

Кардиоэмболический инсульт и эндотелиальная дисфункция у мужчин 30–50 лет

Н.А. Пизов^{1✉}, <https://orcid.org/0000-0002-3009-3020>, pizov.n.a@gmail.com

Н.С. Баранова², <https://orcid.org/0000-0003-1745-5354>

¹ Клиническая больница № 2; 150030, Россия, Ярославль, Суздальское ш., д. 39

² Ярославский государственный медицинский университет; 150000, Россия, Ярославль, ул. Революционная, д. 5

Резюме

Введение. Инсульт в молодом возрасте сопряжен с высокими социально-экономическими составляющими, и пациенты сталкиваются с пожизненными последствиями сосудистой катастрофы. Молодые пациенты с кардиоэмболическим инсультом составляют важную подгруппу пациентов с ишемическим инсультом во всем мире. Идентификация причин и факторов риска ишемического инсульта у молодых людей является ключом к оптимизации лечения и предотвращению рецидива.

Цель. Провести оценку факторов риска и состояние эндотелиальной функции у мужчин молодого возраста с кардиоэмболическим инсультом.

Материалы и методы. Клинико-инструментальное исследование было проведено 19 пациентам в возрасте 30–50 лет с кардиоэмболическим инсультом. Все пациенты поступили в сосудистый центр г. Ярославля до пандемии COVID-19. Использовались шкалы NIHSS, модифицированная шкала Рэнкина и индекс мобильности Ривермид для оценки выраженности клинических симптомов и тяжести инсульта. Анализировались основные факторы риска развития ИИ, в том числе наличие источника кардиоэмболии высокого или среднего риска. Всем проводились нейровизуализация головного мозга, ультразвуковое исследование, электрокардиограмма, ЭХО-кардиоскопия, лабораторное исследование крови. Для оценки вазомоторной функции эндотелия плечевой артерии проводилась ультразвуковая манжеточная проба.

Результаты. Средний возраст пациентов с кардиоэмболическим инсультом составил $43,2 \pm 6,4$ года. Наиболее частыми источниками кардиоэмболии явились механические клапанные протезы (21,1%) и изолированная фибрилляция предсердий (42,0%). Другими часто выявляемыми факторами риска были артериальная гипертензия (73,7%), дислипидемия (42,1%), курение (52,6%) и перенесенный ранее острый инфаркт миокарда (42,1%). По данным ультразвуковой манжеточной пробы нормальная дилатация плечевой артерии отмечена в 26,3%, недостаточная дилатация – в 42,1% и вазоконстрикция – в 31,6%. Были выявлены статистически значимые ассоциации основных сосудистых факторов риска с сывороточными маркерами эндотелиальной дисфункции и показателями ультразвуковой манжеточной пробы.

Выводы. В этом исследовании мы продемонстрировали разнообразие факторов риска кардиоэмболического инсульта у молодых мужчин. Изменение образа жизни ответственно за возникновение традиционных факторов риска в молодом возрасте.

Ключевые слова: кардиоэмболический инсульт, мужчины, молодой возраст, факторы риска, эндотелиальная дисфункция, ультразвуковая манжеточная проба, поток-опосредованная дилатация плечевой артерии

Для цитирования: Пизов НА, Баранова НС. Кардиоэмболический инсульт и эндотелиальная дисфункция у мужчин 30–50 лет. *Медицинский совет.* 2024;18(13):78–83. <https://doi.org/10.21518/ms2024-301>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Cardioembolic stroke and endothelial dysfunction in men aged between 30 and 50 years

Nikolai A. Pizov^{1✉}, <https://orcid.org/0000-0002-3009-3020>, pizov.n.a@gmail.com

Natalia S. Baranova², <https://orcid.org/0000-0003-1745-5354>

¹ Clinical Hospital No. 2; 39, Suzdalskoye Shosse, Yaroslavl, 150030, Russia

² Yaroslavl State Medical University; 5, Revolutsionnaya St., Yaroslavl, 150000, Russia

Abstract

Introduction. Stroke in young adults is associated with high-level socioeconomic components, and patients face the lifelong effects of the vascular catastrophe. Young patients with cardioembolic stroke make up an important subgroup of ischemic stroke patients globally. A key to optimizing treatment and preventing relapses is identifying the causes and risk factors for ischemic stroke in young adults.

