсульту у осіб молодого віку (огляд літератури)», Український вісник психоневрології. 2018. Том 26, випуск 4 (97).

3. Впроваджено в КНП «КМКЛ №3»

найменування лікувально-профілактичного закладу⁴

4. Термін впровадження⁴ з січня 2020 р. по вересень 2020 р.

5. Загальна кількість спостережень⁴ 26

6. Ефективність впровадження у відповідності з критеріям викладеними у джерелі інформації

Показники ⁵	За даними	
	авторів які пропонують впровадження	Організації, що впровадила ⁴
Оптимізація діагностики ішемічного інсульту у осіб молодого віку, базуючись на комплексному аналізі клінічної картини, результатів нейровізуалізаційного дослідження, а також виявлення біохімічних та молекулярно-генетичних маркерів ішемічного інсульту у осіб молодого віку.	Покращення діагностики ішемічного інсульту у осіб молодого віку шляхом розробки комплексного обстеження з урахуванням біохімічних та молекулярно-генетичних маркерів	Покращення діагностики ішемічного інсульту у осіб молодого віку шляхом розробки комплексного обстеження з урахуванням біохімічних та молекулярно-генетичних маркерів

8. Зауваження, пропозиції⁴

«03» вересня 2020 р.

Відповідальний за впровадження
Завідувач неврологічним відділенням №1
Пелешок С.Р.

¹ Узагальнені акти впровадження затверджує заст. завідуючого відділом охорони здоров'я.

² Заповнюється розробником.

⁴ Заповнюється організацією, яка впровадила розробку.

⁵ В акт вдруковується тільки ті показники, яким відповідає дана розробка.



“ЗАТВЕРДЖУЮ”
 Керівник установи в якій впроваджена пропозиція¹
 27 листопада 2020 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Оптимізація діагностики ішемічного інсульту у осіб молодого віку**
 найменування пропозиції для впровадження.
2. НМУ імені О.О. Богомольця, кафедра неврології, Київ, бул. Шевченко 13, Мяловицька О.А., Небор Я.Я.
 установа, що розробила і поштова адреса, прізвище, ім'я, по-батькові авторів²
3. 3. Джерело інформації: Небор Я.Я. (2018). «Молекулярно-генетичні аспекти та роль гомоцистеїну у патогенезі ішемічного інсульту у осіб молодого віку (огляд літератури)», Український вісник психоневрології. 2018. Том 26, випуск 4 (97).
3. Впроваджено в КНП «КМКЛ №6»
 найменування лікувально-профілактичного закладу⁴
4. Термін впровадження⁴ з 18 червня 2020 р. по 27 листопада 2020 р.
5. Загальна кількість спостережень⁴ 16
6. Ефективність впровадження у відповідності з критеріям викладеними у джерелі інформації

Показники ⁵	За даними	
	авторів які пропонують впровадження	Організації, що впровадила ⁴
Оптимізація діагностики ішемічного інсульту у осіб молодого віку, базуючись на комплексному аналізі клінічної картини, результатів нейровізуалізаційного дослідження, а також виявлення біохімічних та молекулярно-генетичних маркерів ішемічного інсульту у осіб молодого віку.	Покращення діагностики ішемічного інсульту у осіб молодого віку шляхом розробки комплексного обстеження з урахуванням біохімічних та молекулярно-генетичних маркерів	Покращення діагностики ішемічного інсульту у осіб молодого віку шляхом розробки комплексного обстеження з урахуванням біохімічних та молекулярно-генетичних маркерів

8. Зауваження, пропозиції⁴

«27» листопада 2020 р.

Відповідальний за впровадження
 Завідувач неврологічним відділенням
 Дубініна Л.В.



¹ Узагальнені акти впровадження затверджує заст. завідуючого відділом охорони здоров'я.

² Заповнюється розробником.

⁴ Заповнюється організацією, яка впровадила розробку.

⁵ В акт вдруковується тільки ті показники, яким відповідає дана розробка.

Керівник установи в якій впроваджена пропозиція ¹
«Затверджую»
«21» січня 2021р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

- 1. Оптимізація діагностики ішемічного інсульту у осіб молодого віку**
найменування пропозиції для впровадження.
- 2. НМУ імені О.О. Богомольця, кафедра неврології, Київ, бул. Шевченко 13, Мяловицька О.А., Небор Я.Я.**
установа, що розробила і поштова адреса, прізвище, ім'я, по-батькові авторів ²
 - 3. Джерело інформації: Небор Я.Я. (2018). «Молекулярно-генетичні аспекти та роль гомоцистеїну у патогенезі ішемічного інсульту у осіб молодого віку (огляд літератури)», Український вісник психоневрології. 2018. Том 26, випуск 4 (97).**
- 3. Впроваджено в КНП «КМКЛШМД»**
найменування лікувально-профілактичного закладу ⁴
- 4. Термін впровадження ⁴ з січня 2020 р. по січень 2021**
- 5. Загальна кількість спостережень ⁴ 35**
- 6. Ефективність впровадження у відповідності з критеріям викладеними у джерелі інформації**

Показники ⁵	За даними	
	авторів які пропонують впровадження	Організації, що впровадила ⁴
Оптимізація діагностики ішемічного інсульту у осіб молодого віку, базуючись на комплексному аналізі клінічної картини, результатів нейровізуалізаційного дослідження, а також виявлення біохімічних та молекулярно-генетичних маркерів ішемічного інсульту у осіб молодого віку.	Покращення діагностики ішемічного інсульту у осіб молодого віку шляхом розробки комплексного обстеження з урахуванням біохімічних та молекулярно-генетичних маркерів	Покращення діагностики ішемічного інсульту у осіб молодого віку шляхом розробки комплексного обстеження з урахуванням біохімічних та молекулярно-генетичних маркерів

8. Зауваження, пропозиції⁴

«21» січня 2021 р.

КМКЛШМД
м.Київ
Зав. від. II-нейрохірургії
Камінський А.О.

Відповідальний за впровадження

Завідувач нейрохірургічним відділенням №2
Камінський А.О.

¹ Узагальнені акти впровадження затверджує заст. завідуючого відділом охорони здоров'я.

² Заповнюється розробником.

⁴ Заповнюється організацією, яка впровадила розробку.

⁵ В акт вдруковується тільки ті показники, яким відповідає дана розробка.