

**ГОУ «ТАДЖИКСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ АБУАЛИ ИБН СИНО»**

УДК 616.12-008.311.1; 616.831-005

На правах рукописи

КОСИМОВА ДИЛАФРУЗ УМАРОВНА

**ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА У ЛИЦ
МОЛОДОГО И СРЕДНЕГО ВОЗРАСТА: ЗНАЧИМОСТЬ
РЕЗИСТЕНТНОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИИ И
ГЕНЕТИЧЕСКОЙ ПРЕДРАСПРОЖЕННОСТИ К ТРОМБОФИЛИИ**

Диссертация

**на соискание ученой степени кандидата медицинских наук
по специальности 14.01.11 - Нервные болезни**

Научный руководитель: доктор
медицинских наук **Рахмонов Р.А.**

Научный консультант: доктор
медицинских наук, профессор

Шарипова Х.Я.

Душанбе -2023

Оглавление	стр.
Перечень сокращений и условных обозначений	5
Введение	6
Общая характеристика исследования	9
Глава 1. Острое нарушение мозгового кровообращения у лиц молодого и среднего возрастов - актуальная медико-социальная проблема	14
1.1. Медико-социальная значимость острых нарушений мозгового кровообращения у больных артериальной гипертонией. Возрастные аспекты инсультов	14
1.2. Генетическая предрасположенность к ишемическому инсульту и его наследуемость	20
1.3. Полиморфизм генов системы гемостаза	29
Глава 2. Общая характеристика больных и методов исследования	44
2.1. Характеристика обследованных лиц	44
2.2. Методы исследования	48
2.3. Молекулярно-генетического исследования	51
2.4. Методы лучевой диагностики и нейровизуализации	53
2.5. Методы статистического анализа результатов исследования.....	56
Глава 3. Частота и клинико-патогенетические особенности ишемического инсульта у больных молодого и среднего возрастов с разным уровнем артериального давления	57
3.1. Частота острых нарушений мозгового кровообращения у больных молодого и среднего возраста с артериальной гипертонией и ишемической болезнью сердца (данные ретроспективного исследования)	57
3.1.1. Частота форм острых нарушений мозгового кровообращения у больных молодого и среднего возрастов с артериальной	

гипертонией.....	57
3.1.2. Острые нарушения мозгового кровообращения при разном фенотипе артериальной гипертонии и ишемической болезни сердца....	62
3.2. Клинико-патогенетические и инструментальные особенности ишемического инсульта у больных с разным уровнем артериального давления (проспективного наблюдения).....	67
3.2.1. Особенности ишемического инсульта в группах пациентов с разным уровнем артериального давления	67
3.2.2. Патогенетические типы и локализация ишемического инсульта при разном уровне артериального давления	72
3.2.3. Частота факторов кардиоваскулярного риска у больных ишемическим инсультом при разном уровне артериального давления	76
3.2.4. Состояние сознания и степень тяжести ишемического инсульта в остром периоде заболевания	79
Глава 4. Половые и возрастные особенности клинического течения ишемического инсульта при разном фенотипе артериальной гипертонии (проспективное исследование)	88
4.1. Половые различия частоты факторов кардиоваскулярного риска и тяжести ишемического инсульта у больных сравниваемых групп	88
4.2. Возрастные различия частоты факторов кардиоваскулярного риска и тяжести ишемического инсульта у больных сравниваемых групп.....	97
4.3. Клинико-гемодинамические и инструментальные особенности ишемического инсульта у больных ишемической болезнью сердца	102
4.4. Нарушения гемостаза у больных ишемическим инсультом и их взаимосвязь с артериальной гипертонией	107
Глава 5. Полиморфизм генов гемостаза у больных ишемическим инсультом и их взаимосвязь с артериальной гипертонией	119

5.1. Частота полиморфных вариантов генов гемостаза у больных ишемическим инсультом	119
5.2. Комбинации полиморфных вариантов генов гемостаза у больных ишемическим инсультом	123
5.3. Оценка риска развития ишемического инсульта на фоне полиморфизма генов гемостаза инсульта у пациентов молодого и среднего возраста	128
5.4. Взаимосвязь молекулярно-генетических показателей с клинико-гемодинамическими особенностями течения ишемического инсульта на фоне резистентной артериальной гипертензии	134
Глава 6. Обсуждение результатов	138
Выводы.....	151
Рекомендации по практическому использованию результатов исследования.....	152
Список литературы	154
Публикации по теме диссертации.....	181
Приложения	184

Перечень сокращений и условных обозначений

АГ	артериальная гипертензия
АГП	антигипертензивные препараты
АГТ	антигипертензивная терапия
БЦА	брахицефальные артерии
ГБ	гипертоническая болезнь
Ген F2	протромбин, фактор II свёртывания крови
Ген F5	фактор V свёртывания крови
Ген FGB	фибриноген, фактор I свёртывания крови
Ген PAI-1	антагонист тканевого активатора плазминогена
Ген ITGA2	интегрин альфа-2, тромбоцитарный рецептор к коллагену
Ген ITGB3	тромбоцитарный рецептор фибриногена
ГЛЖ	гипертрофия левого желудочка
ДАД	диастолическое артериальное давление
ИБС	ишемическая болезнь сердца
ИМ	инфаркт миокарда
КАГ	контролируемая артериальная гипертензия
ЛЖ	левый желудочек
РАГ	резистентная АГ
САД	систолическое артериальное давление
СД	сахарный диабет
ССЗ	сердечно-сосудистые заболевания
ССО	сердечно-сосудистые осложнения
ТИМ	толщина интима-медиа (или комплекс интима-медиа – КИМ)
ФК	функциональный класс
ХБП	хроническая болезнь почек
ХСН	хроническая сердечная недостаточность
ЦУ АД	целевые уровни АД

Введение

Актуальность темы исследования. Острые нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) относятся к числу наиболее значимых медико-социальных проблем, занимая лидирующие места по частоте встречаемости, смертности и числу случаев инвалидизации среди жителей всего земного шара. [V.L. Feigin et al., 2021]. ОНМК характеризуются высокой частотой распространения, неблагоприятным прогностическим исходом, при этом лечение данной патологии требует больших финансовых расходов [И.В. Самородская и др., 2017; М.А. Пирадов и др., 2019;].

Согласно результатам ряда исследований инсульт занимает лидирующее место среди патологий нервной системы, которые приводят к инвалидизации населения в г. Душанбе, частота случаев инвалидности составляет 24,5%. При этом чаще инвалидность встречается среди людей мужского пола и наиболее трудоспособного возраста, у которых имеется среднее и высшее образование [М.Г. Игамова, Р.А. Рахмонов, Ф.И. Одинаев, 2015].

Артериальная гипертония остаётся одним из, самых распространённых, сердечно-сосудистых заболеваний и важнейшим фактором риска развития инфаркта миокарда и ОНМК [B.Williams et al.,2019]. В связи с тем, что длительное сохранение высокого АД является крайне неблагоприятным прогностическим фактором, ключевым механизмом, позволяющим снизить риск развития осложнений АГ, является достижение целевого уровня АД, особенно у больных резистентной артериальной гипертонией [С.В. Недогода, А.В. Сабанов, 2018; A. Kasiakogias et al., 2018].

Растущую распространённость ишемических инсультов трудно связать только учащением основных факторов кардиоваскулярного риска. В основе механизма наступления ишемического инсульта лежат атеросклеротические изменения и тромбоз артерий головного мозга [Е.С Гайворонская и др., 2018]. Атеросклеротическое поражение сосудов чаще встречается у пожилых людей, в то время как у молодых людей основной причиной развития данной патологии являются расстройства коагулирующей системы, которые

сопровожаются усилением активности тромбообразования [И.А. Вознюк и др., 2018]. По-прежнему не до конца исследованными остаются вопросы об особенностях течения ишемического инсульта и частота его распространения у лиц молодого и среднего возраста, страдающих резистентной формой артериальной гипертензии. Принимая во внимание большое значение полиморфизма генов системы регуляции агрегатного состояния крови в возникновении тромбофилии, можно предположить, что определение биохимических и/либо генетических показателей, свидетельствующих о наличии тромбофилических состояний у пациентов с резистентной формой артериальной гипертензии и ишемическим инсультом, может значительно повысить эффективность своевременной диагностики и способствовать проведению адекватной профилактики прогрессирующего течения ОНМК. Решение данного вопроса у лиц трудоспособного возраста имеет важное медико-социальное значение.

Степень научной разработанности изучаемой проблемы. Несмотря на внедрение эффективных мер профилактики и лечения ОНМК и АГ за последние десятилетия тенденция к снижению заболеваемости ОНМК у пациентов молодого и среднего возрастов – незаметна. В связи с этим, повсеместно растёт интерес к выявлению, как основных факторов риска кардиоваскулярной патологии в целом, так и генетических полиморфизмов, связанных с развитием ишемического инсульта [Р.А. Рахмонов и др., 2018; R.M. Carey и др., 2018; Л.Т. Хасанова и др., 2019].

В настоящее время сложность контроля АД с учащением резистентных к лечению форм артериальной гипертензии, сопровождающаяся заметным учащением ишемического инсульта, и в целом, повышением риска смерти от кардиоваскулярных заболеваний, - является одной из актуальных проблем кардиологии и неврологии [С.В.Недогода и др., 2018; А.В. Концевая и др., 2020]. Частота ишемического инсульта у больных резистентной к лечению формой артериальной гипертензии фактически не изучена и в условиях Таджикистана [Ф.Н. Абдуллаев, 2019; Х.Я.Шарипова и др., 2022]. Поиск

оптимальных подходов своевременного прогнозирования развития ИИ и выявление предикторов его тяжёлого течения на фоне АГ выделяется как один из наиболее приоритетных направлений современной неврологии.

Связь исследования с программами (проектами), научной тематикой. Диссертационная работа выполнялась в рамках научно-исследовательской работы кафедры неврологии, психиатрии и медицинской психологии им. профессора М.Г. Гулямова ГОУ «ТГМУ им. Абуали ибн Сино» «Генетические аспекты в развитии инсульта и наследственных заболеваний нервной системы» (срок выполнения 2016 – 2020 гг., ГР №0116ТJ00591), а также в рамках выполнения Постановления Правительства Республики Таджикистан от 3 декабря 2012 года, за №676 «О перспективах профилактики и контроля неинфекционных заболеваний и травматизма в Республике Таджикистан на 2013-2023 годы».

Общая характеристика исследования

Цель исследования — установить значимость сочетанного влияния наследственной предрасположенности к тромбофилии и факторов кардиоваскулярного риска на возникновение и особенности течения ишемического инсульта у больных резистентной артериальной гипертонией.

Задачи исследования:

1. Определить частоту ишемического инсульта и его патогенетических подтипов в общей структуре ОНМК у больных молодого и среднего возрастов с резистентной артериальной гипертонией.

2. Выявить клинико-лабораторные и инструментальные особенности течения острого периода ишемического инсульта у больных молодого и среднего возрастов с резистентной артериальной гипертонией.

3. Оценить частоту и сочетания полиморфизма генов системы гемостаза у больных ишемическим инсультом в зависимости от наличия и течения артериальной гипертонии.

4. Выделить группы пациентов молодого и среднего возрастов с высоким риском прогрессирующего течения ишемического инсульта при резистентной артериальной гипертонии.

Объект исследования. Объектом исследования служили пациенты молодого и среднего возрастов (до 59 лет) с ишемическим инсультом и их медицинская документация (истории болезни и выписки из амбулаторных карт и госпитализаций).

Предмет исследования. Предметом исследования было изучение: удельного веса ишемического инсульта и его патогенетических подтипов в общей структуре ОНМК на фоне резистентной артериальной гипертонии; особенностей течения острого периода ишемического инсульта у больных молодого и среднего возрастов в зависимости от полиморфизма генов системы гемостаза и фонового уровня АД с выделением группы больных с высоким риском тяжёлого течения ишемического инсульта.

Научная новизна исследования. Впервые в Республике Таджикистан проведено аналитическое ретроспективное исследование по изучению частоты ишемического инсульта в общей структуре ОНМК у больных молодого и среднего возрастов с резистентной артериальной гипертонией. Установлена реальная картина заболеваемости ишемическим инсультом на фоне АГ у больных молодого и среднего возрастов, что составляет более 24%. На фоне осложнённого ИБС течения артериальной гипертонии ОНМК наблюдаются у более 38% больных, главным образом, за счёт значимого учащения ИИ.

Анализ результатов комплексного проспективного исследования клиничко-anamнестических, лабораторно-инструментальных у 145 больных с ишемическим инсультом и молекулярно-генетических показателей у 62 лиц молодого и среднего возрастов, в том числе у 42 больных ИИ, позволили впервые определить значимость мутаций в генах системы гемостаза и вклад фоновых уровней АД (нормотония и резистентная АГ) в тяжести течения ишемического поражения головного мозга. Установлено, что у больных резистентной АГ повторные ИИ, среднетяжёлый и тяжёлый неврологический дефицит наблюдаются значительно чаще, чем при контролируемой АГ.

Получены новые данные о частом выявлении полиморфизма генов системы гемостаза, ассоциированных с тромбофилией: гена фибриногена (FGB: -455 G>A) с учащением носительства аллеля А (гетерозиготного генотипа G/A и гомозиготного генотипа A/A); тромбоцитарного рецептора фибриногена (ITGB3: 1565 T>C) с учащением носительства гетерозиготного аллеля С/Т; ингибитора активатора плазминогена I типа (PAI-1: 1:-675 5G>4G) с учащением носительства аллеля 4G (гетерозиготного генотипа 5G/4G и гомозиготного носительства 4G/4G) у больных ишемическим инсультом на фоне резистентной артериальной гипертонии.

Для своевременной профилактики ИИ у больных молодого и среднего возрастов обоснована целесообразность изучения полиморфизма генов ассоциированных с тромбофилией у всех пациентов с резистентной АГ.

Теоретическая и научно-практическая значимость исследования.

Выявление факторов, способствующих повышению риска развития ИИ и тяжёлого его течения у пациентов ГБ, уточняет патогенетические особенности возникновения и прогрессирования, как ИИ, так и резистентной гипертонии.

Использование теоретических, методологических положений, выводов и рекомендаций, представленных в диссертации, может быть внедрено в учебный процесс медицинских Высших учебных заведений, что определяет теоретическую значимость исследования.

Установленные результаты, свидетельствующие об учащении ОНМК у больных ИБС и на фоне резистентной АГ, главным образом, за счёт ишемического инсульта - являются практически важными. Доказана необходимость создания системы клинико-генетического мониторинга пациентов с резистентной АГ с целью своевременной диагностики ишемического инсульта и осложнённого течения резистентной АГ.

Выделение факторов, предшествующих развитию ишемического инсульта и тяжёлого его течения у пациентов ГБ оптимизирует их ведение и может способствовать предупреждению осложнений.

Положения, выносимые на защиту:

Впервые в Республике Таджикистан изучена значимость мутаций в генах системы гемостаза и вклад фоновых уровней артериального давления в тяжести течения ишемического поражения головного мозга. Установлено, что ишемический инсульт наиболее часто развивается на фоне ИБС и резистентной артериальной гипертонии.

Полиморфизм генов системы гемостаза, ассоциированных с тромбофилией, у больных ишемическим инсультом на фоне резистентной артериальной гипертонии наблюдается значимо чаще, чем у больных с нормотонией.

С целью своевременной диагностики ишемического инсульта и прогнозирования осложнённого течения АГ необходимо создание системы клинико-генетического мониторинга (с изучением полиморфизма генов ассоциированных с тромбофилией) пациентов с резистентной АГ.

Степень достоверности результатов. Достоверность результатов, выводов и заключения обеспечивалось правильно выбранным направлением исследования с учётом предыдущих исследований в Республике Таджикистан, в странах зарубежья и СНГ; достаточным объёмом материала (ретроспективный анализ медицинской документации 619 больных АГ с кардио- и цереброваскулярными осложнениями, проспективным исследованием и наблюдением 145 больных с ишемическим инсультом), комплексностью исследования, применением современных, информативных методов исследования и новых, доступных технологий, в том числе, молекулярно-генетических, позволяющих получить статистически достоверные результаты, теоретическим и практическим обобщением полученных результатов исследования.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности. Диссертация выполнена в соответствии с Паспортом ВАК при Президенте Республики Таджикистан по специальности 14.01.11 - нервные болезни, соответствует подпунктам 3.4 (Этиология и патогенез, факторы риска, генетика заболеваний внутренних органов), 3.7. (Расстройства функций внутренних органов, как у больного, так и у здорового взрослого человека).

Личный вклад соискателя учёной степени в исследования. Анализ литературы по теме диссертационного исследования, формирование цели и задач, сбор и систематизация данных историй болезни 619 госпитализированных в неврологическом и терапевтическом отделениях больных с артериальной гипертонией на ретроспективном этапе исследования; общее клиническое и специальное неврологическое обследование 145 больных с ИИ на втором этапе исследования, установление кардиоваскулярных факторов риска; организация и участие в проведении молекулярно-генетических исследований, - выполнены лично автором.

Оценка лабораторных и генетических показателей осуществлялась совместно с врачами биохимической и иммунологических лабораторий, инструментальные методы исследования проведены в отделениях

функциональной диагностики ГУ Национального медицинского центра «Шифобахш» Республики Таджикистан, в лаборатории «Диамед» и Центре кардиологии МЗ РТ. Статистическая обработка результатов, оформление обзора литературы, описание разделов исследования и заключения, выполнены лично автором.

Апробация и реализация результатов диссертации. Основные положения диссертационной работы доложены и обсуждены на: на 2-й научно-практической конференции «Актуальные вопросы неврологии» (Душанбе, 2014); годовых научно-практических конференциях молодых ученых и студентов ТГМУ имени Абуали ибни Сино (Душанбе, 2015, 2016); 62-ой годичной научно-практической конференции ТГМУ им. Абуали ибни Сино, посвящённой 20-летию Конституции Республики Таджикистан (Душанбе, 2014), научно-практической конференции «Медицина и здоровье», посвящённой 80-летию государственного учебного учреждения «Республиканский медицинский колледж» (Душанбе, 2015), международной научно-практической конференции «Здоровье населения: профилактика заболеваний и инвалидность в Республике Таджикистан» (Душанбе, 2016). Апробация диссертационной работы состоялась на заседании межкафедральной проблемной комиссии по терапевтическим дисциплинам ТГМУ им. Абуали ибни Сино (Душанбе 22 февраля 2023), протокол №3.

Публикация по теме диссертации. По материалам диссертации опубликовано 17 печатных работ, в том числе 5 - в рецензируемых научных журналах, рекомендованных ВАК при Президенте РТ.

Структура и объем диссертации. Диссертация изложена на 186 страницах компьютерного текста, состоит из введения, общей характеристики работы, обзора литературы, 6-х глав собственных исследований, обсуждения результатов, списка литературы, 2 приложений. Работа содержит 23 таблиц, иллюстрирована 17 рисунками. Библиографический указатель включает 221 источников, из них отечественных и стран СНГ – 80, зарубежных авторов - 141.

Глава 1. Острое нарушение мозгового кровообращения у лиц молодого и среднего возрастов - актуальная медико-социальная проблема

1.1. Медико-социальная значимость острых нарушений мозгового кровообращения у больных артериальной гипертонией. Возрастные аспекты инсультов

В последнее десятилетие, несмотря на наблюдаемые успехи в области ангионеврологии, происходит расширение возрастного диапазона в сторону омоложения острой цереброваскулярной патологии (значительное увеличение распространённости инсульта в возрасте 40-59 лет), хотя наметившаяся тенденция к урежению частоты ишемического инсульта (ИИ) у лиц старших возрастов – не значимая [69].

Инсульт занимает второе место среди причин смертности (11,9%). Отмечено, что в 2013 году насчитывалось 25,7 млн лиц, у которых в анамнезе имеется инсульт и наблюдаются его последствия [73].

В рамках публикаций результатов исследования «Global Burden of Disease Study – 2010» в The Lancet был опубликован детальный вклад инсульта в глобальное бремя заболеваемости и смертности. Отмечено, что во всём мире в 2010 году инсульт впервые развился у 16,9 млн человек, а около 33 млн человек жили с последствиями перенесённого инсульта.

В 2010 году в общемировых масштабах число связанных с инсультом смертей составило 5.9 млн, и в целом за год инсульты обусловили почти 102 млн потерянных лет жизни вследствие нетрудоспособности и преждевременной смертности. При этом динамика распространённости инсультов значимо различается между странами. За последние 20 лет зафиксировано наибольшее увеличение инсультов в странах с низким и средним доходом [149].

Следует отметить, что для выражения значимости влияния инсульта на качество жизни человека широко применяется такой показатель, как количество преждевременно утраченных лет здоровой жизни (Disability -

Adjusted Life Years), и этот показатель в мировом масштабе равен примерно 113 млн лет [149].

Кроме того, изучение таких показателей, как уровень заболеваемости, уровень смертности и частота встречаемости инсульта, помогает определить социально-экономические потери. Согласно результатам исследования глобального бремени заболеваний (GBD), число случаев инсульта в 2015 года по всему миру составило 10,3 млн, при этом в 6,5 млн случаев был зарегистрирован летальный исход [52].

Общая первичная заболеваемость взрослого населения в Республике Таджикистан, как и в ряде других стран, обусловлена, главным образом, болезнями системы кровообращения, дыхания, онкологическими заболеваниями, сахарным диабетом, внешними причинами (травмы и несчастные случаи). При этом во всех регионах Таджикистана лидирующее место занимают сердечно-сосудистые заболевания, что обусловлено высоким уровнем распространённости основных факторов риска. На болезни системы кровообращения (БСК), в целом, приходится 18,8% в общей структуре заболеваний (1 место). Показатели смертности мужчин превышают уровень смертности женщин от БСК в 2,4 раза, всего от ишемической болезни сердца – в 4,7 раза, от инфаркта миокарда – в 6,1 раза и от цереброваскулярных болезней – 1,6 раза [14,18].

Число умерших от ССЗ в расчёте на 100 000 человек постоянного населения составляет от 187 в Таджикистане, до 834 – в России и 1038 на Украине [25]

Показатель заболеваемости инсультом в РФ оценивается как 400-450 тысяч инсультов в год, из которых на долю ИИ приходится 80% [2], т.е. показатель заболеваемости инсультом в РФ составляет 320-340 тыс. в год [28,73]

Среди приоритетных проблем современной неврологии ишемические инсульты (ИИ) прочно удерживают лидирующее положение по ряду причин:

- 1) во-первых, - в связи с их значительной распространённостью;

2) во-вторых, - по причине высокой смертности;

3) в-третьих, - по причине большого числа случаев инвалидизации людей, включая и в экономически развитых странах, - что наряду с большими материальными расходами на проведение лечебно-реабилитационных мероприятий, особенно в странах с низким и средним доходом (СНСД), - определяют вклад ИИ в глобальное бремя заболеваний (Global Burden Disease – GBD) [149].

Ишемические инсульты составляют около 80% всех инсультов (во всех популяциях), тогда как распространённость геморрагических инсультов в разных популяциях варьирует [204].

Новые представления о цереброваскулярных заболеваниях и артериальной гипертензии; степень изученности инсультов. Артериальная гипертензия относится к числу наиболее значимых факторов риска (ФР) развития инсульта [48,68]. До настоящего времени артериальная гипертензия остаётся одним из, самых распространённых, сердечно-сосудистых заболеваний и важнейшим фактором риска развития не только инфаркта миокарда, но и острых нарушений мозгового кровообращения, особенно, мозгового инсульта [172].

Являясь ведущей причиной ИБС, ОНМК, когнитивных нарушений, ХБП, ретинопатии и, как их следствие - инвалидизации и социальной дезадаптации пациентов, - АГ имеет наибольшую распространённость как фактор риска, остаётся важной медико-социальной проблемой и сохраняет ведущие позиции как главная причина смерти в современном мире [61].

Как фактор, поражающий нефро-, кардио- и цереброваскулярную системы (органы мишени), повышенное артериальное давление имеет особую социальную значимость среди ведущих факторов риска. На фоне АГ риск смерти от кардиоваскулярных заболеваний (КВЗ) повышается в три раза. АГ устанавливается как причина 7 миллионов смертей в мире ежегодно. Возрастная распространённость ЦВЗ с возрастом является, главным образом, результатом атеротромбогенеза на фоне АГ. Отмечен параллелизм между

степенью изменений сосудистых поражений головного мозга и характером течения АГ [29,53,60].

Достижение целевого уровня АД является ключевым механизмом, позволяющим снизить риск развития осложнений АГ [41].

Результаты клинических наблюдений, проводимых в течение длительного периода времени, показали, что неблагоприятный исход артериальной гипертензии наблюдается в случае длительного сохранения уровня артериального давления на высоких цифрах, и в первую очередь при неконтролируемой форме заболевания [114].

Резистентная гипертензия как фенотип неконтролируемой артериальной гипертензии. Неконтролируемая АГ продолжает оставаться актуальной проблемой современной кардиологии, которая создаёт ряд проблем при решении важнейших задач ведения пациентов с ОНМК. Контролируемой называется АГ при которой целевые уровни АД достигаются при применении 1-2 (менее 3-х) антигипертензивных препаратов.

Артериальная гипертензия, требующая 3 и более препаратов, для достижения целевых уровней АД, считается *неконтролируемой* [53,87].

В совместных клинических рекомендациях АСС/АНА, составленных в 2017 году по диагностике и ведению пациентов АГ, с учётом чувствительности к антигипертензивным препаратам, как два разных фенотипов неконтролируемой АГ рассматриваются резистентная и рефрактерная артериальная гипертензия [82, 87,196].

Резистентной контролируемой называется артериальная гипертензия, при которой целевые уровни АД достигаются при применении 3-4 (менее 5-х) антигипертензивных препаратов. При таком подходе (при применении 3-4, но менее 5-и антигипертензивных препаратов) случаи недостижения целевых уровней АД, называются *резистентной неконтролируемой АГ*. *Рефрактерной* называется артериальная гипертензия, при которой целевые уровни АД не достигаются при применении 5 и более разных по механизму действия гипотензивных средств (в том числе антагонист минералокортикоидных

рецепторов – АМКР и диуретическое средство пролонгированного действия) [87].

Прежде под «рефрактерной АГ» понималась резистентная форма артериальной гипертензии, но в последние годы данный фенотип неконтролируемой артериальной гипертензии отнесён к отдельному клиническому феномену [82,87,196].

Истинная распространённость неконтролируемой АГ недостаточно изучена, в связи со сложностью, связанной с тем, что не все пациенты исходно получают соответствующую общепринятым стандартам антигипертензивную терапию [53].

При использовании в качестве критерия целевое значение АД <140 / 90 мм рт. ст. в крупных популяционных исследованиях получены следующие результаты: резистентная форма АГ среди пациентов, у которых проводится медикаментозное лечение, наблюдалась в 12,8 – 16,9% случаях; при этом данный показатель был наиболее высоким у лиц с чрезмерно избыточным весом, а также у пациентов с сахарным диабетом (СД) и хроническими формами заболевания почек (ХБП) [62]. при отношении альбумин / креатинин в моче

Рефрактерная форма артериальной гипертензии встречается в 0,5-1,4% случаев, а у пациентов с альбуминурией (с показателями альбумин/креатинин-соотношения в разовой порции мочи выше 30 мг/г) этот показатель доходит до 2,22% случаев, у пациентов с сахарным диабетом до 2,09% [115,134,150,171,191].

Необходимо отметить, что неблагоприятными в плане прогноза факторами у лиц с резистентной формой артериальной гипертензии являются сердечно-сосудистые заболевания, сахарный диабет, а также функциональные нарушения почек. У этих пациентов, вне зависимости от эффективности антигипертензивного лечения, риск возникновения ИМ и ишемического инсульта возрастает в 2,2 – 2,3 раза [92, 114], а у пациентов с хронической

болезнью почек риск наступления терминальной стадии заболевания возрастает в 6,32 раза [190,214].

Вышеуказанные данные свидетельствуют, что одним из основных направлений в системе лечебно-профилактических мероприятий кардио- и цереброваскулярных заболеваний, считается контроль АГ.

Целесообразность разделения двух подтипов резистентной артериальной гипертонии, то есть контролируемой АГ на фоне лечения 3-4 антигипертензивными препаратами и неконтролируемой её формы (отсутствие эффекта на фоне лечения 3-4 препаратами) АГ, в течение последних двух лет широко обсуждается и, в части случаев внедряется. В этой связи частота и особенности клинико-лабораторной диагностики ОНМК, включая мозгового инсульта, на фоне резистентной гипертонии, с учётом новой классификации неконтролируемой АГ, фактически не изучены.

Заметный рост частоты ОНМК и АГ у пациентов молодого и среднего возрастов за последние десятилетия объясняет факт повсеместного роста интересов к выявлению, как основных факторов риска КВЗ в целом, так и генетических полиморфизмов, связанных с развитием ишемического инсульта [5,22,52,196].

Кардиоцеребральные параллели у пациентов с ОНМК. Роль сердечных заболеваний (АГ, ИБС, сердечная недостаточность) в развитии и прогрессировании цереброваскулярной болезни до настоящего времени остаётся спорной, обсуждения данной проблемы продолжаются и однозначные заключения по этой проблеме отсутствуют. Однако, несмотря на это, как основная причина развития ЦВЗ рассматриваются: поражения сердца и сосудов вследствие ИБС, гипертонической болезни, атеросклероза, нарушений ритма сердца и его проводной системы, сердечной недостаточности, - в основе которых лежат дислипидемия, дисрегуляция мозгового кровотока, ухудшение реологических свойств крови, активация гемостатического потенциала и др. Результаты ряда исследований по вопросу

значимости КВЗ в развитии ЦВЗ, способствовали возникновению нового направления в медицине – кардионеврологии.

В связи с тем, что в последние десятилетия учащается не только ЦВБ, но и неконтролируемая АГ, особенно её фенотип, которая обозначена в новой классификации как резистентная - РАГ [87,196], важность изучения частоты ОНМК на фоне РАГ является несомненной.

В этой связи установление частоты ОНМК у больных ИБС на фоне АГ с разной эффективностью антигипертензивной терапии (АГТ) представляет особый интерес. Имеющиеся единичные сообщения по изучению взаимосвязи нарушений мозгового кровообращения и резистентной артериальной гипертонии у больных ИБС фрагментарны и не позволяют судить о причинно-следственных взаимоотношениях этих заболеваний и синдромов. Кроме того, отсутствие фактических данных о частоте ОНМК на фоне ИБС у больных резистентной артериальной гипертонией в условиях Республики Таджикистан указывает на важность изучения данного вопроса.

1.2. Генетическая предрасположенность к ишемическому инсульту и его наследуемость

Благодаря изменению классических подходов на индивидуальные лечебно-реабилитационные программы для отдельного больного, удалось достигнуть ощутимых успехов и в диагностике ИИ. Реализация принципов персонализированной медицины требует комплексную оценку факторов риска у пациентов [120,167].

В преобладающем большинстве случаев ишемический инсульт является мульти факториальной патологией, в возникновении которой особое место занимают генетические факторы, контролирующие ряд активных процессов межклеточного взаимодействия: воспаления, свёртывания крови, образования оксида азота, метаболизма липидов, функционирования ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) [22].

Несмотря на большую информативность современных клинических и лабораторно-инструментальных методов исследования в 8-15% случаев не удаётся определить этиологический фактор развития инсульта, при этом в некоторых специализированных медицинских учреждениях данный показатель достигает 20-40% [71,193].

Тем не менее, в свете представлений последних десятилетий о патогенезе ишемического инсульта, снижение перфузии головного мозга способствует запуску ряда взаимосвязанных реакций, среди которых особая роль отводится дисрегуляторным сдвигам системы гемостаза. В настоящее время нарушение регуляции факторов гемостаза, возникающих на фоне обменных нарушений, рассматривается как универсальный патогенетический фактор ишемического инсульта [64,65].

Считается что, исследование генетических факторов, детерминирующих особенности гемостаза, состояние эндотелиальной системы и некоторые другие ключевые параметры гемоциркуляции целесообразно именно в этой подгруппе пациентов [7,20].

Разработка и внедрение в последние десятилетия молекулярно-генетические способы диагностики позволили создать новый подход к диагностике, терапии и прогнозированию исходов ОНМК, включая ишемического инсульта [167].

У учёных всего мира отмечается повышенный интерес к определению основных генетических факторов резистентности и изучению особенностей полиморфизма генов, обусловленных мозговым инсультом [22].

При изучении данной взаимосвязи предметом исследования могут стать одно нуклеотидные, или точечные, замены оснований в генах (SNP), детерминирующих компоненты той или иной молекулярно-биологической системы. Замещение одного нуклеотида в одном или обоих аллелях гена обуславливает эффект мутации – снижение функциональной активности кодируемой молекулы. Очень редко могут встречаться случаи повышения функциональной активности либо полное её отсутствие [23,34,97,108,138,140].

Учитывая изученные особенности патогенеза мозгового инсульта, последующие исследования имеют направление в области ферментно-обменных систем: каскад воспалительных реакций, расстройства коагулирующей системы крови, окислительный стресс, а также молекулярные механизмы сигнальных ассоциаций. Продолжается поиск новых полиморфных вариантов, которые оказывают влияние на риск возникновения острого нарушения церебрального кровообращения, а также поиск полногеномных вариантов с включением в исследование большого количества больных (до одной тысячи и более) с целью определения взаимосвязи между выявленными генетическими маркерами кардиоваскулярных патологий и развитием инсульта. Это позволит определить наибольшее число связанных с инсультом мутаций, а также изучить взаимосвязь между острым нарушением церебрального кровообращения и другими соматическими заболеваниями. Кроме того, в практике существует генотипирование по определённым аллельным вариантам [94,122,139].

В мировой литературе приводится большое количество данных, по которым можно получить представление о вероятном наличии у больного генетической предрасположенности к развитию мозгового инсульта и/или усугублению его течения. Согласно результатам проводимых ранее исследований, высокий риск ИИ наблюдается у лиц, ближайших родственники которых перенесли данную патологию [127].

С разработкой и внедрением молекулярно-генетических методов исследования большое внимание стало уделяться исследованию определённых полиморфных аллелей. К примеру, вначале нынешнего столетия было исследовано наличие взаимосвязи между риском возникновения ИИ с гипергомоцистеинемией и наличием у пациента полиморфных вариантов генов метилентетрагидрофолатредуктазы, а также состоянием коагулирующих факторов гемостаза, а именно, FV Лейден [182], состоянием системы регуляции воспалительных механизмов [127], функциональным состоянием внутриклеточных сигнальных систем – NOTCH3, PDE4D [127].

Большой интерес у исследователей вызывает изучение вопросов о наличии связи между генетической предрасположенностью и состоянием коагулирующей системы крови. Было доказано влияние полиморфизма некоторых генов, в которых белковые элементы участвуют в регуляции свёртывающей системы крови, и могут оказать влияние на риск возникновения острого сосудистого заболевания [24,30,63,145,166].

Таким образом, вместе с вышеуказанными факторами большое значение, и даже возможно основную роль, играют расстройства в свёртывающей системе крови [54,89,103,117,182].

Кроме того, в повышении риска развития инсульта доказана значимость роли полиморфизмов ряда генов: фактора межклеточной адгезии 1, интерлейкинов 1-А, 10, 17-А, фактора некроза опухоли- α и фосфодиэстеразы [98,111,157,176].

Однако, достаточно сложной является задача определения значимости риска, связанного с генетическими мутациями и риска, связанного с общими для всей семьи вредными факторами внешней среды. Если к этому добавить ряд особенностей ИИ (гетерогенность ИИ, колоссальное количество традиционных факторов риска, различие популяций), то идентификация значимости факторов риска ещё более осложняется. Не исключается, что вклад в возникновении ИИ происходит посредством нескольких потенциально возможных механизмов реализации генетической вариабельности. Результаты некоторых исследований свидетельствуют о возможной прогностической значимости сочетания факторов риска и их влияние на эффективность лечения [7,58].

Ишемический инсульт и его наследуемость. При проведении анализа полногеномного исследования ассоциаций (GWAS) было выявлено, что ИИ характеризуется высокой долей наследуемости в зависимости от его подтипа. Значимость наследственного фактора в развитии инсульта с поражением крупных сосудов (40,3%) сопоставим с таковым кардиоэмболического

инсульта (32,6%), однако наследуемость лакунарного инсульта значительно ниже (16,1%) [110,114].

В настоящее время не вызывает сомнений наличие комплекса факторов риска развития инсульта, к которым относятся не только генетические факторы (в том числе отягощённая наследственность, т.е. наличие в анамнезе у родителей или братьев/сестёр транзиторных ишемических атак (ТИА) или инсульта; наличие генов риска и эпигенетических факторов), но и средовые факторы, с возможностью взаимодействия между генами и факторами внешней среды [7].

Примерно на 30% повышается риск развития ИИ при наличии инсульта в семейном анамнезе. Близнецовые исследования демонстрируют значительную роль генетических факторов в этиологии инсульта: установлено, что риск инсульта у монозиготных близнецов выше (1,65 раза), чем гетерозиготных [146].

Отмечено также влияние наследственности на возраст возникновения и подтип инсульта [146]. Вероятность наличия близкого родственника с инсультом выше у молодых пациентов [146], а отягощённый по инульту семейный анамнез более характерно у женщин с инсультом, чем у мужчин [146].

Как известно ряд модифицируемых факторов риска как особенности образа жизни, в том числе вредные привычки (гиподинамия, особенности питания, табакокурение, чрезмерное употребление алкоголя и др.), и клинико-лабораторных сдвигов (высокие уровни артериального давления, повышенные уровни холестерина и его фракций, глюкозы, высокий индекс массы тела, признаки поражения органов-мишеней), - могут иметь важное значение в возникновении и течении острых нарушений мозгового кровообращения. Эти факторы в разной степени взаимосвязаны с генетическими факторами, то есть с полиморфизмом генов [1,8,40,46,47,55,59].

Следует отметить, что ряд факторов риска инсульта, такие как сахарный диабет, артериальная гипертония, гиперхолестеринемия, избыточная масса тела - частично наследуются и фенотип инсульта в разной степени определяется многочисленными генетическими локусами. При анализе данных литературы отмечается, что результаты исследований конца 20 века подтверждают значимость модифицируемых факторов риска у более 50% случаев развития ИИ [29,38,78].

Результаты ранее проведённых научных исследований указывали на риск возникновения мозгового инсульта на фоне нередкого сочетания полиморфных вариантов генов ряда систем гомеостаза (гемостаза, эндотелиальной дисфункции, регуляции артериального давления и др.) [88,159].

На этом фоне при спорадическом возникновении инсульта связь между генотипом и фенотипом оказывается крайне сложной. Генетические факторы могут влиять на предрасположенность к степени воздействия традиционных факторов риска на органы-мишени или оказывать независимое влияние на развитие заболевания, динамику инфаркта мозга и исходы [59].

Подтипы ишемического инсульта и генетические факторы.
Важным условием правильного прогноза, выбора оптимальной лечебной тактики и профилактических мероприятий является установление подтипов ИИ в начальный период заболевания.

Ишемический инсульт возникает при различного рода патологиях сердечно-сосудистой системы. Было установлено большое количество различных механизмов его возникновения, так называемая концепция патогенетической гетерогенности мозгового инсульта [34]. По мере глубокого изучения этой концепции были разработаны клинко-диагностические критерии основных подтипов мозгового инсульта, а также была изучена частота их встречаемости [45].

Несмотря на разрозненность исследований в данной области учёными различных стран, результаты проведённых в последнее время крупных мета-

анализов, в которые были включены несколько десятков исследовательских работ, свидетельствуют о роли генетических факторов риска в возникновении инсульта.

Мнения учёных сходятся в том, что исследование генетической предрасположенности должно проводиться с учётом клинического подтипа церебрального инсульта, это обусловлено большими различиями в патофизиологических механизмах.

Атеротромботический инсульт. Результаты проведённого недавно крупного мета-анализа с участием европейских учёных – METASTROKE (2012) [129] показали, что наиболее сильная корреляционная связь с риском возникновения атеротромботического инсульта имеется у полиморфных аллелей гена HDAC9 – гистоновой деацетилазы, который представляет собой фермент, участвующий в регуляции хроматиновой организации и генной транскрипции. Кроме того, было установлено наличие связи между риском возникновения атеротромботического инсульта и типами аллелей в структуре хромосомы 9p21; ОШ составило при этом 1,39 и 1,15, соответственно. Стоит подчеркнуть, что для обоих локусов ранее было уже установлено наличие связи с риском возникновения ИБС [122,143].

По-прежнему остаётся неизученным вопрос – на какие гены оказывает влияние структурного изменения хромосомы 9p21, чем и обусловлена необходимость проведения патофизиологического поиска. В литературе приводится большое количество менее распространённых полиморфных вариантов, которые достоверно оказывают влияние на риск возникновения атеротромботического инсульта. В это число входят: факторы риска развития тромбофилических осложнений – ген тромбоцитарного рецептора фибриногена GpIIIa, 13 фактор коагуляции, изменение С677Т в структуре гена MTHFR (метилентетрагидрофолатредуктаза), мутации, оказывающие влияние на гены сигнальной системы клеток с участием фосфодиэстеразы PDE4D и параоксаназы PON [118]; мутации генной структуры аполипопротеина E APOE, который отвечает за выведение холестерина из системы

кровообращения [166, 185]. Кроме того, у лиц европеоидной расы было установлено наличие связи между риском возникновения атеротромботического инсульта и присутствием генотипа SNP rs505922 группы крови АВО [208]. При проведении полногеномных исследований было установлено, что наиболее высокий риск возникновения атеротромботического инсульта наблюдается у лиц с наличием аллельного варианта гена PNACTR1, который отвечает за регуляцию 1 фосфатазы и актина [127, 148,178].

Кардиоэмболический инсульт. Результаты указанного выше крупного мета-анализа METASTROKE (2012) [127] свидетельствуют о наличии высокого риска возникновения кардиоэмболического инсульта у лиц с наличием изменений в генах PITX2 и ZFNХ3, которые кодируют факторы транскрипции при этом ОШ отношение шансов соответствовало значениям 1,36 и 1,25. Схожие результаты отмечались в исследованиях учёных из Великобритании [178]. Было установлено, что оба локуса связаны с риском возникновения фибрилляции предсердий, при развитии которого возрастает риск возникновения и кардиоэмболического инсульта [94]. Риск развития кардиоэмболического инсульта также возрастает при наличии генотипа SNP rs505922 группы крови АВО [122, 202]. При исследовании славянских лиц, проживающих в Российской Федерации, было установлено наличие высокого риска возникновения кардиоэмболического инсульта у тех из них, у которых на 7 хромосоме было обнаружено наличие генотипа SNP rs1842993 [110,119].

Лакунарный инсульт. Результаты исследований, проведённые европейскими учёными, показали, что при лакунарной форме инсульта отмечается минимальная связь с маркерами генетической предрасположенности, которая встречалась только в 16% наблюдений, в то время как при других формах мозгового инсульта наследственный фактор выступает в роли основной причины заболевания в 32,6-37,9% случаев [144]. Результаты исследований, выполненные европейскими учёными, свидетельствуют об ограниченности перечня, маркеров лакунарного инсульта,

к которым относятся инерционно-делеционный (I/D) полиморфизм в гене ACE и IL6 [21,36,141].

Хотя в литературе встречается достаточное количество информации о факторах наследственной предрасположенности к возникновению различного варианта подтипа мозгового инсульта, малоизученным остаётся вопрос о значимости данных генетических исследований в индивидуальном плане. Так, в практической медицине достаточной эффективностью показали генетические тесты, применяемые для прогнозирования риска возникновения кардиоваскулярных патологий (ИМ, фибрилляция предсердий, атеросклероз сосудов различной локализации, тромбофилические состояния и т.д.), однако при этом данные тесты являются малоприменимыми при прогнозе риска возникновения инсульта.

Неудачное применение данных тестов связано с большим числом различного характера патофизиологических процессов, которые ведут к ишемическому поражению структур головного мозга. В связи с этим целесообразным считается выполнение молекулярно-генетических исследований с акцентом на клинические характеристики. Хотя уже определены факторы риска для каждого варианта мозгового инсульта, необходимым является поиск общих, фундаментальных генетических маркеров, с помощью которых можно будет оценить течение инсульта и прогнозировать его исход.

Таким образом, инсульт – как многофакторное заболевание может возникать в результате воздействия как средовых, так и наследственных факторов риска, протекает вовлечением множества генов, в связи с чем, имеет полигенный характер наследования. Изучение частоты вариантов полиморфизма генов различных систем, влияющих в развитии ИИ в различных популяциях, в частности системы гемостаза, может способствовать выявлению наиболее значимых ассоциативных взаимосвязей генетических и основных факторов кардиоваскулярного риска.

1.3. Полиморфизм генов системы гемостаза

Совокупность биохимических процессов, обеспечивающих жидкое состояние крови, поддерживающие её нормальные реологические свойства (вязкость), предупреждающие и останавливающие кровотечения – составляют систему гемостаза.

Результаты ряда эпидемиологических исследований показывают, что изменение состояния свёртывающей системы крови, а именно увеличение агрегационных свойств тромбоцитов, повышение уровня факторов свёртывания крови, изменение содержания в крови компонентов фибринолитической системы, являются ФР возникновения кардиоваскулярных патологий, в том числе ИМ и ишемического инсульта [43,91,100,201].

Отмечено большое количество генов кандидатов мозгового инсульта, при этом отмечается большая роль полиморфных подтипов генов коагулирующей системы крови: ITGA2- α 2 интегрин, фибриноген, бета-полипептид (FGB), гены коагуляционных факторов II и V, ген SERPINE1 и т.д. При этом на сегодняшний день приводятся довольно разноречивые данные при исследовании роли полиморфных вариантов генов коагулирующей системы крови в возникновении ишемического инсульта.

1) Полиморфизм 807C>T гена тромбоцитарного рецептора к коллагену (ITGA2 или α 2 интегрин). Сегмент в цепочке ДНК гена α 2 интегрина, в котором нуклеотид цитозина (C) заменяется на тимин (T) в положении 807, носит название генетический маркёр C807T (**местоположение гена на хромосоме – 5q11.2**).

ITGA2 кодирует белок интегрин альфа-2 – мембранный гликопротеин, известный как GPIa (platelet glycoprotein Ia, или very late activation protein (VLA). Экспрессия этого маркёра происходит на клеточных мембранах мегакариоцитов, фибробластных клеток и тромбоцитарных клеток. В результате структурного изменения альфа-2-субъединицы происходит изменение и рецепторных свойств. На клеточной мембране тромбоцитарных

клеток GPIa формирует комплекс с GPIIb, который является коллагеновым рецептором. За счёт интегринов тромбоцитарные клетки организуют монослой в зоне поражённых тканей, что позволяет запустить механизм коагулирующей системы крови, защищающий организм от большой потери крови [3,6,15,42,128,163,213].

Возможные генотипы: С/С, С/Т, Т/Т. У жителей европейского континента частота встречаемости аллеля Т достигает до 40%. При поражении сосудистой стенки запускается процесс коагуляции. Благодаря агрегации тромбоцитарных клеток на начальном этапе процессов коагуляции происходит закупорка поражённого участка сосудистой стенки. Агрегация тромбоцитарных клеток возникает за счёт наличия на их поверхности рецепторов, состоящих из белков - интегринов. Выявление мутации С807Т свидетельствует о нарушении синтеза белка и предрасположенности к тромбофилии [113,161].

По данным различных авторов, существует связь между аллелем Т и риска возникновения ИМ, мозгового инсульта и тромбоэмболии, в первую очередь у лиц молодого возраста [17]. Но при этом однозначные результаты были отмечены не во всех исследованиях [156,179,186].

При изучении генотипа по указанному выше генетическому маркеру (мутация С807Т) следующая: С/С – нормальная скорость адгезии тромбоцитов; С/Т – скорость адгезии тромбоцитов повышена, по сравнению с генотипом С/С; Т/Т – скорость адгезии тромбоцитов повышена, по сравнению с генотипами С/С и С/Т [154].