Aim. To assess risk factors and endothelial function status in young men with cardioembolic stroke

Material and methods. A total of 19 patients aged 30–50 years with cardioembolic stroke underwent clinical and instrumental examinations. All patients were admitted to the Yaroslavl Vascular Center before the COVID-19 pandemic. The severity of clinical symptoms and stroke were assessed using the NIHSS scales, Modified Rankin Scale, and Rivermead Mobility Index. The main risk factors for IS including the presence of high- or moderate-risk sources of cardioembolism were reviewed. All patients underwent brain neuroimaging, ultrasound imaging, electrocardiogram, echocardiography, and laboratory blood testing. An ultrasound guided tourniquet test was performed to assess the brachial artery endothelial vasomotor function.

Results. The average age of patients with cardioembolic stroke was 43.2 ± 6.4 years. Mechanical valve prostheses (21.1%) and isolated atrial fibrillation (42.0%) are the most common sources of cardioembolism. Other commonly identified risk factors included hypertension (73.7%), dyslipidemia (42.1%), smoking (52.6%), and prior acute myocardial infarction (42.1%). The ultrasound guided tourniquet test showed normal dilation of the brachial artery in 26.3% patients, insufficient dilatation in 42.1% patients and vasoconstriction in 31.6% patients. Statistically significant associations between the main vascular risk factors, serum markers of endothelial dysfunction and ultrasound guided tourniquet test indices were identified.

Conclusion. This study demonstrated a variety of risk factors for cardioembolic stroke in young men. Lifestyle modification is responsible for the occurrence of traditional risk factors in young adults.

Keywords: cardioembolic stroke, men, young age, risk factors, endothelial dysfunction, ultrasound guided tourniquet test, flow-mediated dilation of the brachial artery

For citation: Pizov NA, Baranova NS. Cardioembolic stroke and endothelial dysfunction in men aged between 30 and 50 years. *Meditsinskiy Sovet.* 2024;18(13):78–83. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2024-301>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Ишемический инсульт (ИИ) традиционно считается заболеванием лиц среднего и пожилого возраста. В литературе, посвященной ИИ у людей молодого возраста, нет единого возрастного ограничения для определения «молодой взрослый» [1–5]. Нижние возрастные ограничения варьируют от 15 до 18 лет [2]. Наиболее выраженные несоответствия связаны с верхним возрастным пределом для ИИ у молодых людей [2, 3, 5]. В недавних обзорах использовался предел в 45 лет [5] или 50 лет [1, 3].

Частота ИИ у молодых пациентов имеет глобальную тенденцию к росту с более высокой смертностью и заболеваемостью, а также риском рецидива [1]. Распространенность ИИ среди молодых людей в США составляет примерно 10–15% от всех инсультов [2, 5, 6]. Заболеваемость в Европе колеблется между 3,4–21,7 / 100,000 [4, 7]. Уровень заболеваемости инсультом у мужчин на 33% выше, чем у женщин [8]. Большую часть своей жизни мужчины имеют более высокий риск развития инсульта [9].

Кардиоэмболический инсульт (КЭ) – это подтип ИИ, на долю которого приходится 20% от общего числа случаев инсульта [10]. Хотя фибрилляция предсердий (ФП) считается одной из наиболее распространенных причин КЭ, различные другие причины включают острый инфаркт миокарда (ОИМ), инфекционный эндокардит, порок клапанов сердца и др. [11]. В недавно опубликованном исследовании с включением 200 пациентов с ИИ (средний возраст составил $41,37 \pm 6,99$ года) определенная причина инсульта была выявлена у 120 пациентов. Кардиоэмболические причины были наиболее распространенными среди этих пациентов (19%), за ними следовал атеросклероз крупных артерий (11,5%). Другие определенные этиологии были обнаружены у 27,5% пациентов [12]. Среди молодых пациентов КЭ выявляется по разным исследованиям в 4,8% в Китае [13], в 6,1% в Японии [14], в 15% в США [15], в 17,1% в Нидерландах [16], в 17,7% в Колумбии [17], в 19% в Тунисе [12], в 19% по данным метаанализа с включением 17 663 пациентов из 29 стран [18] и в 15,2% по нашим данным среди мужчин в возрасте 18–50 лет с четко установленным подтипом ИИ [19].