2) *Полиморфизм гена тромбоцитарного рецептора интегрин - ITGB3 (T1565C).* Сегмент ДНК в гене *ITGB3*, в котором тимин (Т) замещается цитозином (С) в положении 1565, отмечается в качестве генетического маркера Т1565С. Вследствие данного замещения происходит изменение биохимических свойства GPIIb, где, в свою очередь, происходит замена лейцина на пролин в положении 59 (Leu59Pro). Маркер *ITGB3* (GPIIb), являющийся тромбоцитарным рецептором фибриногена, имеют ассоциацию с

изменением свойств данного рецептора и изменением тромбоцитарной агрегации. Возможные генотипы - Т/Т, Т/С, С/С. Аллель С встречается у 13% популяции.

Тромбоцитарный рецептор фибриногена в комплексе с фибриногеном, фактором Болезни Виллебранда, витронектином принимает участие в процессах склеивания тромбоцитов между собой, а также с экстрацеллюлярным матриксом стенки сосудов, благодаря чему процесс тромбоцитарной агрегации происходит легче. Полиморфизм T1565C (rs5918) способствует аминокислотной замене L33P и изменению конформации в сайте связывания фибриногена. Аллель 33Pro (1565C) имеет ещё два обозначения – P1A2 и HPA-1b (по названию тромбоцитарного антигена, вариабельность которого данный полиморфизм обуславливает).

При изучении структурных особенностей и биохимического состава образовавшейся в результате атеросклероза бляшки было обнаружено наличие связи между аллелем 33Pro и риском разлома и нарушения целостности бляшки. У пациентов, страдающих атеросклерозом, было выявлено наличие связи между аллелем 33Pro и риском тромбоза, что выражалось в повышении концентрации экспрессируемого тромбоцитами Р-селектина, увеличением активности тромбоцитов и утончением толщины поверхностно расположенного фиброзного слоя бляшки [154,209].

Было определено, что аллель 33Pro может выступать в качестве независимого фактора риска возникновения инсульта в результате атеротромбоза, в первую очередь у лиц мужского пола [106,147,166,207].

Некоторые учёные отмечают наличие связи между присутствием С аллеля полиморфизма гена ITGB3 (Leu33Pro, rs5918) и усилением тромбоцитарной активности, увеличением их агрегационной способности и/либо фибриноген связывающей активности [6,9,16].

Ряд исследователей установили, что между наличием аллеля С и активностью тромбоцитарных клеток нет связи [168].

Согласно результатам выполненных эпидемиологических исследований между полиморфным типом 1565T>C гена ITGB3 и риском возникновения мозгового инсульта [109,164] и риском возникновения ИБС [44] имеется взаимосвязь. Было выявлено, что частота присутствия аллеля С у больных с перенёсшим ИМ в возрастной категории до 60 лет оказалась в два раза выше, чем у пациентов из группы контроля.

Результаты исследования полиморфизма 1565T>C гена ITGB3 у некурящих лиц мужского пола без наличия соматических патологий в возрастной категории от 21 до 24 лет свидетельствовали о наличии между аллелем С и увеличенной продукцией тромбина и снижением антитромботической способности аспирина: у больных с наличием генотипов T/C и C/C наблюдается ослабление антиагрегантных свойств аспирина.

3) *Полиморфизм (G455A) гена фибриногена (FGB).* Сегмент ДНК в регуляторной зоне гена *фибриногена*, где возникает обмен гуанина (G) на аденин (A) в положении 455, выступает в качестве маркера G (455) A. Вероятными вариантами генотипов являются G/G, G/A, A/A. Указанный ген фибриногена участвует в кодировке последовательности аминокислот в β - цепи фибриногена, представляющего собой растворимый белок плазменной крови и относящийся к числу глобулинов (фактор I). На фоне возникающего изменения 455A β - фибриногена (FGB) происходит увеличение экспрессии гена, в результате чего повышается концентрация фибриногена в крови и, соответственно, повышается риск тромбообразования. Частота встречаемости указанного варианта среди жителей европейских стран достигает до 10%, а частота наблюдений минорного (A) аллеля у жителей европейского континента составляет около 20 % [111,112,176,198].

Генотип по данному маркеру оценивается следующим образом: G/G – уровень фибриногена в крови соответствует норме, G/A – уровень фибриногена в крови умеренно высокий, A/A – уровень фибриногена в крови значительно высокий. Следует отметить, что для этого генетического маркера

нет таких понятий, как "норма" и "патология", в виду того, что в данном случае изучается полиморфизм гена.

Исследование полиморфизма гена β - цепи позволяет выявить генетическую предрасположенность к инсульту и оценить степень риска возникновения инсульта у лиц с артериальной гипертензией. Наиболее значимый эффект от наличия А-аллеля наблюдается у женщин во время наступления постменопаузального периода. Ещё одним усугубляющим фактором на фоне присутствия аллеля А является табакокурение, о чем свидетельствует высокий уровень содержания фибриногена в плазменной крови у курильщиков.

По данным ряда авторов, присутствие аллеля А (наличие генотипа G/A и A/A) увеличивает риск развития мозгового инсульта, что позволяет отнести данный аллель к числу прогностических факторов, в первую очередь, для курильщиков и лиц с повышенным уровнем артериального давления, высокой концентрацией инсулина и сахара в крови [112,155,187,183,188].

Увеличение концентрации фибриногена в крови, обусловленное наличием в генотипе аллеля А, сопровождается повышенным риском атеросклеротического поражения церебральных сосудов и, тем самым, риском развития инсульта. При этом васкулярные поражения чаще встречаются у гомозигот по аллелю А (с вариантом генотипа A/A), чем у гетерозигот (с вариантом генотипа G/A). Кроме того, было установлено наличие связи между присутствием в генотипе аллеля А и высоким риском (в 2 раза) возникновения аневризмы брюшной аорты [105,116,125,184,217].

Отмечено, что у лиц женского пола возрастной категории 18-50 лет, у которых присутствует гомозиготный генотип AA, вероятность возникновения мозгового инсульта выше [105].

Согласно результатам исследования учёных из Финляндии, при наличии у женщины генотипа A+ вероятность наступления летального исхода увеличивается в возрастном периоде 55-71 лет [112,135].

Также было установлено наличие связи между тремя и более случаями возникновения малых лакунарных инфарктов головного мозга и присутствием у пациентов генотипа AA, при этом данная связь была заметно выше у курильщиков и лиц с высоким артериальным давлением [105].

4) *Полиморфизм гена протромбина - FII или F2 (G20210A).*

Маркер связан с изменением уровня фактора II (протромбина) системы свёртываемости крови. Изменения в гене *F2* происходят на фоне процессов замещения гуанина (G) аденином (A) в положении 20210 регуляторной зоны гена и это может выступать в генетическом маркёре G20210A. На XI хромосоме человека (11p11-q12) располагается ген протромбина. В случае возникновения в гене протромбина мутационных изменений увеличивается его экспрессия, в результате чего увеличивается и уровень его концентрации в плазме крови. Вероятные варианты генотипов - G/G, G/A, A/A. Частота встречаемости аллеля A у населения европейских стран варьируется в пределах 1,7-3,0%. Оценка изучения генотипа проводится следующим образом: G/G – генотип не имеет предрасположенности к увеличению активности коагулирующей системы крови; G/A – генотип имеет предрасположенность к увеличению активности коагулирующей системы крови, в гетерозиготном состоянии; A/A – генотип имеет предрасположенности к увеличению активности коагулирующей системы крови, в гомозиготном состоянии [142].

Мутационные изменения в гене *F2* у человека имеют наследственный характер по аутосомно-доминантному варианту, в связи с чем патологический процесс возникает даже в присутствии одной копии поражённого гена (вариант генотипа G/A). При наличии полиморфизма G20210A в гетерозиготной форме повышается уровень протромбина на 30%, а при наличии полиморфизма G20210A в гомозиготной форме этот уровень возрастает на 70%.

Гетерозиготные формы мутационных изменений встречаются у 2-3% жителей европейских стран и у 6% пациентов с флеботромбозами.

Гомозиготные формы мутационных изменений наблюдаются очень редко [162,206].

В случае ассоциации с Лейденской мутацией вероятность возникновения тромбоза увеличивается в несколько раз [133,158].

Основным признаком наличия данной ассоциации считается стабильное увеличение уровня содержания протромбина в плазменной крови (почти у 87% лиц с данной ассоциацией уровень протромбина в крови превышает 115 %) [195].

Риск развития тромбоза у носителей гетерозиготной аномалии повышается в 3 – 5 раз и более значительно при использовании оральных контрацептивов.

Частота встречаемости гетерозиготной формы указанного выше полиморфизма среди здоровых русских людей, проживающих в Москве и Московской области, составляет 1,2 %, а среди жителей г. Санкт-Петербурга данный показатель несколько выше и составляет 2,2% [51].

Частота встречаемости данной мутации у женщин, перенёсших выкидыши в период беременности, а также с наличием в анамнезе случаев преждевременной отслойки плаценты, составляет 7–8% [169].

Появление клинических признаков у лиц, с наличием генетических мутаций, предрасполагающих к тромбофилии, во многом зависит от таких факторов, как возраст пациента, состояние окружающей среды, а также от присутствия иных мутаций. Наличие клинических признаков у данных пациентов может не наблюдаться до момента возникновения внешнего воздействия на организм. Такие факторы, не имеющие генетический характер, как беременность, использование оральных противозачаточных средств, приём гормональных средств, нахождение в течение длительного периода времени в иммобилизационном состоянии, табакокурение и т.д., способствуют повышению указанного риска. Если у ближайших родственников пациента в анамнезе имелись случаи возникновения в молодом возрасте тромботических

патологий, то с целью профилактики целесообразным является проведение у него генетического исследования [132,192,220]

По данным проведённых двух крупных мета-аналитических исследований наиболее высокий риск возникновения мозгового инсульта наблюдается у людей с наличием аллеля А [121,180].

Наличие полиморфного характера у 20210G>А гена протромбина у лиц молодого возраста повышает вероятность развития тромбозов как в венозных сосудах верхних и нижних конечностей и церебральных венах, так и в артериальных сосудах, исходом которых является возникновение мозгового инсульта и ИБС [152].

5) *Полиморфизм гена коагуляционного фактора V или F5 (акселератор – глобулин; G1691A (Arg506Gln)).* Ген *F5* участвует в кодировке V коагулирующего фактора (так называемого фактора Лейдена), который является основным белком плазмы, который участвует в регуляции коагулирующей системы крови, в частности, фактор Лейдена вместе с фактором F10 участвует в процессах трансформации протромбина в тромбин. Значима его роль в определении генетической предрасположенности к развитию тромбоэмболических патологий и их осложнений у женщин в период гестации, преэклампсии, а также к развитию мозгового инсульта. Большую прогностическую роль он также может играть в случае использования женщиной оральных противозачаточных и гормональных средств.

Данный маркер связан с резистентностью на влияние активированного протеина С коагулирующей системы крови (основного физиологического антикоагулянта). G1691A (Arg506Gln) – мутационные изменения в гене V фактора свёртывания крови (так называемая Лейденовская мутация) выражаются в виде того, что гуанин (G) замещается аденином (A) в положении 1691 (G1691A) в цепочке ДНК. На фоне этого возникают изменения и со стороны биохимических свойств фермента, в котором происходит замещение аргинина глутамином (Arg506Gln) в позиции 506

(относится к числу трёх сегментов белка фактора V, где происходит его расщепление естественным антикоагулянтным веществом - активированным протеином C). В результате данной мутации в гене F5 вероятность тромбообразования возрастает в несколько раз в виду ослабления регулирующей способности указанного фермента.

Частота встречаемости аллеля А у лиц различной популяции доходит до 8%, а у женщин во время периода гестации этот показатель составляет 30-50%. У лиц с наличием аллеля, который предрасполагает к тромбофилии, клинические проявления патологии могут не наблюдаться до момента присоединения провоцирующих факторов, к которым относятся: беременность, использование оральных противозачаточных средств, гормональных препаратов, нахождение в течение длительного периода времени в иммобилизационном состоянии, табакокурение [32,66,70,75,219].

Возможные генотипы - G/G, A/G, A/A. При этом: G/G – генотип, который не имеет предрасположенности к усилению активности коагулирующей системы крови; G/A – генотип, который имеет предрасположенность к усилению активности коагулирующей системы крови, в гетерозиготном состоянии; A/A – генотип, который имеет предрасположенность к усилению активности коагулирующей системы крови, в гомозиготном состоянии. Мутационные изменения в гене V фактора свёртывания крови наследуются по аутосомно-доминантному варианту, в связи с чем патологический эффект может наблюдаться даже в случае присутствия одной копии поражённого гена.

По данным многих авторов высокий риск развития инсульта наблюдается у лиц с наличием лейденской мутации [180,199], и прежде всего в молодом возрасте [72,156].

Вероятность возникновения тромбозов значительно возрастает в случае ассоциации лейденской мутации с недостаточным содержанием протеина S, с высоким уровнем гомоцистеина в крови, использованием эстроген содержащих средств, на фоне беременности, а также с синдромом

антифосфолипидных антител [130,162,212]. По данным F.R. Rosendaal и его коллег (1997) риск возникновения острого ИМ и мозгового инсульта у женщин молодого возраста, употребляющих сигареты с наличием лейденской мутации, оказался в 32 раза выше, чем у некурящих женщин [124,197]. По данным Gerhardt и его коллег (2000), частота встречаемости лейденского фактора среди беременных женщин, у которых в анамнезе имелись случаи тромбэмболического поражения венозных сосудов, составила 43,7%, тогда как в группе здоровых женщин данный показатель был значительно ниже - 7,7% наблюдений [121].

Результаты исследования Casas и его коллег (2004) свидетельствовали о наличии корреляционной связи между присутствием Лейденской мутации и частотой развития мозгового инсульта [175].

В свою очередь, другие исследователи указывают на то, что наличие мутации Лейдена оказывает противоположное влияние на вероятность возникновения внутримозгового кровоизлияния [157].

В то же время было установлено, что у лиц женского пола с наличием данной мутации риск возникновения кровотечений во время родов невысокий. Следовательно, в целом высокая частота встречаемости данной мутации может являться следствием эволюционного отбора.

Вероятность развития тромбозов у лиц, принимающих противозачаточные средства, возрастает в 6–9 раз, тогда как у лиц с наличием мутации Лейдена этот риск возрастает в 30–50 раз. В связи с этим у всех женщин, которые используют гормональные противозачаточные средства, целесообразным считается проведение исследований на наличие данной мутации [37,90,161].

Было выявлено, что возникновение тромбозов венозных сосудов чаще было связано с гетерозиготной мутацией Лейденского фактора. При этом о влиянии данной мутации на частоту поражения артериальных сосудов приводятся противоречивые данные. Ряд учёных полагают, что наличие

Лейденовского фактора не влияет на вероятность тромботического поражения артерий.

По данным других авторов наличие данного полиморфизма может влиять на риск возникновения острого инфаркта миокарда и мозгового инсульта у молодых людей [85]. Необходимо отметить, что результаты исследования данной категории больных не показали наличие у них признаков атероматозного изменения в церебральных сосудах, что лишний раз подтверждает наличие ассоциации между риском возникновения ишемического инсульта и наличием у пациента данной мутации.

б) *Полиморфизм гена эндотелиального ингибитора активатора плазминогена – 1 (ИАП-1) (является маркером 5G (-675)4G; ген SERPINE1).* Полиморфный характер гена *SERPINE1* заключается в изменении числа случаев повтора гуанина G в зоне промотора гена. Имеется два типа гена с различным числом случаев повтора гуанина в положении 675:

- 5G - имеется последовательность, состоящая из пяти оснований гуанина;
- 4G - имеется последовательность, состоящая из четырёх оснований гуанина – считается наиболее неблагоприятным типом, который способствует снижению фибринолитической активности крови.

Вероятные варианты генотипов: так как у людей в каждой клетке имеется по два образца каждого гена (генетическая наследственность одного идёт от матери, а другого - от отца), возможны три встречаемые разновидности генотипа по гену *SERPINE1*: 5G/5G; 5G/4G и 4G/4G. Встречаемость 4G-аллеля в европейской популяции составляет 53-61 % [99,144,189].

Исследование генетических изменений в фибринолитическом звене считается одним из значимых в диагностике тромбофилий наследственного характера. К числу основных причин ослабления фибринолитической активности крови относятся расстройства в процессах трансформации плазминогена в плазмин из-за ослабления активности плазмин генных

активаторов. Это может иметь генетическую обусловленность, а также являться следствием различного рода приобретённых патологий, но зачастую, наблюдается совокупность этих факторов.

В настоящее время большой интерес у исследователей вызывает изучение значимости ингибитора PAI-1 в ослаблении фибринолитических способностей плазмы. Данный ингибитор оказывает негативное воздействие на фибринолитические процессы и препятствует процессу тромболизиса, вследствие чего риск возникновения тромбозов, включая артериальных сосудов, значительно повышается [186].

Вариант 4G – является неблагоприятной формой гена, способствующей угнетению фибринолитической активности крови вследствие увеличения количества содержания в плазме PAI-1. Это обусловлено нарушением механизмов регуляции функциональной деятельности гена PAI-1. В случае существования в зоне промотора гена пяти случаев повторов гуанина может наблюдаться связывание с ней не только активаторов, так и ингибиторов транскрипции. Благодаря этому регуляция данного гена происходит оптимально. Если же имеется четыре случая повторов гуанина, то возникают нарушения в процессе связывания ингибитора, в результате чего происходит нарастание базальной активности продукции белка. При наличии аллеля 4G (варианта генотипа 4G/4G) в гомозиготном состоянии увеличивается уровень содержания в плазменной крови белка PAI-1, что приводит к повышению вероятности развития тромбозов. Во время беременности это сопровождается повышенным риском невынашивания плода, а также риском возникновения преэклампсии, обусловленной образованием тромбов в межворсинчатых либо спиральных артериальных сосудах плаценты.

Вовремя обнаруженный факт наличия у пациента данного аллеля позволит своевременно провести профилактические мероприятия с целью предупреждения развития осложнений.

Чаще всего у населения встречается гетерозиготная форма данного полиморфизма - 675 5G/4G. По этой причине указанный полиморфизм не

может иметь самостоятельную диагностическую значимость, и для оценки эффекта необходимо сочетание с иными факторами, которые предрасполагают к возникновению патологических изменений (к примеру, в комбинации с FGB G-455A) [107].

Активность гена с четырьмя случаями повтора гуанина (675 4G) выше, чем активность гена 675 5G, в результате чего наблюдается увеличение содержания в плазме крови PAI-1 и ослабление активности коагулирующей системы крови [99]. По данным ряда авторов, базальный уровень экспрессии белка PAI-1 в гомозиготной форме 4G/4G выше на 25–30% относительной такого уровня при 5G.

По литературным данным, при наличии генотипа 4G/4G вероятность тромбообразования выше в 1,7 раза [170,218].

При увеличении PAI-1 вероятность возникновения коронарного синдрома и ОИМ возрастает. У лиц женского пола с наличием генотипа 4G/4G имеется высокий риск возникновения осложнений в период гестации, это обусловлено ослаблением фибринолитического потенциала, имеющего определяющее значение в оптимальном формировании системы «мать – плацента – плод». Наличие исследуемого полиморфизма у лиц мужского пола сопровождается пятикратным увеличением риска тромботического поражения коронарных сосудов; а у пациентов с поражениями венечных сосудов присутствие генотипа 4G/4G сопряжено с риском внезапной смерти [83,101,123,160]

У людей с наличием в гене PAI-1 формы 4G, а также с наличием и в гене ITGB3 C/T, вероятность возникновения ОИМ выше в 4,5 раза, особенно у лиц мужского пола, у которых этот риск выше в 6 раз [101].

У населения Архангельской области частота встречаемости полиморфизма гена PAI-1 оказалась высокой у пациентов с тромботическими поражениями сосудов, а также у людей, у кровных родственников которых отмечались такие поражения.

Чаще всего среди вариантов полиморфизма ингибитора PAI-1 675 встречалась форма 4G/5G, которая была обнаружена в 68,4% случаев. При этом чаще это обнаруживалось у лиц с наличием в анамнезе тромбоэмболических патологий – в 30,7% случаев, а также у перенесённых ТЭЛА – в 25,6% случаев.

Наличие аллеля 4G у жителей европейского континента было отмечено в 53–61% наблюдений. Частота распространённости гомозиготного варианта указанного полиморфизма среди лиц европеоидной расы доходила до 8%, а у россиян, проживающих на территории Северо-Западного региона, распространённость варианта генотипа 4G/4G составила 30–32% [32].

Изучив современные данные литературы относительно вопросов этиопатогенеза возникновения ишемических расстройств кровообращения в головном мозгу, можно заключить, что в развитии мозгового инсульта большое значение имеет генетическая предрасположенность к нему (прежде всего у молодых людей, у которых нет иных значимых факторов риска). Имеющиеся на сегодняшний день представления о гетерогенности мозгового инсульта нуждаются в расширении, о чем свидетельствует неоднородный характер в картине этиопатогенеза его развития. Выявление биохимических либо генетических маркеров, свидетельствующих о риске тромбофилии, включая изучение полиморфизма генов коагулирующей системы крови, будет способствовать улучшению эффективности патогенетической терапии и своевременному проведению профилактических мероприятий, направленных на предупреждение развития ОНМК, особенно у молодых людей в наиболее трудоспособном возрасте, чем и обусловлена медико-социальная значимость данной проблемы.

Принимая во внимание, что ишемические инсульты относятся к числу мультифакторных патологий, в возникновении которых, большое значение имеет комбинированное воздействие различных факторов внешней среды, а также наличие наследственного фактора, предрасполагающего к тромбофилии, остаются не изученными ряд вопросов относительно того,

какие именно ассоциации факторов риска в сочетании с полиморфными типами генов свидетельствуют о наличии предрасположенности к тромботическому поражению артериальных сосудов, и как они влияют на течение острого периода патологического процесса и вероятность развития осложнений у пациентов с резистентной артериальной гипертензией.

Глава 2. Общая характеристика больных и методов исследования

2.1. Характеристика обследованных лиц

Исследование проведено в клинической базе кафедр неврологии с основами медицинской генетики (отделения неврологии ГУ Национального медицинского центра «Шифобахш» Республики Таджикистан) и пропедевтики внутренних болезней (в отделениях неврологии и терапии ГУ ГМЦ №2 им академика К.Т. Таджиева г. Душанбе) ГОУ «Таджикский Государственный медицинский университет имени Абуали ибн Сина».

На первом этапе исследования установлена частота и структура ОНМК у пациентов молодого (среднего) возраста с ГБ, приверженных к лечению.

С этой целью среди пациентов, госпитализированных с церебральными нарушениями и готовящихся к выписке из стационара, анализирована медицинская документация (истории болезни, выписки из амбулаторных карт и госпитализаций), в которых отражены данные об основном диагнозе, сопутствующих заболеваниях и динамике АД.

Критериями включения на данный этап исследования явились:

- молодой и средний возраст;
- верифицированный диагноз АГ;
- подробное описание проведённой антигипертензивной терапии и суточного профиля артериального давления в динамике;
- наличие результатов КТ или МРТ в случаях развития или перенесённого ОНМК на фоне первичной артериальной гипертонии.

Критерии исключения:

- тяжёлая стадия сосудистой деменции; органические заболевания головного мозга не сосудистого характера, травмы головы;
- симптоматическая (вторичная) артериальная гипертония;
- хроническая сердечная недостаточность (ХСН) 4 ФК;

- инсулин-зависимая форма сахарного диабета;
- тяжёлая соматическая (почечная и печёночная) патология.

Характеристика больных ОНМК на фоне артериальной гипертензии, включённых в ретроспективный (первый) этап исследования приведена в Таблице 2.1.

Таблица 2.1.- Характеристика больных с артериальной гипертензией, включённых на 1 этап исследования

Показатель		Всего (n=619)
Мужчины, абс. (%)		184 (29,7)
Женщины, абс. (%)		435 (70,3)
Средний возраст, лет		52,1±4,8
САД, мм рт. ст.		163,6±14,5
ДАД, мм рт. ст.		92,8±8,0
Степень АГ, абс. (%):	1 степень	316 (51,0)
	2 степень	118 (19,1)
	3 степень	185 (29,9)
Ожирение, абс. (%)		165 (26,6)
Сахарный диабет, абс. (%)		119 (19,2)
Ишемическая болезнь сердца, абс. (%)		387 (62,5)

На данном этапе обобщены результаты исследования 619 больных молодого и среднего возраста (по классификации ВОЗ) с АГ. Из них мужчин 184 (29,7%) и женщин 435 (70,3%); средний возраст больных 52,5 ± 4,1 лет.

Объём материала и виды проведённых исследований первого этапа представлены в таблице 2.2.

При анализе полученных результатов в зависимости от фенотипа артериальной гипертензии (контролируемая и резистентная) установлена

частота разных форм ОНМК и факторов риска кардиоваскулярной патологии. Установлены особенности клинического течения ОНМК при сочетании с ИБС.

Таблица 2.2-. Объём и виды ретроспективных исследований

Виды исследований	Кратность	Число (n)
Анализ результатов клинических исследований и выделение больных с ОНМК, отвечающих критериям включения	1	619
Оценка суточного профиля АД с установлением течения АГ:	1	619, в т.ч.:
- контролируемая артериальная гипертензия	1	360
- резистентная артериальная гипертензия	1	259
Анализ данных наблюдения клинических неврологических сдвигов и установление формы ОНМК	1	619
Анализ результатов лучевой диагностики форм ОНМК	1	619
Установление сопутствующих заболеваний	1	619

Второй этап исследования проведён с учётом результатов первого этапа исследования: большая частота ишемического инсульта, частота факторов риска кардиоваскулярной патологии.

Критериями включения в исследование были следующие:

- 1) молодой и средний возраст (18 - 59 лет);
- 2) подтверждённый диагноз АГ, её фенотипов (контролируемая и резистентная);
- 3) ИИ (в том числе по данным МРТ);
- 4) острый период заболевания.

Критерии невключения. Кроме критериев невключения первого этапа, на второй этап исследования не были включены:

- 1) пациенты с ТИА;
- 2) геморрагическим инсультом;
- 3) церебральным венозным тромбозом;
- 4) при связи инсульта с прямой травмой головы;
- 5) или субарахноидальной формой кровоизлияния.

Информированное согласие пациентов на исследование не получали, так как результаты исследования не могли повлиять на исход заболевания.

Диагностика ИИ проводилась в три этапа:

- *первый этап* - на основании анамнестических сведений о возникновении заболевания, наличие в анамнезе сосудистых заболеваний или ФР инсульта, неврологического осмотра, проводилась дифференциальная диагностика с другими острыми состояниями, связанными с поражением головного мозга;

- *второй этап* - верифицировался тип инсульта (геморрагический или ишемический) при проведении компьютерной томографии головного мозга;

- на *третьем этапе* с помощью клинических, лабораторных и инструментальных исследований устанавливался патогенетический подтип ИИ.

На перспективный этап исследования включено 145 больных в остром периоде ишемического инсульта, возникшего у 120 из них на фоне АГ. Больные с ИИ на фоне АГ разделены на 2 группы.

Первую группу составили 58 больных с ИИ на фоне контролируемой артериальной гипертонии, средний возраст которых составил $53,4 \pm 7,5$ лет; мужчин 34 (58,6 %) и женщин 24 (41,4%).

Во вторую группу включены 62 больных с ИИ на фоне резистентной артериальной гипертонии: средний возраст - $52,1 \pm 7,1$ лет; мужчин 34 (54,8%) и женщин 28 (45,2%).

Группу сравнения (нормотоников) составили 25 больных: 13 (52%) мужчин и 12 (48%) женщин; средний возраст $54,1 \pm 8,7$ лет с ишемическим инсультом, представителей таджикского этнического происхождения, проживающих на территории Республики Таджикистан, с отсутствием указаний на повышение АД (то есть, ранее не лечились по поводу АГ).

Возраст больных в общей выборке больных с ишемическим инсультом варьировал от 18 до 59 лет и средний возраст больных составил $53,0 \pm 7,6$ лет; из них 81 (55,9%) мужчин и 64 (44,1%) женщин.

Все ($n=145$) включённые в исследование больные были обследованы согласно протоколу диагностики и лечения заболеваний нервной системы в РТ. Согласно возрастной классификации ВОЗ (2009) различали пациентов молодого возраста (18–44 года) - 14 (9,7%) и среднего (зрелого) возраста (45–59 лет) – 131 (90,3%), то есть, на втором этапе исследования преобладали пациенты среднего (зрелого) возраста ($p<0,001$).

Показанием для проведения молекулярно-генетического исследования явились: документированная гипертоническая болезнь, больные таджикского этнического происхождения, проживающих на территории Республики Таджикистан, с наследственной отягощённостью или перенесёнными церебро- или кардиоваскулярными заболеваниями (наличие острых тромботических сосудистых катастроф - инфарктов миокарда, ишемических инсультов, острого тромбоза периферических вен в молодом возрасте у родственников I и II ст. родства). В связи с этим мутации в генах системы гемостаза изучены у пациентов ишемическим инсультом, как на фоне резистентной артериальной гипертонии ($n=25$), так и с нормотонией ($n=17$).

Показатели гемостаза и результаты молекулярно-генетического исследования у больных ишемическим инсультом проанализированы сравнительно с группой контроля ($n=20$), которую составили практически здоровые доноры, сопоставимые основной группе пациентов по возрасту и полу.

2.2. Методы исследования

Диагноз ИИ выставлялся в три этапа. *Первый этап* - на основании анамнестических сведений о возникновении заболевания, наличие в анамнезе сосудистых заболеваний или ФР инсульта, неврологического осмотра, проводилась дифференциальная диагностика с другими острыми состояниями, связанными с поражением головного мозга.

Второй этап - верифицировался тип инсульта (геморрагический или ишемический) при проведении компьютерной томографии головного мозга. В

последующем, с помощью клинических, лабораторных и инструментальных исследований устанавливался патогенетический подтип ИИ [80,126].

Наличие высокого АД (в среднем - выше целевого уровня с эпизодическим повышением до высоких значений и снижением АД до целевых уровней на фоне регулярной терапии 1-2 антигипертензивными препаратами, рассматривались как критерии контролируемой АГ (КАГ).

Критерием резистентной АГ (РАГ) считалось отсутствие достижения целевых уровней АД при лечении 3-мя антигипертензивными препаратами разных классов в полной дозе или в максимально переносимых дозах, включая тиазидные диуретики, или достижение целевых цифр АД на фоне приёма 4 (но менее 5) антигипертензивных препаратов) [87].

При анализе клинико-анамнестических, лабораторно-инструментальных данных и заключений специалистов диагноз первичной АГ был верифицирован. Больные, у которых отсутствие симптоматических гипертоний было сомнительным, в разработку не включались.

О частоте перенесённых ОНМК (ишемический и геморрагический инсульты, транзиторная ишемическая атака – ТИА) судили по данным анамнеза и медицинской документации, согласно протоколу диагностики и лечения заболеваний нервной системы в РТ.

Изучались следующие не модифицируемые ФР (маркеры риска): пол, возраст, отягощённый наследственный анамнез по болезням системы кровообращения. Оценивались следующие модифицируемые ФР инсульта:

а) курение в режиме ежедневного выкуривания как минимум одной сигареты или остановка курения меньше, чем за год до обследования; регулярное курение с прекращением больше, чем за год до момента обследования; некурящие, либо регулярное курение менее года, либо редкое нерегулярное курение;

б) злоупотребление алкоголем в виде потребления в неделю около 200,0 абсолютного алкоголя (1 бутылка водки, либо две бутылки креплёного вина);

в) низкая физическая активность в сочетании с сидячей работой (5 и более часов) и недостаточностью активного досуга (пешие прогулки, утренняя зарядка), в сумме включающие менее 10 часов в неделю;

г) СД – согласно данным анамнеза, записям в амбулаторной карте, консультации эндокринолога;

ё) избыточная масса тела и ожирение – по повышению индекса массы тела (по формуле Кетле – масса тела в кг/рост, в м²) - более 25 кг/ м²;

д) ИБС – согласно записям в амбулаторной карте, по клинике, данным электрокардиограммы (ЭКГ) и заключению кардиолога.

Запись электрокардиограммы осуществляли в 12 стандартных отведениях в положении больного лёжа на спине на аппарате Biocare ECG-1200 (Shenzhen Biocare Electronics Co., Ltd, Китай). При расшифровке ЭКГ использовали общие схемы расшифровки. Оценивались частота и регулярность сердечных сокращений, анализированы зубцы и интервалы ЭКГ. Диагностика стенокардии напряжения проводилось по анкете ВОЗ, строгие критерии которой имеют высокую информативность при её применении.

Основным критерием послужили боли в грудной клетке, появляющиеся в момент быстрой ходьбы или при подъёме в гору и исчезающие в момент остановки или замедления темпа ходьбы в течение 10 минут или быстрее. Локализация болей: верхняя, средняя, нижняя часть грудины, также левая сторона грудной клетки с иррадиацией в левую руку. Отнесение обследованных к «определённой» ИБС проводилось по доказанным признакам перенесённого ОИМ на ЭКГ и с синдромом сердечной недостаточности, отвечающим строгим критериям анкеты ВОЗ.

Оценка состояния сознания, исходной тяжести инсульта, последующей динамики неврологического дефицита основывалась на результатах клинического осмотра и тестирования по ряду международных шкал.

Шкала Глазго (Glazgo) использовалась для определения степени угнетения сознания. Суммарная оценка в 15 баллов соответствовала ясному сознанию, в 13-14 баллов соответствовала оглушению, в 9-12 баллов - сопору,

в 4-8 баллов — коме и оценка в 3 балла соответствовала смерти мозга (приложение 1).

Шкала NINSS (the National Institutes of Health Stroke Scale) позволяла дать обобщённую оценку клинического состояния больного в остром периоде инсульта. Балловая оценка соответствовала трём степеням неврологического дефицита: <5 баллов — лёгкий неврологический дефицит, 6-11 баллов - умеренный,> 11 баллов - тяжёлый неврологический дефицит (приложение 2).

Коагулограмма выполнялась на анализаторе крови коагулологическом ВС-10 10-канальном АО МЕЛТ с определением активированного частичного тромбопластинового времени (норма 30 - 35 с), протромбинового индекса (норма 80 - 100%), тромбинового времени (норма 16-21 с), концентрации фибриногена (норма 2 — 4 г/л).

2.3. Молекулярно-генетическое исследование

Молекулярно-генетическое исследование проводили в лаборатории «Диамед». Экстракцию геномной ДНК производили из лейкоцитов венозной крови с использованием набора «Ампли Прайм ДНК – сорб-АМ».

Генетические полиморфизмы определяли с использованием комплекта реагентов определения генетических полиморфизмов, ассоциированных с риском развития тромбофилии, методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в режиме реального времени «Кардиогенетика Тромбофилия», разработанным компанией «ДНК-Технология» (регистрационный номер 2010/08414 от 22.07.2010). ПЦР проводили на ДНК-амплификаторе в реальном времени CFX96.

Технология анализа генетических полиморфизмов основана на выявлении однонуклеотидных полиморфизмов (single nucleotide polymorphisms – SNPs). В случае возникновения замены в нуклеотидной последовательности ДНК, возможно обнаружение трёх вариантов генотипа: гомозиготы с исходной последовательностью нуклеотидов, гетерозиготы и гомозиготы с заменой в последовательности нуклеотидов.

Использовали технологию выявления и идентификации SNP методом ПЦР с анализа кривых плавления («ДНК-технология»). Данная технология даёт возможность идентифицировать фрагменты ДНК путём детекции изменений в уровне флуоресценции комплекса «фрагмент-проба» (меченый флуорофором олигонуклеотидный зонд) на этапе его денатурации последующего построения графика кривой плавления.

Преимуществом технологии является автоматическое генотипирование и интерпретация результатов в режиме реального времени с использованием специализированного программного обеспечения, а также возможность визуальной интерпретации результатов за счёт определения разницы температур плавления не менее 4–5 °С для аллельных вариантов одного гена.

Проводили анализ полиморфных вариантов генов (мутации), кодирующих белки свёртывающей системы крови и гемостаза. Исследовали полиморфизмы генов системы гемостаза, которые с теоретических позиций могут иметь отношение к повышенному риску ишемического поражения головного мозга.

Изучены следующие генетические маркёры:

1) Полиморфизм генов, кодирующих протеины плазменного гемостаза:

- F2-протромбин (F2: 20210 G>A); полиморфизм 20210 G>A гена F2, регуляторная область гена (протромбин, фактор II свёртывания крови); аллель «нейтральный» - G/G;

- FGB – фибриноген (FGB: -455 G>A); полиморфизм - 455G>A гена FGB, регуляторная область гена (фибриноген, фактор I свёртывания крови); аллель G/G - «нейтральный», аллели «риска» - G/A и A/A.

2) Полиморфизм генов тромбоцитарного звена гемостаза:

- ITGA2- α 2 – интегрин (ITGA2: 807 C>T; полиморфизм 807 C>T гена ITGA2, нарушение синтеза белка (интегрин альфа-2, гликопротеин 1a/ Па тромбоцитов, тромбоцитарный рецептор к коллагену); аллель C/C - «нейтральный», а C/T и T/T - аллели «риска»;

- ITGB3 –b – интегрин (ITGB3: 1565 T>C); полиморфизм 1565 T>C гена ITGB3 (бета субъединица рецептора фибриногена тромбоцитов, тромбоцитарный рецептор фибриногена); аллель T/T - «нейтральный», а C/T и C/C - аллели «риска».

3) *Полиморфизм генов, снижающих антисвёртывающую и фибринолитическую активность крови:*

- F5- фактор V свёртывания крови (F5: 1691G>A); полиморфизм 1691 G>A гена F5 (фактор V свёртывания крови); аллель G/G - «нейтральный» , G/A и A/A - «риска»; полиморфизм 1691 G>A гена F5 (фактор V свёртывания крови); аллель G/G - «нейтральный» , G/A и A/A - «риска»;

- Серпин 1 - PAI-1 (PAI-1: -675 5G>4G); полиморфизм - 675 5G>4G гена PAI-1, регуляторная область гена (антагонист тканевого активатора плазминогена); аллель 5G/5G - «нейтральный», а 5G/4G и 4G/4G - аллели «риска».

2.4. Методы лучевой диагностики и нейровизуализации

Визуализирующие исследования проводились специалистом отделения ультразвуковой диагностики.

Для оценки церебральной гемодинамики применён алгоритм комплексного УЗ исследования сосудистой системы головного мозга на основе концепции её построения на пяти функционально-морфологических уровнях [4,31,57,77].

Исследование проводилось линейными датчиками с частотой 7-13МГц и фразированными датчиками с частотой 2,1-2,5 МГц методом цветового дуплексного сканирования, транскраниальной доплерографии в положении пациента лёжа на спине и в вертикальном положении ультразвуковым сканером Hitachi Hi Vision (Hitachi, Япония). Для лучшей визуализации и исключения компрессии сосудов применяли методику создания «гелиевой подушки» - нанесение геля послойно высотой 1 см.

Оценивали структурное состояние сосудов: диаметры общей и внутренней сонных артерий, позвоночных артерий и вен, площадь поперечного сечения внутренних и наружных яремных вен, а также толщину комплекса интима-медиа общей сонной артерии.

При этом, наряду с клиническими особенностями ИИ, утолщение стенки сосудов ($\text{ТИМ} \geq 0,9$ мм) и наличие атеросклеротической бляшки расценивались как показатели атеротромботического подтипа инсульта.

Для оценки выраженности атеросклеротического процесса у больных гипертонической болезнью и степени вовлечённости брахиоцефальных артерий, проводилось ультразвуковое их исследование на экстракраниальном уровне (SONOLINE G 60 S); в области максимального визуального утолщения оценивалась комплекс или толщина интима-медиа (ТИМ).

При анализе результатов нейровизуализации (КТ или МРТ) на аксиальных срезах компьютерных (ASTEION 4 TOSHIBA) или магнитно-резонансных (PHILIPS INTERA 1,5 TESLA) томограмм, на уровне лобных долей и силвиевой борозды измеряли ширину субарахноидальных пространств, оценивались структурные изменения мозговой ткани: количество лакунарных инфарктов, атрофия головного мозга, очаги ишемии.

В соответствии со шкалой Fazekas вещество головного мозга было разделено на перивентрикулярные отделы (1 см от боковых желудочков) и глубокое белое вещество. Визуальная оценка 5 регионов головного мозга в каждом полушарии (лобная область до центральной извилины, теменно-затылочная область, височная область, мозжечок и ствол мозга, базальные ганглии) проводилась по шкале ARWMC (визуальная шкала).

Проведено сопоставление результатов клинико-лабораторных, инструментальных и генетических исследований в группах сравнения.

Объём материала и виды проведённых исследований второго этапа исследования представлены в Таблице 2.3.

Таблица 2.3- Объём и методы исследования второго этапа

Методы исследований		Кратность	Число (n)
1) Клинико-неврологические и гемодинамические исследования			
1.	Выделение больных с ишемическим инсультом, отвечающих критериям включения для проспективного наблюдения и лечения	Постоянно	145
2.	Установление патогенетических подтипов ишемического инсульта	1	145
	Оценка состояния сознания (по шкале Глазго), исходной тяжести ИИ, последующей динамики неврологического дефицита (NIHS)	В динамике	145
3.	Клиническое неврологическое обследование	В динамике	145
4.	Профиль артериального давления. Выделение групп больных с контролируемой и резистентной артериальной гипертонией	В динамике	145
5.	Частота модифицируемых факторов риска (гиперхолестеринемия, злоупотребление алкоголем, курение, психоэмоциональное напряжение, избыточная масса тела и ожирение, гиподинамия)	1	145
6.	Установить частоту этиопатогенетически связанных сопутствующих заболеваний	1	145
2) Биохимическое и молекулярно-генетическое исследование			
1.	Показатели гемостаза (протромбиновый индекс, тромб тест, фибриноген плазмы, время рекальцификации, АЧТВ и МНО), общий холестерин и сахар крови.	1	165
2.	Полиморфизм генов, кодирующих протеины плазменного гемостаза: <ul style="list-style-type: none"> • F2-протромбин (F2: 20210 G>A); • FGB – фибриноген (FGB: -455 G>A). 	1	62
3.	Полиморфизм генов тромбоцитарного звена гемостаза: <ul style="list-style-type: none"> • ITGA2-α2 – интегрин (ITGA2: 807 C>T); • ITGB3 –b – интегрин (ITGB3: 1565 T>C). 	1	2
4.	Полиморфизм генов, снижающих антисвёртывающую и фибринолитическую активность крови: <ul style="list-style-type: none"> • F5- фактор V свёртывания крови (F5: 1691G> A); • Серпин 1 - PAI-1 (PAI-1: -675 5G>4G). 	1	62
3) Методы лучевой диагностики и нейровизуализации			
1.	Допплерография брахиоцефальных артерий с определением толщины интима-медиа – ТИМ	1	145
2.	Магнитно-резонансная томография или компьютерная томография головного мозга	1	145

2.5. Методы статистического анализа результатов исследования.

Статистическая обработка материала проведена с использованием прикладного пакета IBM Statistics 21,0 (IBM Corp., USA, 2012) программ прикладного статистического анализа (Statistica10,0).

При нормальном распределении признака, достоверность различий средних значений оценивали при помощи t - критерия Стьюдента; при отличном от нормального по U – критерию Манна-Уитни для двух независимых выборок и по критерию Крускала-Уоллиса для нескольких независимых выборок.

Сравнение категориальных переменных проводилось по критерию χ^2 Пирсона. При частоте признака 5 и менее использовали точный критерий Фишера, при частоте признака до 10 – критерий Йетса. Количественные показатели представлены в виде $M \pm SD$.

Для оценки взаимосвязи между признаками определяли коэффициент корреляции по Пирсону или ранговой корреляции по Спирмену. Оценка риска развития ишемического инсульта при наличии редкой аллели изучаемых полиморфизмов генов гемостаза проведена методом логистической регрессии с выявлением отношения шансов (ОШ) и установлением 95% доверительного интервала (95% ДИ).

Различия полученных результатов считались статистически значимыми при значении $p < 0,05$.

Глава 3. Частота и клинико-патогенетические особенности ишемического инсульта у больных молодого и среднего возрастов с разным уровнем артериального давления

3.1. Частота острых нарушений мозгового кровообращения у больных молодого и среднего возраста с артериальной гипертонией и ишемической болезни сердца (данные ретроспективного исследования)

3.1.1. Частота форм острых нарушений мозгового кровообращения у больных молодого и среднего возрастов с артериальной гипертонией

В общей группе больных включённых на первый этап исследования (всего 619 больных от 37 до 59 лет), с клинически установленной первичной артериальной гипертонией, средний возраст которых составил $52,1 \pm 4,8$ лет, больных молодого возраста было 56 (9%) и среднего возраста – 563 (91%); мужчин было 184 (29,7%), женщин - 435 (70,3%).

При изучении частоты острых нарушений мозгового кровообращения установлено, что частота разных форм ОНМК у больных общей выборки составила 24,2%, то есть, наблюдалось у 150 больных (Таблица 3.1).

Таблица 3.1. - Частота острых нарушений мозгового кровообращения (ОНМК) у больных артериальной гипертонией (общая группа, n=619)

Показатель	а) ГИ	б) ИИ	с) ТИА	p
Формы ОНМК, абс. (%)	36 (5,8)	82 (13,2)	32 (5,2)	$p_{a-b} < 0,001$ $p_{b-c} < 0,001$ $p_{a-c} > 0,05$
ОНМК, всего:	150 (24,2)			

Примечание: ГИ – геморрагический инсульт, ИИ - ишемический инсульт, ТИА – транзиторная ишемическая атака; p – статистическая значимость различия показателей по критерию χ^2

У более половины больных с ОНМК (82 пациента, что составляет 54,7% от общего числа больных с ОНМК и 13,2% от общей выборки) имело место ишемический инсульт. Такое учащение ишемического инсульта значимо как при сравнении с частотой геморрагического инсульта, так и ТИА ($p < 0,0001$).

Геморрагический инсульт наблюдался у 36 больных (24% от общего числа больных с ОНМК и 5,8% от общей выборки); частота транзиторных ишемических атак была наименьшей (32 больных) и составила 21,3% от общего числа больных с ОНМК и 5,2% от общей выборки. Соотношение частоты разных форм ОНМК у больных артериальной гипертонией, включённых на первый этап исследования представлено в Рисунке 3.1.

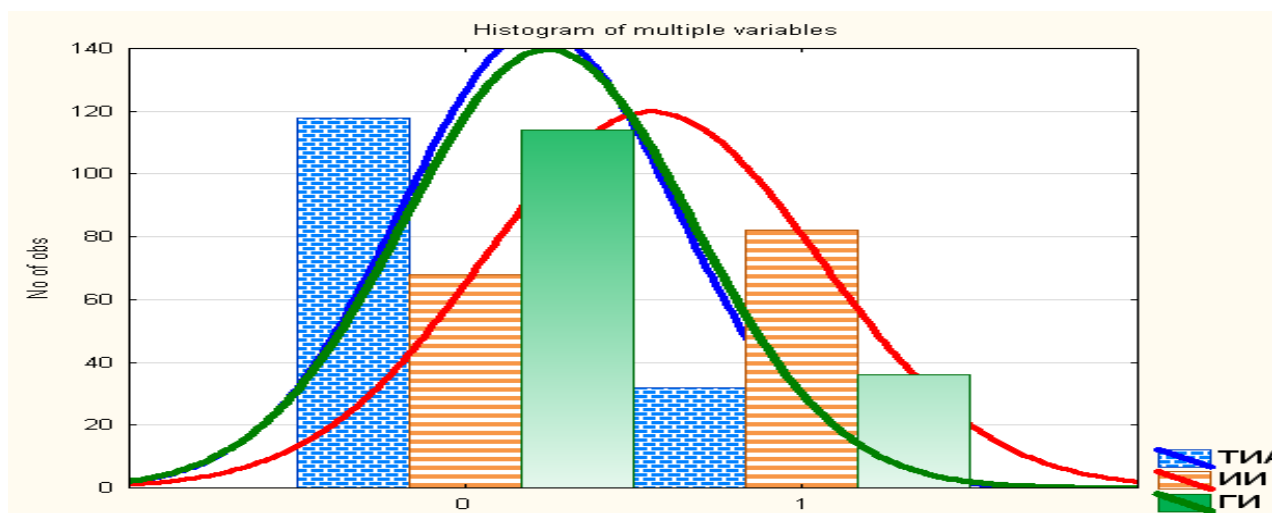


Рисунок 3.1.- Частота острых нарушений мозгового кровообращения (транзиторной ишемической атаки – ТИА, ишемического инсульта – ИИ, геморрагического инсульта – ГИ) у больных общей группы (0-отсутствие, 1 - установленное ОНМК)

Данные, представленные в рисунке 3.1, наглядно демонстрируют большую частоту ишемического инсульта у больных артериальной гипертонией (центр кривой частоты ИИ смещён вправо).

Таким образом, разные формы ОНМК наблюдаются у 1/4 части пациентов АГ. Отмечено, что у больных молодого и среднего возрастов с АГ наиболее частой формой ОНМК является ишемический инсульт.

Половые особенности частоты острых нарушений мозгового кровообращения. При изучении данного вопроса установлено, что (Таблица 3.2):

- ОНМК в целом значительно чаще наблюдались у мужчин и составили 35,3% и 19,5% соответственно у мужчин и женщин ($p < 0,001$);
- частота как геморрагического (9,2%; $p = 0,018$), так и ишемического инсульта (19,6; $p = 0,0026$) была значимо высокой у мужчин, чем у женщин (4,4% и 10,6% - соответственно частота ГИ и ИИ);
- половые различия частоты ТИА отсутствовали ($p = 0,3231$);
- большая частота ишемического инсульта у мужчин была значимой, не только при сравнении с группой женщин, но и при сравнении с другими формами ОНМК внутри половых групп;
- учащение ИИ, при сравнении с частотой ГИ значимо и в группе женщин с АГ.

Таким образом, установлено, что у мужчин на фоне АГ инсульты (как ГИ, так и ИИ) наблюдаются значительно чаще, чем у женщин. Однако, наиболее частой формой ОНМК у больных артериальной гипертонией является ишемический инсульт, который значимо чаще наблюдается и при сравнении с частотой других форм ОНМК внутри половых групп, то есть и в группе женщин ИИ наблюдается значимо чаще, чем ГИ.

Возрастные особенности частоты острых нарушений мозгового кровообращения. Изучение частоты разных форм ОНМК у пациентов АГ в зависимости от возраста представляет особый интерес.

Следует отметить, что в общей группе пациентов с АГ, включённых на первый этап исследования, доля пациентов молодого возраста с АГ составляет 9,1%, то есть всего 56 человек; остальные (90,1%) – среднего возраста. В общей группе пациентов взаимосвязь частоты и выраженности ОНМК (ГИ-ИИ-ТИА) с возрастом прямая, слабая и значимая (соответственно $r = 0,2581$ и $r = 0,2474$; $p < 0,05$), то есть чем старше возраст, тем чаще наблюдаются ОНМК (Рисунок 3.2).

Таблица 3.2. - Половые различия частоты острых нарушений мозгового кровообращения (ОНМК) у больных артериальной гипертонией

Показатель	Мужчины	Женщины	P
Всего	65 (35,3)	85 (19,5)	<0,001
ОНМК, абс. (%)			
В том числе:			
а) ГИ	17 (9,2)	19 (4,4)	=0,018
б) ИИ	36 (19,6)	46 (10,6)	=0,003
в) ТИА	12 (6,5)	20 (4,6)	>0,05
p_{a-b}	<0,001	<0,001	
p_{b-c}	<0,001	<0,001	
p_{a-c}	>0,05	>0,05	

Примечание: ГИ – геморрагический инсульт, ИИ - ишемический инсульт, ТИА – транзиторная ишемическая атака; p – статистическая значимость различия показателей по критерию χ^2

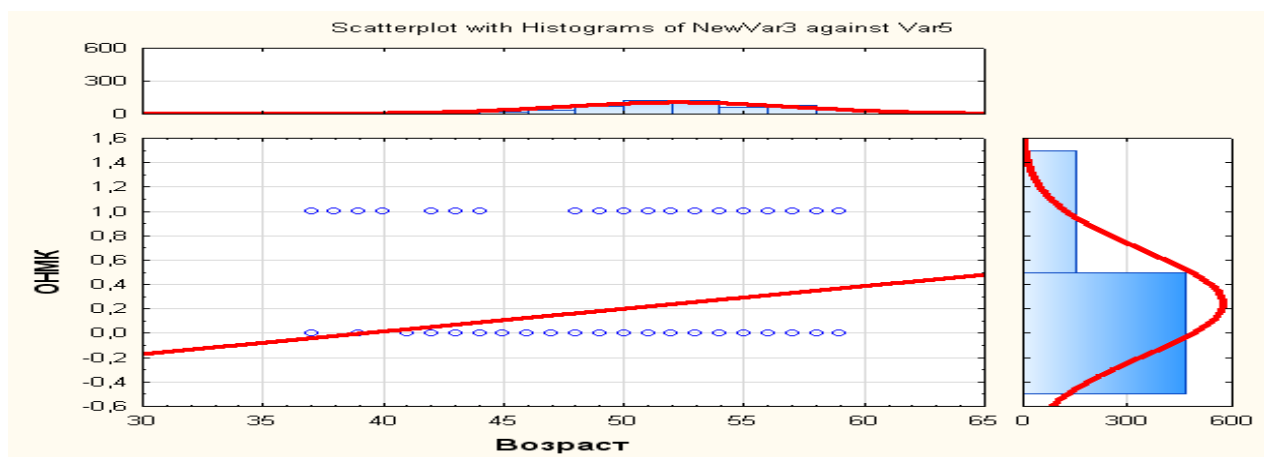


Рисунок 3.2.- Взаимосвязь частоты ОНМК и возраста у больных артериальной гипертонией (общая группа, n=619; r=0,25810 по Spearman)

При изучении частоты форм ОНМК у больных молодого (n=56) и среднего (n=563) возрастов с АГ установлено, что общая частота ОНМК в среднем возрасте несколько выше, однако различия незначимые (p>0,05). У

больных молодого возраста отмечается некоторое учащение ТИА ($p>0,05$) и тенденция к учащению геморрагического инсульта ($p>0,05$).

Что касается частоты ишемического инсульта, то её частота значительно выше ($p=0,025$) у больных среднего возраста (Таблица 3.3).

Таблица 3.3. - Частота острых нарушений мозгового кровообращения у больных молодого и среднего возраста на фоне артериальной гипертензии

Показатель	Возрастные группы (в годах)		p
	до 44 (n=56)	45-59 (n=563)	
Всего ОНМК, абс. (%)	13 (23,2)	137 (24,3)	$>0,05$
• Геморрагический инсульт	6 (10,7)	30 (5,3)	$>0,05$
• Ишемический инсульт	2 (3,6)	80 (14,2)	$=0,025$
• Транзиторная ишемическая атака	5 (8,9)	27 (4,8)	$>0,05$

Примечание: p – статистическая значимость различия показателей между группами больных с КАГ и РАГ (по критерию χ^2).

В целом, в возрастном аспекте различия общей частоты ОНМК у молодых, при сравнении с таковой у больных среднего возраста, не значимы. Однако, отмечается тенденция к учащению геморрагического инсульта у молодых и значимое учащение ишемического инсульта у больных среднего возраста.

Для изучения причин тенденции к учащению геморрагического инсульта у больных молодого возраста, проведён анализ выраженности наиболее частых факторов риска КВЗ: взаимосвязь частоты ОНМК с уровнем АД, с частотой ИБС (Рисунок 3.3).

При этом установлено, что заметная частота геморрагического инсульта может быть связана с почти сильной взаимосвязью частоты ОНМК с уровнем САД ($r=0,62$; $p<0,05$ по Spearman).

Кроме того, установлено, что частота ИБС у молодых несколько выше, чем у больных среднего возраста, хотя различия незначимы (69,6 % и 61,8% соответственно у больных молодого и среднего возрастов; $p > 0,05$). Однако в группе больных молодого возраста определяется умеренная положительная взаимосвязь частоты ОНМК с ишемической болезнью сердца ($r=0,36$ по Spearman), что также, может способствовать возникновению инсультов.

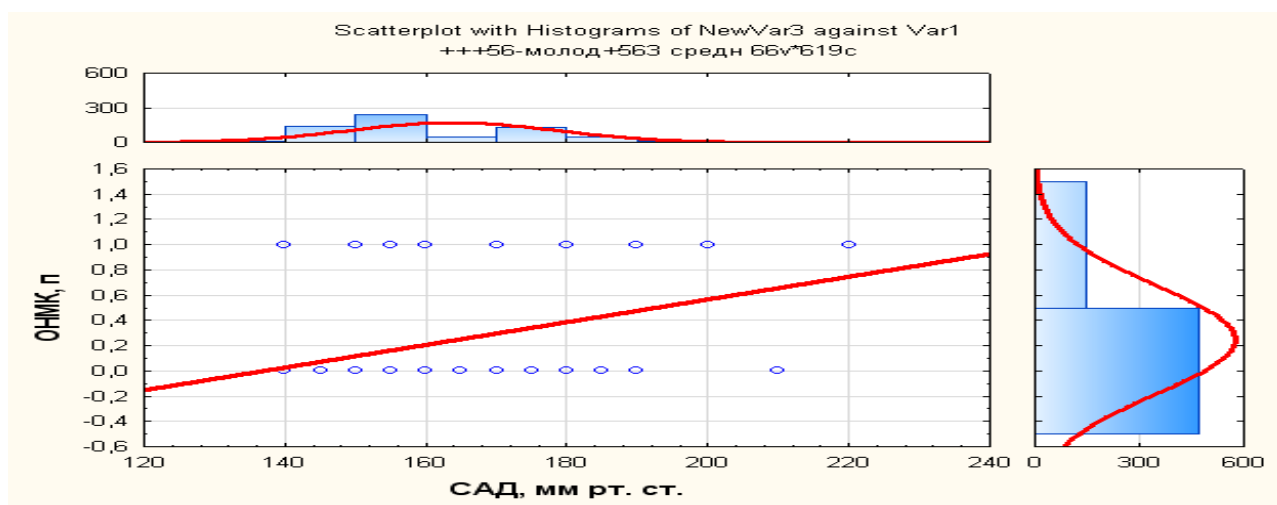


Рисунок 3.3.- Взаимосвязь частоты ОНМК и уровней систолического АД у больных артериальной гипертонией (общая группа, $n=619$; $r=0,62$; $p<0,05$)

Таким образом, различия общей частоты ОНМК у молодых, при сравнении с таковой у больных среднего возраста, не значимы. Отмечается значимое учащение ишемического инсульта у больных среднего возраста. Установленная тенденция к учащению геморрагического инсульта у больных молодого возраста, возможно, связана с тесной односторонней взаимосвязью между частотой ОНМК с уровнем систолического артериального давления и частотой ИБС.

3.1.2. Острые нарушения мозгового кровообращения при разном фенотипе артериальной гипертонии и ишемической болезни сердца

Частота ОНМК на фоне резистентной и контролируемой гипертонии.

В общей группе больных с контролируемой артериальной гипертонией было

значительное большинство (360/58,2%) , чем с резистентной АГ (259/41,8%; $p < 0,0001$), хотя по среднему возрасту ($52,0 \pm 4,7$ и $52,3 \pm 4,8$ – соответственно в группе с КАГ и РАГ; $p > 0,05$) и полу (соотношение количество мужчин /женщин при КАГ 111/249 и при РАГ 73/186 - соответственно; $p > 0,05$) значимые различия между группами отсутствовали.

С целью установления частоты разных форм ОНМК у пациентов молодого и среднего возрастов при разном фенотипе артериальной гипертонии, и значимости наиболее частых сопутствующих заболеваний, создающих дополнительный риск кардиоваскулярных осложнений, проведено сравнительное изучение этих показателей у больных с контролируемой и резистентной артериальной гипертонией (Таблица 3.2).

Таблица 3.4. Частота острых нарушений мозгового кровообращения (ОНМК) у больных с контролируемой (КАГ) и резистентной артериальной гипертонией (РАГ), n/%

Показатель	КАГ (n=360)	РАГ (n=259)	P
ОНМК (всего)	51 (14,2)	99 (38,2)	<0,001
• Геморрагический инсульт	13 (3,6)	23 (8,9)	=0,006
• Ишемический инсульт	30 (8,3)	52 (20,1)	<0,001
Всего инсультов по группе	43 (11,9)	75 (29,0)	<0,001
• Транзиторная ишемическая атака	8 (2,2)	24 (9,3)	=0,001

Примечание: p – статистическая значимость различия показателей между группами больных с КАГ и РАГ (по критерию χ^2).

Как и ожидалось, у больных с резистентной артериальной гипертонией не только общая частота ОНМК, но частота отдельных форм (ГИ, ИИ и ТИА) наблюдаются значимо чаще, чем на фоне контролируемости артериального давления. Общая частота инсультов (геморрагического и ишемического) почти в 3 раза чаще наблюдается у больных с резистентной гипертонией, а ТИА наблюдались 4 раза чаще.

При изучении частоты сопутствующих заболеваний, несомненно, создающих дополнительный риск сердечно-сосудистых осложнений (сахарный диабет, ожирение, ишемическая болезнь сердца), значимых различий частоты сахарного диабета не установлено, что, видимо, связано с тем, что в исследование не были включены больные с инсулин-зависимой формой сахарного диабета. Однако случаи сопутствующего ожирения (19,7 и 36,3%, соответственно при контролируемой и резистентной гипертензии) и ишемической болезни сердца (47,5 и 83,4%, соответственно при КАГ и РАГ; $p < 0,001$) чаще наблюдались у больных с резистентной артериальной гипертензией (Рисунок 3.4).

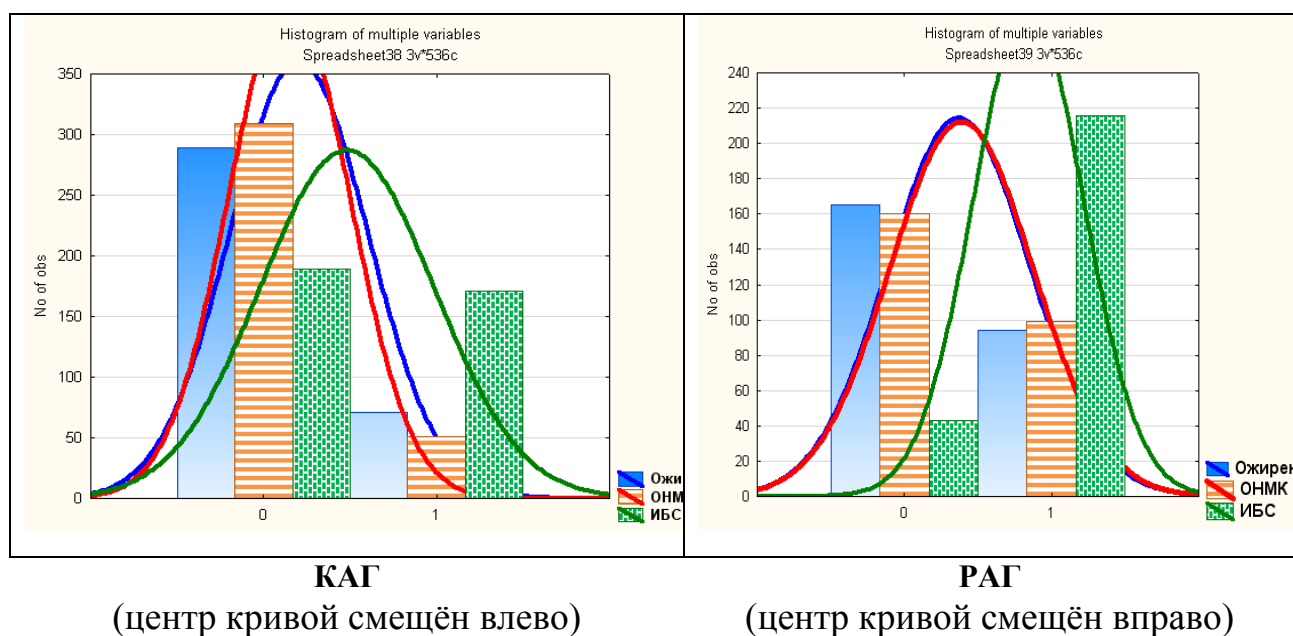


Рисунок 3.4. Соотношение частоты ожирения, острых нарушений мозгового кровообращения (ОНМК) и ишемической болезни сердца (ИБС) в группах больных с контролируемой (КАГ) и резистентной (РАГ) гипертензией (0-отсутствие. 1- наличие признака)

Таким образом, представленные результаты показывают, что в группах пациентов с КАГ и РАГ сопоставимых по полу и возрасту, течение заболевания и частота сопутствующих заболеваний, особенно, причинно-следственно связанные с сердечно-сосудистыми осложнениями (ожирение, ишемическая болезнь сердца), имеют значимые различия, свидетельствующие

о потенцирующем их влиянии на развитие ОНМК на фоне резистентной гипертонии. Учащение ОНМК у больных с РАГ наблюдается на фоне значимо высокой частоты ожирения, и особенно, ишемической болезни сердца. В этой связи установление частоты ОНМК у больных ИБС на фоне АГ представляет особый интерес.

Частота ОНМК у больных ИБС на фоне артериальной гипертонии. В общей группе больных молодого и среднего возрастов, с установленной первичной артериальной гипертонией, ишемическая болезнь сердца был верифицирован у 387 (первая группа - 62,5%; стенокардия напряжения, перенесённый инфаркт миокарда), а у 232 (вторая группа - 37,5%) диагноз ИБС был исключён.

Сравнительное изучение частоты ОНМК у больных АГ в зависимости от наличия клиничко-anamnestических и инструментальных проявлений ИБС показала (таблица 3.5) высокую частоту ОНМК (35,7%) на фоне ИБС, что было значимо при сравнении с группой больных с отсутствием ИБС ($p < 0,001$).

Таблица 3.5. - Клиничко-гемодинамический фон острых нарушений мозгового кровообращения у больных ишемической болезнью сердца

Показатель	Больные с ИБС (n=387)	Больные без ИБС (n=232)	P
ОНМК	138 (35,7)	12 (5,2)	<0,001
Мужчин	126 (32,6)	58 (25,0)	=0,046
Женщин	261 (67,4)	174 (75,0)	=0,046
Возраст	52,4±4,9	51,6±4,6	=0,043*
• Молодой	39 (10,1)	17 (7,3)	>0,05
• Средний	348 (89,9)	215 (92,7)	>0,05
САД	167,0±15,2	157,9 ±11,0	<0,001*
ДАД	93,9±8,7	91,0 ± 6,2	<0,001*
РАГ	216 (55,8)	43 (18,5)	<0,001

Примечание: p – статистическая значимость различия показателей между группами больных (по критерию χ^2 ; * - по U-критерию Mann-Whitney).

При изучении клинико-anamнестического фона, сопровождающего учащением, как ИБС, так и ОНМК, установлено, что ИБС чаще наблюдалась у мужчин ($p < 0,05$) и у больных более старшего возраста ($p < 0,05$), хотя доля пациентов молодого и среднего возрастов была сопоставимой ($p > 0,05$).

ОНМК при отсутствии проявлений ИБС выявлено только у 12 пациентов; случаи развития геморрагического инсульта отсутствовали, ишемический инсульт и ТИА наблюдались у 2,2 и 3,0 процентов больных соответственно.

При изучении частоты форм ОНМК на фоне ИБС установлено, что доля геморрагического, особенно, ишемического инсульта от общего количества ОНМК в группе (138 случаев) составляет 26,1 и 55,8 процентов соответственно, что значительно чаще, чем у больных без ИБС ($p < 0,001$); частота ТИА также имеет тенденцию к учащению и составляет 18,1% ($p > 0,05$).

Уровни САД и ДАД были значительно выше у больных 1 группы и у них чаще наблюдались ($p < 0,001$) проявления резистентности (РАГ) к проводимой антигипертензивной терапии.

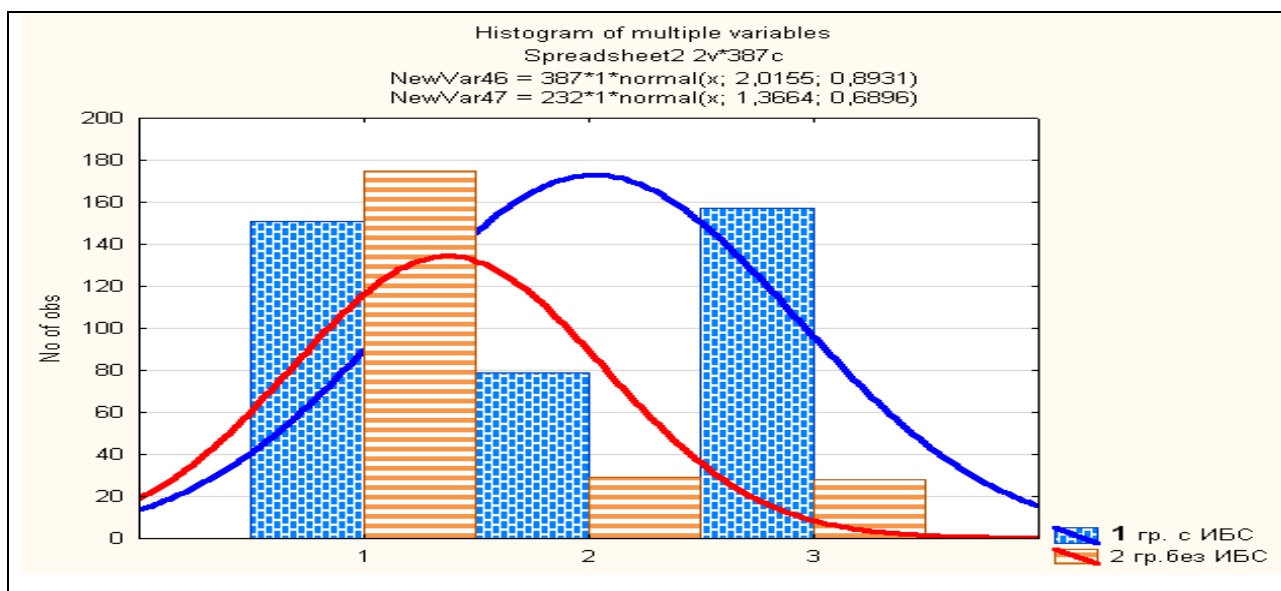


Рисунок 3.5. Соотношение степени артериальной гипертонии (1- 3 ст.) в группах больных с ИБС (1 группа) и без ИБС (2 группа)

Как свидетельствуют данные о частоте 1-3 степеней АГ, представленные в рисунке 3.5, в группе больных без ИБС 1-2 степени АГ наблюдается чаще

(центр кривой смещён влево), а с ИБС – чаще наблюдаются 2 и 3 степени АГ (центр кривой смещён вправо).

Полученные результаты свидетельствуют, что учащение ОНМК у больных АГ в целом, обусловлен, главным образом учащением ишемического инсульта, который у больных с клинико-anamnestическими проявлениями ИБС наблюдается более 2 раз чаще.

Таким образом, у мужчин на фоне АГ инсульта (как ГИ, так и ИИ) наблюдаются значительно чаще, чем у женщин. Наиболее частой формой ОНМК у больных АГ является ишемический инсульт, который значимо чаще наблюдается, чем другие формы ОНМК, в том числе и в группе женщин. Анализ полученных результатов свидетельствуют о потенцирующем влиянии ожирения и ишемической болезни сердца на развитие ОНМК на фоне РАГ.

В связи с большой частотой ишемического инсульта у лиц молодого и среднего возрастов возникает необходимость углублённого, клинико-лабораторного и молекулярно-генетического изучения данной формы ОНМК.

3.2. Клинико- патогенетические и инструментальные особенности ишемического инсульта у больных с разным уровнем артериального давления (проспективное исследование)

Учитывая результаты первого результатов первого этапа исследования о большой частоте ишемического инсульта, на данный этап проведено сравнительный анализ комплекса клинико-anamnestических и лабораторно - инструментальных особенностей ишемического инсульта в остром периоде в группах пациентов с этнически однородным составом: все пациенты - представители таджикской популяции.

3.2.1. Особенности ишемического инсульта в группах пациентов с разным уровнем артериального давления

120 больных с АГ, в том числе, с контролируемой (n=58) и резистентной (n=62) гипертонией, составили основную группу пациентов с ишемическим

инсультом. 25 больных ИИ на фоне нормальных уровней АД, то есть, у которых в анамнезе отсутствовали указания на эпизоды повышения АД, составили группу сравнения с нормотонией (Н). По соотношению пациентов молодого и среднего возрастов сравниваемые группы - сопоставимы (Рисунок 3.6).

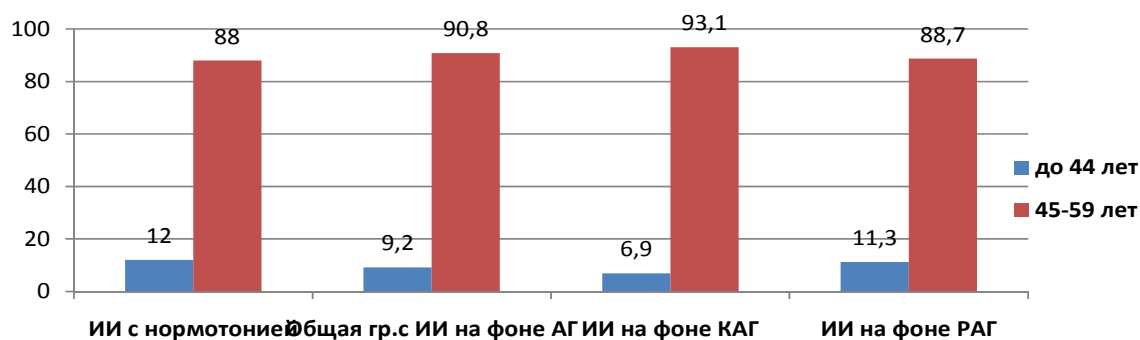


Рисунок 3.6.- Соотношение пациентов молодого (до 44 лет) и среднего возрастов (45-59 лет) в группах больных ИИ: с нормотонией, общей группе с АГ, с КАГ и РАГ (%)

Сравниваемые группы пациентов с ишемическим инсультом на фоне нормотонии и артериальной гипертензии (с КАГ+РАГ, $n=120$) были сопоставимы ($p>0,05$), как по полу, так и по возрасту (Таблица 3.6).

Таблица 3.6. - Клинико-гемодинамические показатели у больных ишемическим инсультом в зависимости от уровней АД

Показатель	1. С нормотонией (n=25)	2. АГ (n=120)	P
Мужчин, абс. (%)	13 (52,0)	68 (56,7)	$>0,05$
Женщин, абс. (%)	12 (48,0)	52 (43,3)	$>0,05$
Возраст, лет	$54,1 \pm 8,7$	$52,7 \pm 7,3$	$>0,05$
САД, мм рт. ст.	$125,6 \pm 10,2$	$178,9 \pm 20,6$	$<0,001^*$
ДАД, мм рт. ст.	$80,4 \pm 5,9$	$101,7 \pm 11,7$	$<0,001^*$

Примечание: p – статистическая значимость различия показателей между 1 т 2 группой по критерию χ^2 ; * - по U-критерию Mann-Whitney.

При сравнении АД в группах больных с КАГ и РАГ отмечено значительно высокое систолическое и диастолическое АД на фоне РАГ ($p < 0,001$). Соотношение уровней САД у пациентов с КАГ и РАГ представлено в Рисунке 3.7.

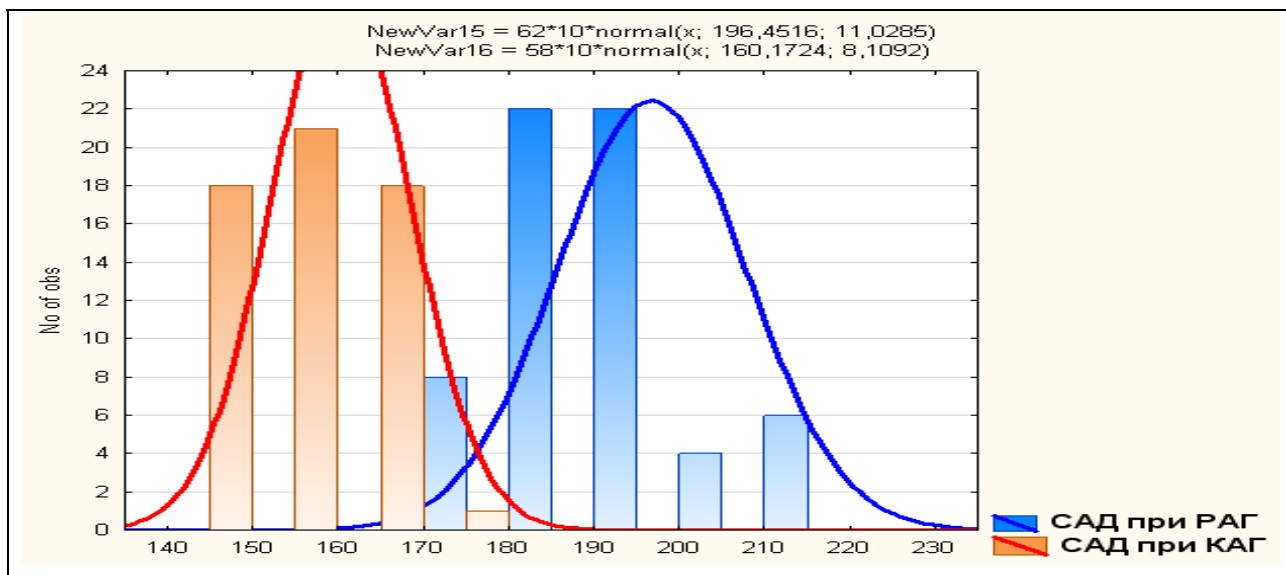


Рисунок 3.7. - Соотношение уровней систолического артериального давления (САД) у пациентов с контролируемой (КАГ) и резистентной (РАГ) артериальной гипертонией

Таким образом, в остром периоде ишемического инсульта наблюдались всего 145 больных; средний возраст пациентов общей выборки на момент возникновения ишемического инсульта составил $52,9 \pm 7,8$ лет. Группы пациентов с нормотонией, контролируемой и резистентной артериальной гипертонией были сопоставимы по полу и возрасту. У пациентов с РАГ уровни артериального давления были значимо выше.

Особенности возникновения и размеры очага ишемического инсульта. При сравнительном изучении клинических особенностей ишемического инсульта в зависимости от фоновых уровней АД в группах пациентов с нормотонией, контролируемой и с резистентной артериальной гипертонией, установлены ряд клинических особенностей ишемического инсульта (Таблица 3.7).

При анализе особенностей возникновения ишемического инсульта (первый или повторный) установлено, что в общей выборке ИИ был первым у 123 (84,8%) больных, а повторным – у 22 (15,2%) пациентов

Во всех сравниваемых группах пациентов отмечена большая частота первого ИИ (всего 123/84,8%), однако заметно чаще – в группе пациентов с нормотонией (96%), сравнительно реже у больных с КАГ ($p>0,05$) и значимо реже на фоне РАГ (79%; $p<0,05$). Это было связано с тем, что повторный ишемический инсульт наблюдался на фоне артериальной гипертензии чаще, чем при нормотонии. Частота повторного ИИ составила 4% у нормотоников, 13,8% - с КАГ и 21% - с РАГ ($p<0,05$).

Таблица 3.7. - Особенности возникновения и размеры очага ишемического инсульта (ИИ) в группах пациентов с разным уровнем артериального давления

Показатель	Группы пациентов с ИИ			
	Н(n=25)	1.КАГ(n=58)	2.РАГ(n=62)	Р
ИИ, абс. (%): - первый	24(96,0)	50(86,2)	49(79,0)*	$>0,05$
-повторный	1(4,0)	8(13,8)	13(21,0)*	$>0,05$
Величина очага ИИ (M±SD)	1,68±0,63	2,02±0,44* $p<0,05$	2,46±0,69* $p_1<0,0001$ $p_2<0,001$	=0,0072

Примечание: Н–группа больных с нормотонией, КАГ и РАГ- группы больных с контролируемой и резистентной артериальной гипертензией; р–достоверность различия между группами (по Крускалу-Уоллиса); *- отмечены статистически значимые ($p<0,05$) различия с контрольной группой.

Отмечены различия и по величине очага инфаркта мозга и по его среднему условному размеру.

По результатам РКТ головного мозга в соответствии с классификацией Н.В. Верещагина с соавторами в общей группе пациентов с ИИ (n=145) малые (лакунарные) инфаркты наблюдались в 9,6% (n=14) случаев, средние инфаркты – 68,3% (n=99), большие ишемические инфаркты – в 16,5% (n=24) и обширные инфаркты – в 5,5% (n=8) случаев.

При ранжировании размеров очага ИИ (1 - лакунарный, 2 - средний, 3 - большой и 4 - обширный) у пациентов групп сравнения с АГ установлено, что средне арифметическое значение размеров очагов инфаркта мозга при РАГ были значимо больше не только при сравнении с группой контроля, но и при сравнении с группой пациентов с КАГ ($p < 0,001$; Таблица 3.7).

Лакунарные очаги инфаркта мозга чаще наблюдались у пациентов с нормотонией (10/40%), среднего размера очаги инфаркта чаще наблюдались у больных с артериальной гипертонией ($p < 0,05$), составляя 49/84,5% при КАГ и 37/59,7% - при РАГ (Таблица 4.2).

Таблица 4.2. - Размеры очага ишемического инсульта (ИИ) в группах пациентов с разным уровнем артериального давления

Показатель	Группы пациентов с ИИ			
	1. Н (n=25)	2. КАГ (n=58)	3. РАГ (n=62)	p
• небольшой (лакунарный)	10 (40,0)	3 (5,2)*	1 (1,6)*	>0,05
• средний	13 (52,0)	49 (84,5)*	37 (59,7)	<0,001
• большой	2 (8,0)	4 (6,9)	18 (29,0)*	<0,05
• обширный	0	2 (3,4)	6 (9,7)	>0,05

Примечание: Н – группа больных с нормотонией, КАГ и РАГ- группы больных с контролируемой и резистентной артериальной гипертонией; * - отмечены статистически значимые ($p < 0,05$) различия с 1 группой; p – достоверность различия между 2 и 3 группой (по критерию χ^2).

Большие и обширные очаги инфарктов значимо чаще наблюдались у больных с РАГ (18/29% и 6/9,7% - соответственно большие и обширные ИИ). На фоне КАГ, при сравнении с группой РАГ, большие ИИ отмечены реже (4/6,9%; $p < 0,05$), как и обширные (2/3,4%; $p > 0,05$).

Таким образом, частота обширных зон инфаркта при КАГ и РАГ была сопоставимой ($p>0,05$), хотя наблюдались 2 раза чаще при РАГ, а у пациентов с нормотонией обширные зоны инфаркта мозга не наблюдались.

3.2.2. Патогенетические типы и локализация ишемического инсульта при разном уровне артериального давления

Патогенетические типы ишемического инсульта. При анализе клинико-анамнестических, лабораторных и инструментальных исследований установлены патогенетические подтипы ИИ, то есть механизм возникновения ИИ, преобладающий над другими механизмами.

Сравнительный анализ типов ИИ в общей группе включённых в исследование больных показал (рисунок 3.8) отсутствие гемореологического типа инсульта, и в среднем, как наиболее частый тип ИИ отмечен атеротромботический (101/69,6%); другие типы ИИ наблюдались реже - гемодинамический (7,6%), кардиоэмблический (13,8%) и лакунарный (9,0%).

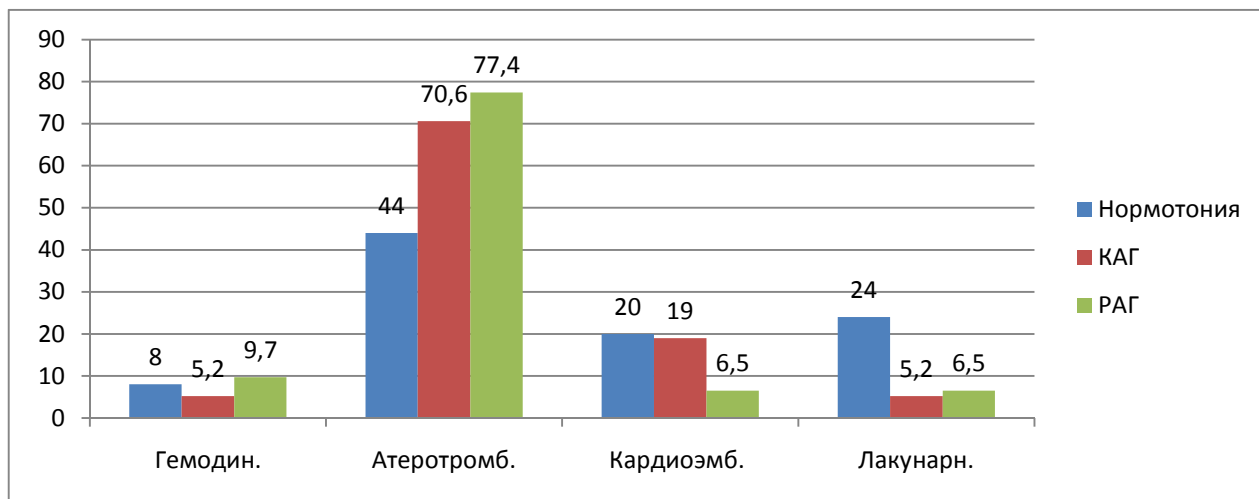


Рисунок 3.8. - Патогенетические типы ишемического инсульта у пациентов с нормотонией, с контролируемой (КАГ) и с резистентной (РАГ) артериальной гипертонией

Различия частоты патогенетических типов ИИ при разном уровне АД заключались в значительном учащении атеротромботического инсульта на фоне артериальной гипертонии, как с контролируемой, так и с резистентной

($p < 0,05$), при сравнении с группой больных с нормотонией. Некоторое учащение гемодинамического инсульта на фоне РАГ (9,7%) было не значимым ($p > 0,05$).

При анализе отдельных патогенетических форм ИИ клинико-анамнестически установлено, что у больных *гемодинамическим инсультом* имеет место кардиоваскулярная патология. Это - наиболее часто, проявления выраженного атеросклероза брахиоцефальных сосудов - увеличение толщины комплекса интима-медиа более 0,9 мм, наличие мелких атеросклеротических бляшек (у всех больных); у 5 больных - ИБС, в том числе, перенесённый инфаркт миокарда, атриовентрикулярная блокада, клинические проявления сердечной недостаточности; у 6 - резистентная артериальная гипертензия.

Следует отметить, что высокие степени АГ с необходимостью приёма комбинация антигипертензивных препаратов, нередко становится фактором риска развития гипоперфузии мозга, особенно, на фоне РАГ и/или атеросклеротического поражения мозговых артерий.

Наиболее часто у включённых в исследование больных имело место *атеротромботический* патогенетический тип ишемического инсульта (у 101 больного, 69,7%), как результат выраженного атеросклероза сосудов мозга.

О значимости выраженности атеросклеротического процесса в развитии атеротромботического ИИ свидетельствует взаимосвязь (рисунок 3.9) тяжёлых по рангу форм ИБС (стабильная и нестабильная стенокардия, перенесённый инфаркт миокарда - было ранжировано соответственно 1,2,3).

Взаимосвязь между тяжестью ИБС и частотой атеротромботического ишемического инсульта в общей группе больных была умеренной, значимой и односторонней и коэффициент корреляции был равен $r = 0,38$ (по Spearman; Рисунок 3.9).

У больных с *кардиоэмболическим инсультом* ($n = 20$) клинико-анамнестическими исследованиями установлены, главным образом, ИБС – атеросклеротический кардиосклероз, перенесённый инфаркт миокарда, мерцательная аритмия (неклапанная). При анализе результатов нашего

исследования установлено, что частота ишемического инсульта взаимосвязана как с частотой тяжёлых форм нарушения ритма и проводимости сердца (мерцательная аритмия; $r=0,24$; $p<0,05$), так и с тяжестью ИБС (перенесённый инфаркт миокарда; $r=0,20$; $p<0,05$).

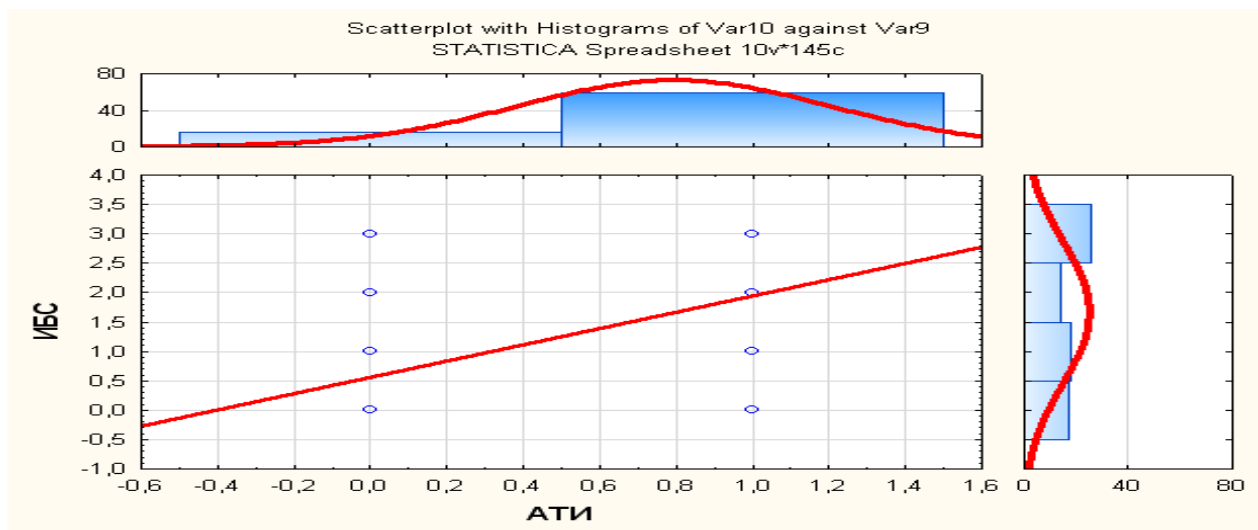


Рисунок 3.9.- Взаимосвязь частоты атеротромботического типа ишемического инсульта (АТИ) с тяжестью форм ишемической болезни сердца (ИБС) у пациентов общей группы ($r=0,38$; $p<0,05$)

Таким образом, наиболее частым патогенетическим типом ИИ у больных молодого и среднего возраста является атеротромботический инсульт, который, скорее всего, связан с выраженностью атеросклеротического процесса. Учащение гемодинамического инсульта у пациентов контрольной группы (с нормотонией), можно объяснить возможностью частых эпизодов гипоперфузии на фоне нормального или низкого АД при приёме больших доз комбинации сосудорасширяющих или других вазоактивных препаратов.

Локализация ишемического инсульта. При изучении локализации установлено, что очаг инфаркта часто был расположен в полушариях мозга (82,8%). У пациентов общей группы наиболее часто наблюдается локализация ИИ в бассейне левой средней мозговой артерии (БЛСМА) - 59 (40,7) и правой

средней мозговой артерии (БПСМА) - 38 (26,2), несколько реже в бассейне задней мозговой артерии (БЗМА) - 17 (11,7) и в вертебробазилярном бассейне мозга (ВББ) - 25 (17,2%).

Наименьшее количество ИИ было локализовано в бассейне передней мозговой артерии (БПМА) – всего у 6 (4,1) пациентов (Таблица 3.8).

Таблица 3.8. - Локализация ишемического инсульта (ИИ) в группах пациентов с разным уровнем артериального давления

Локализация очага инфаркта мозга	Группы больных с ишемическим инсультом				
	Всего	Н (n=25)	КАГ (n=58)	РАГ (n=62)	p
1. В полушариях большого мозга	120 (82,8)	19 (76,0)	46 (79,3)	55 (88,7)	>0,05
• БЛСМА	59 (40,7)	7 (28,0)	16 (27,6)	36 (58,1)*	<0,001
• БПСМА	38 (26,2)	9 (36,0)	19 (32,8)	10 (17,2)*	= 0,012
• БПМА	6 (4,1)	1 (4,0)	2 (3,4)	3 (4,8)	>0,05
• БЗМА	17 (11,7)	2 (8,0)	9 (15,5)	6 (9,7)	>0,05
2. Вертебро-базиллярный бассейн (ВББ)	25 (17,2)	6 (24,0)	12 (20,7)	7 (11,3)	> 0,05
p₁₋₂	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	

Примечание: Н – группа больных с нормотонией, КАГ и РАГ- контролируемая и резистентная артериальная гипертензия; * - отмечены статистически значимые (p<0,05) различия с группой нормотоников; p – достоверность различия между группой пациентов с КАГ и РАГ; p₁₋₂ – достоверность различия между 1 и 2 группой (по критерию χ^2).

При изучении локализации ИИ при разном уровне АД установлена большая частота расположения очага инфаркта мозга в БЛСМА и БПСМА. У больных с нормотонией и на фоне КАГ очаг инфаркта мозга чаще располагался в БПСМА. На фоне РАГ полушарные инфаркты мозга значимо чаще располагались в БЛСМА (58,1%), что было значимо не только другой локализацией внутри группы (p<0,001), но и при сравнении с группой больных с КАГ (27,6%; p=0,0120).

Что касается различия частоты расположения очагов инфаркта мозга в полушариях большого мозга и вертебро-базилярном бассейне, то низкая частота последнего во всех группах больных значительна ($p < 0,0001$).

Таким образом, инсульты в полушариях большого мозга имели место всего у 82,8% больных, что значимо чаще ($p < 0,001$), чем в вертебро-базилярном бассейне (24%). Отмечено, что наиболее частой локализацией очагов инфаркта мозга является бассейн левой средней мозговой артерии и более половины ИИ (58,1%) имеют такую локализацию у пациентов РАГ.

3.2.3. Частота факторов сердечно-сосудистого риска у больных с ишемическим инсультом при разном уровне артериального давления

Проведено сравнительное изучение частоты факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний (гиперхолестеринемия, сахарный диабет, курение, приём алкоголя, стрессовые состояния, гиподинамия, ИБС, аритмии) у больных с ишемическим инсультом в зависимости от фоновых уровней артериального давления.

Полученные результаты показывают (таблица 3.9), что стрессовые состояния чаще отмечали пациенты контрольной группы (48%), что значимо при сравнении с группой пациентов с КАГ (22,4%; $p < 0,05$) и имеет такую же тенденцию при сравнении с группой пациентов с РАГ (27,4%; $p > 0,05$).

Гиперхолестеринемия чаще наблюдалась у больных артериальной гипертензией, составляя при КАГ - 56,9%, при РАГ – 66,1%; различие значимое ($p < 0,05$) при сравнении с группой нормотоников – 32%.

Частота вредных привычек (курение, частый приём алкоголя) и гиподинамия в группах сравнения не имела значимых различий ($p > 0,05$). Однако избыточная масса тела и ожирение наблюдалась несколько чаще на фоне КАГ и РАГ (48,3%; 53,2% и 40% соответственно при КАГ, РАГ и нормотонии; $p > 0,05$).

Заметное учащение ($p > 0,05$) сахарного диабета на фоне артериальной гипертензии, особенно у пациентов с РАГ – незначимое (Таблица 3.9).

ИБС наблюдается у больных ИИ на фоне АГ значительно чаще, особенно у пациентов с РАГ (54,8%). Учащение ИБС на фоне РАГ значима и при сравнении с группой пациентов с КАГ (31,0%; $p=0,0086$).

Такое учащение ИБС у больных ИИ на фоне резистентной артериальной гипертензии сопровождается увеличением доли пациентов с перенесённым инфарктом миокарда (30,6%), который отмечается значимо чаще и при сравнении с группой больных контролируемой гипертензией (8,6%; $p=0,0026$).