Цель – у мужчин молодого возраста с КЭ провести оценку факторов риска и состояние эндотелиальной функции.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Клинико-инструментальное исследование было проведено 19 пациентам в возрасте 30–50 лет с КЭ, установленным согласно классификации TOAST [20]. Все пациенты поступили в сосудистый центр г. Ярославля до пандемии COVID-19. Были использованы общепринятые шкалы – National Institute of Health Stroke Scale (NIHSS), модифицированная шкала Ранкина (mRS) и индекс мобильности Ривермид для оценки выраженности клинических симптомов и тяжести инсульта [21–23].

Анализировались основные факторы риска развития ИИ [24, 25]:

- наличие источника кардиоэмболии высокого или среднего риска;
- артериальная гипертензия (АГ), когда систолическое артериальное давление было ≥ 140 мм рт. ст. или диастолическое артериальное давление ≥ 90 мм рт. ст. в хронической стадии, или прединсультное лечение гипотензивными препаратами;
- сахарный диабет (СД) при наличии концентрации глюкозы в крови натощак $\geq 7,0$ ммоль/л или прединсультного лечения противодиабетическими препаратами;
- дислипидемия, когда в сыворотке крови натощак уровень триглицеридов (ТГ) был $> 1,7$ ммоль/л и уровень липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) $> 3,4$ ммоль/л или прединсультное лечение препаратами, снижающими уровень холестерина;
- предыдущее или текущее курение сигарет;
- привычное употребление алкогольных напитков, в том числе накануне развития инсульта;
- ожирение – при наличии индекса массы тела (ИМТ) ≥ 25 .

Согласно поставленной цели пациентам были проведены при поступлении нейровизуализация головного мозга, ультразвуковое исследование магистральных артерий головы и шеи (МАГ), электрокардиограмма (ЭКГ), ЭХО-кардиоскопия, лабораторное исследование крови. При исследовании показателей крови, отражающих эндотелиальную дисфункцию, оценивали уровень тканевого активатора плазминогена (t-PA), уровень ингибитора активатора плазминогена-1 (PAI-1), уровень растворимого тромбомодулина (p-TM) и уровень асимметричного диметиларгинина (ADMA).

Для оценки вазомоторной функции эндотелия плечевой артерии проводилась ультразвуковая манжеточная проба

(МП) с исследованием поток-опосредованной дилатации плечевой артерии (ПОДПЛА) [26]. На здоровой руке определяли диаметр плечевой артерии (ПЛА) (D исх) и исходную максимальную линейную скорость кровотока ($V_{\max 1}$), затем с помощью манжеты тонометра создавалось давление, превышающее исходное на 50 мм рт.ст., и сразу после выпуска воздуха из манжеты в течение первых 10–15 с измеряли $V_{\max 2}$ в ПЛА, через 60 с – ее конечный диаметр (D кон). Максимальный процент прироста средней скорости (прирост $V\%$) рассчитывали по формуле: $\text{прирост } V\% = (V_{\max 2} - V_{\max 1}) / V_{\max 1} \times 100\%$ [27]. По такой же формуле рассчитывали максимальный процент прироста диаметра ПЛА (прирост $D\%$). Нормальной реакцией считалась дилатация ПЛА на фоне реактивной гиперемии более чем на 10% от исходного диаметра, недостаточная вазодилатация регистрировалась при приросте диаметра от 3 до 10%, вазоконстрикция – при увеличении диаметра менее 2,9% [28].

Исследование было проведено с соблюдением международных стандартов и биоэтических норм. Исследование одобрено локальным этическим комитетом (ФГБОУ ВО ЯГМУ Минздрава России, протокол № 26 от 11.10.2018). Для всех пациентов было получено информированное согласие.

Статистический анализ проводился в программе IBM SPSS Statistics 27.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Средний возраст пациентов с КЭ составил $43,2 \pm 6,4$ года (32–50). Первичный ИИ был у 14 мужчин (73,7%) и у 5 – повторный ИИ (26,3%). На момент поступления средний балл по шкале NIHSS составил $7,11 \pm 4,48$ балла (1–18), средний балл по шкале Рэнкин – $3,65 \pm 1,11$ балла (2–5), средний балл по шкале Ривермид – $4,88 \pm 4,73$ балла (0–14).