Таблица 3.9. - Частота факторов риска кардиоваскулярных заболеваний в группах пациентов с ишемическим инсультом (ИИ) с разным уровнем фонового артериального давления

Показатель	Группы пациентов с ИИ			
	Н	1. КАГ	2. РАГ	Р
Стрессовое состояние	7 (28,0)	12 (20,7)	17 (27,4)	>0,05
Гиперхолестеринемия	8 (32,0)	33 (56,9)*	41 (66,1)*	>0,05
Курение	10 (40,0)	17 (29,3)	24 (38,7)	>0,05
Алкоголь	6 (24,0)	9 (15,5)	15 (24,1)	>0,05
Гиподинамия	12 (48,0)	16 (27,6)	20 (32,3)	>0,05
Избыточная масса тела или ожирение	10 (40,0)	28 (48,3)	33 (53,2)	>0,05
Сахарный диабет	4 (16,0)	14 (24,1)	22 (35,5)	>0,05
ИБС (всего), в том числе:	4 (16,0)	18 (31,0)	34 (54,8)*	=0,009
• Стабильная стенокардия	2 (8,0)	6 (10,3)	10 (16,1)	>0,05
• Нестабильная стенокардия	2 (8,0)	7 (12,1)	5 (8,1)	>0,05
• Инфаркт миокарда (перенесённый)	0	5 (8,6)	19 (30,6)*	=0,003
• Нарушения сердечного ритма и провод.	2 (8,0)	10 (17,2)	10 (16,1)	>0,05

Примечание: Н - группа с нормотонией, КАГ- контролируемая и РАГ- резистентная артериальная гипертония; *-отмечены статистически значимые ($p < 0,05$) различия с контрольной группой; p -достоверность различия между 1 и 2 группой (по критерию χ^2).

Отмеченные различия частоты факторов риска КВЗ у больных ИИ на фоне артериальной гипертонии сопровождаются значимым увеличением толщины интима-медиа (ТИМ) сонной артерии (Рисунок 3.10).

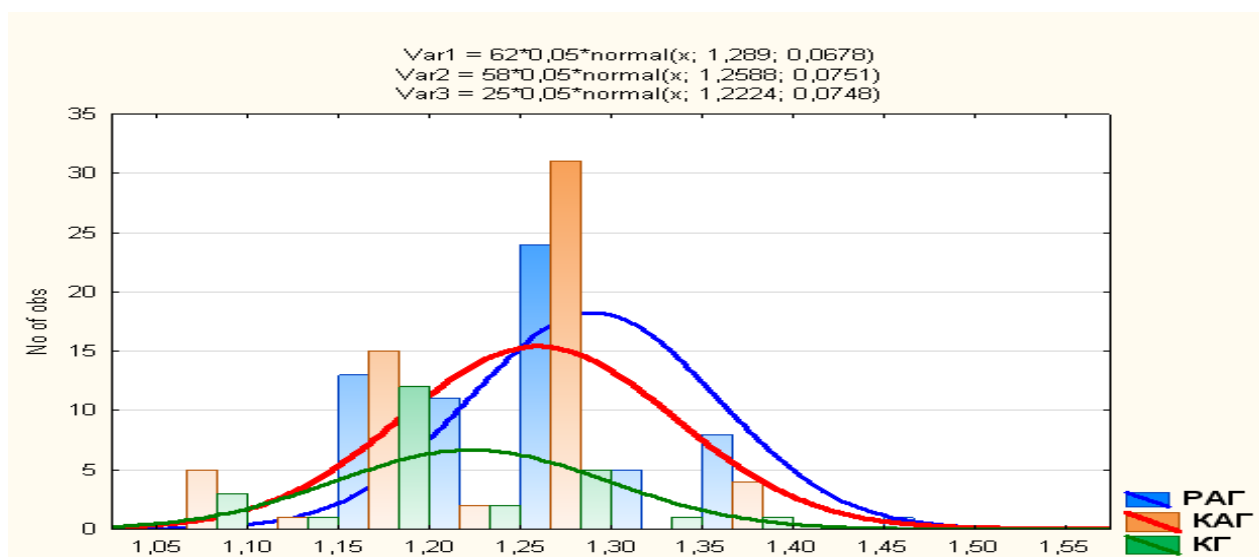


Рисунок 3.10. - Соотношение частоты увеличения толщины интима-медиа (ТИМ) сонной артерии в группах больных ИИ на фоне резистентной (РАГ), контролируемой (КАГ) артериальной гипертонии и нормотонией (КГ)

Таким образом, ИИ у больных АГ сопровождается большей частотой гиперхолестеринемии, ишемической болезни сердца, главным образом, за счёт перенесённого инфаркта миокарда у больных с РАГ. Увеличение толщины интима-медиа сонной артерии в группах больных ИИ на фоне артериальной гипертонии (как с РАГ, так и с КАГ) значимо, хотя более выраженное повышение этого показателя наблюдается у больных с резистентной артериальной гипертонией.

3.2.4. Состояние сознания и степень тяжести ишемического инсульта в остром периоде заболевания

Оценка состояния сознания. В остром периоде ИИ 90 (62,1%) больных общей группы находились в состоянии ясного сознания.

В состоянии оглушения (13–14 баллов по шкале Глазго) находились 37 (25,5 %) больных. Состояние сопора (9–12 баллов по шкале Глазго) отмечено у 14 (9,6%) и в коме находились (8 и менее баллов по шкале Глазго) - 4 (2,8%) больных. Таким образом, при рассмотрении независимо от подтипа инсульта, большая часть пациентов общей группы, в первые сутки поступления в стационар, находились в состоянии ясного сознания или оглушения (127 чел.), что составило всего 87,6 % больных (Рисунок 3.11).

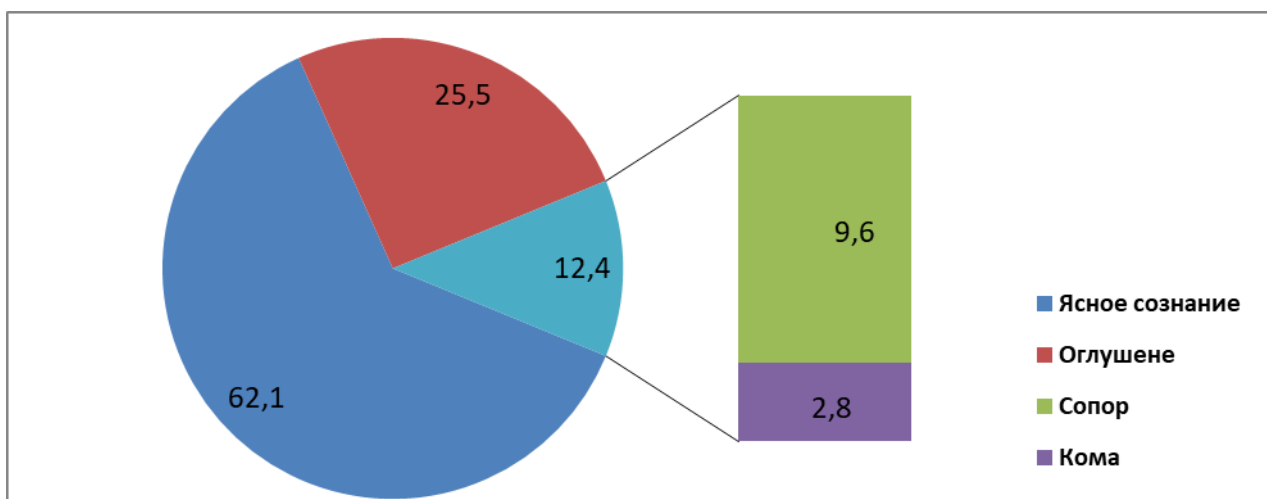


Рисунок 3.11. - Состояние сознания у больных с ишемическим инсультом (в общей группе включённых в исследование; n=145)

У больных сравниваемых групп, установлено, что в состояние ясного сознания чаще поступали больные с ИИ на фоне нормотонии (76%) и реже всего – при РАГ (53,2%; $p < 0,05$); частота ясного сознания на фоне КАГ наблюдалась у 65,5% ($p > 0,05$). В целом, нарушения сознания (оглушение, сопор или кома) на фоне РАГ наблюдались у 29 (46,8%) больных, что значительно чаще, чем в контрольной группе – 6 (24%; $p < 0,05$).

Таблица 3.10. - Степень угнетения сознания в группах пациентов с ишемическим инсультом (ИИ) в зависимости от фонового уровня артериального давления (M±SD)

Показатель	Группы пациентов с ИИ			
	Н (n=25)	КАГ (n=58)	2. РАГ (n=62)	P
Степень угнетения сознания	0,32±0,62	0,48±0,77	0,66±0,82	p=0,05

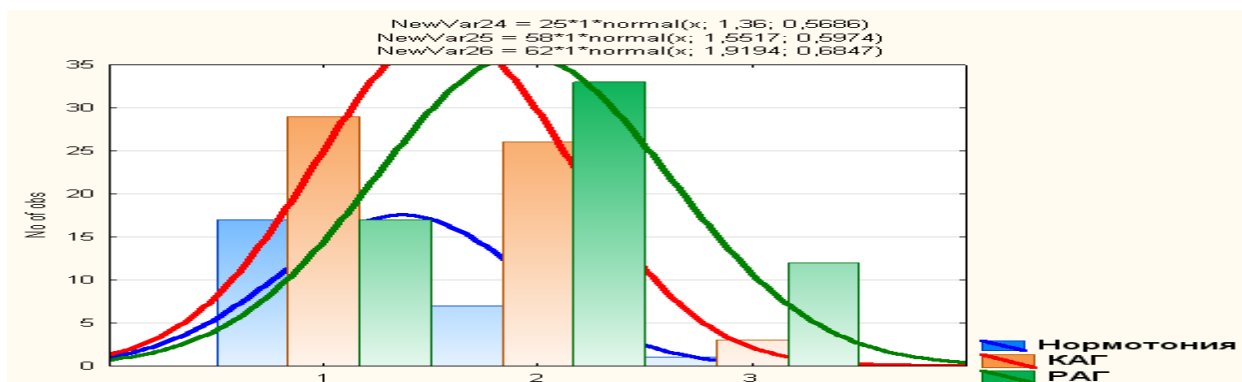
Примечание: Н – группа больных с нормотонией, КАГ и РАГ- группы больных с контролируемой и резистентной артериальной гипертонией; p – достоверность различия значений между группами (по Kruskal-Wallis).

При анализе рангов степени угнетения сознания по шкале Глазго (таблица 3.10), отмечены значимые различия средних значений состояния сознания в зависимости от уровней АД (p=0,005; по Kruskal-Wallis).

Таким образом, степень угнетения сознания выше у больных с ИИ на фоне АГ, особенно на фоне резистентной артериальной гипертонии.

Проведён также сравнительный анализ степени угнетения сознания с другими изученными факторами риска. При этом отмечено, что степень угнетения сознания по шкале Глазго была связана с рядом из этих факторов: с локализацией ИИ в БЛСМА (r=0,29; p<0,05), размером очага ИИ (r=0,29; p<0,05), с повышением САД (r=0,28; p<0,05) и ДАД (r=0,22; p<0,05), частотой гиперхолестеринемии (r=0,20; p<0,05) и сахарного диабета (r=0,18; p<0,05), увеличением ТИМ (r=0,19; p<0,05). То есть, отмечается взаимообусловленность степени угнетения сознания с множеством факторов риска кардиоваскулярных заболеваний (уровнем систолического и диастолического давления, частотой гиперхолестеринемии и сахарного диабета), локализацией и размером очага ишемического инсульта.

Оценка степени тяжести ишемического инсульта (рисунок 3.12). В сравниваемых группах больных ИИ проведена оценка степени неврологического дефицита по шкале NIHSS.



Степень неврологического дефицита по шкале NIHSS.

Рисунок 3.12. - Степень неврологического дефицита по шкале NIHSS у больных с ишемическим инсультом на фоне нормотонии, контролируемой (КАГ) и резистентной (РАГ) артериальной гипертензии

Установлено, что высокие значения неврологического дефицита у больных с ИИ на фоне артериальной гипертензии (и КАГ, и РАГ) значимы при сравнении с группой больных с нормотонией. Наиболее высокий уровень неврологического дефицита отмечен в группе больных с резистентной гипертензией, значимый и при сравнении с группой больных с контролируемой артериальной гипертензией.

Анализ результатов оценки степеней тяжести ишемического инсульта показывает, что лёгкая степень чаще наблюдается при нормотонии и КАГ ($p < 0,001$), а тяжёлая – при КАГ, особенно чаще при РАГ ($p < 0,01$; Таблица 3.11).

Таблица 3.11. - Степень тяжести ишемического инсульта (ИИ) в группах пациентов с разным уровнем артериального давления

Степень тяжести ишемического инсульта	Группы больных с ишемическим инсультом			P
	Нормотония	1. КАГ	2. РАГ	
• Лёгкая (до 5 - 6 баллов)	20 (80,0)	29 (50,0) *	10 (16,1) *	<0,001
• Средняя (6-11 баллов)	4 (16,0)	26 (44,8) *	33 (53,2) *	>0,05
• Тяжёлая (более 11 баллов)	1 (4,0)	3 (5,2)	19 (30,6) *	<0,01

Примечание: p – отмечены достоверность различия показателей между 1 и 2 группами; * - статистически значимые ($p < 0,05$) различия с группой нормотоников (по критерию χ^2);

Значимые различия частоты средней степени тяжести в сравниваемых группах отсутствуют ИИ. Отмечено, что как при КАГ ($p>0,05$), так и при РАГ ($p<0,05$) лёгкая степень тяжести инсульта наблюдается реже, чем в группе контроля с нормотонией (80% - 50% – 16,1% - соответственно у больных с нормотонией, с КАГ и РАГ); частота лёгкой степени ИИ при РАГ значимо ниже и при сравнении с группой КАГ ($p=0,001$). Частота средней тяжести ИИ составила 16%, 44,8% и 53,2% соответственно у больных с нормотонией, с КАГ и РАГ, то есть чаще на фоне артериальной гипертонии. Однако тяжёлая степень ИИ чаще наблюдалась у больных РАГ, как при сравнении с группой нормотоников ($p<0,01$), так и группой пациентов с КАГ ($p=0,001$).

Таблица 3.12.- Тяжесть ишемического инсульта (ИИ) у пациентов с нормотонией (n=25) и артериальной гипертонией (КАГ+РАГ; n=120)

Степень тяжести ишемического инсульта	Группы больных с ишемическим инсультом		P
	Нормотония	Артериальная гипертония	
Степень тяжести ИИ (M±SD):	1,24±0,52	1,84±0,69	=0,005

Примечание: p – отмечена достоверность различия показателей между группами (по U-критерию Mann-Whitney).

Согласно результатов, представленных в Таблице 3.12, можно отметить, что в целом, на фоне артериальной гипертонии (КАГ+РАГ) средняя степень тяжести ИИ значимо выше ($p=0,0053$), чем при нормотонии, составляя 1,84±0,69 и 1,24±0,52 - соответственно у больных артериальной гипертонией и нормотонией. Таким образом, степень тяжести ишемического инсульта у пациентов с нормальным уровнем АД значимо ниже, чем на фоне артериальной гипертонии, что видимо, связано не только уровнем АД, но рядом других факторов риска КВЗ.

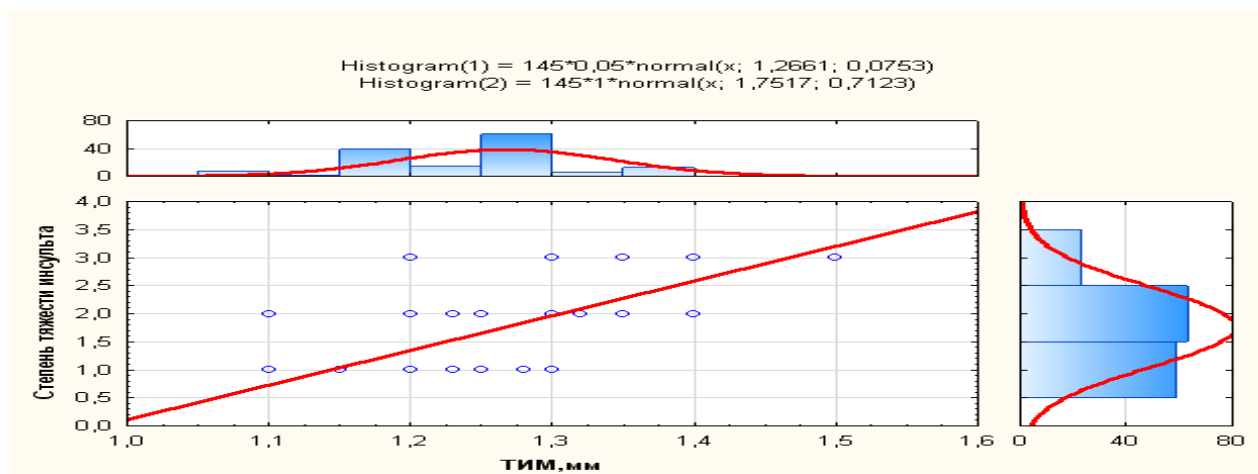


Рисунок 3.13. – Взаимосвязь степени тяжести ишемического инсульта и толщины интима-медиа сонной артерии у больных общей группы ($r=0,63$; $p<0,05$)

Результаты изучения корреляционного анализа показывают, что тяжесть ИИ в общей группе больных ($n=145$) была связана с ТИМ (Рисунок 3.13) сонной артерии ($r=0,65$; $p<0,05$); размером очага инсульта ($r=0,38$; $p<0,05$); с уровнем САД ($r=0,60$; $p<0,05$) и ДАД ($r=0,52$; $p<0,05$); с наследственной отягощённостью по КВЗ ($r=0,39$; $p<0,05$); частотой и выраженностью ИБС ($r=0,52$; $p<0,05$); с локализацией ИИ в БЛСМА ($r=0,30$; $p<0,05$); частотой гиперхолестеринемии ($r=0,31$; $p<0,05$), сахарного диабета ($r=0,27$; $p<0,05$), атеротромботическим типом инсульта ($r=0,28$; $p<0,05$) и курением ($r=0,17$; $p<0,05$).

Тяжесть ИИ обусловлена рядом тесно связанных факторов, установленных анамнестическими, клинико-лабораторными и инструментальными методами. Однако тяжесть ИИ имеет наиболее тесную (фактически сильная или умеренная) взаимосвязь с ТИМ, уровнем АД, локализацией очага ИИ в БЛСМА, наследственной отягощённостью и тяжестью ИБС.

При проведении анализа методом множественной регрессии, как факторы, возможно имеющие значимость в прогрессировании ишемического инсульта, включены: пол, возраст, тип и локализация ИИ, размер очага, уровни АД, гиперхолестеринемия, ИБС, наследственность, степени

нарушения сознания и неврологического дефицита по шкале NIHSS, ТИМ брахиоцефальных артерий, ИБС. При изучении сочетанного влияния часто встречающихся факторов методом множественной регрессии установлено (рисунок 3.14), что у больных контрольной группы (АД ниже 140 мм рт. ст.) важными факторами, определяющие тяжесть ишемического инсульта были степень неврологического дефицита ($t=4,4$; $p<0,05$) и величина очага инфаркта ($t=2,5$; $p<0,05$).

Как предикторы тяжести ишемического инсульта на фоне КАГ выделены ТИМ ($t=3,5$; $p<0,05$), степень неврологического дефицита ($t=3,3$; $p<0,05$). У пациентов РАГ, как предикторы тяжести ишемического инсульта выделены степень нарушения сознания по шкале Глазго ($t=3,6$; $p<0,05$), ТИМ ($t=2,5$; $p<0,05$), степень неврологического дефицита ($t=3,1$; $p<0,05$) и отягощённая наследственность ($t=1,99$; $p<0,05$).

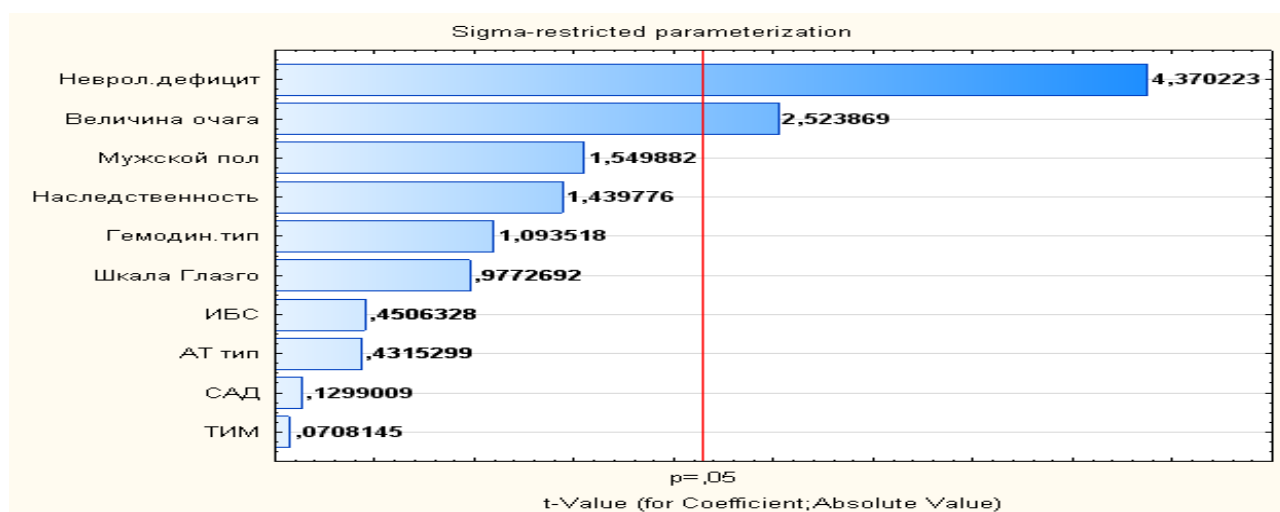


Рисунок 3.14. - Предикторы тяжести ишемического инсульта по данным анализа факторов риска методом множественной регрессии у больных контрольной группы (с нормотонией)

При применении метода множественной регрессии установлены предикторы тяжёлого течения ИИ и у пациентов общей группы (рисунок 3.15). При этом, как предикторы тяжёлого течения ишемического инсульта у больных общей группы ($n=145$) выделены ТИМ ($t=3,9$; $p<0,05$), степень

нарушения сознания по шкале Глазго ($t=3,4$; $p<0,05$), степень неврологического дефицита ($t=3,1$; $p<0,05$), САД ($t=2,5$; $p<0,05$) и отягощённая наследственность ($t=2,0$; $p<0,05$).

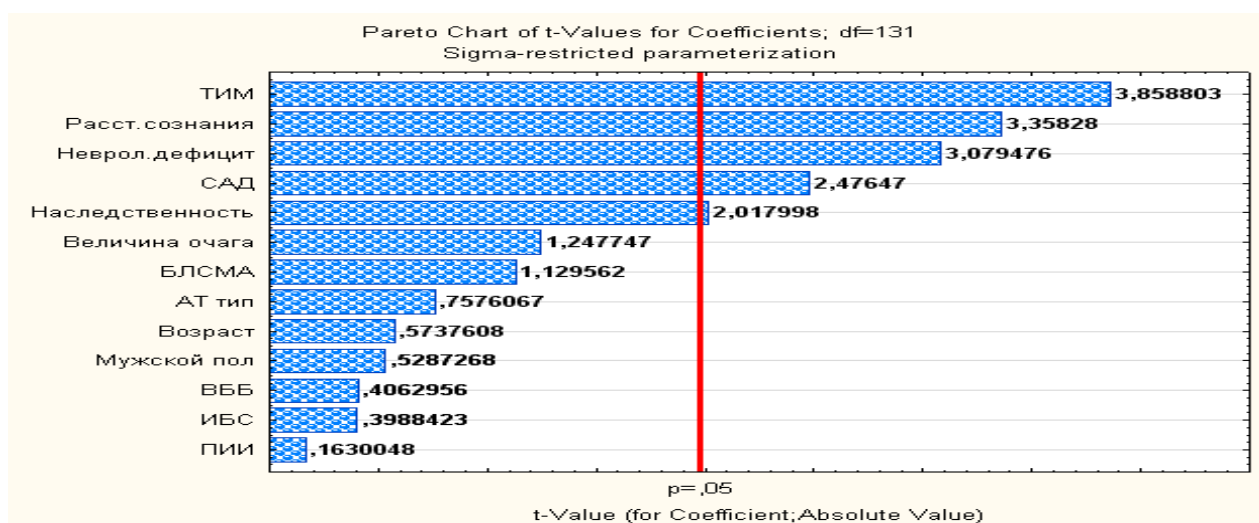


Рисунок 3.15. – Предикторы тяжести ишемического инсульта по данным анализа факторов риска методом множественной регрессии у больных общей группы

Следует отметить, что отягощённая наследственность выделена как предиктор тяжести ишемического инсульта у пациентов общей группы и в группе с резистентной артериальной гипертонией.

Таким образом, при анализе результатов данной главы установлено, что при сравнении с группой контроля величина очагов инфаркта мозга были значимо больше, как на фоне контролируемой, так и резистентной артериальной гипертонии; большие очаги инфарктов значимо чаще наблюдались у больных резистентной артериальной гипертонией. Как наиболее частый тип ишемического инсульта отмечен атеротромботический (69,6%); гемодинамический, кардиоэмблический и лакунарный типы ишемического инсульта наблюдались значимо реже, а гемореологический тип – не выявлен. Атеротромботический тип ишемического инсульта значимо чаще наблюдался у больных резистентной артериальной гипертонией, что, скорее всего, связан с выраженностью атеросклеротического процесса. Заметное учащение гемодинамического патогенетического типа инсульта у пациентов с нормотонией, возможно связано с эпизодами гипоперфузии,

которые нередко возникают при приёме комбинации церебропротективно влияющих сосудорасширяющих или других вазоактивных препаратов на фоне нормального или низкого АД.

Локализация ишемического инсульта в полушариях большого мозга наблюдалась чаще (82,8%), в вертебробазилярном бассейне (24%). Наиболее частой локализацией очагов инфаркта мозга является бассейн левой средней мозговой артерии (58,1%).

Установлено, что при рассмотрении независимо от подтипа инсульта, большая часть пациентов общей группы (87,6 %) при поступлении в стационар находились в состоянии ясного сознания или оглушения. Степень угнетения сознания выше у больных с ишемическим инсультом на фоне АГ (КАГ+РАГ), особенно на фоне РАГ. Нарушения сознания (оглушение, сопор или кома) на фоне резистентной артериальной гипертензии наблюдались значительно чаще и степень угнетения сознания в этой подгруппе выше, не только при сравнении с контрольной группой, но и подгруппой с КАГ ($p=0,0051$).

Отмечается взаимообусловленность степени угнетения сознания и тяжести ишемического инсульта с рядом факторов риска кардиоваскулярных заболеваний: уровнем САД и ДАД, частотой гиперхолестеринемии и сахарного диабета, локализацией и размером очага инфаркта мозга. Тяжесть ишемического инсульта обусловлена также наследственной отягощённостью по КВЗ, который отмечается не только у больных артериальной гипертензией, но и пациентов контрольной группы, что не исключает возможность мутаций, скорее всего, в генах системы гемостаза на фоне атеросклеротического процесса. С этих позиций можно объяснить и заметную частоту повторных инсультов (15,2%) у больных молодого и среднего возраста.

Ишемический инсульт у больных с артериальной гипертензией сопровождается большей частотой гиперхолестеринемии, ишемической болезни сердца. У пациентов с резистентной артериальной гипертензией учащение ИБС обусловлен, главным образом, за счёт перенесённого инфаркта миокарда. Увеличение толщины интима-медиа сонной артерии в группах

больных ишемическим инсультом на фоне артериальной гипертонии значимо, хотя более выраженное повышение этого показателя наблюдается у больных резистентной артериальной гипертонией.

Сопоставление полученных результатов (значимость повышенного индекса массы тела и ожирения, гиподинамии, гиперхолестеринемии, учащения атеротромботического типа ишемического инсульта, увеличение толщины интима-медиа сонной артерии, учащения ишемической болезни сердца) свидетельствует, что ишемический инсульт у пациентов молодого и среднего возрастов возникает на фоне выраженного (пока нестабилизированного, динамичного) атеросклеротического процесса, на фоне которого возникают атеротромботические поражения мозговых и коронарных сосудов (учащение ишемической болезни сердца в целом, в том числе и перенесённых инфарктов миокарда).

Резистентность к антигипертензивной терапии (то есть, резистентная артериальная гипертония) потенцирует такое сочетанное влияние факторов кардиоваскулярного риска. Такой вывод подтверждается результатами анализа этих факторов методом множественной регрессии с целью установления предикторов тяжёлого течения ишемического инсульта при сочетанном их влиянии. Для анализа этим методом были включены клинически значимые факторы, способные влиять на тяжесть течения кардиоваскулярных заболеваний.

Полученные результаты показали, что у пациентов молодого и среднего возрастов, включённых в общую группу с ишемическим инсультом, наиболее важным фактором тяжести заболевания является толщина интима-медиа брахиоцефальных артерий, затем неврологические сдвиги и уровни АД. Этот фактор (ТИМ брахиоцефальных артерий) выступает как первостепенный и у больных контролируемой и резистентной артериальной гипертонией.

На важность наследственных факторов указывает установленная значимая роль наследственной отягощённости по кардиоваскулярным заболеваниям у пациентов общей группы и при резистентной артериальной гипертонии.

Глава 4. Половые и возрастные особенности клинического течения ишемического инсульта при разном фенотипе артериальной гипертонии (проспективное исследование)

Проведён анализ половых и возрастных клинико-гемодинамических особенностей ишемического инсульта при сопоставлении с уровнем фонового артериального давления и анамнеза.

4.1. Половые различия частоты факторов кардиоваскулярного риска и тяжести ишемического инсульта у больных сравниваемых групп

Факторы риска у больных общей группы. Установлено, что в общей группе пациентов с нормотонией и артериальной гипертонией, включённых в исследование, между группами женщин и мужчин отсутствует значимое различие по среднему возрасту, доли больных в возрастных подгруппах, по фенотипу АГ (КАГ, РАГ) и частоте факторов риска (Таблица 4.1).

Таблица 4.1. - Половые различия факторов риска кардиоваскулярных заболеваний у больных ишемическим инсультом (абс. /%)

Показатель	Женщины (n=64)	Мужчины (n=81)	p
Гиперхолестеринемия, абс. (%)	38 (59,4)	44 (54,3)	>0,05
Избыточная масса тела/ожирение	34 (53,1)	37 (45,7)	>0,05
Сахарный диабет, абс. (%)	16 (25,0)	24 (29,6)	>0,05
Ишемическая болезнь сердца	27 (42,2)	29 (35,8)	>0,05
Перенесённый инфаркт миокарда	11 (17,2)	13 (16,0)	>0,05
Наследственная отягощённость	33 (51,6)	39 (48,1)	>0,05
Курение	8 (12,5)	43 (53,1)	<0,001
Злоупотребление алкоголем	4 (6,3)	26 (32,1)	<0,001
Гиподинамия	26 (40,6)	22 (27,2)	>0,05

Примечание: *- отмечены статистически значимые ($p < 0,05$) половые различия; по критерию χ^2

Отмечается заметное, но не значимое учащение случаев: избыточной массы тела и ожирения (53,1% и 45,7% - соответственно у женщин и мужчин; $p>0,05$) и гиподинамии (40,6% и 27,2% - соответственно у женщин и мужчин; $p>0,05$) - у женщин. Следующие вредные привычки чаще наблюдались у мужчин: курение (12,5% и 53,1% - соответственно у женщин и мужчин; $p<0,0001$) и злоупотребление алкоголем (6,3% и 32,1% - соответственно у женщин и мужчин).

Анализ половых различий клинических особенностей ишемического инсульта у пациентов общей группы представлен в Таблице 4.2.

Таблица 4.2. - Половые различия клинических особенностей ишемического инсульта у пациентов общей группы

Показатель	Женщины (n=64)	Мужчины (n=81)	p
Толщина интима - медиа БЦА, мм	1,27±0,077	1,27±0,074	>0,05
Ишемический инсульт: - первый	57 (89,1)	66 (81,5)	>0,05
- повторный	7 (10,9)	15 (18,5)	>0,05
Атеротромботический инсульт	42 (65,1)	59 (72,5)	>0,05
Локализация ИИ: - БЛСМА	28 (44,4)	31 (37,5)	>0,05
- БПСМА	17 (25,4)	21 (26,3)	>0,05
- БПМА	3 (4,7)	3 (3,8)	>0,05
- БЗМА	10 (15,9)	7 (8,8)	>0,05
- ВББ	6 (9,5)	19 (23,8)	>0,05
Угнетение сознания (Глазго), баллы	13,3±2,7	13,8±1,9	>0,05
Неврологический дефицит (баллы)	7,25±4,9	6,96±3,33	>0,05
Величина очага инфаркта (усл. ед.)	2,1±0,60	2,2±0,72	>0,05
Степень тяжести ИИ (усл. ед.)	1,64±0,74	1,83±0,67	>0,05
• лёгкая, %	33 (51,6)	26 (32,1)	=0,018*
• средняя, %	21 (32,8)	42 (51,9)	=0,022*
• тяжёлая, %	10 (15,6)	13 (16,0)	>0,05*

Примечание: p – отмечена достоверность различия показателей между группами по U-критерию Mann-Whitney; * - отмечены различия по критерию χ^2 .

Следует отметить, что в связи с тем, что у больных общей группы атеротромботический тип ишемического инсульта наблюдается очень часто (101/69,6%) и сопровождается, чаще всего гиперхолестеринемией и увеличением толщины интима-медиа брахиоцефальных артерий (ТИМ), то при анализе половых различий тяжести ишемического инсульта у пациентов общей группы, включён и этот показатель; что касается других типов ишемического инсульта, то они наблюдались очень редко.

Установлено что, половые различия толщины интима-медиа брахиоцефальных артерий у больных ишемическим инсультом отсутствует ($1,27 \pm 0,077$ и $1,27 \pm 0,074$ – соответственно у женщин и мужчин; $p > 0,05$). При этом характерно, что ТИМ имеет сильную, одностороннюю взаимосвязь со степенью тяжести ишемического инсульта как у мужчин, так и у женщин (Рисунок 4.1.).

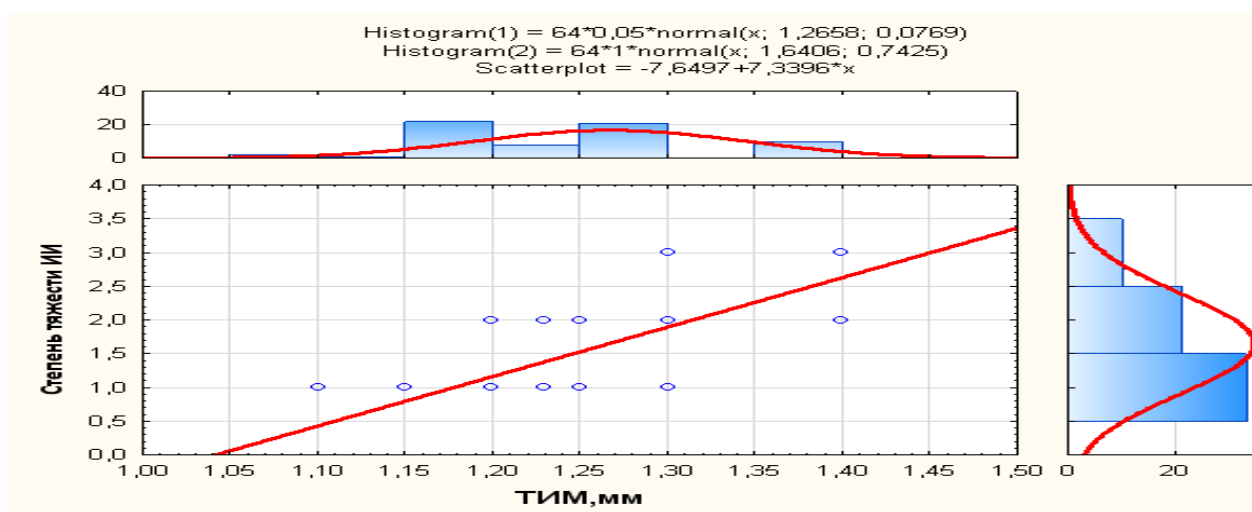


Рисунок 4.1.- Взаимосвязь толщины интима-медиа БЦА со степенью тяжести ишемического инсульта у женщин общей группы ($r=0,73$; $p<-0,05$)

Повторный ишемический инсульт у мужчин наблюдается чаще, чем у женщин (10,9% и 18,5% - соответственно у женщин и мужчин), хотя это различие – незначимое ($p > 0,05$).

Наиболее частый патогенетический тип инсульта – атеротромботический инсульт, наблюдающийся у 72,5% мужчин и 65,1%

($p > 0,05$) женщин; другие патогенетические типы ИИ – крайне редки (от 7 до 11%).

Что касается локализации, то наиболее часто инсульт был локализован у мужчин и женщин в полушариях: бассейне левой средней (37,5 и 44,4% - соответственно), правой средней (26,3 и 25,4% -соответственно), передней (3,8 и 4,7%- соответственно), задней (8,8 и 15,9%- соответственно) мозговой артерии. Локализация ИИ в вертебро-базиллярном бассейне наблюдался у 23,8% мужчин и заметно реже (9,6%) у женщин.

Угнетение сознания у женщин и мужчин ($13,3 \pm 2,7$ и $13,8 \pm 1,9$ – соответственно; $p > 0,05$) и выраженность неврологического дефицита ($7,25 \pm 4,9$ и $6,96 \pm 3,33$ – соответственно у женщин и мужчин; $p > 0,05$) – сопоставимы.

Несмотря на небольшое различие величины очага инфаркта мозга ($2,1 \pm 0,60$ и $2,2 \pm 0,72$ условных единиц - соответственно у женщин и мужчин; $p = 0,1348$), степень тяжести ишемического инсульта был заметно выше у мужчин: $1,64 \pm 0,74$ и $1,83 \pm 0,67$ - соответственно у женщин и мужчин ($p > 0,05$). Однако, такое незначимое различие величины очага инфаркта и степени тяжести ишемического инсульта сопровождалось значимым учащением ИИ средней степени тяжести у мужчин (32,8% и 51,9% - соответственно у женщин и мужчин; $p = 0,022$) и лёгкой степени тяжести ИИ у женщин (51,6% и 32,1% - соответственно у женщин и мужчин; $p = 0,018$). Половые различия тяжёлой степени тяжести ишемического инсульта отсутствуют.

Таким образом, у мужчин молодого и среднего возраста с ИИ вредные привычки (курение и частый приём алкоголя) и средняя (умеренная) степень тяжести ишемического инсульта отмечается значимо чаще, чем у женщин. У женщин молодого и среднего возраста с ИИ отмечается тенденция к учащению избыточной массы тела и значимое учащение лёгкой степени тяжести ИИ.

Учитывая неоднородность пациентов ишемическим инсультом по уровню артериального давления, и менее выраженную частоту факторов риска КВЗ (глава 4.1 и 4.2) у пациентов контрольной группы (с нормотонией),

решено изучить половые различия клинико-гемодинамических особенностей ишемического инсульта сравнительно в группах больных с контролируемой и резистентной артериальной гипертонией.

Факторы кардиоваскулярного риска и тяжести ишемического инсульта у больных резистентной и контролируемой гипертонией. Мужчин с резистентной и контролируемой АГ было поровну – по 34 больных. Женщин с резистентной АГ было незначимо больше ($n=28$), чем с контролируемой АГ ($n=24$), однако различия были незначимы ($p>0,05$).

Факторы риска кардиоваскулярных заболеваний. У больных ишемическим инсультом изучены половые различия факторов риска кардиоваскулярных заболеваний в подгруппах с резистентной и контролируемой артериальной гипертонией (таблица 4.3).

Таблица 4.3. - Факторы риска кардиоваскулярных заболеваний у мужчин и женщин с ишемическим инсультом на фоне резистентной и контролируемой артериальной гипертонии (абс. /%)

Показатель	Мужчины		Женщины	
	КАГ (n=34)	РАГ (n=34)	КАГ (n=24)	РАГ n=28)
Гиперхолестеринемия, абс. (%)	17 (50,0)	26 (76,5)*	16 (66,7)	15 (53,6)
Избыточная масса тела/ожирение	18 (52,9)	16 (47,1)	10 (41,7)	17 (60,7) ⁰
Сахарный диабет, абс. (%)	10 (29,4)	12 (35,3)	4 (16,7)	10 (35,7)
Ишемическая болезнь сердца	10 (29,4)	16 (47,1) ⁰	8 (33,3)	18 (64,3)*
Перенесённый инфаркт миокарда	2 (5,9)	11 (32,3)*	3 (12,5)	8 (28,6)
Наследственная отягощённость	14 (41,2)	20 (58,8) ⁰	11 (45,8)	19 (67,9) ⁰
Курение	16 (47,1)	20 (58,8)	1 (4,2)	4 (14,3)
Злоупотребление алкоголем	8 (23,5)	12 (35,3)	1 (4,2)	3 (10,7)
Гиподинамия	11 (32,4)	8 (23,5)	5 (20,8)	12 (42,9)*

Примечание: * отмечены статистически значимые ($p<0,05$) различия между подгруппами с КАГ и РАГ; ⁰ - (по критерию χ^2).

Отмечено, что различия частоты факторов риска КВЗ у *мужчин* с резистентной и контролируемой АГ заключались в следующем:

1) гиперхолестеринемия (76,5% и 50% - соответственно у мужчин с РАГ и КАГ; $p < 0,05$) и перенесённый инфаркт миокарда (32,3% и 5,9% - соответственно у мужчин с РАГ и КАГ; $p < 0,05$) у мужчин с резистентной гипертонией наблюдались чаще, чем с КАГ;

2) удельный вес всех форм ишемической болезни (47,1% и 29,4% - соответственно у мужчин с РАГ и КАГ) и наследственной отягощённости по кардиоваскулярным заболеваниям (58,8% и 41,2% - соответственно у мужчин с РАГ и КАГ) имела тенденцию к учащению у больных резистентной гипертонией, то есть достоверность различия была близка к 0,1.

Частота других факторов не имела различий в подгруппах сравниваемых мужчин с РАГ и КАГ.

В подгруппах *женщин* с контролируемой и резистентной артериальной гипертонией частота факторов риска КВЗ также имела различия:

1) частота всех форм ишемической болезни сердца (64,3% и 33,3% - соответственно у женщин с РАГ и КАГ; $p < 0,05$) и гиподинамии (42,9% и 20,8% - соответственно у женщин с РАГ и КАГ; $p < 0,05$) у женщин с резистентной гипертонией наблюдались чаще, чем с КАГ;

2) избыточная массы тела и ожирение (60,7% и 41,7% - соответственно у женщин с РАГ и КАГ) и наследственная отягощённость по кардиоваскулярным заболеваниям (42,9% и 20,8% - соответственно у женщин с РАГ и КАГ) имели тенденцию к учащению у больных резистентной артериальной гипертонией (то есть достоверность различия была близка к 0,1).

Заметное учащение гиподинамии у мужчин с КАГ (32,4% и 23,5% - соответственно при КАГ и РАГ) и гиперхолестеринемии у женщин с КАГ (66,7% и 53,6% - соответственно при КАГ и РАГ), как и небольшое различие частоты других факторов в сравниваемых подгруппах женщин и мужчин с РАГ и КАГ было не значимым ($p > 0,05$).

Таким образом, у мужчин резистентной артериальной гипертонией

ишемический инсульт чаще наблюдался на фоне гиперхолестеринемии и перенесённого инфаркта миокарда ($p < 0,05$); сочетание ишемического инсульта с учащением наследственной отягощённости и всех форм ишемической болезни сердца у мужчин с РАГ имеет тенденцию к учащению ($p > 0,05$). У женщин резистентной артериальной гипертонией ишемический инсульт наблюдается чаще на фоне ишемической болезни сердца (всех форм) и гиподинамии ($p < 0,05$). Сочетание ишемического инсульта с избыточной массой тела или ожирением и наследственной отягощённостью у женщин с РАГ имеет тенденцию к учащению ($p > 0,05$). Развитие ишемического инсульта на фоне контролируемой артериальной гипертонии у мужчин отмечается на фоне тенденции к учащению избыточной массы тела или ожирения и гиподинамии ($p > 0,05$), а у женщин – гиперхолестеринемии ($p > 0,05$).

Различия частоты повторного ИИ, величины очага и степени тяжести ишемического инсульта у больных с резистентной и контролируемой АГ в зависимости от пола заключалось в следующем:

1) Установлено что, у мужчин резистентной артериальной гипертонией толщина интима-медиа брахиоцефальных артерий выше таковой у мужчин с контролируемой гипертонией и различия статистически значимы ($p = 0,03247$); у женщин с РАГ увеличение ТИМ брахиоцефальных артерий незначима, при сравнении с женщинами с контролируемой гипертонией ($p > 0,05$);

2) Некоторое учащение повторного инсульта на фоне резистентной артериальной гипертонии (при сравнении с подгруппой больных с контролируемой гипертонией), как у мужчин, так и у женщин – незначимое ($p > 0,05$);

3) Величина очага инфаркта мозга на фоне резистентной артериальной гипертонии, при сравнении с подгруппой больных с контролируемой гипертонией, как в подгруппе мужчин ($2,45 \pm 0,75$ и $2,12 \pm 0,64$ - соответственно при РАГ и КАГ; $p = 0,041$), так и женщин ($2,46 \pm 0,63$ и $2,04 \pm 0,2$; $p = 0,003$) – значимо выше (Таблица 4.4);

4) Угнетение сознания у мужчин с резистентной гипертонией значимо

выше, чем с контролируемой (13,1±2,2 и 14,3±1,4 – соответственно при РАГ и КАГ; p=0,00585), тогда как у женщин с резистентной гипертензией отмечена только тенденция повышения выраженности угнетения сознания, при сравнении с подгруппой женщин с КАГ (8,3±5,3 и 7,2±5,1 - соответственно при РАГ и КАГ; p=0,106563);

Таблица 4.4. - Половые различия тяжести ишемического инсульта на фоне резистентной и контролируемой артериальной гипертензии

Показатель	Мужчины (n=68)		Женщины (n=52)	
	КАГ (n=34)	РАГ (n=34)	КАГ (n=24)	РАГ (n=28)
Толщина интима-медиа БЦА, мм	1,26±0,066	1,29±0,067*	1,26±0,087	1,285±0,067
ИИ, абс. (%) - первый	28 (82,4)	26 (76,5)	22 (91,7)	23 (82,1)
- повторный	6 (17,6)	8 (23,5)	2 (8,3)	5 (17,9)
Величина очага инфаркта (усл. ед.)	2,12±0,64	2,45±0,75*	2,04±0,2	2,46±0,63**
Угнетение сознания (Глазго), баллы	14,3±1,4	13,1±2,2**	13,7±2,5	12,5±3,0
Неврологический дефицит (баллы) ↑	6,7±2,4	7,5±4,1	7,2±5,1	8,3±5,3
Степень тяжести ИИ (усл. ед., абс.)	1,59±0,49	2,26±0,61**	1,5±0,71	2,0±0,72**
• Лёгкая	14 (41,2)	12 (35,3)	15 (62,5)	7 (25,0)**
• Средняя	20 (58,8)	19 (55,9)	6 (25,0)	14 (50,0) ⁰
• Тяжёлая	0	3 (8,8)	3 (12,5)	7 (25,0)

*Примечание: * - отмечены статистическая достоверность различия (p<0,05) признака в подгруппах с КАГ и РАГ внутри половой группы (частотные показатели - по критерию χ^2 , абсолютные - по U-критерию Mann-Whitney).*

5) Значения неврологического дефицита были выше в подгруппе больных с резистентной артериальной гипертензией как у мужчин (p>0,05), так и у женщин (p>0,05), хотя различия были незначимы.

6) На фоне вышеописанных различий у мужчин и женщин, как и ожидалось, степень тяжести ишемического инсульта была значимо выше в подгруппе больных с резистентной артериальной гипертензией, чем с

контролируемой как у мужчин ($2,24 \pm 0,61$ и $1,59 \pm 0,49$ - соответственно при РАГ и КАГ; $p=0,001$), так и у женщин ($2,0 \pm 0,72$ и $1,5 \pm 0,71$ - соответственно при РАГ и КАГ; $p=0,016$).

В Рисунке 4.2 представлено соотношение частоты степеней тяжести ишемического инсульта у женщин с КАГ и РАГ.

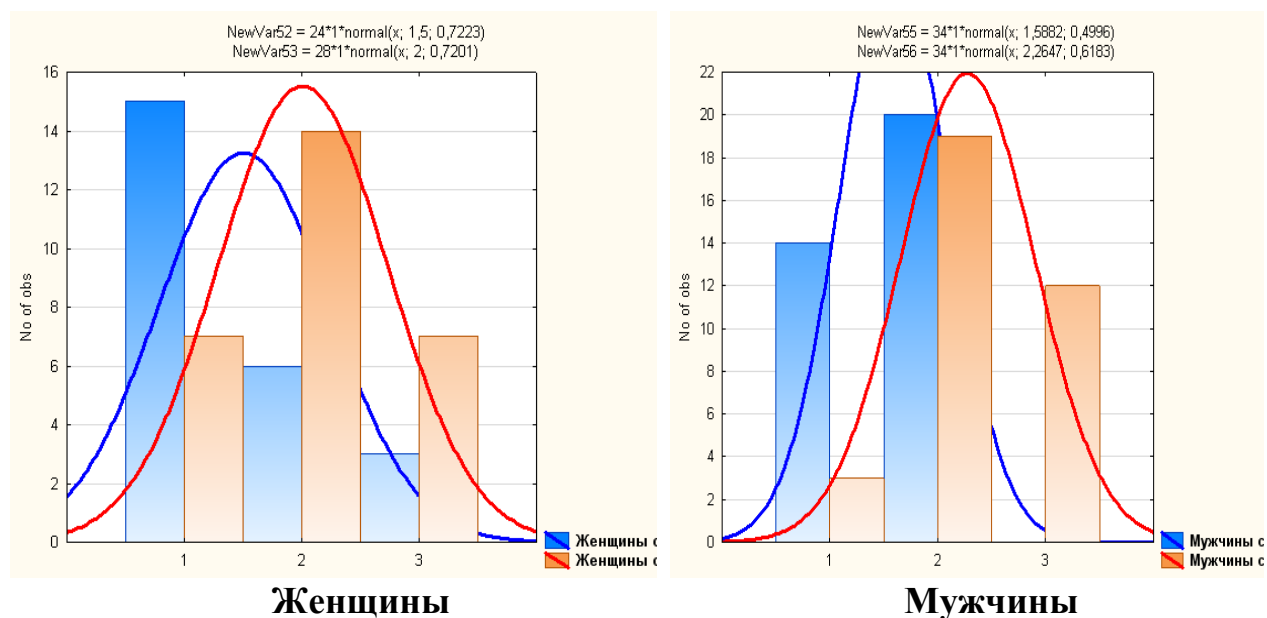


Рисунок 4.2. - Соотношение частоты степеней тяжести ишемического инсульта у женщин и мужчин с контролируемой (КАГ) и резистентной (РАГ) артериальной гипертонией

Повышение суммарной степени тяжести ишемического инсульта на фоне резистентной артериальной гипертонии, как у мужчин, так и у женщин было связано, главным образом, с некоторым учащением умеренной и тяжёлой степени ишемического инсульта.

Таким образом, у мужчин молодого и среднего возраста на фоне резистентной артериальной гипертонии значимо выражены атеросклеротическое утолщение толщины интима-медиа БЦА, повторные инсульты, увеличение очага инфаркта мозга, угнетение сознания и повышение степени тяжести ишемического инсульта, - чем на фоне контролируемой гипертонии. У женщин молодого и среднего возраста на фоне резистентной

артериальной гипертонии величина очага инфаркта и степень тяжести ишемического инсульта значимо выше, чем в подгруппе женщин с контролируемой артериальной гипертонии.

Полученные результаты свидетельствуют, что на фоне артериальной гипертонии фактор резистентности к терапии антигипертензивными препаратами, то есть резистентная артериальная гипертония, более значимо и патогенно влияет, как на мужчин, так и на женщин. Однако значимая выраженность клинико-морфологических патологических сдвигов у мужчин с ишемическим инсультом на фоне РАГ, свидетельствует, что мужчины с резистентной артериальной гипертонией в большей степени подвержены развитию более тяжёлых клинико-морфологических проявлений ишемического инсульта, чем женщины.

4.2. Возрастные различия частоты факторов кардиоваскулярного риска и тяжести ишемического инсульта у больных сравниваемых групп

Анализ факторов риска у больных общей группы. В общей группе больных изучены возрастные различия клинико-гемодинамических показателей, частоты факторов кардиоваскулярного риска, клинико-инструментальные и неврологические особенности ишемического инсульта.

Установлено, что по полу, доли пациентов с отсутствием артериальной гипертонии, по фенотипу артериальной гипертонии (контролируемой и резистентной) - возрастные подгруппы сопоставимы ($p > 0,05$).

Небольшое преобладание: женщин (50% и 43,5% - соответственно в подгруппах молодого и среднего возраста) и пациентов с резистентной артериальной гипертонией (50% и 42% - соответственно в подгруппах молодого и среднего возраста) у молодых; мужчин (50% и 56,5% - соответственно в подгруппах молодого и среднего возраста) и больных контролируемой АГ (28,6% и 41,2% - соответственно в подгруппах молодого и среднего возраста) у больных среднего возраста, - незначимы ($p > 0,05$). Однако средние значения систолического (165,0±35,2 и 170,1±27,2 мм рт. ст. -

соответственно в подгруппах молодого и среднего возраста) и диастолического ($94,3 \pm 18,7$ и $98,2 \pm 13,1$ мм рт. ст. - соответственно в подгруппах молодого и среднего возраста) – значимо выше у больных среднего возраста ($p < 0,001$). Перечисленные возрастные соответствия и различия представлены в Таблице 4.5).

Таблица 4.5. - Клинико-гемодинамические показатели у больных с ишемическим инсультом в зависимости от возраста

Показатель	Возраст больных с ишемическим инсультом		P
	18–44 лет	45–59 лет	
Возраст, лет	$34,6 \pm 8,2$	$54,9 \pm 4,0$	$<0,001^*$
Мужчин, абс. (%)	7 (50,0)	74 (56,5)	$>0,05$
Женщин, абс. (%)	7 (50,0)	57 (43,5)	$>0,05$
Нет АГ, абс. (%)	3 (21,4)	22 (16,8)	$>0,05$
КАГ, абс. (%)	4 (28,6)	54 (41,2)	$>0,05$
РАГ, абс. (%)	7 (50,0)	55 (42,0)	$>0,05$
САД, мм рт. ст.	$165,0 \pm 35,2$	$170,1 \pm 27,2$	$<0,001^*$
ДАД, мм рт. ст.	$94,3 \pm 18,7$	$98,2 \pm 13,1$	$<0,001^*$

Примечание: p – статистическая значимость различия показателей между 1 т 2 группой по критерию χ^2 ; * - по U-критерию Mann-Whitney.

У больных молодого возраста отмечена сильная взаимосвязь тяжести ишемического инсульта, как со степенью артериальной гипертензии ($r=0,73$; $p < 0,05$), так и уровнем систолического ($r=0,77$; $p < 0,05$) и диастолического ($r=0,83$; $p < 0,05$) артериального давления. Что касается подгруппы больных среднего возраста, то взаимосвязь тяжести с АД была значимой, но умеренной и со степенью АГ ($r=0,45$; $p < 0,05$), и САД ($r=0,59$; $p < 0,05$), и ДАД ($r=0,49$; $p < 0,05$).

Таким образом, в сравниваемых возрастных подгруппах больных с ишемическим инсультом, кроме среднего возраста, уровней систолического и

диастолического артериального давления, различия других показателей (пол, отсутствие АГ, КАГ и РАГ) – незначимы. Однако у больных молодого возраста отмечена сильная взаимосвязь тяжести ишемического инсульта, как со степенью АГ, так и уровнями систолического и диастолического артериального давления.

При изучении возрастных особенностей факторов кардиоваскулярного риска установлена сопоставимость частоты целого ряда факторов ($p>0,05$): гиперхолестеринемии, избыточной массы тела и ожирения, сахарного диабета, ишемической болезни сердца, наследственной отягощённости, вредным привычкам и гиподинамией (Таблица 4.6).

Таблица 4.6. - Возрастные особенности частоты факторов кардиоваскулярного риска у больных ишемическим инсультом (абс. %)

Показатель	Возраст больных с ишемическим инсультом		
	18–44 лет	45–59 лет	P
Гиперхолестеринемия, абс. (%)	9 (64,2)	73 (55,7)	$>0,05$
Избыточная масса тела/ожирение	7 (50,0)	64 (48,9)	$>0,05$
Сахарный диабет, абс. (%)	5 (35,7)	35 (26,7)	$>0,05$
Ишемическая болезнь сердца (всего)	6 (42,8)	50 (38,1)	$>0,05$
Перенесённый инфаркт миокарда	2 (14,3)	22 (16,8)	$>0,05$
Наследственная отягощённость	6 (42,9)	66 (50,4)	$>0,05$
Курение	6 (42,8)	44 (33,6)	$>0,05$
Злоупотребление алкоголем	3 (21,4)	27 (20,6)	$>0,05$
Гиподинамия	6 (42,9)	42 (32,1)	$>0,05$

Примечание: * - отмечены статистически значимые ($p<0,05$) различия между подгруппами с КАГ и РАГ; ⁰ - отмечена тенденция достоверности ($p<0,1$) различий в группе с КАГ и РАГ.

При изучении клинико-инструментальных и неврологических особенностей ишемического инсульта, установлен ряд возрастных различий (таблица 4.7).

Таблица 4.7. - Клинико-инструментальные и неврологические особенности ишемического инсульта в возрастном аспекте

Показатель	Возраст больных с ишемическим инсультом		
	18–44 лет	45-59 лет	p
Толщина интима - медиа БЦА, мм	1,22±0,056	1,27±0,076	=0,028
Ишемический инсульт: - первый - повторный	10 (71,4)	113 (86,3)	>0,05
	4 (28,6)	18 (13,7)	>0,05
Атеротромботический инсульт	8 (57,1)	93 (71,0)	>0,05
Локализация ИИ: - БЛСМА	2 (14,3)	57 (43,5)	=0,034
- БПСМА	4 (28,6)	34 (26,0)	>0,05
- БПМА	2 (14,3)	4 (3,0)	= 0,045
- БЗМА	4 (28,6)	13 (9,0)	=0,039
- ВББ	2 (14,3)	23 (17,5)	>0,05
Угнетение сознания (Глазго), баллы	14,6±0,9	13,4±2,4	>0,05
-степень угнетения сознания	0,143±0,36	0,56±0,79	=0,05
Неврологический дефицит (баллы)	4,7±1,3*	7,3±4,2	=0,020
Величина очага инфаркта (усл. ед.)	1,86±0,36	2,18±0,68	=0,05
Степень тяжести ИИ (усл. ед.)	1,643±0,63	1,763±0,72	>0,05
• лёгкая, %	6 (42,9)	53 (40,5)	>0,05
• средняя, %	7 (50,0)	46 (35,1)	>0,05
• тяжёлая, %	1 (7,1)	32 (24,4)	>0,05

Примечание: p – отмечена достоверность различия показателей между группами по U-критерию Mann-Whitney; * - отмечены различия по критерию χ^2 .

Заслуживает внимания тот факт, что частота таких факторов кардио-васкулярного риска как гиперхолестеринемия, сахарный диабет, курение и

гиподинамия у молодых больных с ишемическим инсультом не только сопоставимы с таковыми больных средней возрастной подгруппы, но и превышают их, хотя различия не значимы. Установлена тесная взаимосвязь тяжести ИИ с частотой сахарного диабета ($r=0,78$; $p<0,05$) и злоупотреблением алкоголя ($r=0,56$; $p<0,05$) у больных молодого возраста.

У больных среднего возраста установлена тесная взаимосвязь тяжести ишемического инсульта с ишемической болезнью сердца (перенесённым инфарктом миокарда ($r=0,54$; $p<0,05$), умеренная – с гиперхолестеринемией ($r=0,32$; $p<0,05$), слабая, но значимая взаимосвязь с частотой сахарного диабета ($r=0,23$; $p<0,05$) и курением ($r=0,19$; $p<0,05$).

У больных среднего возраста толщины интима-медиа, как и ожидалось, была больше, чем у молодых ($p=0,028$), однако доля атеротромботического инсульта хотя выше в среднем возрасте, но различия с группой молодых – незначимое ($p>0,05$).

Установлено некоторое различие в локализации ишемического инсульта в сравниваемых группах: у пациентов среднего возраста чаще всего наблюдалась локализация в БЛСМА (14,3% и 43,5% - соответственно у больных молодого и среднего возраста; $p=0,034$), тогда как у молодых на фоне сопоставимости частоты инсульта в БПСМА (28,6 и 26% - соответственно у больных молодого и среднего возраста; $p>0,05$) и ВББ (14,3% и 17,6% - соответственно у больных молодого и среднего возраста; $p>0,05$), но локализация в БПМА и БЗМА наблюдается чаще, чем в среднем возрасте ($p<0,05$).

Как величина очага инсульта, так и степень угнетения сознания (ниже) и неврологический дефицит (выше) - были более выраженными у больных среднего возраста, чем у молодых ($p<0,05$). Однако тяжесть инсульта в сравниваемых группах была статистически сопоставимой, хотя имела место тенденция к повышению тяжести инсульта у больных среднего возраста, что наглядно демонстрируют данные, приведённые в Рисунке 4.3.

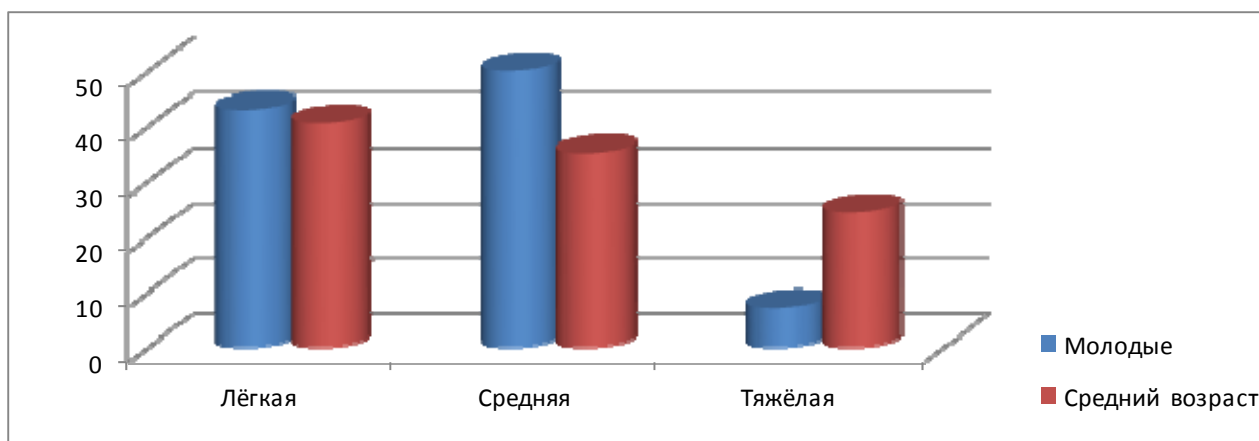


Рисунок 4.3. - Соотношение степени тяжести ишемического инсульта в подгруппах больных молодого и среднего возраста (%)

Следует отметить, что у больных молодого возраста чаще всего наблюдается лёгкая и средняя тяжесть инсульта (всего 92,9%), тогда как у 24,4% больных среднего возраста наблюдается тяжёлая степень инсульта.

Таким образом, у пациентов молодого возраста на фоне незначимого ($p > 0,05$), но заметного учащения сахарного диабета, курения и гиподинамии и значимо низких уровней артериального давления (как САД, так и ДАД), чем у больных среднего возраста ($p < 0,001$), отмечается незначимое учащение повторного ИИ ($p > 0,05$). В этой возрастной группе чаще, чем у больных среднего возраста, наблюдается локализация инсульта в бассейне задней мозговой (28,6%; $p = 0,0393$) и передней мозговой (14,3%; $p = 0,0449$) артерий.

Выраженность неврологической симптоматики и обширность очага инфаркта ($p < 0,05$) ишемического инсульта были выше у больных среднего возраста; однако в целом, степень тяжести инсульта в группах сравнения были сопоставимы ($p > 0,05$), хотя тяжёлая степень инсульта имела заметную тенденцию к учащению.

4.3. Клинико-гемодинамические и инструментальные особенности ишемического инсульта у больных ишемической болезнью сердца

В связи с большой частотой разных форм ишемической болезни у больных ишемическим инсультом, особенно перенесённого инфаркта

миокарда в некоторых подгруппах, например, у больных ишемическим инсультом на фоне резистентной артериальной гипертензии, наблюдаемого у трети больных, - решено анализировать полученные данные сравнительно в группах с ишемической болезнью сердца и без таковой.

При изучении клинико-гемодинамических особенностей отмечено, что средний возраст больных при отсутствии ИБС старше (тенденция), чем группы больных с ИБС ($p=0,0885$); по полу – группы были сопоставимы (Таблица 4.8).

Таблица 4.8. - Клинико-гемодинамические особенности ишемического инсульта у больных ишемической болезнью сердца

Показатель	Группы больные с ишемическим инсультом:		p
	с ИБС (n=56)	без ИБС (n=89)	
Возраст, лет	52,4±8,9	53,3±6,5	>0,05*
Мужчин, абс. (%)	29 (51,8)	52 (58,4)	>0,05
Женщин, абс. (%)	27 (48,2)	37 (41,6)	>0,05
Нет АГ, абс. (%)	4 (7,1)	21 (23,6)	=0,022
КАГ, абс. (%)	18 (32,1)	40 (44,9)	>0,05
РАГ, абс. (%)	34 (60,7)	28 (31,5)	<0,001
САД, мм рт. ст.	185,9±24,2	158,2±25,2	<0,001*
ДАД, мм рт. ст.	104,0±11,4	94,0±13,7	<0,001*

Примечание: p – статистическая значимость различия показателей между 1 т 2 группой по критерию χ^2 ; * - по U-критерию Mann-Whitney.

Установлено, что в группе больных ишемическим инсультом без ишемической болезни сердца с нормотонией (23,6%; $p=0,022$) и контролируемой артериальной гипертензией (44,9%; $p>0,05$) было больше, чем в группе больных с ИБС. В группе больных с ИБС значимо чаще (60,7%; $p<0,001$) наблюдается резистентная артериальная гипертензия. В связи с этим

уровни систолического и диастолического артериального давления были значимо выше ($p < 0,001$) в группе больных с ИБС, чем без таковой.

При изучении факторов кардиоваскулярного риска в зависимости от коморбидности с ишемической болезнью сердца установлена сопоставимость их частоты в сравниваемых группах, как гиперхолестеринемии, избыточной массы тела и ожирения, сахарного диабета, гиподинамии, так и курения и злоупотребления алкоголем (последний заметно чаще на фоне ИБС - 26,8%, чем без ИБС – 16,8%).

Наследственная отягощённость у больных ишемическим инсультом на фоне ишемической болезни сердца отмечается значимо чаще (75% и 33,7% - соответственно на фоне ИБС и без таковой; $p < 0,0001$), чем при отсутствии проявлений ИБС (Таблица 4.9).

Таблица 4.9. - Факторы кардиоваскулярного риска у больных ишемическим инсультом на фоне ишемической болезни сердца (абс. /%)

Показатель	Группы больные с ишемическим инсультом:		
	с ИБС (n=56)	без ИБС (n=89)	p
Гиперхолестеринемия, абс. (%)	32 (57,1)	50 (56,2)	>0,05
Избыточная масса тела/ожирение	24 (42,8)	47 (52,8)	>0,05
Сахарный диабет, абс. (%)	16 (28,6)	24 (26,9)	>0,05
Наследственная отягощённость	42 (75,0)	30 (33,7)	<0,001
Курение	19 (33,9)	32 (35,9)	>0,05
Злоупотребление алкоголем	15 (26,8)	15 (16,8)	>0,05
Гиподинамия	18 (32,1)	30 (33,7)	>0,05

Примечание: p- отмечены статистическая значимость различия между группами (χ^2).

Различия клинико-инструментальной и неврологической картины болезни в сравниваемых группах больных заключались в том, что частота показателей, свидетельствующая о выраженности атеросклеротического поражения сосудов (увеличение толщины интима - медиа БЦА и

атеротромботического патогенетического типа инсульта) – значимо превалировала в группе больных с ишемической болезнью сердца ($p=0,028$ и $p<0,001$ – соответственно статистическая значимость различия ТИМ и атеротромботического типа инсульта).

Частота повторного инсульта ($p>0,05$) и разной локализации инсульта в сравниваемых группах была сопоставимой ($p>0,05$), хотя инсульт в БЛСМА несколько чаще отмечалась на фоне ИБС (46,4% и 37,1% - соответственно на фоне ИБС и без ИБС; $p>0,05$), а локализация в БПСМА чаще отмечалась у больных без ишемической болезни сердца (17,9% и 31,5% - соответственно на фоне ИБС и без ИБС; $p>0,05$), - о чём свидетельствуют результаты, представленные в таблицу 4.10.

Что касается клинической неврологической симптоматики, то на фоне ишемической болезни сердца значимо выше было угнетение сознания по шкале Глазго (снижение; $p<0,001$) и повышение степени угнетения сознания ($p=0,025$), чем у больных без сопутствующей ИБС.

Соответственно этому в группе больных ишемической болезнью сердца выше были показатель неврологического дефицита ($p<0,001$) и величина очага (обширность, условные единицы) инсульта ($p=0,002$), чем в группе больных без сопутствующей ишемической болезни сердца .

Как и следовало ожидать, отмечено, что степень тяжести ишемического инсульта значимо выше у больных с ишемической болезнью сердца ($2,214\pm 0,68$ и $1,44\pm 0,54$ - соответственно на фоне ИБС и без ИБС; $p<0,001$).

При более подробном анализе этого показателя установлено, что тяжесть ишемического инсульта у больных с ишемической болезнью сердца обусловлена, главным образом, учащением средней (50% и 39,3% - соответственно на фоне ИБС и без ИБС; $p>0,05$) и тяжёлой (35,7% и 3,4% - соответственно на фоне ИБС и без ИБС; $p<0,001$) степени (Таблица 4.10).

Лёгкая степень инсульта значимо чаще наблюдается у больных с отсутствием ишемической болезни сердца (57,3%; $p<0,001$).

Таблица 4.10. - Клинико-инструментальные и неврологические особенности ишемического инсульта при ишемической болезни сердца

Показатель	Группы больные с ишемическим инсультом:		
	с ИБС (n=56)	без ИБС (n=89)	p
Толщина интима - медиа БЦА, мм	1,3±0,06*	1,24±0,072	=0,028
Ишемический инсульт: - первый - повторный	50 (89,3)	73 (82,1)	>0,05
	6 (10,7)	16 (17,9)	>0,05
Атеротромботический инсульт	52 (92,9)	49 (55,1)	<0,001
Локализация ИИ: - БЛСМА	26 (46,4)	33 (37,1)	>0,05
- БПСМА	10 (17,9)	28 (31,5)	>0,05
- БПМА	3 (5,3)	3 (3,4)	>0,05
- БЗМА	6 (10,7)	11 (12,3)	>0,05
- ВББ	11 (19,6)	14 (15,7)	>0,05
Угнетение сознания (Глазго), баллы -степень угнетения сознания	12,5±2,9	14,3±1,3	<0,001
	0,73±0,96	0,38±0,59	=0,025
Неврологический дефицит (баллы)	9,1±5,3	5,8±2,3	<0,001
Величина очага инфаркта (усл. ед.)	2,39±0,71	2,03±0,61	=0,002
Степень тяжести ИИ (усл. ед.)	2,214±0,68	1,44±0,54	<0,001
• лёгкая, %	8 (14,3)	51 (57,3)	<0,001
• средняя, %	28 (50,0)	35 (39,3)	>0,05
• тяжёлая, %	20 (35,7)	3 (3,4)	<0,001

Примечание: p – отмечена достоверность различия показателей между группами по U-критерию Mann-Whitney; * - отмечены различия по критерию χ^2 .

Учитывая важность нарушения разных звеньев гемостаза в развитии сосудистых поражений мозга, особенно на фоне артериальной гипертензии,

решено изучить значимость нарушений гемостаза и их взаимосвязь с тяжестью ишемического инсульта на фоне артериальной гипертензии.

4.4. Нарушения гемостаза у больных ишемическим инсультом и их взаимосвязь с артериальной гипертензией

В настоящее время нарушение регуляции факторов гемостаза, возникающее на фоне обменных сдвигов, рассматривается как универсальный патогенетический фактор ишемического инсульта [Ижбульдина Г.И., 2012].

Показатели гемостаза у больных общей группы. Установлено, что у больных общей группы с ишемическим инсультом (вне зависимости от уровней АД), протромбиновый индекс был выше ($p < 0,001$), чем у больных контрольной группы (Таблица 4.11).

Повышение степени тромботеста ($p < 0,001$) и содержания фибриногена ($p < 0,05$), у больных ИИ были также значимы, при сравнении с контрольной группой.

Что касается международного нормализованного отношения – МНО (соотношение протромбинового времени пациента к среднему нормальному

Таблица 4.11. - Показатели гемостаза у больных общей группы (ОГ) с ишемическим инсультом (вне зависимости фонового уровня АД) и контрольной группой (КГ)

Показатели (M±SD)	Пациенты м ИИ (n=75)	Контрольная группа (n=20)
Протромбиновый индекс, %	100,4±6,165	87,1±6,7**
Тромботест, степень	3,66±0,58	3,05±0,51**
Фибриноген плазмы, г/л	4,05±0,58	3,39±0,457*
Время рекальцификации, сек.	63,2±10,8	70,6±8,39*
АЧТВ, сек.	23,7±5,2	29,1±5,44*
МНО, сек.	1,03±0,18	1,26±0,18*

Примечание: *- значимость ($< 0,05$) различия показателей между общей и контрольной группами больных; **- $< 0,001$; p - значимость различия между КГ и с АГ.

протромбиновому времени; $p < 0,05$), времени рекальцификации ($p < 0,05$) и

активированного частичного тромбопластинового времени ($p < 0,05$), то отмечается их укорочение при сравнении с группой контроля, что свидетельствует об активности внутреннего пути свёртывания крови, то есть о гиперкоагуляции.

В целом, у пациентов общей группы установлена умеренная или сильная взаимосвязь показателей гемостаза с уровнем САД (Рисунок 4.4) и ДАД, с ТИМ и тяжестью ИИ.

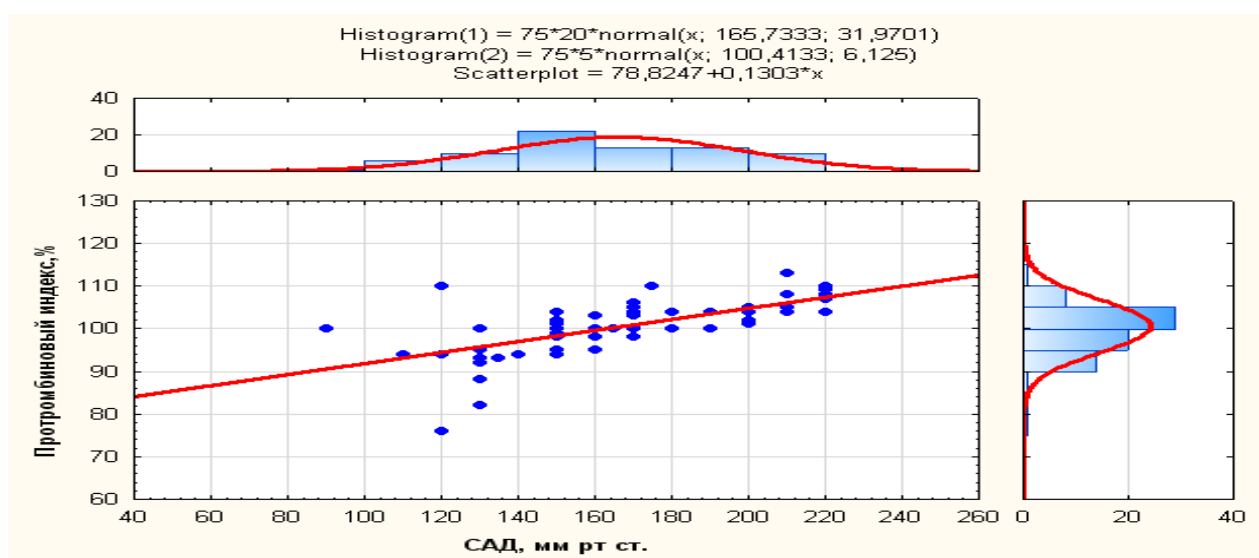


Рисунок 4.4.- Взаимосвязь протромбинового индекса с уровнем систолического артериального давления (САД) у больных общей группы с ишемическим инсультом ($r=0,77$; $p < 0,05$)

Тесная взаимосвязь показателей гемостаза у больных общей группы с ишемическим инсультом установлена и с тяжестью ишемической болезни сердца.

При этом взаимосвязь протромбинового индекса ($r=0,64$; $p < 0,05$), степени тромботеста ($r=0,39$; $p < 0,05$) и фибриногена ($r=0,54$; $p < 0,05$) с тяжестью ишемической болезни сердца была односторонней, а времени рекальцификации ($r = -0,64$; $p < 0,05$), АЧТВ ($r = -0,59$; $p < 0,05$) и МНО ($r = -0,63$; $p < 0,05$) – обратной (Рисунок 4.5).

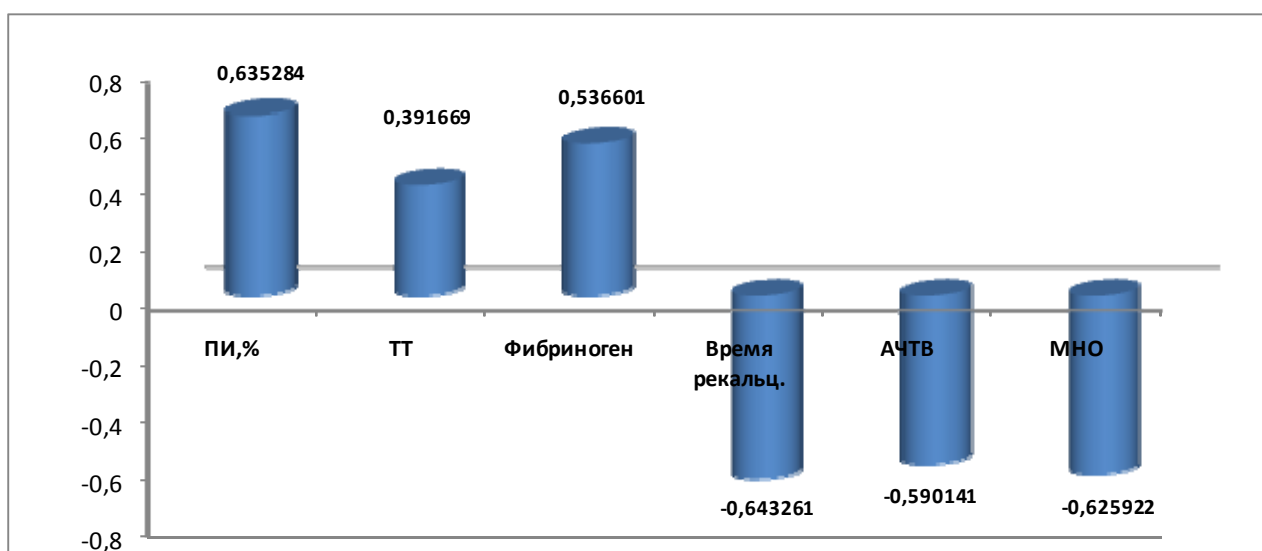


Рисунок 4.5. - Коэффициенты корреляции между показателями гемостаза и тяжестью ишемической болезни сердца у больных общей группы (n=75)

Полученные сдвиги показателей гемостаза указывает, на значимость гемодинамических влияний, в первую очередь уровни артериального давления, на показатели гемостаза с развитием синдрома гиперкоагуляции и развитием кардиоваскулярных осложнений.

Показатели гемостаза у больных артериальной гипертонией. Проведена сравнительная оценка лабораторных показателей в группах больных ишемическим инсультом, возникшем при разном уровне АД. При сравнении показателей гемостаза у больных ишемическим инсультом на фоне артериальной гипертонии (n=58) с таковыми группы пациентов с нормотонией, установлено значимо высокие значения протромбинового индекса, степени тромботеста и фибриногена у больных АГ, при значимом снижении времени рекальцификации, АЧТВ и МНО (Таблица 4.12).

У больных с ишемическим инсультом, возникшем на фоне артериальной гипертонии средние значения протромбинового индекса, степени тромботеста и содержание фибриногена были значимо выше, чем у больных контрольной группы ($p < 0,001$).

Укорочение времени рекальцификации ($p=0,002$), активированного частичного тромбопластинового времени - АЧТВ ($p<0,001$) и международного нормализованного отношения - МНО ($p<0,001$) у больных ИИ на фоне артериальной гипертонии также значимо при сравнении с контрольной группой больных с ИИ, возникшего на фоне нормотонии.

Таблица 4.12. - Показатели гемостаза у больных ишемическим инсультом при разном уровне, на фоне нормального артериального давления (с нормотонией - Н) и артериальной гипертонией (с АГ)

Показатели (M±SD)	Н (n=17)	АГ (n=58)	P
Протромбиновый индекс, %	93,2±7,2	102,6±3,7	<0,001
Тромботест, степень	3,12±0,33	3,82±0,54	<0,001
Фибриноген плазмы, г/л	3,52±0,44	4,21±0,52	<0,001
Время рекальцификации, сек.	69,9±9,8	61,2±10,3	=0,002
АЧТВ, сек.	28,2±6,1	22,4±4,12	<0,001
МНО, сек.	1,23±0,22	0,97±0,12	<0,001

Примечание: Н- отмечена группа нормотоников, АГ –с артериальной гипертонией; p – статистическая значимость различия между группами (по U-критерию Mann-Whitney).

Тесная сильная или умеренная взаимосвязь показателей гемостаза у пациентов артериальной гипертонией установлена как с уровнем САД, ДАД, ТИМ, так и с показателями шкалы Глазго и NIHSS, и в целом со степенью тяжести ишемического инсульта (Рисунок 4.6).

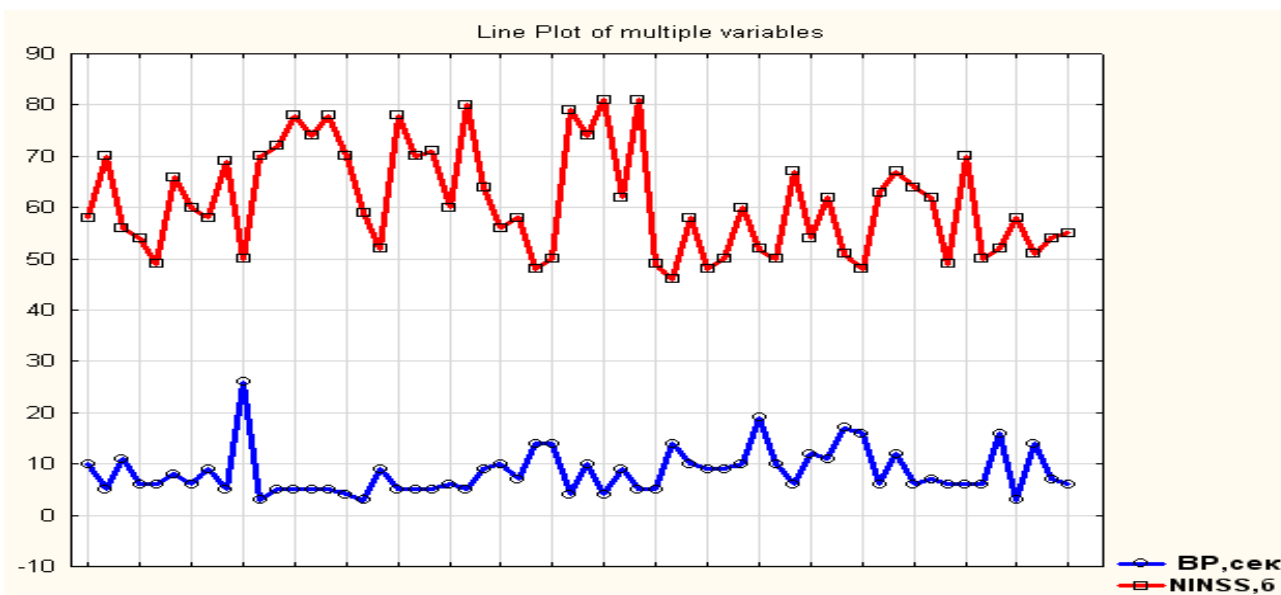


Рисунок 4.6.- Соотношение значений обобщённой оценки клинического состояния по шкале NINSS (баллы) и времени рекальцификации – ВР (сек), в группе больных с артериальной гипертонией (n=58) в остром периоде инсульта ($r = -0,564338$; $p < 0,05$)

Коэффициенты корреляции между показателями гемостаза и тяжестью ишемической болезни сердца у больных ишемическим инсультом на фоне артериальной гипертонии были значимыми: прямая взаимосвязь установлена с протромбиновым индексом ($r=0,68$; $p<0,05$), со степенью тромботеста ($r=0,27$; $p<0,05$) и содержанием фибриногена ($r=0,51$; $p<0,05$); взаимосвязь была разносторонней с МНО ($r = -0,66$; $p<0,05$), АЧТВ ($r = -0,56$; $p<0,05$) и со временем рекальцификации ($r = -0,64$; $p<0,05$), что приведено в Таблица 4.13.

Таким образом, полученные результаты оценки показателей гемостаза у больных ишемической болезнью сердца на фоне артериальной гипертонии свидетельствует, что развитие ишемического инсульта наблюдается при наличии проявлений синдрома гиперкоагуляции.

Следует отметить, что сочетанное течение гиперкоагуляции с проявлениями ИБС, во-первых, способен повышать риск развития ишемического инсульта у лиц молодого и среднего возраста; во-вторых, выраженность гиперкоагуляции взаимосвязана не только с тяжестью

ишемической болезни сердца, но и тяжестью клинического состояния у больных с ишемическим инсультом на фоне артериальной гипертонии.

Таблица 4.13.- Коэффициенты корреляции (r) между показателями гемостаза и тяжестью ишемической болезни сердца у больных ишемическим инсультом на фоне артериальной гипертонии (n=58)

Показатель	r	P
Протромбиновый индекс, %	0,68	<0,05
Тромботест, степень	0,27	<0,05
Фибриноген плазмы, г/л	0,51	<0,05
Время рекальцификации, сек.	-0,64	<0,05
АЧТВ, сек.	-0,56	<0,05
МНО, сек.	-0,66	<0,05

Примечание: АЧТВ - активированное частичное тромбопластиновое время; МНО - международное нормализованное отношение; p - значимость коэффициента корреляции (r).

Заслуживает особого внимания наличие значимой, умеренной или сильной взаимосвязи показателей гемостаза у больных ишемическим инсультом на фоне АГ не только с гемодинамическими показателями и ишемической болезнью сердца, но и с *наследственностью* по кардиоваскулярным заболеваниям: с протромбиновым индексом ($r=0,61$; $p<0,05$), со степенью тромботеста ($r=0,49$; $p<0,05$) и содержанием фибриногена ($r=0,52$; $p<0,05$) - прямая взаимосвязь; с МНО ($r= -0,60$; $p<0,05$), АЧТВ ($r=-0,41$; $p<0,05$) и со временем рекальцификации ($r= -0,44$; $p<0,05$) – непрямая (таблица 4.14).

Таблица 4.14 - Взаимосвязь (r) показателей гемостаза и наследственности по кардиоваскулярным заболеваниям у больных ишемическим инсультом на фоне артериальной гипертонии (n=58)

Показатель	R	P
Протромбиновый индекс, %	0,61	<0,05
Тромботест, степень	0,49	<0,05
Фибриноген плазмы, г/л	0,52	<0,05
Время рекальцификации, сек.	-0,44	<0,05
АЧТВ, сек.	-0,41	<0,05
МНО, сек.	-0,60	<0,05

Примечание: АЧТВ - активированное частичное тромбопластиновое время; МНО - международное нормализованное отношение; р - значимость коэффициента корреляции (r).

Такая направленность сдвигов показателей гемостаза, наряду с тесной взаимосвязью с наследственностью по кардиоваскулярным заболеваниям, не исключает возможность наличия генетических нарушений в системе гемостаза у больных молодого и среднего возраста с ишемическим инсультом.

Особенности гемостаза у пациентов резистентной артериальной гипертонией. Наследственность по кардиоваскулярным заболеваниям была отягощена у всех пациентов с резистентной артериальной гипертонией. Особенности сдвигов показателей гемостаза у пациентов с РАГ, сравнительно с таковыми у пациентов КАГ представлены в Таблице 15.

Анализ полученных результатов свидетельствует, что сдвиги показателей гемостаза гиперкоагуляционной, тромбофилической направленности значимо выражены у пациентов ишемическим инсультом на

фоне резистентной артериальной гипертензии, чем в группе пациентов с контролируемой АГ.

В общей группе пациентов с ИИ (вне зависимости от уровней АД) установлена умеренная или тесная взаимосвязь всех показателей гемостаза с наследственностью по КВЗ и ряда из них с факторами риска или сопутствующими заболеваниями: время рекальцификации с гиперхолестеринемией ($r=-0,42$; $p<0,05$), с ИБС ($r=-0,58$; $p<0,05$); протромбинового индекса с ожирением ($r=0,31$; $p<0,05$), с ИБС ($r=0,65$; $p<0,05$). Следует отметить, что с сопутствующей ИБС были взаимосвязаны и тромботест ($r=0,60$; $p<0,05$), фибриноген ($r=0,61$; $p<0,05$), АЧТВ ($r=-0,69$; $p<0,05$), МНО ($r=-0,68$; $p<0,05$).

Таблица 4.15. - Показатели гемостаза и тяжесть течения ишемического инсульта на фоне контролируемой (КАГ) и резистентной артериальной гипертензии (РАГ)

Показатели (M±SD)	КАГ (n=33)	РАГ (n=25)	P
Протромбиновый индекс, %	100,9±3,4	104,7±3,0	<0,001
Тромботест, степень	3,63±0,49	43,08±0,49	=0,001
Фибриноген плазмы, г/л	4,03±0,44	4,45±0,53	=0,001
Время рекальцификации, сек.	65,6±10,5	55,6±6,97	<0,001
АЧТВ, сек.	23,3±4,5	21,3±3,37	>0,05
МНО, сек.	1,03±0,13	0,90±0,97	<0,001
Тяжесть ИИ, степень	1,63±0,66	2,52±0,51	<0,001

Примечание: p – статистическая значимость различия между КГ и с АГ (по t-тесту).

В группе пациентов с РАГ показатели гемостаза имели умеренную взаимосвязь с частотой и выраженностью факторов кардиоваскулярного риска и сопутствующими заболеваниями, например: курение и время рекальцификации ($r=-0,55$; $p<0,05$); избыточный приём алкоголя и время

рекальцификации ($r=-0,4$; $p<0,05$); (гиперхолестеринемия и время рекальцификации ($r= -0,52$; $p<0,05$); сопутствующая ИБС с протромбиновым индексом ($r=0,52$; $p<0,05$), с АЧТВ ($r=-0,53$; $p<0,05$), с МНО ($r=-0,49$; $p<0,05$); гиперхолестеринемией $r=-0,47$; $p<0,05$).

Что касается степени тяжести ишемического инсульта, то её значения значимо выше у пациентов ИИ на фоне РАГ ($1,63\pm 0,66$ и $2,52\pm 0,51$ – соответственно в группе пациентов с КАГ и РАГ; $p<0,001$).

Проведён анализ взаимосвязи степени тяжести инсульта и времени рекальцификации плазмы у пациентов КАГ и РАГ. Установлена сильная (обратная) взаимосвязь степени тяжести инсульта и времени рекальцификации плазмы как у пациентов КАГ ($r= - 0,86$; $p<0,05$), так и РАГ ($r= - 0,86$; $p<0,05$), что свидетельствует о тромбофилическом состоянии (Рисунок 4.7).

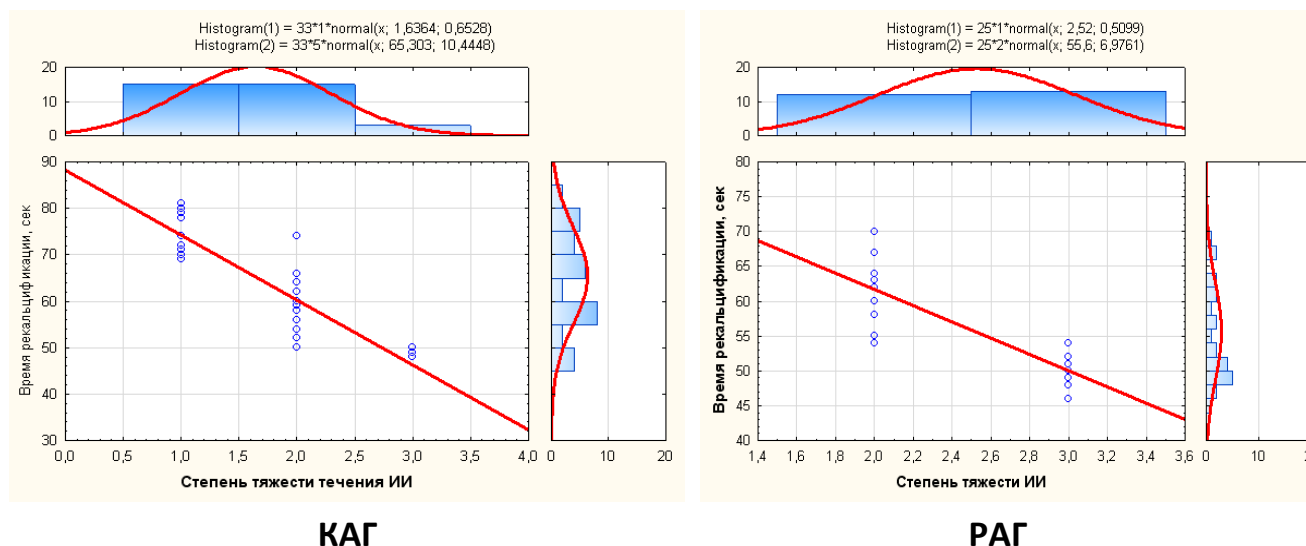


Рисунок 4.7. – Взаимосвязь времени рекальцификации плазмы и степени тяжести ишемического инсульта у пациентов с контролируемой (КАГ) и резистентной (РАГ) артериальной гипертензией.

Такой результат свидетельствует, что сдвиги показателей гемостаза тромбофилической направленности значимо выражены у пациентов ИИ на фоне резистентной гипертензии.

На это указывает как значимо высокое среднее значение степени тяжести ИИ на фоне резистентной артериальной гипертензии, так и более

тесная её взаимосвязь со сдвигами показателей гемостаза тромбофилического характера.

Тесная взаимосвязь показателей гемостаза с наследственностью по кардиоваскулярным заболеваниям у больных ИИ на фоне артериальной гипертонии, свидетельствует о возможности наличия генетических нарушений в системе гемостаза у больных молодого и среднего возраста.

Таким образом, суммируя результаты данной главы, можно отметить, что в общей группе больных молодого и среднего возраста с ИИ, независимо от уровней АД, у мужчин ИИ сдвиги показателей гемостаза тромбофилической направленности чаще возникают на фоне вредных привычек (курение и частый приём алкоголя), гиперхолестеринемии и перенесённого инфаркта миокарда ($p < 0,05$) и сопровождаются учащением умеренной степени тяжести ишемического инсульта. У женщин молодого и среднего возраста общей группы (независимо от уровней АД) ИИ отмечаются чаще на фоне избыточной массы тела (и ожирения) и сопровождаются учащением его лёгкой степени.

Половые различия ИИ на фоне артериальной гипертонии заключались в том, что у мужчин резистентной артериальной гипертонией ишемический инсульт чаще наблюдался на фоне гиперхолестеринемии и перенесённого инфаркта миокарда ($p < 0,05$). У женщин резистентной артериальной гипертонией ишемический инсульт наблюдается чаще на фоне ишемической болезни сердца (всех форм) и гиподинамии ($p < 0,05$).

На фоне контролируемой артериальной гипертонии ишемический инсульт у мужчин отмечается на фоне заметного учащению избыточной массы тела или ожирения и гиподинамии ($p > 0,05$), а у женщин – гиперхолестеринемии ($p > 0,05$).

У мужчин молодого и среднего возраста на фоне резистентной артериальной гипертонии значимо чаще, чем на фоне контролируемой гипертонии, наблюдается атеросклеротическое утолщение интима-медиа сонной артерии, повторные инсульты, увеличение очага инфаркта мозга,

выраженное угнетение сознания и повышение степени тяжести ишемического инсульта. У женщин резистентной артериальной гипертонией, при сравнении с группой женщин с КАГ, величина очага инфаркта и степень тяжести ишемического инсульта значимо выше.

Анализ полученных результатов свидетельствует, что мужчины с резистентной артериальной гипертонией в большей степени подвержены развитию более тяжёлых проявлений ишемического инсульта, чем женщины.

У больных молодого возраста значимо чаще, чем в группе больных среднего возраста, наблюдается локализация инсульта в бассейне задней мозговой и передней мозговой артерий ($p < 0,05$).

Настораживает тот факт, что, несмотря на выраженность неврологической симптоматики и обширность очага инфаркта у больных среднего возраста, степень тяжести инсульта в подгруппах больных молодого и среднего возрастов были сопоставимы.

Установлено, что в группе больных ИИ, развившего на фоне ИБС, значимо чаще наблюдается резистентная артериальная гипертония, наследственная отягощённость по КВЗ, увеличение ТИМ, атеротромботический тип инсульта, выраженные степени угнетения сознания, неврологического дефицита и тяжёлая степень тяжести инсульта.

Заслуживает особого внимания полученные результаты о значимости резистентной артериальной гипертонии (60,7%) и наследственной отягощённости (75%) в развитии тяжёлых форм ишемического инсульта.

При анализе результатов изучения показателей гемостаза заслуживает особого внимания наличие значимой, умеренной или сильной взаимосвязи показателей гемостаза у больных ишемическим инсультом на фоне АГ не только с гемодинамическими показателями и ишемической болезнью сердца, но и с *наследственностью* по кардиоваскулярным заболеваниям.

Сочетанное течение гиперкоагуляции с проявлениями ИБС, во-первых, способен повышать риск развития ишемического инсульта у лиц молодого и среднего возраста. Если учитывать тесную взаимосвязь выраженности

гиперкоагуляции не только с тяжестью ишемической болезни сердца, но и тяжестью клинического состояния у больных с ишемическим инсультом на фоне артериальной гипертонии, то сочетанное влияние этих факторов (гиперкоагуляции и ИБС) можно выделить как предикторов развития и прогрессирующего течения ИИ.

При анализе результатов изучения показателей гемостаза заслуживает особого внимания наличие значимой, умеренной или сильной взаимосвязи показателей гемостаза у больных ишемическим инсультом на фоне АГ не только с гемодинамическими показателями и ишемической болезнью сердца, но и с *наследственностью* по кардиоваскулярным заболеваниям.

В связи с тем, что:

- во-первых, наследственность по кардиоваскулярным заболеваниям была отягощена у всех пациентов с резистентной артериальной гипертонией;

- во-вторых, сдвиги показателей гемостаза тромбофилической направленности значимо выражены у пациентов ИИ на фоне резистентной артериальной гипертонии;

- в-третьих, значимо высокое значение степени тяжести ИИ на фоне резистентной артериальной гипертонии сопровождается её тесной взаимосвязью со сдвигами показателей гемостаза тромбофилического характера, - то не исключается возможность наличия генетических нарушений в системе гемостаза у больных молодого и среднего возраста с ишемическим инсультом на фоне артериальной гипертонии, особенно при устойчивости к антигипертензивным препаратам, то есть, при резистентной артериальной гипертонии.

Глава 5. Полиморфизм генов гемостаза у больных ишемическим инсультом и их взаимосвязь с артериальной гипертонией

Установленные проявления гиперкоагуляции у больных молодого и среднего возраста с ишемическим инсультом, особенно на фоне резистентной артериальной гипертонии, и их взаимосвязь с наследственностью по кардиоваскулярным заболеваниям, допускают возможность генетических нарушений в системе гемостаза у больных данной популяции.

5.1. Частота полиморфных вариантов генов гемостаза у больных ишемическим инсультом

При изучении частоты полиморфных вариантов генов (мутации), кодирующих белки свёртывающей системы крови и гемостаза, которые могут иметь отношение к повышенному риску ишемического поражения головного мозга при разном уровне фонового артериального давления, установлено их преобладание на фоне артериальной гипертонии.

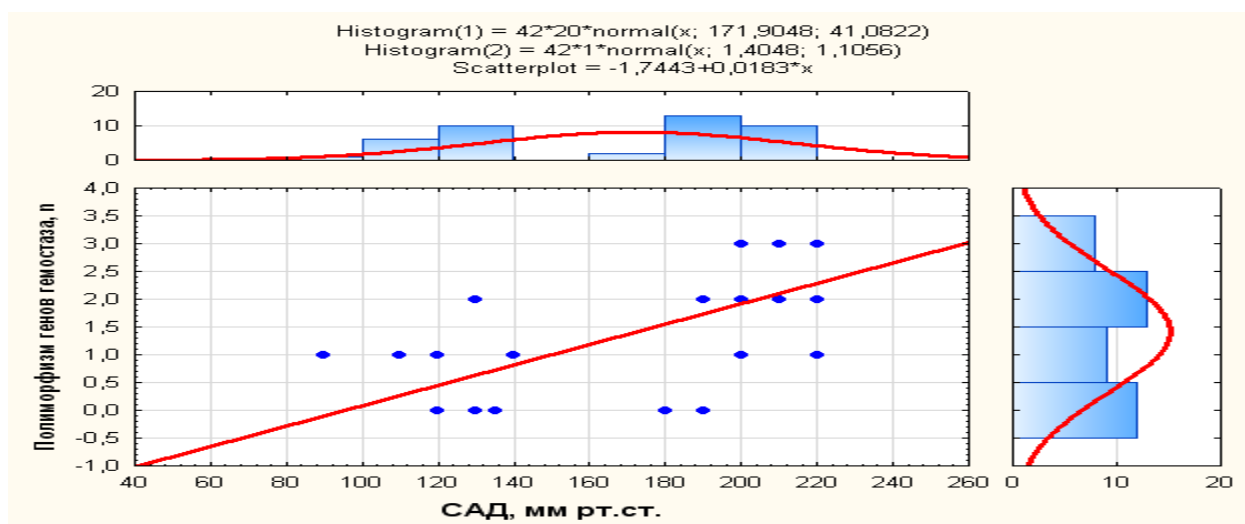


Рисунок 5.1.- Взаимосвязь количества минорных аллелей генов гемостаза и систолического артериального давления в общей группе больных ишемическим инсультом (n=42; r=0,7130; p<0,05)

Взаимосвязь суммарного количества полиморфизма (минорных аллелей) генов гемостаза и систолического артериального давления в общей группе

обследованных больных ишемическим инсультом (n=42), была сильной и значимой (рисунок 5.1; $r=0,7130$; $p<0,05$).

Проведён сравнительный анализ аллельных вариантов генотипов F2 (20210 G>A), F5 (1691G>A), FGB (-455 G>A), PAI-1(-675 5G>4G), ITGA2 (807 C>T) и ITGB3 (1565 T>C) у пациентов с ИИ на фоне РАГ и нормотонии.

Таблица 5.1. - Частота аллельных вариантов генов гемостаза у пациентов с ишемическим инсультом в зависимости от уровней артериального давления: с нормотонией (Н) и резистентной (РАГ) артериальной гипертонией, n (%)

Ген и его полиморфизм	Всего, абс.		1. Н (n=17)	2.РАГ (n=25)
F2 – протромбин (F2: 20210 G>A)	G/G	37	15 (88,2)	22 (88,0)
	G/A	3	1 (5,9)	2 (8,0)
	A/A	0	0	0
F5 – фактор 5 (F5: 1691G>A)	G/G	34	16 (94,1)	18 (72,0)
	G/A	6	1 (5,9)	5 (20,0)
	A/A	0	0	0
FGB – фибриноген (FGB: -455 G>A)	G/G	27	13 (76,5)	14 (56,0)
	G/A	12	2 (11,8)	10 (40,0)*
	A/A	1	1 (5,9)	0
PAI-1– серпин 1 (PAI-1: -675 5G>4G)	5G/5G	26	14 (82,4)	12 (48,0)*
	5G/4G	14	1 (5,9)	13 (52,0)*
	4G/4G	1	0	1 (4,0)
ITGA2-α2 интегрин (ITGA2: 807 C>T)	CC	32	14 (82,4)	18 (72,0)
	CT	10	2 (11,8)	8 (32,0)
	TT	1	1 (5,9)	0
ITGB3–интегрин (ITGB3: 1565 T>C)	T/T	30	15 (88,2)	15 (60,0)*
	T/C	11	1 (5,9)	10 (40,0)*
	C/C	0	0	0

Примечание: * - отмечено статистически значимое различия ($p<0,05$) показателей между 1 т 2 группой (по критерию χ^2).

При таком анализе установлено, что частота нейтральных аллелей в сравниваемых группах с резистентной АГ и нормотонией (то есть, без эпизодов повышения АД в анамнезе) чаще всего, сопоставимы (Таблица 5.1).

На фоне сопоставимости частоты нейтральных аллелей G/G гена F2, G/G гена F5, G/G гена FGB, и CC гена ITGA2 в сравниваемых группах, нейтральный аллель 5G/5G гена PAI-1 (82,4%; $p < 0,05$) и T/T гена ITGB3 (88,2%; $p < 0,05$) выявлены значимо чаще у пациентов с нормотонией.

Что касается минорных гомозиготных аллелей, то установлено отсутствие полиморфных аллелей А полиморфизма 20210 G>A гена протромбина - F2, полиморфизма 1691G>A гена F5 и минорной аллели С полиморфизма 1565 T>C гена b-интегрин - ITGB3, в связи с чем данные полиморфизмы были исключены из дальнейшего сравнительного анализа.

Монозиготный аллель 4G/4G полиморфизма - 675 5G>4G гена PAI-1–серпин отсутствовал у больных группы с Н, хотя на фоне РАГ выявлен у 1 (4%) больного.

У больных ИИ на фоне РАГ высокая частота (40%; $p = 0,0475$) гетерозиготного аллели G/A полиморфизма гена FGB (-455 G>A), гетерозиготного аллели 5G/4G (52%; $p = 0,0018$) полиморфизма гена PAI-1–серпин и гетерозиготного аллели T/C полиморфизма (60%; $p = 0,0348$) гена ITGB3–интегрин (1565 T>C) была значимой при сравнении с группой нормотоников с ИИ.

При оценке общей частоты полиморфных аллелей в сравниваемых группах установлено (таблица 5.2), что у больных ИИ на фоне РАГ отмечается значимое учащение гетерозиготных аллелей при сравнении с группой нормотоников (80% и 93,9% - соответственно в группах с нормотонией и с РАГ; $p < 0,05$).

Гомозиготные аллели как у больных с резистентной артериальной гипертонией (1 случай), так и у нормотоников (2 случая) наблюдались редко.

Таблица 5.2. - Частота полиморфных аллелей (ПА) генов гемостаза у пациентов с ишемическим инсультом на фоне нормотонии (нормотоники – Н), с контролируемой (КАГ) и резистентной (РАГ) гипертонией, n (%)

Ген и его полиморфизм	Всего	1. Н	2. РАГ	P
Всего ПА по всем генам (абс.):	59	10	49	<0,01
Из них: - в составе гетерозиготных	50 (84,8)	4 (40,0)	46 (93,9)	<0,001
- гомозиготные	9 (15,2)	6 (60,0)	3 (6,1)	<0,001

Примечание: p – отмечена статистическая значимость различия показателей между 1 и 2 группами (по критерию χ^2).

В целом, у больных с ишемическим инсультом значительная часть полиморфных аллелей изученных генов гемостаза на фоне РАГ были гетерозиготными, а у больных с нормотонией – гомозиготными ($p < 0,001$).

При анализе частоты аллелей риска генов гемостаза, у пациентов сравниваемых групп с ишемическим инсультом (в группе с нормотонией и резистентной гипертонии) установлены ряд особенностей (Рисунок 5.2):

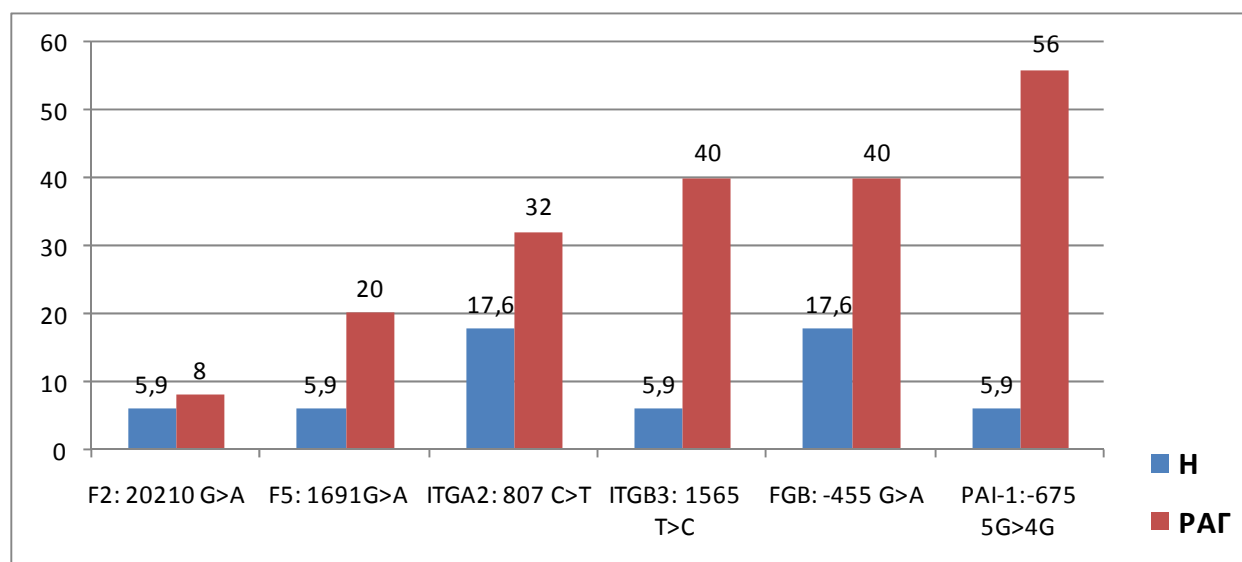


Рисунок 5.2. - Сопоставление частоты аллелей риска генов гемостаза у пациентов сравниваемых групп с ишемическим инсультом, %

Примечание: Н - нормотония, РАГ - резистентная артериальная гипертония.

1) у больных ишемическим инсультом на фоне нормотонии сравнительно чаще отмечается полиморфные аллели (риска) ITGA2:807 C>T (C/T -2 случая и T/T – 1 случая; всего 3 случая), FGB:-455 G>A (G/A – 1 случая и A/A- 1 случая; всего 2 случая);

2) на фоне РАГ у больных ИИ значимо чаще наблюдается частота полиморфных аллелей следующих генов гемостаза по нарастающей: F2: 20210 G>A (2 случая G/A); F5:1691G>A (5 случая G/A); ITGA2: 807 C>T (8 случаев C/T); ITGB3:1565 T>C (10 случаев T/C); FGB:-455 G>A (10 случаев G/A) и PAI-1:-675 5G>4G (13 случаев 5G/4G и 1 случая 4G/4G; всего 14);

3) наибольшая частота аллелей риска у пациентов молодого и среднего возраста с ишемическим инсультом наблюдается на фоне резистентной артериальной гипертонии.

Таким образом, у пациентов молодого и среднего возраста с ишемическим инсультом, полиморфные аллели изученных генов гемостаза (как гетерозиготных, так и гомозиготных) чаще наблюдались у больных с сопутствующей артериальной гипертонией. Отмечается нарастающая частота аллелей риска от группы пациентов с ИИ на фоне нормотонии к группе с РАГ, и наибольшая их частота наблюдается на фоне резистентной артериальной гипертонии. У больных ИИ на фоне резистентной артериальной гипертонии, учащение полиморфизма генов гемостаза, главным образом, обусловлено PAI-1: -675 5G>4G, ITGB3: 1565 T>C и заметным учащением FGB: -455 G>A ($p>0,05$), а также ITGA2: 807 C>T .

5.2. Комбинации полиморфных вариантов генов гемостаза у больных ишемическим инсультом

Проведён анализ ассоциации полиморфных вариантов генов гемостаза (rs 20210 G>A гена F2, rs 1691G>A гена F5, rs -455 G>A гена FGB, rs -675 5G>4G) в зависимости от фонового уровня АД у больных ишемическим инсультом, то есть, с нормотонией и резистентной артериальной гипертонией.

Установлено, что комбинация 3-ёх полиморфных (редких) аллелей изученных генов у больных с нормотонией – отсутствовала (Таблица 5.4).

Таблица 5.4. - Частота комбинаций редких аллелей генов гемостаза у больных ишемическим инсультом на фоне нормотонии (Н), с контролируемой (КАГ) и резистентной (РАГ) гипертензией

Комбинации редких аллелей генов гемостаза	Всего (n=42)	1.Н (n=17)	2.АГ (n=25)	p
Комбинации 3-ёх редких аллелей	8 (19,1)	0	8 (32,0)	<0,05
-675 5G>4G гена PAI-1 + 807C>T гена ITGA2 +1565T>C гена ITGB3	5 (11,9)	0	5 (20,0)	>0,05
-455G>A гена FGB +1691G>A гена FV + 20210G>A гена FII	2 (4,8)	0	2 (8,0)	>0,05
-455G>A гена FGB+ -675 5G>4G гена PAI-1 + 1565T>C гена ITGB3	1 (2,4)	0	1 (4,0)	>0,05
Комбинации 2-х редких аллелей	13 (31,0)	2 (11,8)	11 (44,0)	<0,05
-455G>A гена FGB+-675 5G>4G гена PAI-1	3 (7,1)	0	3 (12,0)	>0,05
-455G>A гена FGB+1691G>A гена FV	3 (7,1)	0	3 (12,0)	>0,05
-455G>A гена FGB + 807C>T гена ITGA2	1 (2,4)	1 (5,9)	0	>0,05
455G>A гена FGB + 1565T>C гена ITGB3	1 (2,4)	0	1 (4,0)	>0,05
-675 5G>4G гена PAI-1 + 807C>T гена ITGA2	2 (4,8)	0	2 (8,0)	>0,05
-675 5G>4G гена PAI-1 + 1565T>C гена ITGB3	2 (4,8)	1 (5,9)	1 (4,0)	>0,05
807C>T гена ITGA2 +1565T>C гена ITGB3	1 (2,4)	0	1 (4,0)	>0,05
Всего разные комбинации редких аллелей	21 (50,0)	2 (11,8)	19 (76,0)	<0,05

Примечание: * - отмечено статистически значимое различие ($p<0,05$) с группой нормотонией (по критерию χ^2).

В целом, комбинация 3-ёх редких аллелей изученных генов гемостаза у больных РАГ наблюдалась значимо чаще (32%; $p<0,05$), чем в группе нормотоников. Наличие комбинации 3-ёх полиморфных аллелей генов гемостаза у пациентов с РАГ были обусловлены комбинацией полиморфных

аллелей генов PAI-1+ITGA2+ITGB3 (20%; $p>0,05$), FGB + FV + FII (8%; $p>0,05$) и генов FGB+PAI-1+ITGB3 (4%; $p>0,05$).

У больных молодого и среднего возраста с ИИ, включённых в исследование, довольно часто (всего 13 случаев, 31%) наблюдалась комбинация 2-х редких аллелей изученных генов, в том числе, у 2 (11,8%) больных с нормотонией (за счёт аллели риска генов FGB + ITGA2 у одного пациента и генов PAI-1 + ITGB3 – у другого; всего 11,8%).

У пациентов с ишемическим инсультом на фоне резистентной артериальной гипертензии комбинация 2-х редких аллелей наблюдалась у 11 пациентов (у 44% пациентов), что значительно чаще (Рисунок 5.3), чем в группе нормотоников ($p=0,0274$).

Такое учащение было обусловлено комбинацией генов FGB + PAI-1 у 3 (12%) пациентов, генов FGB + FV также у 3 (12%), генов FGB + ITGB3 – у 1(4%), генов PAI-1 + ITGB2 – у 2 (8%), генов PAI-1 + ITGB3 – у 1 (4%) и генов ITGB2 + ITGB3 – у 1 (4%) пациентов.

Всего комбинаций 3-х и 2-х редких аллелей генов гемостаза наблюдались у 21 (50%) пациентов ишемическим инсультом, в том числе в 2 (11,8%) случаев на фоне нормального артериального давления, и 19 (76%) случаев на фоне резистентной артериальной гипертензии (таблица 4).

Одиночные полиморфные аллели генов гемостаза крайне редко отмечены у пациентов резистентной артериальной гипертензией: в 3 (12%) и 6 (35,3%) случаях, - соответственно у пациентов с РАГ и с нормотонией.

В состав комбинаций у пациентов на фоне РАГ – наиболее часто включались редкие аллели генов PAI-1 (12/48%), FGB (10/40%), ITGB3 (9/36%) и у 8/32% пациентов - полиморфные аллели гена ITGA2.

Сопоставление частоты одиночных и комбинаций полиморфных аллелей генов гемостаза у больных ишемическим инсультом на фоне нормотонии (Н) и резистентной артериальной гипертензии (РАГ) представлены в Рисунке 5.3

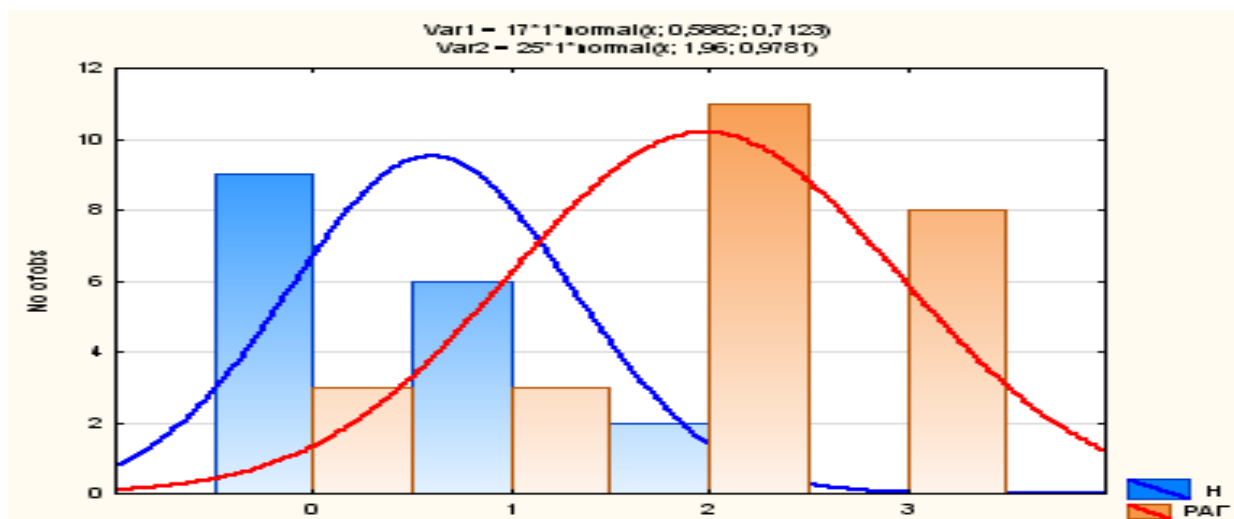


Рисунок 5.3. - Сопоставление частоты комбинации полиморфных аллелей генов гемостаза у больных ишемическим инсультом на фоне нормотонии (Н) и резистентной артериальной гипертензии (РАГ)

Таким образом, у пациентов с ИИ, на фоне нормального артериального давления, не наблюдалось включение аллелей риска генов FV и FII в разные комбинации; их включение в комбинации наблюдалось только при РАГ. Одиночные аллели генов гемостаза крайне редко отмечены у пациентов резистентной артериальной гипертензией, у 76% которых наблюдается комбинация редких аллелей, в том числе у более 2/3 пациентов – за счёт генов PAI-1, FGB, ITGB3 и ITGA2.

Анализ состава, установленных комбинаций редких аллелей генов гемостаза, показывает следующее:

1) Сочетание редких аллелей генов гемостаза, связанных исключительно с патологией тромбоцитов ITGA2 + ITGB3 не наблюдалось у пациентов нормотонией, но имело место у 6 (24%) пациентов с РАГ, - то есть, сочетание редких аллелей генов гемостаза, связанных исключительно с патологией тромбоцитов ITGA2 + ITGB3 наблюдается чаще у пациентов с резистентной гипертензией ($p < 0,05$).

2) Частота полиморфизма генов β-фибриногена (FGB) + протромбина (F2), которые в отдельности рассматриваются как часто встречаемые, взаимосвязанные с артериальной гипертензией и способствующие

прогрессированию атероматоза аллели, была невысокой: 0 и 2 (8%), - соответственно в группе пациентов с Н и РАГ.

3) Представляет особый интерес комбинация, с неоднозначно интерпретируемой ролью редких аллелей гена PAI-1 - 4G (серпин) и тромбоцитарного гена ITGA2 в развитии ишемического инсульта у молодых; установлено, что сочетание этих редких аллелей генов гемостаза в группах Н и РАГ наблюдается соответственно в 0 и 7 (28%) случаях. Таким образом сочетание редких аллелей генов PAI-1 и ITGA2 наблюдается крайне редко в группе нормотоников с ИИ, однако значимо чаще наблюдается у пациентов с резистентной артериальной гипертонией ($p < 0,001$).

4) В связи с тем, что в данный раздел исследования включены пациенты с ишемическим инсультом на фоне резистентной к лечению артериальной гипертонии, важна оценка частоты и влияния комбинации редких аллелей генов гемостаза, которые способны снижать чувствительность к аспирину (ITGB3 – b интегрин) и способствуют развитию резистентности к физиологическому антикоагулянту протеину С (G>A гена FV), особенно у пациентов молодого возраста с ИИ.

Редкие аллели гена ITGB3 в разной комбинации наблюдались в 9 (36%) случаях на фоне РАГ: в 20% случаев сочетались аллелями риска гена PAI-1 + ITGA2; в 4% случаев с геном FGB + PAI-1; в 4% случаев только с аллелем риска гена FGB; в 4% случаев только с аллелем риска гена PAI-1 и в 4% случаев только с аллелем риска гена ITGA2.

Редкие аллели гена FV у пациентов с РАГ в 2 (8%) случаях сочетались аллелями риска генов FGB + гена F2; в 3 (12%) случаях - только с аллелями риска гена FGB.

У пациентов с нормотонией аллель риска гена ITGB3 в 1 (5,9%) случае сочеталась только с аллелем риска гена PAI-1; а аллели риска гена FV – отсутствовали.

У пациентов с резистентной артериальной гипертонией с ишемическим инсультом редкие аллели генов ITGB3 и FV в комбинациях отмечались у 14

(56%) пациентов. У пациентов с РАГ, сочетание редких аллелей генов PAI-1 (11 случаев), FGB (10 случаев), ITGB3 (9 случаев), ITGB3 (8 случаев), FV (5 случаев) и гена F11 (2 случая) наблюдались, в целом, значительно чаще ($p < 0,05$).

5.3. Оценка риска развития ишемического инсульта на фоне полиморфизма генов гемостаза у пациентов молодого и среднего возраста

Для оценки риска развития ишемического инсульта при наличии редкой аллели изучаемых полиморфизмов генов гемостаза производили расчёт отношения шансов и 95% доверительного интервала с их анализом в сравниваемых группах: пациентов с ИИ вне зависимости от уровней АД ($n=42$) и контрольной группе (без ИИ, $n=20$). Результаты приведены в Таблице 5.7.

Таблица 5.7. - Связь комбинации редких аллелей полиморфизма генов гемостаза с развитием ишемического инсульта в общей группе пациентов молодого и среднего возраста ($n=42$)

Ген, его полиморфизм	ОШ	95% ДИ		p
		нижний предел	верхний предел	
Ассоциация 3-ёх МА, абс. (%)	10,101	0,554	184,343	$p > 0,05$
Ассоциация 2-х МА, абс. (%)	8,517	1,028	70,580	$p < 0,05$

Примечание: ОШ – отношение шансов; ДИ - доверительный интервал; p - статистическая значимость выделенных связей.

В связи с тем, то ассоциация минорных аллелей у пациентов с ИИ отмечалась значимо чаще (всего 3-х и 2-х аллельных – 21 (50%), чем в контрольной группе (5%; $p < 0,05$), то была оценена связь комбинации редких аллелей полиморфизма генов гемостаза с развитием ишемического инсульта в общей группе пациентов молодого и среднего возраста. При этом установлено, что риск развития ишемического инсульта у пациентов основной группы

значительно возрастает на фоне ассоциации минорных аллелей генов гемостаза, чаще всего, при сочетании двух минорных аллелей ($p < 0,05$).

При сравнении частот встречаемости следующих полиморфных аллелей генов гемостаза: 20210 G>A гена F2, 1691G>A гена F5и 807 C>T гена ITGA2, как и -455 G>A гена FGB, 1565 T>C гена ITGB3 - статистически значимых различий не обнаружено, хотя по всем полиморфным аллелям генов гемостаза шансы развития ишемического инсульта у пациентов основной группы были выше, чем в контрольной группе и ОШ имело значение от 1,482 до 6,600. В связи с тем, что доверительный интервал содержал значение 1, то значимость различий (p) была выше 0,05 (Таблица 5.8).

Таблица 5.8. - Связь редких аллелей полиморфизма генов гемостаза с развитием ишемического инсульта в общей группе пациентов молодого и среднего возраста (n=42)

Ген, его полиморфизм		ОШ	95% ДИ		p
			нижний предел	нижний предел	
FII: 20210 G>A	G/A	3,633	от 0,179	до 73,768	>0,05
	A/A	-	-	-	-
FV: 1691G>A	G/A	3,167	от 0,355	до 28,260	>0,05
	A/A	-	-	-	-
FGB: -455 G>A	G/A	7,600	от 0,913	до 63,280	>0,05
	A/A	1,482	от 0,058	до 37,995	>0,05
PAI-1: -675 5G>4	5G/4G	9,500	от 1,151	до 78,419	<0,05
	4G/4G	1,482	от 0,058	до 37,995	>0,05
ITGA2: 807 C>T	C/T	5,938	от 0,704	до 50,094	>0,05
	T/T	1,952	от 0,076	до 50,284	>0,05
ITGB3: 1565 T>C	T/C	6,742	от 0,805	до 56,467	>0,05
	C/C	-	-	-	-

Примечание: ОШ – отношение шансов; ДИ -доверительный интервал.

Исключение составила частота минорного аллеля 5G>4G гена PAI-1: - 675, которая в основной группе была сравнительно выше и значимой ($p<0,05$), ОШ составило 9,5 (при ДИ от 1,151 до 78,419).

Особый интерес представляет установление риска развития ИИ при отсутствии артериальной гипертензии и у пациентов с РАГ.

Проведено сравнение частоты редких аллелей полиморфизма генов гемостаза в группе пациентов молодого и среднего возраста с ишемическим инсультом при нормотонии и у лиц без ИИ (контрольная группа; Таблица 5.9).

Таблица 5.9. - Сравнительная частота полиморфизма генов гемостаза у пациентов молодого и среднего возраста с ишемическим инсультом при нормотонии (Н) и у лиц без ИИ (контрольная группа – КГ), абс. (%)

Ген и его полиморфизм		Н (n=17)	КГ (n=20)	p
Всего ПА (M±SD):		0,588±0,7123	0,2±0,5231	=0,0134
F2 – протромбин (F2: 20210 G>A)	G/A	1 (5,9)	0	>0,05
	A/A	0	0	-
F5 – фактор 5 (F5: 1691G>A)	G/A	1 (5,9)	1 (5,0)	>0,05
	A/A	0	0	-
FGB –фибриноген (FGB: -455 G>A)	G/A	2 (11,8)	1 (5,0)	>0,05
	A/A	1 (5,9)	0	>0,05
PAI-1–серпин 1 (PAI-1: -675 5G>4G)	5G/4G	1 (5,9)	1 (5,0)	>0,05
	4G/4G	0	0	-
ITGA2-α2 интегрин (ITGA2: 807 C>T)	CT	2 (11,8)	1 (5,0)	>0,05
	TT	1 (5,9)	0	>0,05
ITGB3–интегрин (ITGB3: 1565 T>C)	T/C	1 (5,9)	0	>0,05
	C/C	0	0	-

Примечание: p - отмечено статистическая значимость различия показателей между группами: абсолютные показатели - по U-критерию Mann-Whitney; категориальные переменные – по критерию χ^2 .

Всего минорных 10 аллелей генов гемостаза отмечены у пациентов ИИ на фоне нормотонии, среднее значение которых по группе было значимо выше (0,588±0,7123), чем в контрольной группе (0,2±0,5231; $p=0,0134$). Однако,

несмотря на это, значимое различие частоты отдельных редких минорных аллелей генов гемостаза у пациентов ИИ при нормотонии – отсутствовало.

Значимых различий не обнаружено и при изучении риска развития ишемического инсульта в группе пациентов молодого и среднего возраста с нормотонией с редкими аллелями полиморфизма генов гемостаза, хотя шансы развития ИИ были выше, чем в контрольной группе. ОШ по разным редким аллелям генов гемостаза имело значение от 1,188 до 4,362 (Таблица 5.10).

Таблица 5.10.- Связь редких аллелей полиморфизма генов гемостаза с развитием ишемического инсульта в группе пациентов молодого и среднего возраста с нормотонией (n=17).

Ген, его полиморфизм		ОШ	95% ДИ		95% ДИ
			нижний предел	нижний предел	
FTI: 20210 G>A	G/A	3.727	0.142	97.644	p>0,05
	A/A	-	-	-	-
FV: 1691G>A	G/A	1.188	0.069	20.540	p>0,05
	A/A	-	-	-	-
FGB: -455 G>A	G/A	2.533	0.209	30.682	p>0,05
	A/A	4.362	0.198	96.209	p>0,05
PAI-1: -675 5G>4	5G/4G	1.188	0.069	20.540	p>0,05
	4G/4G	-	-	-	p>0,05
ITGA2: 807 C>T	CT	2.533	0.209	30.682	p>0,05
	TT	2.510	0.097	64.998	p>0,05
ITGB3: 1565 T>C	T/C	3.727	0.142	97.644	p>0,05
	C/C	-	-	-	-

Примечание: ОШ – отношение шансов; ДИ -доверительный интервал.

Учитывая важность установления значимости носительства редких полиморфных аллелей в повышении риска развития ИИ на фоне резистентной артериальной гипертонии, проведена оценка риска развития ишемического

инсульта с расчётом отношения шансов и 95% ДИ в группе пациентов молодого и среднего возраста с резистентной артериальной гипертонией.

При анализе результатов молекулярно-генетического исследования, проведённого в группе пациентов ИИ на фоне РАГ и у доноров, установлено, что повышение шансов развития ишемического инсульта значимы у носителей редких полиморфных аллелей следующих генов (Таблица 5.11):

Таблица 5.11.- Связь редких аллелей полиморфизма генов гемостаза с развитием ишемического инсульта в группе пациентов молодого и среднего возраста с резистентной артериальной гипертонией (n=25)

Ген, его полиморфизм		ОШ	95% ДИ		95% ДИ
			нижний предел	верхний предел	
FN: 20210 G>A	G/A	4.362	0.198	96.209	=0,495
	A/A	-	-	-	-
FV: 1691G>A	G/A	3.488	0.517	23.528	=0,205
	A/A	-	-	-	-
FGB: -455 G>A	G/A	8.806	1.404	55.242	<0,0123
	A/A	-	-	-	-
PAI-1:-675 5G>4	5G/4G	20.583	2.377	178.226	<0,001
	4G/4G	0.251	0.010	6.360	p>0,05
ITGA2: 807 C>T	CT	6.314	0.991	40.234	=0,0305
	TT	-	-	-	-
ITGB3: 1565 T>C	T/C	8.806	1.404	55.242	=0,0011
	C/C	-	-	-	-

Примечание: ОШ – отношение шансов; ДИ -доверительный интервал.

- гена FGB: -455 G>A (ОШ=8,81; ДИ 1,41 - 55,21; p<0,0123; минимальное значение ожидаемого явления - 4.89);

- гена PAI-1:-675 5G>4 (ОШ=20,6; ДИ 2.4 – 178,2; p<0,001; минимальное значение ожидаемого явления - 6.22);

- гена ITGB3: 1565 T>C (ОШ=8,81; ДИ 1,4 – 55,2; p<0,0011; и минимальное значение ожидаемого явления - 4,44)

- гена ITGA2: 807 C>T (ОШ=8,81; ДИ 1,4 – 55,2; p=0,0305; (минимальное значение ожидаемого явления – 4,0).

При вышеуказанных аллелях генов гемостаза риск развития ИИ по коэффициенту сопряжённости Пирсона – сильная или относительно сильная.

Что касается носительства аллелей G>A гена F2 и G>A гена F5, то нельзя однозначно утверждать отсутствие их значимости в развитие ишемического инсульта на фоне резистентной артериальной гипертонии.

Это связано с тем, что, *во-первых*, аллель G>A гена F2 не выявлен у лиц контрольной группы, а при ИИ на фоне РАГ у 2 пациентов (8% и 0 - соответственно при РАГ и в КГ; p=0,495); а аллель G>A гена F5 на фоне РАГ наблюдается 4 раза чаще (20% и 5% - соответственно при РАГ и в КГ; p=0,2046); *во-вторых* – наблюдаемое повышение отношения шансов при носительстве аллелей G>A гена F2 (ОШ 4,3617; ДИ от 0,198 до 96,21; минимальное значение ожидаемого явления - 0.89 и коэффициент сопряжённости - слабая); а при носительстве G>A гена F5 (ОШ 3.488; ДИ от 0,517 до 33,5; минимальное значение ожидаемого явления - 2.67 и коэффициент сопряжённости - средняя); *в-третьих* - полиморфизм аллелей G>A гена F2 и гена F5 наблюдались исключительно в ассоциации с редким аллелем гена FGB: -455 G>A, на фоне сочетания которых не исключают [20] возможность развития ИИ на фоне сочетания редких аллелей этих генов.

Таким образом, установлено, что у носителей полиморфных аллелей генов FGB, ITGB3, PAI-1 и ITGA2 на фоне резистентной артериальной гипертонии риск развития ишемического инсульта значимо повышен. У носителей полиморфных аллелей генов F5 и F2 на фоне резистентной артериальной гипертонии отмечается тенденция к повышению риска развития ишемического инсульта.

5.4. Взаимосвязь молекулярно-генетических показателей с клинико-гемодинамическими особенностями течения ишемического инсульта на фоне резистентной артериальной гипертонии

Повышение риска развития ишемического инсульта у носителей полиморфных аллелей указанных генов на фоне РАГ имеет тесную взаимосвязь с рядом сопутствующих факторов риска кардиоваскулярных заболеваний и особенностями течения артериальной гипертонии.

Важными факторами, способствующими развитию ИИ и влияющими на её течение при РАГ можно считать следующие:

- большую частоту комбинаций трёх (19,1%) и двух (31%) редких аллелей генов гемостаза на фоне РАГ, значимое не только при сравнении с контрольной группой, но и с группой пациентов ИИ на фоне нормотонии ($p < 0,05$);

- наличие тесной, почти сильной ($r = 0,65898$) взаимосвязью САД (рисунок 5.4) с количеством редких аллелей генов гемостаза на фоне резистентной артериальной гипертонии, что означает значимо высокие уровни САД, в большей степени, характерны для пациентов с ассоциацией редких аллелей изученных генов;

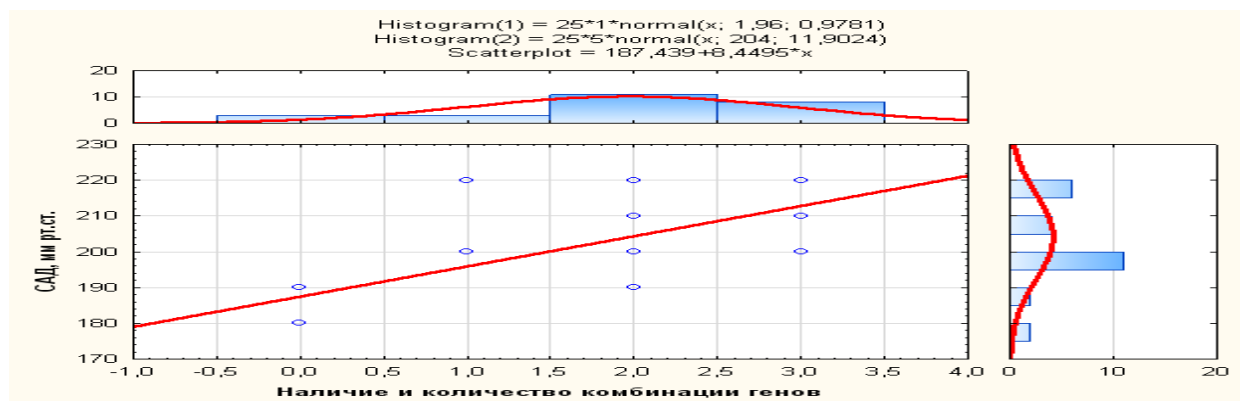


Рисунок 5.4. - Взаимосвязь наличия и комбинации редких аллелей генов гемостаза и уровни систолического артериального давления (САД) у больных резистентной артериальной гипертонией ($r = 0,65898$)

- установленную сильную взаимосвязь общего количества редких аллелей генов гемостаза и уровни общего холестерина у больных резистентной артериальной гипертонией ($r = 0,8592$).

В Рисунке 5.5 представлено соотношение (А) и взаимосвязь (Б) этих показателей;

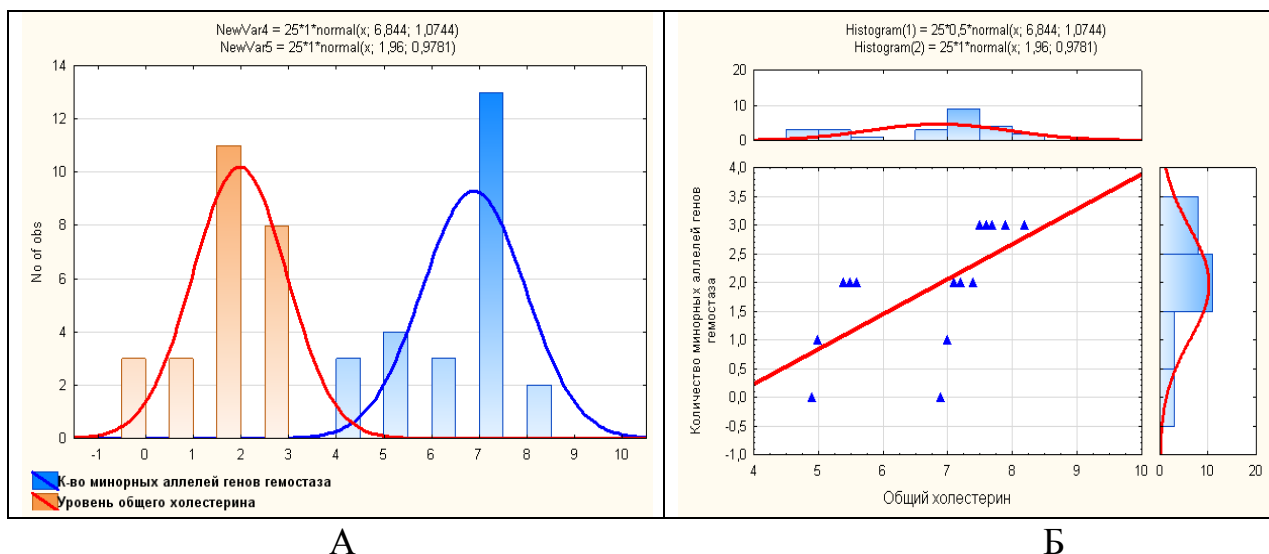


Рисунок 5.5. – Соотношение (А) и взаимосвязь (Б) общее количество редких аллелей генов гемостаза и уровни общего холестерина у больных резистентной артериальной гипертензией ($r=0,86$)

Следует отметить, что такая вредная привычка как злоупотребление алкоголем на фоне РАГ была тесно взаимосвязана не только с частотой курения ($r=0,627589$; $p<0,05$), временем рекальцификации ($r= - 0,545301$; $p<0,05$), тяжестью ишемического инсульта ($r=0,537086$; $p<0,05$), но и частотой минорного аллеля гена ITGA2 ($r=0,575224$; $p<0,05$), и суммарным количеством (то есть ассоциацией редких аллелей у конкретного больного) минорных аллелей изученных генов гемостаза ($r=0,419803$; $p<0,05$).

С ассоциацией редких аллелей генов гемостаза взаимосвязана (почти сильной взаимосвязью) и толщина интима-медиа (ТИМ) сонных артерий ($r=0,627589$; $p<0,05$).

Взаимосвязь общего количества редких аллелей генов гемостаза и толщины интима-медиа сонных артерий у пациентов ишемическим инсультом на фоне резистентной артериальной гипертензии представлена в Рисунке 5.6.

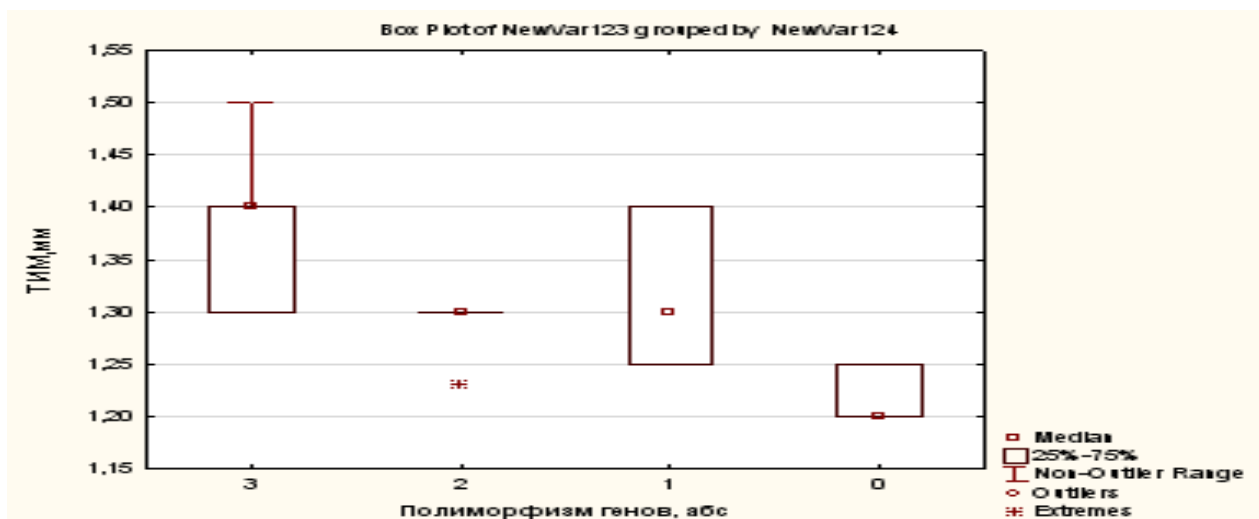


Таблица 6.- Взаимосвязь общего количества редких аллелей генов гемостаза и толщины интима-медиа сонных артерий у пациентов ишемическим инсультом на фоне резистентной артериальной гипертонии ($r=0,63$; $p<0,05$)

Это, наряду с сильной взаимосвязью ТИМ с содержанием общего холестерина сыворотки крови, свидетельствует о выраженном атеросклеротическом процессе, влияющем на тяжесть ИИ ($r=0,405473$; $p<0,05$ – между тяжестью ИИ и ТИМ) и может способствовать прогрессирующему течению не только ишемического инсульта, но кардиоваскулярных заболеваний - в целом.

Такой вывод подтверждается и следующими результатами: для пациентов ишемическим инсультом, возникшим на фоне РАГ характерно, что увеличение минорных аллелей генов гемостаза сопровождается тесной взаимосвязью с частотой и тяжестью ишемической болезни сердца ($r=0,627589$; $p<0,05$), что также свидетельствует о прогрессирующем течении заболевания на фоне ассоциации (2-х или 3-х) минорных аллелей (Рисунок 5.7).

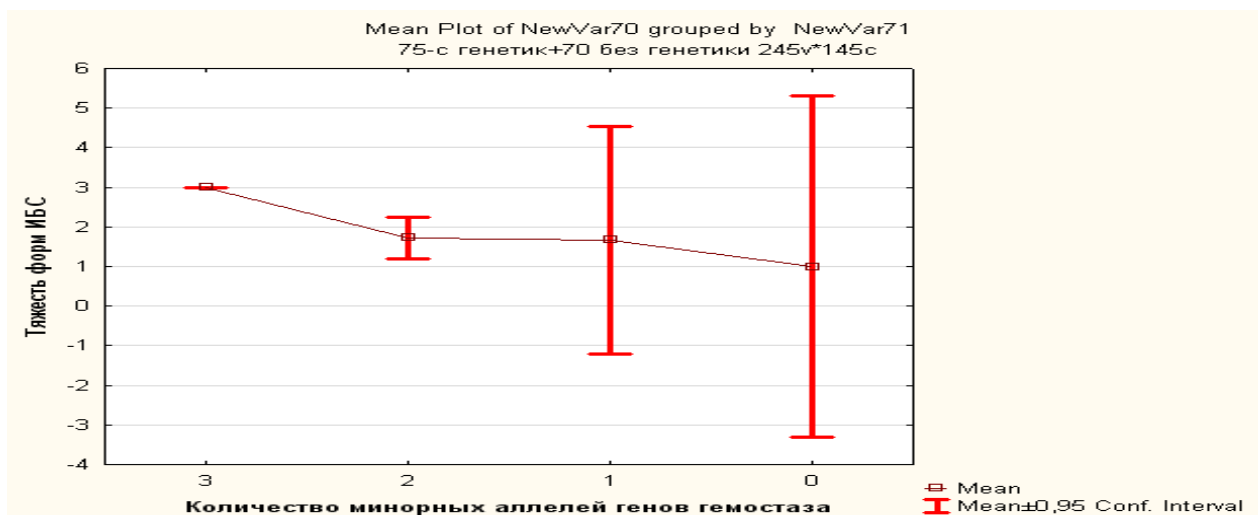


Рисунок 5.7. Взаимосвязь общего количества редких аллелей генов гемостаза и тяжести ишемической болезни сердца у пациентов ишемическим инсультом на фоне резистентной артериальной гипертонии ($r=0,63$; $p<0,05$)

Таким образом, повышение риска развития ишемического инсульта у носителей полиморфных аллелей генов гемостаза на фоне резистентной гипертонии имеет тесную взаимосвязь с рядом факторов риска кардиоваскулярных заболеваний (систолическим артериальным давлением, содержанием общего холестерина, злоупотреблением алкоголя, частотой сопутствующей ишемической болезни сердца, толщиной интима-медиа сонных артерий и сдвигами показателей гемостаза тромбофилического характера), что свидетельствует о клинически выраженном атеросклеротическом процессе способствующем прогрессирующему течению заболевания, и влияющем на тяжесть ишемического инсульта ($r=0,405473$; $p<0,05$ – между тяжестью ИИ и ТИМ).

Глава 6. Обсуждение результатов

Общая первичная заболеваемость взрослого населения в Республике Таджикистан, как и в ряде других стран, обусловлена, главным образом, болезнями системы кровообращения, дыхания, онкологическими заболеваниями, сахарным диабетом и внешними причинами (травмы и несчастные случаи). При этом во всех регионах Таджикистана лидирующее место занимают сердечно-сосудистые заболевания, что обусловлено высоким уровнем распространённости основных факторов риска [18].

Отмечен рост распространённости острых цереброваскулярных болезней в мире и среди причин смертности инсульты занимают второе место [73,181,216].

Около 80% всех инсультов (во всех популяциях) составляют ишемические инсульты, тогда как распространённость геморрагических инсультов в разных популяциях варьирует [130].

В связи с высокой распространённостью, смертностью, степени инвалидизации населения как в экономически развитых странах, так и в странах с низким и средним доходом, ишемический инсульт вносит значительный вклад в глобальное бремя заболеваний (Global Burden Disease – GBD) [52,149].

Одним из, самых распространённых, сердечно-сосудистых заболеваний и важнейшим фактором риска развития острых нарушений коронарного и мозгового кровообращения является артериальная гипертония и такая позиция АГ не имеет тенденцию к снижению [12,13,23,49,53,81].

Достижение целевого уровня АД при АГ позволяет значительно снизить риск развития церебро- и кардиоваскулярных осложнений, так как длительное сохранение высокого АД является крайне неблагоприятным прогностическим фактором. В связи с этим, резистентная артериальная гипертония, при которой значительно снижен гипотензивный эффект многокомпонентной антигипертензивной терапии, может способствовать учащению осложнений, в том числе ОНМК [2,10,41,67,74,79,114].

Растущую распространённость ишемических инсультов трудно связать только учащением основных факторов кардиоваскулярного риска. Атеросклероз и тромбоз церебральных артерий являются основными процессами, лежащими в основе развития ишемического инсульта для лиц пожилого возраста [19], тогда как у молодых пациентов больший вклад в формирование патологии вносят нарушения в системе коагуляции, приводящие к повышенному тромбообразованию [11,27,28,39,76].

В настоящее время растёт интерес к выявлению, как основных генетических факторов восприимчивости и генетические полиморфизмы, связанные с развитием церебрального инсульта, так и генетического воздействия на риск возникновения ИИ [22].

Учитывая существенную роль полиморфизма генов системы гемостаза в развитии тромбофилических состояний, не исключается возможность их особенностей у пациентов молодого возраста при сочетанном течении ишемического инсульта с АГ, особенно на фоне резистентной артериальной гипертензии [34,129,131,221].

В целом, инсульт – как многофакторное заболевание может возникать в результате воздействия как средовых, так и наследственных факторов риска, протекает вовлечением множества генов, в связи с чем, имеет полигенный характер наследования. В связи с тем, что в настоящее время нарушение регуляции факторов гемостаза, возникающее на фоне обменных сдвигов, рассматривается как универсальный патогенетический фактор ишемического инсульта [64,203], то изучение частоты вариантов полиморфизма генов гемостаза, может способствовать выявлению наиболее значимых ассоциативных взаимосвязей генетических и основных факторов кардиоваскулярного риска в развитии и тяжести течения ишемического инсульта у пациентов молодого и среднего возраста с артериальной гипертензией [93,166,178,182],

Учитывая вышеизложенное, с целью изучения значимости сочетанного влияния наследственной предрасположенности к тромбофилии и факторов кардиоваскулярного риска на возникновение и особенности течения ишемического инсульта у пациентов молодого и среднего возраста с резистентной артериальной гипертонией, проведено двух этапное исследование – ретроспективное и проспективное.

При ретроспективном исследовании 619 пациентов молодого и среднего возрастов с артериальной гипертонией установлена частота ишемического инсульта в общей структуре ОНМК, половые и возрастные клинко-патогенетические его особенности.

Отмечено, что у пациентов молодого и среднего возраста с клинически установленной первичной артериальной гипертонией, частота разных форм ОНМК составила 24,2%. У мужчин на фоне АГ инсульты наблюдаются значительно чаще (35,3%), чем у женщин (19,5%; $p < 0,0001$). В возрастном аспекте различия общей частоты ОНМК на фоне АГ у пациентов молодого (23,2%) и среднего возраста (24,3%; $p > 0,05$) - не значимы; отмечается тенденция к учащению (10,7%) геморрагического инсульта ($p = 0,1005$; $p > 0,05$) у молодых и значимое учащение ИИ у пациентов среднего возраста (14,2%; $p = 0,0251$).

У пациентов артериальной гипертонией учащение ОНМК, главным образом, обусловлен учащением ишемического инсульта, который у пациентов с ИБС наблюдается более 2 раз чаще. У пациентов с резистентной артериальной гипертонией учащение общей частоты ОНМК (38,2% и 14,2% - соответственно при РАГ и КАГ) обусловлено как сравнительно высокой общей частотой инсультов (29% и 11,9% - соответственно при РАГ и КАГ), так и учащением ТИА (9,3% и 2,2% - соответственно при РАГ и КАГ). Частота ИИ у пациентов с КАГ и РАГ составляет 8,3% и 20,1% ($p < 0,0001$) соответственно.

Установленная частота ОНМК у пациентов с РАГ указывает на сопоставимость полученных нами результатов с итоговым анализом крупного

международного обсервационного исследования 53 530 пациентов с АГ, который показывает, что резистентная АГ является частым (распространённость: 12,7%) и зловещим признаком, так как значительно увеличивает риск неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов у этих больных, особенно не фатального инсульта и застойной сердечной недостаточности, развивающихся в течение 4 лет наблюдения; с учётом полученных результатов авторы назвали свою статью «Резистентная артериальная гипертензия: частое и зловещее явление среди пациентов с артериальной гипертензией и риском атеротромбоза» [196].

Учитывая высокую частоту ишемического инсульта у лиц молодого и среднего возрастов, было решено более углублённое клиничко-лабораторное и молекулярно-генетическое изучение этой формы ОНМК при проспективном наблюдении.

На втором этапе исследования (проспективный этап) проведено сравнительный анализ комплекса клиничко-anamнестических и лабораторно - инструментальных особенностей ишемического инсульта в остром периоде в группах пациентов с этнически однородным составом: все пациенты - представители таджикской популяции.

При проведении данного этапа исследования 120 больных с АГ, в том числе, с контролируемой (n=58) и резистентной (n=62) гипертензией, составили основную группу пациентов с ишемическим инсультом; 25 больных ИИ у которых в анамнезе отсутствовали указания на эпизоды повышения АД, составили группу сравнения с нормотонией. По соотношению пациентов молодого и среднего возрастов сравниваемые группы были сопоставимы.

Анализ полученных результатов отмечено, что в общей группе больных молодого и среднего возраста с ИИ, независимо от уровней АД, у мужчин ИИ чаще возникает на фоне вредных привычек (курение и частый приём алкоголя), гиперхолестеринемии и перенесённого инфаркта миокарда ($p < 0,05$) и сопровождаются учащением умеренной степени тяжести ишемического инсульта. У женщин молодого и среднего возраста общей группы (независимо

от уровней АД) ИИ отмечается чаще на фоне избыточной массы тела (и ожирения) и сопровождается учащением его лёгкой степени.

Половые различия ИИ на фоне артериальной гипертензии заключались в том, что у мужчин резистентной артериальной гипертензией ишемический инсульт чаще наблюдался на фоне гиперхолестеринемии и перенесённого инфаркта миокарда ($p < 0,05$). У женщин резистентной артериальной гипертензией ишемический инсульт наблюдается чаще на фоне ишемической болезни сердца (всех форм) и гиподинамии ($p < 0,05$).

Эти данные подтверждают утверждения ряда авторов о том, что наличие артериальной гипертензии в молодом возрасте увеличивает риск сердечно-сосудистых осложнений в среднем возрасте [95]. Кроме того, отмечено, что РАГ способствует более раннему развитию ишемической болезни сердца, сердечной недостаточности, инсульта и транзиторных ишемических атак [102].

На фоне контролируемой артериальной гипертензии ишемический инсульт у мужчин отмечается на фоне заметного учащению избыточной массы тела или ожирения и гиподинамии ($p > 0,05$), а у женщин – гиперхолестеринемии ($p > 0,05$).

У мужчин молодого и среднего возраста на фоне резистентной артериальной гипертензии значимо чаще, чем на фоне контролируемой гипертензии, наблюдается атеросклеротическое утолщение интима-медиа сонной артерии, повторные инсульты, увеличение очага инфаркта мозга, выраженное угнетение сознания и повышение степени тяжести ишемического инсульта. У женщин резистентной артериальной гипертензией, при сравнении с группой женщин с КАГ, величина очага инфаркта и степень тяжести ишемического инсульта значимо выше.

Такие результаты свидетельствуют, что у пациентов молодого возраста с АГ, особенно резистентной, подходы, основанные на оценке риска по 10-летним универсальным шкалам, могут быть проблематичными, поскольку абсолютный 10-летний сердечно-сосудистый риск у молодых часто низок,

несмотря на существенно повышенный реальный риск церебральных и кардиальных событий в течение жизни. Такой вывод выносится и по результатам других исследователей АГ у молодых [153,173].

Анализ полученных результатов свидетельствует, что мужчины с резистентной артериальной гипертонией в большей степени подвержены развитию более тяжёлых проявлений ишемического инсульта, чем женщины.

У больных молодого возраста значимо чаще, чем в группе больных среднего возраста, наблюдается локализация инсульта в бассейне задней мозговой и передней мозговой артерий ($p < 0,05$).

Настораживает тот факт, что, несмотря на выраженность неврологической симптоматики и обширность очага инфаркта у больных среднего возраста, степень тяжести инсульта в подгруппах больных молодого и среднего возрастов были сопоставимы. Это может свидетельствовать о том, что артериальная гипертония в молодом возрасте является распространённым состоянием, приводит к субклиническому поражению органов мишеней (мозг, сердца) на ранних стадиях естественного течения и следует ожидать увеличение смертности от всех причин (особенно, при отсутствии своевременной диагностики и лечения), - о чём свидетельствуют и результаты ряда исследований, проведённых среди пациентов разного пола с АГ [184,200,211].

Установлено, что в группе больных ИИ, развившего на фоне ИБС, значимо чаще наблюдается резистентная артериальная гипертония, наследственная отягощённость по КВЗ, увеличение ТИМ, атеротромботический тип инсульта, выраженные степени угнетения сознания, неврологического дефицита и тяжёлая степень тяжести инсульта.

Заслуживает особого внимания полученные результаты о значимости резистентной артериальной гипертонии (60,7%) и наследственной отягощённости (75%) в развитии тяжёлых форм ишемического инсульта.

При анализе результатов изучения показателей гемостаза заслуживает особого внимания наличие значимой, умеренной или сильной взаимосвязи

показателей гемостаза у больных ишемическим инсультом на фоне АГ не только с гемодинамическими показателями и ишемической болезнью сердца, но и с наследственностью по кардиоваскулярным заболеваниям.

Сочетанное течение гиперкоагуляции с проявлениями ИБС, во-первых, способен повышать риск развития ишемического инсульта у лиц молодого и среднего возраста. Если учитывать тесную взаимосвязь выраженности гиперкоагуляции только с тяжестью ишемической болезни сердца, но и тяжестью клинического состояния у больных с ишемическим инсультом на фоне артериальной гипертензии, то сочетанное влияние этих факторов (гиперкоагуляции и ИБС) можно выделить как предикторы развития и прогрессирующего течения ИИ.

При анализе результатов изучения показателей гемостаза заслуживает особого внимания наличие значимой, умеренной или сильной взаимосвязи показателей гемостаза у больных с ишемическим инсультом на фоне АГ не только с гемодинамическими показателями и ишемической болезнью сердца, но и с наследственностью по кардиоваскулярным заболеваниям. О значимости повышенной концентрации ряда факторов свёртывания крови, свидетельствуют и литературные данные [183].

Таким образом, полученные результаты, свидетельствующие о проявлениях гиперкоагуляции у больных молодого и среднего возраста с ишемическим инсультом, особенно на фоне артериальной гипертензии, и их взаимосвязь с наследственностью по кардиоваскулярным заболеваниям, допускают возможность генетических нарушений в системе гемостаза. При изучении частоты полиморфных вариантов генов (мутации), кодирующих белки свёртывающей системы крови и гемостаза, которые могут иметь отношение к повышенному риску ишемического поражения головного мозга при разном уровне фонового артериального давления, установлено их преобладание на фоне артериальной гипертензии.

Установлено, что у больных с ишемическим инсультом, включённых на данный этап исследования, частота полиморфных аллелей изученных генов

гемостаза (как гетерозиготные, так и гомозиготные) чаще наблюдались у больных с сопутствующей артериальной гипертонией.

При анализе частоты аллелей риска генов гемостаза, у пациентов сравниваемых групп с ишемическим инсультом (с нормотонией и резистентной артериальной гипертонией), установлен ряд особенностей:

- у больных ишемическим инсультом на фоне нормотонии сравнительно чаще отмечается полиморфные аллели (риска) ITGA2 (807 C>T) и FGB (-455 G>A);

на фоне РАГ у больных ишемическим инсультом чаще наблюдались частота полиморфные аллели следующих генов гемостаза по нарастающей: F5 (1691G>A), ITGA2 (807 C>T), ITGB3 (1565 T>C), FGB (-455 G>A) и PAI-1(-675 5G>4G), что согласуется с данными литературы [104,162,177];

- наибольшая частота аллелей риска у пациентов молодого и среднего возраста с ишемическим инсультом наблюдается на фоне резистентной артериальной гипертонии.

При анализе среднего количества полиморфных аллелей изученных генов гемостаза (как гетерозиготные, так и гомозиготные) в сравниваемых группах больных с ишемическим инсультом установлено, что на фоне РАГ этот показатель был значимо выше ($1,156 \pm 0,978$), чем у больных с нормотонией ($0,588 \pm 0,712$; $p=0,0028$).

Учащение полиморфизма генов гемостаза у больных артериальной гипертонией, главным образом, обусловлено следующими полиморфными аллелями генов:

1) PAI-1:-675 5G>4G, суммарная частота которых значимо выше при РАГ ($p<0,0001$) - при сравнении с группой больных с нормотонией и максимальная его частота, в 10 раз превосходящая таковой у нормотоников, наблюдается при РАГ (5,8% и 56% - соответственно при Н и РАГ);

2) ITGB3: 1565 T>C учащение которого значимо в группе больных с ИИ на фоне РАГ при сравнении с группой нормотоников ($p=0,0348$)

3) Заметное учащение общего количества полиморфных аллелей генов FGB: -455 G>A (40%) и ITGA2: 807 C>T (32%) в группе больных ИИ на фоне РАГ – в сравниваемых группах не значимы ($p>0,05$);

4) При сравнении с группой нормотоников, количества полиморфных аллелей генов гемостаза чаще наблюдались у больных резистентной артериальной гипертонией.

О значимости полиморфизма указанных генов гемостаза, особенно -455 G>A гена бета-фибриногена (плохая долгосрочная выживаемость женщин после перенесённого инсульта), свидетельствуют и результаты исследования и других авторов связан с плохой долгосрочной выживаемостью среди белых женщин в возрасте 55-71 лет в финской когорте, перенёвшей инсульт [112].

Таким образом, у пациентов молодого и среднего возраста с ишемическим инсультом, полиморфные аллели изученных генов гемостаза (как гетерозиготных, так и гомозиготных) чаще наблюдались у больных с сопутствующей артериальной гипертонией. Отмечается нарастающая частота аллелей риска от группы с нормотонией → к группе с резистентной гипертонией, и наибольшая их частота наблюдается на фоне резистентной артериальной гипертонии. У больных ИИ на фоне артериальной гипертонии, учащение полиморфизма генов гемостаза, главным образом, обусловлено РАГ-1: -675 5G>4G (как при КАГ, так и при РАГ), ITGB3: 1565 T>C (только при РАГ) и заметным учащением FGB: -455 G>A ($p>0,05$), а также ITGA2: 807 C>T (на фоне РАГ).

Проведён анализ ассоциации полиморфных вариантов генов гемостаза (rs 20210 G>A гена F2, rs 1691G>A гена F5, rs -455 G>A гена FGB, rs -675 5G>4G) с фоновым уровнем артериального давления (нормотония - Н, КАГ и РАГ) у больных ишемическим инсультом. При этом установлено, что комбинация 3-ёх редких аллелей изученных генов у больных с нормотонией - отсутствовала.

Наличие комбинации 3-ёх редких аллелей чаще наблюдалось у пациентов ишемическим инсультом на фоне резистентной артериальной

гипертонии, особенно генов PAI-1+ITGA2+ITGB3 (20%; $p < 0,05$), что значимо чаще при сравнении с группой нормотоников ($p = 0,0092$). На фоне РАГ учащена и комбинация FGB + FV + FII (8%; $p > 0,05$); комбинация генов FGB+PAI-1+ITGB3 отмечена у одного больного (4%; $p > 0,05$).

При изучении частоты редких вариантов полиморфизма генов гемостаза, у пациентов с ишемическим инсультом и у лиц контрольной группы без ИИ ($n=20$), установлено, что среднее значение минорных аллелей в контрольной группе ($0,3 \pm 0,571$) значимо ниже таковых группы пациентов с ИИ ($1,293 \pm 1,05$; $p < 0,05$), хотя у четверти (25%) лиц контрольной группы отмечены минорные аллели исследованных генов гемостаза.

Большая частота редких аллелей генов гемостаза у пациентов ИИ была связана, главным образом, частым выявлением минорных аллелей генов FGB: -455 G>A (24%), ITGB3: 1565 T>C (25,3%) и PAI-1:-675 5G>4 (29,3%).

Оценка риска развития ишемического инсульта на фоне полиморфизма генов гемостаза проведена при расчёте отношения шансов (ОШ). Установлено, что носительства аллелей G>A гена F2, G>A гена F5 и C>T гена ITGA2 - не связано с риском развития ИИ.

При оценке результатов молекулярно-генетического исследования, проведённого в группе пациентов с резистентной артериальной гипертензией перенёсших ИИ и у доноров, установлено, что повышение риска развития ишемического инсульта достоверное не только у носителей полиморфного G>A аллеля гена FGB и T>C гена ITGB3 (ОШ 8,3871; ДИ от 8,1982 до 8,5760), но и у носителей аллели 5G>4G гена PAI-1 (ОШ 9,0087; ДИ от 8,85133 до 9,1661) и C>T гена ITGA2 (ОШ 8,3871; ДИ от 8,1982 до 8,5760).

Что касается носительства аллелей G>A гена F2 и G>A гена F5, то нельзя однозначно утверждать отсутствие их значимости в развитие ишемического инсульта на фоне резистентной артериальной гипертензии. У носителей полиморфных аллелей генов FGB, ITGB3, PAI-1 и ITGA2 на фоне резистентной артериальной гипертензии риск развития ишемического инсульта значимо повышен. У носителей полиморфных аллелей генов F5 и F2 на фоне

резистентной артериальной гипертензии отмечается тенденция к повышению риска развития ишемического инсульта.

По данным зарубежных исследователей, наследственные тромбофилии, в первую очередь обусловленные мутацией 1691G→A в гене F5-фактора свёртывания крови (мутация Лейдена), мутацией 20210G→A в гене протромбина ассоциируются с венозными тромбозами и их роль в генезе артериальных тромбозов, в том числе и церебральных, противоречива. Эти мутации чаще встречаются при ИИ, чем в популяции, и обычно рассматриваются как дополнительный фактор риска инсульта, а не его единственная самостоятельная причина. С этим согласуются и другие результаты исследований мутаций в гене протромбина, F5-фактора свёртывания крови (мутация Лейдена) при артериальном ИИ в молодом возрасте [50].

1) редких аллелей генов с наибольшей встречаемостью среди больных с инфарктом миокарда и ишемическим инсультом и ассоциируются с прогрессированием атероматоза и рассматриваются как аллели, имеющие сильную положительную связь с артериальной гипертензией, например: полиморфизм гена β -фибриногена которая ассоциируется с прогрессированием атероматоза [205,215]; F2 (фактор II свёртывания, протромбин), с которой ассоциируется риск развития инсультов у пациентов без традиционных факторов риска и его гетерозиготное носительство варианта G20210A протромбина в 5 раз повышает риск развития инсульта [136].

2) отчасти, протективно влияющих на состояние гемостаза аллелей гена PAI-1 - 4G (серпин), так как, установлено, что данный полиморфизм снижает фибринолиз и, нередко, приводит к стабилизации атеросклеротической бляшки и к уменьшению риска развития сердечно-сосудистых заболеваний [33];

3) редких аллелей генов гемостаза, снижающих чувствительность к аспирину (ITGB3 – b интегрин, снижает чувствительность к аспирину) [213]

или способствующему развитию резистентности к физиологическому антикоагулянту протеину С (G>A гена FV – мутация Лейдена) [40];

4) редких аллелей генов с наибольшей встречаемостью среди больных с инфарктом миокарда и ишемическим инсультом, которые ассоциируется с прогрессированием атероматоза и рассматриваются как аллели, имеющие сильную положительную связь с артериальной гипертензией, например, полиморфизм гена β -фибриногена [33], так как рост концентрации фибриногена в плазме, даже в пределах референсных значений, коррелирует с увеличением риска возникновения осложнений сердечно-сосудистых заболеваний [33].

При изучении взаимосвязи молекулярно-генетических показателей с клинико-гемодинамическими особенностями течения ишемического инсульта на фоне резистентной артериальной гипертензии установлено, что важными факторами, способствующими развитию ИИ и влияющими на её течение при РАГ можно считать следующие: большую частоту комбинаций трёх (32%) и двух (44%) редких аллелей генов гемостаза на фоне РАГ, при сравнении с группой пациентов с нормотонией, $p < 0,05$); наличие тесной, почти сильной ($r = 0,65898$) взаимосвязью САД с количеством редких аллелей генов гемостаза на фоне резистентной артериальной гипертензии, что означает значимо высокие уровни САД, в большей степени, характерны для пациентов с ассоциацией редких аллелей изученных генов; установленную сильную взаимосвязь общего количества редких аллелей генов гемостаза и уровни общего холестерина у больных резистентной артериальной гипертензией ($r = 0,8592$).

С ассоциацией редких аллелей генов гемостаза взаимосвязана (почти сильной взаимосвязью) и толщина интима-медиа (ТИМ) сонных артерий ($r = 0,627589$; $p < 0,05$). Это, наряду с сильной взаимосвязью ТИМ с содержанием общего холестерина сыворотки крови, свидетельствует о выраженном атеросклеротическом процессе, влияющем на тяжесть ИИ ($r = 0,405473$; $p < 0,05$ – между тяжестью ИИ и ТИМ) и может способствовать

прогрессирующему течению не только ишемического инсульта, но кардиоваскулярный заболеваний в целом.

Таким образом, повышение риска развития ишемического инсульта у носителей полиморфных аллелей генов гемостаза на фоне резистентной гипертонии имеет тесную взаимосвязь с рядом факторов риска кардиоваскулярных заболеваний (систолическим артериальным давлением, содержанием общего холестерина, злоупотреблением алкоголя, частотой сопутствующей ишемической болезни сердца, толщиной интима-медиа сонных артерий и сдвигами показателей гемостаза тромбофилического характера), что свидетельствует о клинически выраженном атеросклеротическом процессе способствующем прогрессирующему течению заболевания, и влияющем на тяжесть ишемического инсульта ($r=0,405473$; $p<0,05$ – между тяжестью ИИ и ТИМ).

Выводы

1. У пациентов молодого и среднего возраста с установленной первичной артериальной гипертонией, частота ОНМК составила 24,2%. У мужчин на фоне АГ все формы инсультов наблюдаются чаще (35,3%), чем у женщин (19,5%; $p < 0,0001$). Общая частота острых нарушений мозгового кровообращения на фоне АГ у пациентов молодого (23,2%) и среднего возраста (24,3%; $p > 0,05$) - не значимы, однако учащение ИИ у пациентов среднего возраста – значимое (14,2%; $p = 0,0251$). Острые нарушения мозгового кровообращения у больных АГ обусловлены, главным образом, учащением ишемического инсульта, который на фоне ИБС наблюдается 2 раза чаще. У пациентов с резистентной артериальной гипертонией учащение частоты ОНМК (38,2% и 14,2% - соответственно при РАГ и КАГ) обусловлено, как высокой общей частоты инсультов (29% и 11,9% - при РАГ и КАГ), так и учащением ТИА (9,3% и 2,2% - при РАГ и КАГ) [1 –А, 2–А, 3-А, 7-А, 11-А].

2. Наиболее частой патогенетической формой ИИ является атеротромботический (69,6%), наблюдаемый, особенно часто на фоне РАГ (77,4%). У пациентов с нормотонией обширные зоны инфаркта не выявлены; различия их частоты на фоне РАГ (9,7%) и КАГ (3,4%) – не значимы ($p > 0,05$). Локализация ИИ в бассейне левой средней мозговой артерии часто наблюдается у пациентов общей группы (40,7%) и чаще у пациентов с РАГ (58,1%; $p < 0,001$). ИИ у больных АГ значимо чаще сопровождается гиперхолестеринемией, ишемической болезнью сердца, увеличением толщины интима-медиа сонной артерии, что более выражено на фоне резистентной артериальной гипертонии [4 –А, 9-А, 13–А, 14-А, 17-А].

3. В остром периоде ишемического инсульта отмечается взаимообусловленность степени угнетения сознания и тяжести ишемического инсульта, как с уровнем АД, так и рядом других факторов риска КВЗ. При анализе факторов риска методом множественной регрессии, как предикторы степени угнетения сознания и тяжёлого течения ишемического инсульта у больных общей группы выделены: ТИМ ($t = 3,9$; $p < 0,05$), степень нарушения

сознания по шкале Глазго ($t=3,4$; $p<0,05$), степень неврологического дефицита ($t=3,1$; $p<0,05$), САД ($t=2,5$; $p<0,05$) и отягощённая наследственность ($t=2,0$; $p<0,05$) [5 -А, 10 -А, 16-А].

4. У пациентов молодого и среднего возраста с ишемическим инсультом, минорные аллели изученных генов гемостаза чаще наблюдается на фоне сопутствующей резистентной артериальной гипертензии. У больных ишемическим инсультом на фоне резистентной артериальной гипертензии, учащение полиморфизма генов гемостаза, главным образом, обусловлено РА1-1: -675 5G>4G, ITGB3: 1565 T>C; учащением FGB: -455 G>A ($p>0,05$), а также ITGA2: 807 C>T . Комбинации 3-х (50%) и 2-х (76%) полиморфных аллелей генов гемостаза наблюдались на фоне РАГ. При анализе результатов молекулярно-генетического исследования, установлено, что повышение риска развития ишемического инсульта достоверное у носителей полиморфного G>A аллеля гена FGB и T>C гена ITGB3 (ОШ 8,3871; ДИ от 8,1982 до 8,5760) [6 -А, 8 -А, 12-А].

5. Повышение риска развития ишемического инсульта у носителей полиморфных аллелей генов гемостаза на фоне резистентной гипертензии имеет тесную взаимосвязь с рядом факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний (систолическим артериальным давлением, содержанием общего холестерина, злоупотреблением алкоголя, частотой сопутствующей ишемической болезни сердца, толщиной интима-медиа сонных артерий и сдвигами показателей гемостаза тромбофилического характера), что свидетельствует о клинически выраженном атеросклеротическом процессе способствующем прогрессирующему течению заболевания, и влияющем на тяжесть ишемического инсульта ($r=0,405473$; $p<0,05$ – между тяжестью ИИ и ТИМ) [8 -А, 15-А].

Рекомендации по практическому использованию результатов

1. Учитывая значимое учащение ишемического инсульта на фоне резистентной артериальной гипертонии у пациентов среднего возраста и тенденцию к учащению общей частоты ОНМК у пациентов молодого возраста, следует выделить пациентов молодого и среднего возраста с резистентной АГ в группу высокого риска по развитию ОНМК; критериями включения в данную группу должны быть: молодой возраст, артериальная гипертония с низкой эффективностью комбинации антигипертензивных препаратов, кардиальные события или ИБС, отягощённая наследственность по КВЗ, гиперхолестеринемия и/или увеличение толщины интима-медиа сонных артерий, сдвиги показателей гемостаза тромбогенной направленности.

2. Всем пациентам молодого и среднего возраста, включённым в группу высокого риска по развитию ОНМК или с развившимся первичным ишемическим инсультом необходимо проведение скрининга на наследственные тромбофилии. Прогрессирующее течение ИИ у пациентов молодого возраста на фоне резистентной АГ указывает на необходимость проведения вторичной профилактики повторных инсультов.

Список литературы

1. Амелина И. П. Окислительный стресс и воспаление как звенья одной цепи у больных с хроническими цереброваскулярными заболеваниями [Текст] / И. П. Амелина, Э. Ю. Соловьева // Журнал неврологии и психиатрии им. СС Корсакова. – 2019. – Т. 119. – №. 4. – С. 106-114.
2. Анализ динамики основных типов инсульта и патогенетических вариантов ишемического инсульта [Текст] / Н. А. Шамалов [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии им. СС Корсакова. – 2019. – Т. 119. – №. 3-2. – С. 5-10.
3. Анамнестические, клинические и лабораторные особенности течения острого периода ишемического инсульта у пациентов молодого возраста [Текст] / В. В. Гусев [и др.] // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2022. – Т. 14. – №. 3. – С. 12-18.
4. Ануфриев П. Л. Инфаркты головного мозга при атеросклерозе артерий вертебробазилярной системы [Текст] / П. Л. Ануфриев, А. Н. Евдокименко, Т. С. Гулевская // Архив патологии. – 2018. – Т. 80. – №. 1. – С. 3-10.
5. Артериальная гипертензия-фактор риска нарушений мозгового кровообращения [Текст] / Рахмонов Р. А. [и др.] // Медицинский вестник Национальной академии наук Таджикистана. – 2018. – Т. 8. – №. 1 (25). – С. 124-130.
6. Ассоциация вариантов генов плазменного (FGB-455 G> A (RS1800790), F2 20210 G> A (RS1799963), F5 1691 G> A (RS6025), F7 10976 G> A (RS6046), F13 G> T (RS5985)), тромбоцитарного (ITGA2 807 C> T (RS1126643), ITGB3 1565 T> C (RS5918)), фибринолитического (PAI-1-675 5G> 4G (RS1799889)) звеньев гемостаза с артериальными или венозными тромбозами у новорожденных: исследование «случай-контроль» [Текст] / О. А. Филиппова [и др.] // Педиатрическая фармакология. – 2020. – Т. 17. – №. 5. – С. 437-444.

7. Ассоциация генов системы гемостаза с риском развития ишемического инсульта у пациентов в возрасте до 50 лет [Текст] / Е. И. Кимельфельд [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии им. СС Корсакова. – 2018. – Т. 118. – №. 9-2. – С. 14-21.
8. Ассоциация приобретенных и врожденных тромбофилических факторов у ребенка с ишемическим инсультом [Текст] / К. А. Папаян [и др.] // Тромбоз, гемостаз и реология. – 2020. – №. 1. – С. 72-78.
9. Белоусова Т. В. Состояние, полиморфизм генов системы гемостаза у новорожденных с тромботическими и ишемическими событиями [Текст] / Т. В. Белоусова, А. А. Леонова, В. А. Плюшкин // Бюллетень сибирской медицины. – 2018. – Т. 17. – №. 2. – С. 6-12.
10. Биомаркеры каротидного стеноза [Текст] / Щербак С. Г. [и др.] // Физическая и реабилитационная медицина, медицинская реабилитация. – 2021. – Т. 3. – №. 1. – С. 104-130.
11. Биомаркеры сердечно-сосудистых заболеваний [Текст] / С. Г. Щербак [и др.] // Физическая и реабилитационная медицина, медицинская реабилитация. – 2019. – Т. 1. – №. 2. – С. 60-76.
12. Боголепова И. Н. Гендерные особенности неврологической патологии [Текст] / И. Н. Боголепова // Анналы клинической и экспериментальной неврологии. – 2018. – Т. 12. – №. 5. – С. 95-98.
13. Быкова А. А. Факторы риска у больных с ишемическим инсультом по данным госпитального регистра в городе Нальчик [Текст] / А. А. Быкова, В. М. Алифирова, Н. Г. Бразовская // Ульяновский медико-биологический журнал. – 2019. – №. 2. – С. 34-41.
14. Важнейшие аспекты эпидемиологии и факторов риска хронических неинфекционных заболеваний [Текст] / С. М. Абдуллоев [и др.] // Здравоохранение Таджикистана. – 2020. – №. 2. – С. 75-87.
15. Васильченко Д. В. Ассоциация полиморфизмов генов ZFNХ3 и ITGA2 с риском развития инсульта [Текст] / Д. В. Васильченко // Бюллетень

- медицинских интернет-конференций Учредители: ООО" Наука и инновации". – 2021. – Т. 11. – №. 7. – С. 164.
16. Венозные тромбозы у новорожденных детей от женщин с наследственной тромбофилией. Современные подходы к оценке состояния здоровья детей [Текст] / А. Я. Ильина [и др.] // QUANTUM. – 2021. – Т. 4. – №. 1-4. – С. 82-84.
17. Возможные генетические предикторы развития сердечно-сосудистых осложнений после коронарного шунтирования [Текст] / Ю. И. Гринштейн [и др.] // Кардиология. 2018;58(7):77–84.].
18. Гаибов А. Г. Основные аспекты неинфекционной заболеваемости и смертности в Республике Таджикистан [Текст] / А. Г. Гаибов // Здравоохранения Российской Федерации. – 2014. – №2., Т.58. – С. 49-52.
19. Гайворонская Е. С. Особенности этиологии, клинического течения и исходов инсультов у пациентов молодого возраста [Текст] / Е. С. Гайворонская, А. Д. Гайворонская, С. С. Гайворонский // Медико-фармацевтический журнал «Пульс». – 2018. – Т. 20. – №. 7. – С. 53-57.
20. Гемореология и гемостаз у пациентов с ишемическим инсультом на фоне РН-негативных миелопролиферативных заболеваний [Текст] / М. М. Танашян [и др.] // Тромбоз, гемостаз и реология. – 2018. – №. 2. – С. 41-45.
21. Генетика ишемического инсульта: что нового и как применить в клинической практике? [Текст] / А. Эккерт [и др.] // Гены. – 2021. – Т. 13. – №. 1. – С. 48.
22. Генетические особенности церебрального инсульта [Текст] / Л. Т. Хасанова [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии им. СС Корсакова. – 2019. – Т. 119. – №. 12-2. – С. 65-72.
23. Дутова Т. И. Генетически детерминированные факторы предрасположенности к развитию ишемического инсульта в молодом

- возрасте [Текст] / Т. И. Дутова, В. В. Белинская, И. Э. Сазонов // Вселенная мозга. – 2019. – Т. 1. – №. 1. – С. 8-13
24. Дутова Т. И. Особенности предиктивного и прогностического генетического тестирования наследственной предрасположенности к ишемическому инсульту у лиц молодого возраста [Текст] / Т.И. Дутова, Е. И. Пелешенко // Прикладные информационные аспекты медицины. – 2018. – Т. 21. – №. 4. – С. 147-164.
25. Елфимова И. В., Распространенность и взаимосвязь отдельных факторов риска ишемической болезни сердца [Текст] / И. В. Елфимова, Д. А. Елфимов, Л. Р. Хамитова // Медицинская наука и образование Урала. – 2018. – Т. 19. – №. 2. – С. 114-118.
26. Есина Е. Ю. Гендерные особенности факторов риска при артериальной гипертензии [Текст] / Е. Ю. Есина, Ю. А. Котова, А. А. Зуйкова // Бюллетень медицинской науки. – 2022. – №. 3 (27). – С. 37-43.
27. Исследование перфузии при нарушениях церебрального кровообращения. Часть II (частная КТ-и мр-семиотика, паттерны патологических изменений). Обзор [Текст] / С. Е. Семенов [и др.] // Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. – 2017. – Т. 6. – №. 1. – С. 102-111.
28. Ишемический инсульт: клинические рекомендации по первичной и вторичной профилактике [Текст] / И. А. Вознюк [и др.] // Протокол мероприятий по снижению риска геморрагических осложнений при использовании оральных антикоагулянтов. – 2018.
29. Ишемический инсульт-заболевание с высокой степенью генетической предрасположенности [Текст] / Н. Н. Страмбовская [и др.] // Забайкальский медицинский вестник. – 2019. – №. 1. – С. 91-101.
30. Ключихина О. А. Анализ модифицируемых и немодифицируемых факторов риска инсульта [Текст] / О. А. Ключихина, Л. В. Стаховская, О. С. Полунина // Астраханский медицинский журнал. – 2018. – Т. 13. – №. 3. – С. 15-23.

- 31.Кобзева Н. Д. Особенности атеросклеротического поражения брахиоцефальных артерий у пациентов с мультифокальным атеросклерозом [Текст] / Н. Д. Кобзева // Медицинская наука и образование Урала. – 2021. – Т. 22. – №. 4. – С. 21.
- 32.Колосков А. В. Клиническое значение полиморфизма генов фактора V и протромбина [Текст] / А. В. Колосков, Е. В. Чернова // Гематология и трансфузиология. – 2018. – Т. 63. – №. 3. – С. 250-257.
- 33.Комарова И. Б., Зыков В. П., Ушакова Л. В. Значимость факторов, ассоциированных с тромбозом, для развития и прогноза артериального ишемического инсульта у детей [Текст] / И. Б. Комарова, В. П. Зыков, Л. В. Ушакова // Педиатрия. Журнал им. Г. Н Сперанского. – 2018. – Т. 97. – №. 4. – С. 100-109.
- 34.Кулеш А. А. Патогенетические механизмы ишемического инсульта: от верификации до вторичной профилактики [Текст] / А. А. Кулеш, Д. А. Демин, О. И. Виноградов // Consilium Medicum. – 2021. – Т. 23. – №. 11. – С. 792-799.
- 35.Кулеш А. А. Причины ишемического инсульта у пациентов моложе 45 лет: анализ данных регионального сосудистого центра [Текст] / А. А. Кулеш, Ю. А. Нуриева, Л. И. Сыромятникова // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2021. – Т. 13. – №. 1. – С. 24-30.
- 36.Малик Р. Проблемы и возможности генетики инсульта [Текст] / Р. Малик, М. Дичганс // Исследования сердечно-сосудистой системы. – 2018. – Т. 114. – №. 9. – С. 1226-1240 гг.
- 37.Мамаев А., Статистические методы в медицине [Текст] / А. Мамаев, Д. Кудлай // Litres, 2022.
- 38.Михайловская Т. В. Связь параметров артериальной гипертензии и ограничения жизнедеятельности в остром периоде ишемического инсульта [Текст] / Т. В. Михайловская, И. Е.Мишина, М. Ю. Точёнов // Вестник Ивановской медицинской академии. – 2019. – Т. 24. – №. 3. – С. 27-31.

39. Морфологические маркеры основных патогенетических вариантов ишемических инсультов при церебральном атеросклерозе [Текст] / П. Л. Ануфриев [и др.] // *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. – 2018. – Т. 12. – №. 4. – С. 16-22.
40. Наследственные тромбофилии и ишемический инсульт у молодых [Текст] / П. В. Катаев [и др.] // *Инновационная медицина Кубани*. – 2018. – №. 3 (11). – С. 11-15.
41. Недогада С. В. Достижение целевого артериального давления у пациентов с артериальной гипертензией на фоне антигипертензивной терапии в условиях реальной клинической практики [Текст] / С. В. Недогада, А. В. Сабанов // *Российский кардиологический журнал*. – 2018. – №. 11. – С. 100-109.
42. Обухова А. С. Полиморфизм генов системы гемостаза у пациентов с ишемическим инсультом молодого и среднего возраста [Текст] / А. С. Обухова, А. О. Еремеева, Ю. А. Потанцев // *Медицинские этюды*. – 2018. – С. 130-130.
43. Одинак М. Клиническая диагностика в неврологии [Текст] / М. Одинак, Д. Дыскин // Litres, 2022.
44. Особенности аллельного полиморфизма генов тромбоцитарных гликопротеинов у больных первичной иммунной тромбоцитопенией [Текст] / И. И. Зотова [и др.] // *Гематология и трансфузиология*. – 2018. – Т. 63, № 1 (Прил. 1). – С. 70.
45. Особенности ишемического инсульта у лиц молодого возраста [Текст] / С. Ю. Голохвастов [и др.] // *Известия Российской Военно-медицинской академии*. – 2020. – Т. 39. – №. S3-2. – С. 39-43.
46. Особенности клинической картины у пациентов среднего возраста с эссенциальной артериальной гипертензией [Текст] / В. А. Парфенов [и др.] // *Терапевтический архив*. – 2018. – Т. 90. – №. 9. – С. 15-26.

47. Особенности факторов риска и эпидемиологические характеристики инсульта у женщин в Тюменской области [Текст] / Лебедева Д. И. [и др.] // Профилактическая медицина. 2018;21(2–1):48–54.,34
48. Остроумова О. Д. Артериальная гипертензия, когнитивные нарушения и деменция: взгляд кардиолога [Текст] / О. Д. Остроумова, М. С. Черняева // Журнал неврологии и психиатрии. – 2018. – Т. 9. – С. 117-125.
49. Оценка нейропсихологического статуса у больных с различным клиническим течением артериальной гипертензии [Текст] / Н. И. Фомина [и др.] // Смоленский медицинский альманах. – 2018. – №. 2. – С. 152-154.
50. Оценка протромботического фенотипа у асимптомных носителей мутации G1691A в гене фактора V и/или мутации G20210A в гене протромбина с помощью теста генерации тромбина [Текст] / С. А. Карпич [и др.] // Тромбоз, гемостаз и реология. – 2018. – №. 3. – С. 11-16.
51. Оценка роли полиморфизмов генов системы гемостаза в развитии венозного тромбоза и тромбоэмболии легочной артерии в периоперационном периоде у пациентов со злокачественными опухолями торакоабдоминальной локализации [Текст] / А. А. Королева [и др.] // Клиническая и экспериментальная хирургия. – 2021. – Т. 9. – №. 1. – С. 55-62.
52. Пирадов М. А. Инсульт Пошаговая инструкция [Текст] / М. А. Пирадов, М. Ю. Максимова, М. М. Танащян // Москва. – Геотар – Медиа. – 2019. – С. 257.
53. Подзолков В. И. Современные принципы лечения неконтролируемой артериальной гипертензии [Текст] / В. И. Подзолков, А. И. Тарзиманова, З. О. Георгадзе // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2019. – Т. 15. – №. 5. – С. 736-741.
54. Показатели методов функциональной диагностики и неврологических нарушений у больных с дисциркуляторной энцефалопатией на фоне

- артериальной гипотензии [Текст] / М. М. Мамурова [и др.] // журнал неврологии и нейрохирургических исследований. – 2020. – Т. 1. – №. 2.
55. Постинсультные когнитивные нарушения (результаты 5-летнего наблюдения) [Текст] / С. В. Вербицкая [и др.] // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2018. – Т. 10. – №. 1. – С. 37-42.
56. Праздничкова Е. В. Предикторы неэффективности системной тромболитической терапии при ишемическом инсульте [Текст] / Е. В. Праздничкова // дис. – Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 2020.
57. Применение контрастного усиления при ультразвуковом исследовании атеросклеротической бляшки в сонных артериях у пациентов с нарушением мозгового кровообращения [Текст] / М. Г. Тухбатуллин [и др.] // Практическая медицина. – 2017. – №. 2 (103). – С. 124-129.
58. Прогностическая значимость клинико-антропометрических, биохимических, метаболических, сосудисто-воспалительных и молекулярно-генетических маркеров в развитии первого ишемического инсульта [Текст] / В. Н. Шишкова [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии им. СС Корсакова. – 2018. – Т. 118. – №. 2. – С. 4-11.
59. Протромбогенные полиморфные варианты генов системы гемостаза и фолатного обмена при асептической тромбозе церебральных венозных синусов [Текст] / М. Ю. Максимова [и др.] // Вестник Российского государственного медицинского университета. – 2019. – №. 5. – С. 86-94.
60. Профилактика инсульта у пациентов с фибрилляцией предсердий в клинической практике: эффективность и безопасность антикоагулянтной терапии [Текст] / Т. Н. Новикова [и др.] // Кардиология. – 2020. – Т. 60. – №. 4. – С. 54-61.
61. Распространенность артериальной гипертонии, охват лечением и его эффективность в Российской Федерации (данные наблюдательного

- исследования ЭССЕ-РФ-2) [Текст] / Ю. А. Баланова [и др.] // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2019. – Т. 15. – №. 4. – С. 450-466.
62. Резистентная артериальная гипертония у пациентов с хронической болезнью почек: распространенность, прогностическое значение, причины и подходы к антигипертензивной терапии [Текст] / О. Б. Кузьмин [и др.] // Нефрология. – 2019. – Т. 23. – №. 1. – С. 37-44.
63. Роль молекулярно-генетических факторов в развитии первого и повторного ишемического инсульта некардиоэмболического генеза [Текст] / Шишкова В. Н. [и др.] // Consilium Medicum. – 2020. – Т. 22. – №. 9. – С. 14-22.
64. Романенко А. В., Соловьева Э. Ю. Механизмы гипоксически-ишемического повреждения мозга при инсульте, пути коррекции [Текст] / А. В. Романенко, Э. Ю. Соловьева // Нервные болезни. – 2021. – №. 1. – С. 18-26.
65. Сергеев И. Анатомия центральной нервной системы. Учебник для академического бакалавриата [Текст] / И. Сергеев, В. Дубынин, Н. Фонсова // Litres, 2022.
66. Середа А. П. Современные пероральные препараты для профилактики тромбоэмболических осложнений–критический обзор доказательной базы в контексте соотношения риск/польза [Текст] / А. П. Середа // Гений ортопедии. – 2019. – Т. 25. – №. 3. – С. 424-428.
67. Сравнительная характеристика показателей заболеваемости ишемическим и геморрагическим инсультом в России [Текст] / П. А. Мачинский [и др.] // Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки. – 2019. – №. 2 (50). – С. 112-132.
68. Старчина Ю. А. Когнитивные нарушения при артериальной гипертензии [Текст] / Ю. А. Старчина, В. В. Захаров // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2021. – Т. 13. – №. 1. – С. 113-118.

- 69.Тоджиддинов Т. Б. Эпидемиология мозгового инсульта в Гиссарском районе Республики Таджикистан [Текст] / Т. Б.Тоджиддинов, М. Т. Ганиева, Р.А. Хошимов // Вестник Авиценны 21 (2), 253-257
- 70.Тромботические заболевания и состояния-диагностика и контроль антикоагулянтной терапии [Текст] / А. Л. Мелкумян [и др.] // Медицинский совет. – 2020. – №. 21. – С. 256-266.
- 71.Ургентная интервенция гемодинамически значимого стеноза внутренней сонной артерии в острейшем периоде ишемического инсульта [Текст] / А. Н. Казанцев [и др.] // Патология кровообращения и кардиохирургия. – 2020. – Т. 24. – №. S3. – С. 89-97.
- 72.Факторы риска ишемического инсульта [Текст] / Т. А. Усанова [и др.] // Современные проблемы науки и образования. – 2020. – №. 2. – С. 133-133.
- 73.Федин А. И. Обзор клинических рекомендаций лечения и профилактики ишемического инсульта [Текст] / А. И. Федин, К. Р. Бадалян // Журнал неврологии и психиатрии им. СС Корсакова. – 2019. – Т. 119. – №. 8. – С. 91.
- 74.Хайдарова Д. К. Оптимизация лечения когнитивной дисфункции, развивающейся на фоне сахарного диабета [Текст] / Д. К. Хайдарова, Б. Ш. Казаков // журнал неврологии и нейрохирургических исследований. – 2021. – Т. 2. – №. 4.
- 75.Хирургическая профилактика тромбоэмболических осложнений у пациентов с тромбозом поверхностных вен нижних конечностей на бедре в рутинной клинической практике [Текст] / Р. Е. Калинин [и др.] // Flebologia. – 2022. – Т. 16. – №. 2.
- 76.Холин А. В. Магнитно-резонансная томография при заболеваниях и травмах центральной нервной системы [Текст] / А. В. Холин // М.: МЕДпресс-информ. – 2017.

- 77.Церебральный атеросклероз: биомаркерный профиль [Текст] / М. М. Танашян [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии им. СС Корсакова. – 2018. – Т. 118. – №. 5. – С. 23-29.
- 78.Широков Е. А. Артериальное давление в остром периоде ишемического инсульта [Текст] / Широков Е. А. // Лечащий врач. – 2021. – №. 2. – С. 7-9.
- 79.Шишкова В. Н. Цереброваскулярные заболевания у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа [Текст] / В. Н. Шишкова, Т. В. Адашева // Журнал неврологии и психиатрии им. СС Корсакова. – 2021. – Т. 121. – №. 6. – С. 114-118.
- 80.Яхно Н. Н. «Неврология XXI века: диагностические, лечебные и исследовательские технологии: руководство для врачей». В 3-х Т./под ред. МА Пирадова, СН Иллариошкина, ММ Танашян. М.: ООО «Атмо», 2015 [Текст] / Н. Н. Яхно // Неврологический журнал. – 2016. – Т. 21. – №. 2. – С. 117-117.
- 81.2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH) [Text] / B.Williams [et al.] // European heart journal. – 2018. – Т. 39. – №. 33. – С. 3021-3104.
- 82.2018 Practice Guidelines for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension [Text] / B. Williams [et al.] // Blood pressure. – 2018. – Т. 27. – №. 6. – С. 314-340.
- 83.A comprehensive contribution of genetic variations of the insulin-like growth factor 1 signalling pathway to stroke susceptibility [Text] / Y. Yao [et al.] // Atherosclerosis. – 2020. – Т. 296. – С. 59-65.
- 84.A Mendelian randomization of γ' and total fibrinogen levels in relation to venous thromboembolism and ischemic stroke [Text] / J. Maners [et al.] //

- Blood, The Journal of the American Society of Hematology. – 2020. – Т. 136. – №. 26. – С. 3062-3069.
85. A Rare Prothrombin Gene Mutation C20209T in a South African Patient with Pulmonary Embolism in Pregnancy: a Case Study and Systematic Review [Text] / L. Skhosana [et al.] // Clinical Laboratory. – 2019. – №. 12.
86. ACC/aha/aapa/abc/acpm/ags/APhA/ASH/ASPC/nma/pcna guideline for the prevention, Detection, evaluation, and management of high blood pressure in adults: a Report of the American College of Cardiology/American heart Association. Task force on clinical practice guidelines//J. Am. Coll. Cardiol.-2017.-Nov 13 [Text] / P. K. Whelton [et al.] // Почки. – 2018. – Т. 7. – №. 1. – С. 68-74.
87. ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA guideline for the prevention, detection, evaluation, and management of high blood pressure in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines [Text] / P. K. Whelton [et al.] // Journal of the American College of Cardiology. – 2018. – Т. 71. – №. 19. – С. e127-e248.
88. Activation of the central renin-angiotensin system causes local cerebrovascular dysfunction [Text] / T. M. De Silva [et al.] // Stroke. – 2021. – Т. 52. – №. 7. – С. 2404-2413.
89. Alhazzani A. A. Association between factor V gene polymorphism and risk of ischemic stroke: an updated meta-analysis [Text] / A. A. Alhazzani, A. Kumar, M. Selim // Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases. – 2018. – Т. 27. – №. 5. – С. 1252-1261.
90. Analysis of risk factors of stroke and venous thromboembolism in females with oral contraceptives use [Text] / P. Dulicek [et al.] // Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis. – 2018. – Т. 24. – №. 5. – С. 797-802.
91. Apolipoprotein E ε4 polymorphism as a risk factor for ischemic stroke: a systematic review and meta-analysis [Text] / S. Y. Qiao [et al.] // Disease Markers. – 2022. – Т. 2022.

92. Apparent resistant hypertension and the risk of vascular events and mortality in patients with manifest vascular disease [Text] / N. G. C. van der Sande [et al.] // Journal of Hypertension. – 2018. – T. 36. – №. 1. – C. 143-150.
93. Association and interaction of genetic variants with occurrence of ischemic stroke among Brazilian patients [Text] / L. E. Ferreira [et al.] // Gene. – 2019. – T. 695. – C. 84-91.
94. Association between ABO haplotypes and the risk of venous thrombosis: impact on disease risk estimation [Text] / L. Goumidi [et al.] // Blood. – 2021. – T. 137. – №. 17. – C. 2394-2402.
95. Association between high blood pressure and long term cardiovascular events in young adults: systematic review and meta-analysis [Text] / D. Luo [et al.] // bmj. – 2020. – T. 370.
96. Association between Lys198Asn polymorphism of endothelin-1 gene and ischemic stroke: A meta-analysis [Text] / G. Nepal [et al.] // Brain and behavior. – 2019. – T. 9. – №. 10. – C. e01424.
97. Association between microRNAs polymorphisms and risk of ischemic stroke: a meta-analysis in Chinese individuals [Text] / C. X. Li [et al.] // Frontiers in Aging Neuroscience. – 2018. – T. 10. – C. 82.
98. Association between PDE4D rs966221 polymorphism and risk of ischemic stroke: a systematic review and meta-analysis [Text] / P. Wang [et al.] // Metabolic brain disease. – 2018. – T. 33. – C. 637-645.
99. Association between plasminogen activator inhibitor-1 and cardiovascular events: a systematic review and meta-analysis [Text] / R. G. Jung [et al.] // Thrombosis journal. – 2018. – T. 16. – №. 1. – C. 1-12.
100. Association of apolipoprotein E genotypes with epilepsy risk: A systematic review and meta-analysis [Text] / Y. Liang [et al.] // Epilepsy & Behavior. – 2019. – T. 98. – C. 27-35.
101. Association of Bgl II Polymorphism in ITGA2 and (894G/T and-786T/C) Polymorphisms in eNOS Gene With Stroke Susceptibility in Tunisian Patients α 2 Gene Polymorphism in α 2 β 1 Integrin and eNOS Gene

- Variants and Stroke [Text] / A. Jalel [et al.] // Biological Research for Nursing. – 2021. – T. 23. – №. 3. – C. 408-417.
102. Association of blood pressure classification in young adults using the 2017 American College of Cardiology/American Heart Association blood pressure guideline with cardiovascular events later in life [Text] / Y. Yano [et al.] // Jama. – 2018. – T. 320. – №. 17. – C. 1774-1782.
103. Association of factor V Leiden with subsequent atherothrombotic events: a GENIUS-CHD study of individual participant data [Text] / B. K. Mahmoodi [et al.] // Circulation. – 2020. – T. 142. – №. 6. – C. 546-555.
104. Association of G20210A prothrombin gene mutation and cerebral ischemic stroke in young patients [Text] / S. Poudel [et al.] // Cureus. – 2020. – T. 12. – №. 12.
105. Association of Genetic Polymorphisms of Fibrinogen, Factor XIII A-Subunit and α 2-Antiplasmin with Fibrinogen Levels in Pregnant Women [Text] / C. Schwedler [et al.] // Life. – 2021. – T. 11. – №. 12. – C. 1340.
106. Association of GPI a and COX \square 2 gene polymorphism with aspirin resistance [Text] / H. Wang [et al.] // Journal of clinical laboratory analysis. – 2018. – T. 32. – №. 4. – C. e22331.
107. Association of laboratory parameters and genetic polymorphisms with ischemic stroke in Chinese Han population [Text] / J. Wang [et al.] // Experimental and Therapeutic Medicine. – 2021. – T. 21. – №. 5. – C. 1-9.
108. Association of microRNA biogenesis genes polymorphisms with ischemic stroke susceptibility and post-stroke mortality [Text] / J. O. Kim [et al.] // Journal of stroke. – 2018. – T. 20. – №. 1. – C. 110.
109. Association of PAI-1 rs1799889 polymorphism with susceptibility to ischemic stroke: a huge meta-analysis based on 44 studies [Text] / M. Jafari [et al.] // ACTA MEDICA. – 2020. – T. 63. – №. 1. – C. 31-42.
110. Association of rs3025058 polymorphism with the development of stroke in patients with cardiovascular pathology [Text] / S. Y. Nikulina [et al.] // Terapevticheskii arkhiv. – 2020. – T. 92. – №. 12. – C. 25-30.

111. Association of β -fibrinogen polymorphisms and venous thromboembolism risk: A PRISMA-compliant meta-analysis [Text] / D. Li [et al.] // *Medicine*. – 2019. – T. 98. – №. 48. – C. e18204.
112. Associations of β -fibrinogen polymorphisms with the risk of ischemic stroke: a meta-analysis [Text] / H. Luo [et al.] // *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*. – 2019. – T. 28. – №. 2. – C. 243-250.
113. Beaulieu J. F. Integrin $\alpha 6\beta 4$ in colorectal cancer: expression, regulation, functional alterations and use as a biomarker [Text] / J. F. Beaulieu // *Cancers*. – 2019. – T. 12. – №. 1. – C. 41.
114. Cardiovascular morbidity of severe resistant hypertension among treated uncontrolled hypertensives: a 4-year follow-up study [Text] / A. Kasiakogias [et al.] // *Journal of human hypertension*. – 2018. – T. 32. – №. 7. – C. 487-493.
115. Cardiovascular prognosis in drug-resistant hypertension stratified by 24-hour ambulatory blood pressure: the JAMP study [Text] / K. Kario [et al.] // *Hypertension*. – 2021. – T. 78. – №. 6. – C. 1781-1790.
116. Carrier frequencies for thrombophilia-related genetic variants in a Romanian cohort [Text] / S. Topoleanu [et al.] // *Biotechnol Lett*. – 2021. – T. 26. – №. 1. – C. 2275-2282.
117. Carroll B. J. Hypercoagulable states in arterial and venous thrombosis: When, how, and who to test? [Text] / B. J. Carroll, G. Piazza // *Vascular Medicine*. – 2018. – T. 23. – №. 4. – C. 388-399.
118. Challenges and opportunities in stroke genetics [Text] / R. Malik, [et al.] // *Cardiovascular research*. – 2018. – T. 114. – №. 9. – C. 1226-1240.
119. Chernova A., Nikulina S., Nikulin D. Association of rs10507391 polymorphism with the development of acute cerebrovascular event [Text] / A. Chernova, S. Nikulina, D. Nikulin // *European Heart Journal*. – 2021. – T. 42. – №. Supplement_1. – C. ehab724. 2051.

120. Chojdak-Łukasiewicz J. Monogenic causes of strokes [Text] / J. Chojdak-Łukasiewicz, E. Dziadkowiak, S. Budrewicz // *Genes*. – 2021. – T. 12. – №. 12. – C. 1855.
121. Clinical and laboratory manifestations of the prothrombin gene mutation in women of reproductive age [Text] / A. P. Momot [et al.] // *Journal of Blood Medicine*. – 2019. – C. 255-263.
122. Clinical application of a novel genetic risk score for ischemic stroke in patients with cardiometabolic disease [Text] / N. A. Marston [et al.] // *Circulation*. – 2021. – T. 143. – №. 5. – C. 470-478.
123. Clinical impact of the PAI-1 4G/5G polymorphism in Chinese patients with venous thromboembolism [Text] / Z. Wang [et al.] // *Thrombosis Journal*. – 2022. – T. 20. – №. 1. – C. 68.
124. Clinical impact of thrombophilia screening in young adults with ischemic stroke [Text] / S. S. Omran [et al.] // *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*. – 2019. – T. 28. – №. 4. – C. 882-889.
125. Combined presence of coagulation factor XIII V34L and plasminogen activator inhibitor 1 4G/5G gene polymorphisms significantly contribute to recurrent pregnancy loss in Serbian population [Text] / I. Joksic [et al.] // *Journal of medical biochemistry*. – 2020. – T. 39. – №. 2. – C. 199.
126. Czap A. L. Overview of imaging modalities in stroke [Text] / A. L. Czap, S. A. Sheth // *Neurology*. – 2021. – T. 97. – №. 20 Supplement 2. – C. S42-S51.
127. Debette S. Stroke genetics: discovery, insight into mechanisms, and clinical perspectives [Text] / S. Debette, H. S. Markus // *Circulation Research*. – 2022. – T. 130. – №. 8. – C. 1095-1111.
128. Diagnostic and prognostic values of integrin α subfamily mRNA expression in colon adenocarcinoma [Text] / Y. Z. Gong [et al.] // *Oncology reports*. – 2019. – T. 42. – №. 3. – C. 923-936.

129. Dichgans M. Stroke genetics: discovery, biology, and clinical applications [Text] / M. Dichgans, S. L. Pulit, Rosand J. // The Lancet Neurology. – 2019. – T. 18. – №. 6. – C. 587-599.
130. Epidemiology, aetiology, and management of ischaemic stroke in young adults [Text] / M. S. Ekker [et al.] // The Lancet Neurology. – 2018. – T. 17. – №. 9. – C. 790-801
131. Etiologic Evaluation of Ischemic Stroke in Young Adults: A Comparative Study between Two European Centers [Text] / J. Willeit [et al.] // Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases: the Official Journal of National Stroke Association. – 2019. – T. 28. – №. 5. – C. 1261-1266.
132. Evolving paradigm in thrombophilia screening [Text] / N. Ashraf [et al.] // Blood Coagulation & Fibrinolysis. – 2019. – T. 30. – №. 5. – C. 249.
133. Factor V Leiden G1691A and Prothrombin Gene G20210A mutations on pregnancy outcome [Text] / J. Padda [et al.] // Cureus. – 2021. – T. 13. – №. 8.
134. Factors associated with the changes from a resistant to a refractory phenotype in hypertensive patients: a Pragmatic Longitudinal Study [Text] / C. Navarro-Soriano [et al.] // Hypertension Research. – 2019. – T. 42. – №. 11. – C. 1708-1715.
135. Fibrinogen β chain and FXIII polymorphisms affect fibrin clot properties in acute pulmonary embolism [Text] / A. Klajmon [et al.] // European Journal of Clinical Investigation. – 2022. – T. 52. – №. 4. – C. e13718.
136. Filev A. P. Some features of the diagnostics of thrombophilia. Case report [Text] / A. P. Filev, O. O. Portyannikova // Terapevticheskii arkhiv. – 2021. – T. 93. – №. 4. – C. 478-481.
137. Gao H. Associations of intercellular adhesion molecule-1 rs5498 polymorphism with ischemic stroke: A meta-analysis [Text] / H. Gao, X. Zhang // Molecular Genetics & Genomic Medicine. – 2019. – T. 7. – №. 6. – C. e643.

138. Gene polymorphisms of angiotensin-converting enzyme and angiotensinogen and risk of idiopathic ischemic stroke [Text] / I. Isordia-Salas [et al.] // *Gene*. – 2019. – T. 688. – C. 163-170.
139. Genetic aspects of inflammation and immune response in stroke [Text] / D. Nikolic [et al.] // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2020. – T. 21. – №. 19. – C. 7409.
140. Genetic associations and serum paraoxonase levels with atherosclerosis in western Iranian patients [Text] / G. Shahsavari [et al.] // *Molecular Biology Reports*. – 2020. – T. 47. – C. 5137-5144.
141. Genetic basis of lacunar stroke: a pooled analysis of individual patient data and genome-wide association studies [Text] / M. Traylor [et al.] // *The Lancet Neurology*. – 2021. – T. 20. – №. 5. – C. 351-361.
142. Genetic Markers for Thrombophilia and Cardiovascular Disease Associated with Multiple Sclerosis [Text] / M. S. Hadjiagapiou [et al.] // *Biomedicines*. – 2022. – T. 10. – №. 10. – C. 2665.
143. Genetic variant at coronary artery disease and ischemic stroke locus 1p32. 2 regulates endothelial responses to hemodynamics [Text] / M. D. Krause [et al.] // *Proceedings of the National Academy of Sciences*. – 2018. – T. 115. – №. 48. – C. E11349-E11358.
144. Genome-wide association study meta-analysis of stroke in 22 000 individuals of African descent identifies novel associations with stroke [Text] / K. L. Keene [et al.] // *Stroke*. – 2020. – T. 51. – №. 8. – C. 2454-2463
145. Genome-wide meta-analysis identifies 3 novel loci associated with stroke [Text] / R. Malik [et al.] // *Annals of neurology*. – 2018. – T. 84. – №. 6. – C. 934-939.
146. Genome-wide polygenic score and the risk of ischemic stroke in a prospective cohort: the Hisayama study [Text] / T. Hachiya [et al.] // *Stroke*. – 2020. – T. 51. – №. 3. – C. 759-765.

147. Genome-Wide Studies in Ischaemic Stroke: Are Genetics Only Useful for Finding Genes? [Text] / C. Gallego-Fabrega [et al.] // International Journal of Molecular Sciences. – 2022. – T. 23. – №. 12. – C. 6840.
148. Genomic risk score offers predictive performance comparable to clinical risk factors for ischaemic stroke [Text] / G. Abraham [et al.] // Nature communications. – 2019. – T. 10. – №. 1. – C. 5819.
149. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010 [Text] / R. Lozano [et al.] // The lancet. – 2012. – T. 380. – №. 9859. – C. 2095-2128.
150. Global prevalence of resistant hypertension: a meta-analysis of data from 3.2 million patients [Text] / J. J. Noubiap [et al.] // Heart. – 2019. – T. 105. – №. 2. – C. 98-105.
151. Glycoprotein VI gene variants affect pregnancy loss in patients with platelet hyperaggregability [Text] / J. Sokol [et al.] // Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis. – 2018. – T. 24. – №. 9_suppl. – C. 202S-208S.
152. Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: 2019 update to the 2018 guidelines for the early management of acute ischemic stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association [Text] / W. J. Powers [et al.] // Stroke. – 2019. – T. 50. – №. 12. – C. e344-e418.
153. Haase C. B. New hypertension guidance risks overdiagnosis and overtreatment [Text] / C. B. Haase, J. V. Gyuricza, J. Brodersen // bmj. – 2019. – T. 365.
154. Haneen A. T. Genetic study of ITGA2 polymorphisms and impact on diabetic retinopathy risk in Al-Anbar population [Text] / A. T. Haneen, A. Zeina, A. A. Louay // Archivos Venezolanos de Farmacología y Terapéutica. – 2021. – T. 40. – №. 5. – C. 469-476.

155. High fibrinogen γ' levels in patient plasma increase clot formation at arterial and venous shear [Text] / F. L. Macrae [et al.] // Blood advances. – 2021. – T. 5. – №. 17. – C. 3468-3477.
156. High prevalence of inherited thrombophilia and antiphospholipid syndrome in myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries: Comparison with cryptogenic stroke [Text] / K. Stepien [et al.] // International journal of cardiology. – 2019. – T. 290. – C. 1-6.
157. Identification of nine genes as novel susceptibility loci for early-onset ischemic stroke, intracerebral hemorrhage, or subarachnoid hemorrhage [Text] / Y. Yamada [et al.] // Biomedical Reports. – 2018. – T. 9. – №. 1. – C. 8-20.
158. Impact of double heterozygosity for Factor V Leiden and Prothrombin G20210A on the thrombotic phenotype [Text] / B. Luxembourg [et al.] // Thrombosis Research. – 2021. – T. 200. – C. 121-127.
159. Increased brain plasmin levels following experimental ischemic stroke in male mice [Text] / E. Mindel [et al.] // Journal of Neuroscience Research. – 2021. – T. 99. – №. 3. – C. 966-976.
160. Influence of decreased fibrinolytic activity and plasminogen activator inhibitor-1 4G/5G polymorphism on the risk of venous thrombosis [Text] / B. A. Vuckovic [et al.] // Blood Coagulation & Fibrinolysis. – 2018. – T. 29. – №. 1. – C. 19-24.
161. Inherited and acquired thrombophilia in adults with retinal vascular occlusion: A systematic review and meta-analysis [Text] / G. F. Romiti [et al.] // Journal of Thrombosis and Haemostasis. – 2020. – T. 18. – №. 12. – C. 3249-3266.
162. Inherited thrombophilia and the risk of arterial ischemic stroke: a systematic review and meta-analysis [Text] / T. Chiasakul [et al.] // Journal of the American Heart Association. – 2019. – T. 8. – №. 19. – C. e012877.

163. Integrin $\alpha 1$ promotes tumorigenicity and progressive capacity of colorectal cancer [Text] / H. Li [et al.] // International journal of biological sciences. – 2020. – T. 16. – №. 5. – C. 815
164. Interaction between nonsynonymous polymorphisms in PLA2G7 gene and smoking on the risk of coronary heart disease in a Chinese population [Text] / Y. Chi [et al.] // Journal of Thrombosis and Thrombolysis. – 2018. – T. 46. – C. 125-130.
165. Investigating association of rs5918 human platelets antigen 1 and rs1800790 fibrinogen β chain as critical players with recurrent pregnancy loss [Text] / F. Karami, M. Askari, M. H. Modarressi // Medical sciences. – 2018. – T. 6. – №. 4. – C. 98.
166. Ischemic stroke genetics: what is new and how to apply it in clinical practice? [Text] / A. Ekkert [et al.] // Genes. – 2021. – T. 13. – №. 1. – C. 48.
167. Jouvent E. Cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy: lessons from neuroimaging [Text] / E. Jouvent, M. Duering, H. Chabriat // Stroke. – 2020. – T. 51. – №. 1. – C. 21-28.
168. Khaki-Khatibi F. Association of PAI-1 serum levels and polymorphism of gene of Plasminogen Activator Inhibitor-1 in patient of Non-diabetic and Non-smoker with Coronary Artery Disease [Text] / F. Khaki-Khatibi, A. Karimian // Medical Journal of Tabriz University of Medical Sciences. – 2018. – T. 40. – №. 3. – C. 43-48.
169. Larina T. N. Folate cycle: pathogenetic mechanisms of pregnancy complications [Text] / T. N. Larina, S. V. Suprun // Bulletin Physiology and Pathology of Respiration. – 2018. – №. 70. – C. 113-120.
170. Low-dose versus standard-dose alteplase in acute ischemic stroke in Asian stroke registries: an individual patient data pooling study [Text] / X. Wang [et al.] // International Journal of Stroke. – 2019. – T. 14. – №. 7. – C. 670-677.

171. Macedo C. Clinical characteristics of resistant vs. Refractory hypertension in a population of hypertensive afrodescendants [Text] / C.Macedo, R. Aras Junior, I. S. Macedo // Arquivos Brasileiros de Cardiologia. – 2020. – T. 115. – C. 31-39.
172. Manolis A. S. New (2018) European (ESC/ESH) Hypertension Guidelines: What is New/What is Different? [Text] / A. S. Manolis // Rhythmos. – 2018. – T. 13. – №. 4. – C. 71-74.
173. Miyazaki K. Overdiagnosis or not? 2017 ACC/AHA high blood pressure clinical practice guideline: Consequences of intellectual conflict of interest [Text] / K. Miyazaki // Journal of general and family medicine. – 2018. – T. 19. – №. 4. – C. 123-126.
174. Molecular Analysis of prothrombotic gene variants in venous thrombosis: a potential role for sex and thrombotic localization [Text] / G. Cernera [et al.] // Journal of Clinical Medicine. – 2020. – T. 9. – №. 4. – C. 1008.
175. Molecular and functional signatures in a novel Alzheimer's disease mouse model assessed by quantitative proteomics [Text] / D. K. Kim [et al.] // Molecular neurodegeneration. – 2018. – T. 13. – №. 1. – C. 1-19.
176. Motavas M. The association between G\A455 and C\A148 polymorphisms with beta fibrinogen gene and presence of coronary artery disease among Iranian population [Text] / M. Motavas, M. Shojaee, D. Aldavood // Journal of Preventive Epidemiology. – 2018. – T. 3. – №. 2. – C. e11-e11.
177. MTHFR (C677T, A1298C), FV Leiden polymorphisms, and the prothrombin G20210A mutation in arterial ischemic stroke among young tunisian adults [Text] / L. M'barek [et al.] // Metabolic Brain Disease. – 2021. – T. 36. – C. 421-428.
178. Multiancestry genome-wide association study of 520,000 subjects identifies 32 loci associated with stroke and stroke subtypes [Text] / R. Malik [et al.] // Nature genetics. – 2018. – T. 50. – №. 4. – C. 524-537.

179. Myocardial infarction before and after the age of 45: possible role of platelet receptor polymorphisms [Text] / L. B. Pina-Cabral [et al.] // *Revista Portuguesa de Cardiologia*. – 2018. – T. 37. – №. 9. – C. 727-735.
180. Non-genetic and genetic risk factors for adult cerebral venous thrombosis [Text] / M. Green [et al.] // *Thrombosis research*. – 2018. – T. 169. – C. 15-22.
181. Ntaios G. Embolic stroke of undetermined source: JACC review topic of the week [Text] / G. Ntaios // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2020. – T. 75. – №. 3. – C. 333-340.
182. Overlap in the genetic architecture of stroke risk, early neurological changes, and cardiovascular risk factors [Text] / L. Ibanez [et al.] // *Stroke*. – 2019. – T. 50. – №. 6. – C. 1339-1345.
183. Peycheva M. The role of fibrinogen in acute ischaemic stroke [Text] / M. Peycheva, T. Deneva, Z. Zahariev // *Neurologia i Neurochirurgia Polska*. – 2021. – T. 55. – №. 1. – C. 74-80.
184. Pharmacological blood pressure lowering for primary and secondary prevention of cardiovascular disease across different levels of blood pressure: an individual participant-level data meta-analysis [Text] / K. Rahimi [et al.] // *The Lancet*. – 2021. – T. 397. – №. 10285. – C. 1625-1636.
185. Plasma levels of apolipoprotein E, APOE genotype, and all-cause and cause-specific mortality in 105 949 individuals from a white general population cohort [Text] / K. L. Rasmussen [et al.] // *European Heart Journal*. – 2019. – T. 40. – №. 33. – C. 2813-2824.
186. Platelet activation polymorphisms in ischemia [Text] / H. Haybar [et al.] // *Cardiovascular & Haematological Disorders-Drug Targets (Formerly Current Drug Targets-Cardiovascular & Hematological Disorders)*. – 2018. – T. 18. – №. 2. – C. 153-161.
187. Polymorphism rs2066865 in the Fibrinogen Gamma Chain (FGG) gene increases plasma fibrinogen concentration and is associated with an increased

- microvascular thrombosis rate [Text] / K. Drizlionoka [et al.] // *Medicina*. – 2019. – T. 55. – №. 9. – C. 563.
188. Polymorphisms-455G/A and-148C/T and fibrinogen plasmatic level as risk markers of coronary disease and major adverse cardiovascular events [Text] / L. M. Canseco-Avila [et al.] // *Disease Markers*. – 2019. – T. 2019.
189. Prapiadou S. Genetic and genomic epidemiology of stroke in people of African ancestry [Text] / S. Prapiadou, S. L. Demel, H. I. Hyacinth // *Genes*. – 2021. – T. 12. – №. 11. – C. 1825.
190. Prevalence of apparent treatment-resistant hypertension in chronic kidney disease in two large US health care systems [Text] / J. An [et al.] // *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. – 2022. – T. 17. – №. 10. – C. 1457-1466.
191. Prevalence of refractory hypertension in the United States from 1999 to 2014 [Text] / M. G. Buhnerkempe [et al.] // *Journal of hypertension*. – 2019. – T. 37. – №. 9. – C. 1797-1804.
192. Prothrombin gene mutations do not cause recurrent pregnancy loss in the Indian population [Text] / R. Reddy [et al.] // *International Journal of Reproductive BioMedicine (IJRM)*. – 2019. – C. 375–376-375–376.
193. Putaala J. Ischemic stroke in young adults [Text] / J. Putaala // *Continuum: Lifelong Learning in Neurology*. – 2020. – T. 26. – №. 2. – C. 386-414.
194. Rasulova K. A. Meta-analysis of stroke epidemiology in Asia [Text] / K. A. Rasulova // *Central Asian Journal of Medicine*. – 2018. – T. 2. – №. 6.
195. Recurrent pregnancy loss: can factor V Leiden mutations be a cause [Text] / R. R. N. Reddy [et al.] // *Obstetrics & gynecology science*. – 2019. – T. 62. – №. 3. – C. 179-182.
196. Resistant hypertension: detection, evaluation, and management: a scientific statement from the American Heart Association [Text] / R. M. Carey et al. // *Hypertension*. – 2018. – T. 72. – №. 5. – C. e53-e90.

197. Risk factors profile of young and older patients with myocardial infarction [Text] / M. Sagris [et al.] // Cardiovascular Research. – 2022. – T. 118. – №. 10. – C. 2281-2292.
198. Risk of bleeding and thrombosis in inherited qualitative fibrinogen disorders [Text] / G.Castaman [et al.] // European journal of haematology. – 2019. – T. 103. – №. 4. – C. 379-384.
199. Role of plasminogen activator inhibitor-1 in coronary pathophysiology [Text] / R. G. Jung [et al.] // Thrombosis research. – 2018. – T. 164. – C. 54-62.
200. Ruilope L. M., Valenzuela P. L., Lucia A. Digital therapeutics and lifestyle: the start of a new era in the management of arterial hypertension? [Text] / L. M. Ruilope, P. L. Valenzuela, A. Lucia // European Heart Journal. – 2021. – T. 42. – №. 40. – C. 4123-4125.
201. Sacco R. L. Neurology: challenges, opportunities, and the way forward [Text] / R. L. Sacco // Neurology. – 2019. – T. 93. – №. 21. – C. 911-918.
202. Stroke and myocardial infarction: A bidirectional mendelian randomization study [Text] / W. Sun [et al.] // International Journal of General Medicine. – 2021. – C. 9537-9545.
203. Stroke e-book: Pathophysiology, diagnosis, and management. [Text] / J. C. Grotta [et al.] // Elsevier Health Sciences, 2021.
204. Stroke Epidemiology in South, East, and South-East Asia: A Review [Text] / V. Narayanaswamy [et al.] // Journal of Stroke [Internet]. – 2017.
205. Stroke incidence in young adults according to age, subtype, sex, and time trends [Text] / M. S. Ekker [et al.] // Neurology. – 2019. – T. 92. – №. 21. – C. e2444-e2454.
206. The Genetic Basis of Strokes in Pediatric Populations and Insight into New Therapeutic Options [Text] / M. Jankovic [et al.] // International Journal of Molecular Sciences. – 2022. – T. 23. – №. 3. – C. 1601.
207. The prognostic value of combinations of genetic polymorphisms in the ITGB3, ITGA2, and CYP2C19* 2 genes in predicting cardiovascular

- outcomes after coronary bypass grafting [Text] / Y. I. Grinshtein [et al.] // Genetic testing and molecular biomarkers. – 2018. – T. 22. – №. 4. – C. 259-265.
208. The role of haematological traits in risk of ischaemic stroke and its subtypes [Text] / E. L. Harshfield [et al.] // Brain. – 2020. – T. 143. – №. 1. – C. 210-221.
209. The spinal transcriptome after cortical stroke: in search of molecular factors regulating spontaneous recovery in the spinal cord [Text] / J. Kaiser [et al.] // Journal of Neuroscience. – 2019. – T. 39. – №. 24. – C. 4714-4726.
210. Therapeutic strategies in patients with coagulopathy and disseminated intravascular coagulation: awareness of the phase-dependent characteristics [Text] / T. Iba [et al.] // Minerva Medica. – 2021. – T. 112. – №. 6. – C. 701-712.
211. Thomopoulos C. Effects of blood pressure-lowering treatment on cardiovascular outcomes and mortality: 14-effects of different classes of antihypertensive drugs in older and younger patients: overview and meta-analysis [Text] / C. Thomopoulos, G.Parati, A. Zanchetti // Journal of hypertension. – 2018. – T. 36. – №. 8. – C. 1637-1647.
212. Thrombophilia testing after ischemic stroke: why, when, and what? [Text] / S. Salehi Omran [et al.] // Stroke. – 2021. – T. 52. – №. 5. – C. 1874-1884.
213. Trégouët D. A. What is currently known about the genetics of venous thromboembolism at the dawn of next generation sequencing technologies [Text] / D. A. Trégouët, P. E. Morange // British journal of haematology. – 2018. – T. 180. – №. 3. – C. 335-345.
214. Underutilization of treatment for black adults with apparent treatment-resistant hypertension: JHS and the REGARDS study [Text] / A. T. Langford [et al.] // Hypertension. – 2020. – T. 76. – №. 5. – C. 1600-1607.

215. Utility of current thrombophilia screening in young patients with stroke and TIA [Text] / V. Alakbarzade [et al.] // Stroke and Vascular Neurology. – 2018. – T. 3. – №.
216. Van Druff T. A. Hematology: Updates, Evidence-Based Care, and Implications for Future Practice [Text] / T. A. Van Druff // AACN Advanced Critical Care. – 2019. – T. 30. – №. 2. – C. 111-112.
217. Wawrusiewicz-Kurylonek N. Frequency of thrombophilia associated genes variants: population-based study [Text] / N. Wawrusiewicz-Kurylonek, A. J. Krętowski, R. Posmyk // BMC Medical Genetics. – 2020. – T. 21. – №. 1. – C. 1-5.
218. Who will benefit more from low-dose alteplase in acute ischemic stroke? [Text] / X. Wang [et al.] // International Journal of Stroke. – 2020. – T. 15. – №. 1. – C. 39-45.
219. Yıldız E. Factor V Leiden mutation frequency and geographical distribution in Turkish population [Text] / E. Yıldız, F. M. Türkmen // Journal of Translational Internal Medicine. – 2020. – T. 8. – №. 4. – C. 268-273.
220. Zifkos K. Extracellular vesicles and thrombosis: update on the clinical and experimental evidence [Text] / K. Zifkos, C. Dubois, K. Schäfer // International Journal of Molecular Sciences. – 2021. – T. 22. – №. 17. – C. 9317.
221. Zulkifly H. Epidemiology of atrial fibrillation [Text] / H. Zulkifly, G. Y. H Lip., D. A. Lane // International journal of clinical practice. – 2018. – T. 72. – №. 3. – C. e13070.

Публикации по теме диссертации
Статьи в рецензируемых журналах

1 -А. Косимова, Д.У. Частота ишемической болезни сердца на фоне резистентной артериальной гипертонии у пациентов молодого и среднего возрастов [Текст] / Д.У.Косимова, Х.Я Шарипова // Вестник Авиценны-2022. №24(3).-С.317-323.

2 -А. Косимова Д.У. Артериальная гипертония - фактор риска нарушений мозгового кровообращения [Текст] / Д.У. Косимова, Р.А, Рахмонов, М.Б Исоева, М.Т. Ганиева // Вестник академии медицинских наук Таджикистана-2018. -Т.8, №1(25).-С.124-130.

3 -А. Косимова Д.У Частота и структура наследственных заболеваний нервной системы в районе Турсунзаде [Текст] /Д.У. Косимова, М.Т Ганиева, Р.А. Хошимов, М.Б Исоева // Вестник последиplomного образования в сфере здравоохранения.-2019.-№1.-С.5-8.

4 -М. Косимова Д.У. Вайроншавии шадиди гардиши хуни магзи сар дар заминаи фишорбаландии шараёнии резистенти дар шахсони чавон ва сини миёнаи гирифтори бемории ишемикии дил [Матн] / Д.У. Косимова /Авчи Зухал.- 2022.-№2.-С.36-40.

5 -А. Косимова Д.У. Клинико-генетические аспекты ишемического инсульта в Таджикистане [Текст] / Д.У. Косимова, М.Т Ганиева, Р.А Хошимов, М.ДЖ. Исокова, Д.П. Зуурбекова // Вестник академии медицинских наук Таджикистана.-2019.-Т-9.№1.-С.5-11.

Статьи и тезисы в сборниках конференций:

6 -А. Косимова Д.У. Факторы риска и полиморфизм генов системы гемостаза у больных ишемическим инсультом на фоне резистентной артериальной гипертонии [Текст] / Д.У. Косимова, Х.Ё.Шарипова, Р.М.Гулзода // В.сб. Мат. 65-ой науч.пр. конф. ТГМУ имени Абуали ибни Сино посвященной « Годом развития села, туризма и народных ремесёл (2019-2021)» Душанбе, 2021.-Т 1. –С.487-488.

7 -А. Косимова Д.У. Гендерная частота острых нарушений мозгового кровообращения на фоне резистентной артериальной гипертензии у лиц молодого и среднего возрастов [Текст] / Д.У. Косимова, Х.Ё. Шарипова, Р.М. Гулзода // В.сб. Мат. 69-ой науч.пр. конф. ТГМУ имени Абуали ибни Сино посвященной «Годом развития села, туризма и народных ремесёл (2019-2021)» Душанбе, 2021.-Т 1. –С.62-63.

8 -А. Косимова Д.У. Ишемический инсульт. Анализ мутаций в генах (FV LEIDEN) фактора свертывания крови [Текст] / Д.У Косимова, Т.Р Улмасов, Ш.Б.Бердыев, Ф.Х. Абдуллоев // В.сб. Мат. Межд. 67-ой науч.пр. конф. ТГМУ имени Абуали ибни Сино посвященной « Годом развития села, туризма и народных ремесёл (2019-2021)» Душанбе, 2019.-Т 2. –С.97-99.

9 -А. Косимова Д.У. Цереброваскулярные заболевания как причина головокружения [Текст] / Д.У Косимова, Н.Г Асилова, М.О. Исрофилов // В.сб. Мат. Межд. 14-ой науч.пр. конф. молодых учёных и студентов ТГМУ имени Абуали ибни Сино посвященной « Годом развития села, туризма и народных ремесёл (2019-2021)» Душанбе, 2019. –С.18.

10 -А. Косимова Д.У. Особенности подхода к диагностике когнитивного дефицита у больных с ишемическим инсультом [Текст] / Д.У Косимова, М.Б. Иоева, Б.А. Шоев // В.сб. Мат. Межд. 14-ой науч.пр. конф. молодых учёных и студентов ТГМУ имени Абуали ибни Сино посвященной « Годом развития села, туризма и народных ремесёл (2019-2021)» Душанбе, 2019. –С.45.

11 -А. Косимова Д.У. Ишемический инсульт в молодом и детском возрасте: Особенности факторов риска [Текст] / Д.У Косимова, М.О Исмоилова, Т.Р. Кодирова // В.сб. Мат. Межд. 14-ой науч.пр. конф. мол.уч. и студ. ТГМУ имени Абуали ибни Сино посвященной « Годом развития села, туризма и народных ремесёл (2019-2021)» Душанбе, 2019. –С.55.

12 -А. Косимова Д.У. Роль генетического полиморфизма в патогенезе ишемического инсульта [Текст] / Д.У Косимова, М.Б. Иоева, Т.Б. Тоджиддинов // В.сб. Мат. Межд. 14-ой науч.пр. конф. мол.уч. и студ. ТГМУ

имени Абуали ибни Сино посвященной « Годом развития села, туризма и народных ремесёл (2019-2021)» Душанбе, 2019. –С.55.

13 -А. Косимова Д.У. Факторы риска ишемического инсульта в таджикской популяции [Текст] / Д.У Косимова, М.М Каримова, А.А Отаджонов // В.сб. Мат. Межд. 14-ой науч.пр. конф. мол.уч. и студ. ТГМУ имени Абуали ибни Сино посвященной « Годом развития села, туризма и народных ремесёл (2019-2021)» Душанбе, 2019. –С.56.

14 -А. Kosimova D.U Die role der genetisch beshwerten hypertonen krankheit im entstehen des hirnschlags [Text] / D.U. Kosimova, D.P. Zuurbekova, S.S. Mirzoev // В.сб. Мат. Межд. 13-ой науч.пр. конф. мол.уч. и студ. ТГМУ имени Абуали ибни Сино посвященной « Годом развития села, туризма и народных ремесёл (2019-2021)» Душанбе, 2018.-Т.2 –С.115.

15 -А. Косимова Д.У. Оценка эффективности коррекции когнитивных расстройств у больных с острым нарушением мозгового кровообращения [Текст] / Д.У Косимова, Н.А. Зарипов, С.С. Мирзоев // В.сб. Мат. Межд. 13-ой науч.пр. конф. мол.уч. и студ. ТГМУ имени Абуали ибни Сино посвященной « Годом развития села, туризма и народных ремесёл (2019-2021)» Душанбе, 2018. –Т.1.-С.51.

16 -А. Косимова Д.У. Ишемический инсульт и метаболический синдром [Текст] / Д.У Косимова, М.Б. Исрофилов, М.Б. Исоева, М.Т. Ганиева // В.сб. Мат. Межд. 66-ой науч.пр. конф. ТГМУ имени Абуали ибни Сино посвященной « Годом развития села, туризма и народных ремесёл (2019-2021)» Душанбе, 2018.-Т 1. –С.433-434

17 -А. Косимова Д.У. Роль наследственно отягощенной гипертонической болезни в возникновении инсульта [Текст] / Д.У Косимова, Р.А. Рахмонов, М.Б. Исоева, Д.Н. Зуурбекова // В.сб. Мат. Межд. 65-ой науч.пр. конф. ТГМУ имени Абуали ибни Сино. Душанбе, 2017.-Т 2. –С.161-163.

Шкала Глазго для определения состояния сознания

Функции	Характер реакции	Оценка в баллах
Открывание глаз	Спонтанное	4
	В ответ на словесную инструкцию	3
	В ответ на болевое раздражение	2
	Отсутствует	1
Двигательная Активность	Целенаправленная, в ответ на словесную Инструкцию	6
	В ответ на болевое раздражение - отдергивание конечности с локализацией Боли	5
	В ответ на болевое раздражение - отдергивание конечности ее сгибанием	4
	Патологические тонические сгибательные движения в ответ на болевое раздражение	3
	Патологические тонические разгибательные движения в ответ на болевое раздражение	2
	Отсутствие двигательной реакции при нанесении болевого раздражения	1
Словесные Ответы	Сохранность ориентации, быстрые правильные ответы	5
	Спутанная речь, дезориентированность	4
	Отдельные непонятные слова, бессвязные Слова	3
	Нечленораздельные звуки	2
	Отсутствие речи	1

Шкала NIHSS (Adams NP., Biller J., 1989)

Показатели	Характеристика	Оценка в баллах
Уровень бодрствования	Не изменен	0
	Оглушение	1
	Сопор	2
	Кома	3
Ответы на вопросы	Адекватные	0
	Не полностью адекватные	1
	Неадекватны	2
Выполнение инструкций	Выполнение всех	0
	Частичное выполнение	1
	Неправильное выполнение	2
Агнозия	Отсутствует	0
	Зрительная, тактильная или слуховая агнозия по гемитипу	1
	Агнозия более чем одного признака	2
Парез зрения	Отсутствует	0
	Ограничение зрения	1
	Сочетанное отведение глаз	2
Поля зрения	Сохранены	0,
	Частичная гемианопсия	1
	Полная гемианопсия	2
Парез лицевой мускулатуры	Нет	0
	Легкий	1
	Частичный	2
	Полный	3
Движения в руке	Нет пареза	0
	Парез	1
	Плегия	2
Движения в ноге	Нет пареза	0
	Парез	1
	Плегия	2
Подожвенные рефлексы	Нормальные	0
	Сомнительные	1
	Экстензорные	2
	Двусторонние	3
Атаксия конечностей	Нет	0
	В руке или ноге	1
	В руке и ноге	2
Чувствительность	Не нарушена	0
	Гипестезия	1

	Анестезия	2
Дизартрия	Нет	0
	Умеренная	1
	Анартрия	2
Афазия	Нет	0
	Умеренная	1
	Смешанная	2
	Тотальная	3