Основным сосудистым бассейном, в котором развивался ИИ, была средняя мозговая артерия (СМА) – у 13 пациентов (68,4%) и реже задняя мозговая артерия (ЗМА) – у 3 пациентов (15,8%), передняя мозговая артерия (ПМА) – у 2 пациентов (10,5%) и в вертебрально-базиллярном бассейне (ВБС) – у 1 пациента (5,3%).

Среди источников кардиоэмболии высокого риска выявлялись механические клапанные протезы в 21,1% ($n = 4$), тромб в левом предсердии – в 5,3% ($n = 1$), тромб в левом желудочке – в 10,5% ($n = 2$) и инфекционный эндокардит – в 10,5% ($n = 2$). Среди источников кардиоэмболии среднего риска были трепетание предсердий в 5,3% ($n = 1$), изолированная ФП – в 42,0% ($n = 8$), стеноз митрального клапана с миксоматозной дегенерацией – в 5,3% ($n = 1$).

Основными факторами риска развития ИИ у пациентов с КЭ были АГ в 73,7% случаев, при этом гипотензивные препараты принимали только 2 человека (10,5%), дислипидемия – в 42,1%, курение – в 52,6%, регулярное употребление алкоголя – в 36,8%, ИМТ ≥ 25 – в 15,8%, СД II типа – в 10,5%, перенесенный ранее ОИМ – в 42,1%.

В данной группе сочетание источника кардиоэмболии высокого или среднего риска с 1 другим фактором риска было у 3 пациентов (15,8%), с 2 другими факторами – у 7 пациентов (36,8%), с 3 другими факторами – у 7 пациентов (36,8%) и с 4 другими факторами – у 2 пациентов (10,5%) (рисунок).

По данным ультразвукового исследования МАГ толщина комплекса интима-медиа (КИМ) в области бифуркации ОСА справа составила $0,89 \pm 0,13$ мм, слева – $0,9 \pm 0,3$ мм. Атеросклеротическое поражение было только у пациентов старше 41 года и включало наличие атеросклеротической бляшки в зоне бифуркации с двух сторон у 3 пациентов (15,8%), только справа – у 2 пациентов (10,5%); изолированный стеноз левой внутренней сонной артерии (ВСА) – у 1 пациента (5,3%), изолированный стеноз правой общей сонной артерии (ОСА) – у 2 пациентов (10,5%), изолированный стеноз левой ОСА – у 1 пациента (5,3%), двусторонние стенозы ОСА – у 1 пациента (5,3%) и сочетание двустороннего стеноза ОСА с односторонним стенозом ВСА – у 1 человека (5,3%). Все стенозы ВСА и ОСА были в 20–35%.

У пациентов с КЭ уровень t-PA составил $2,66 \pm 1,77$ нг/мл (0,19–5,34), уровень PAI-1 – $137,93 \pm 25,5$ нг/мл (80,2–180,6), уровень p-TM – $75,28 \pm 39,36$ пг/мл (25,35–173,59), уровень АДМА – $0,40 \pm 0,13$ мкмоль/л (0,14–0,75).

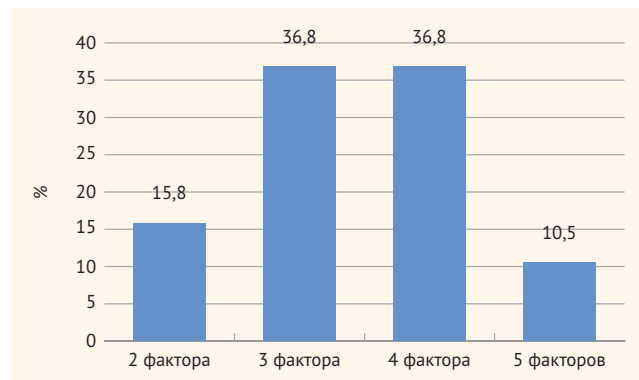
В группе пациентов с КЭ отмечена корреляция между уровнем PAI-1 и указанием на ранее перенесенный ИИ ($r = 0,590$, $p = 0,008$), между уровнем p-TM и наличием атеросклеротического поражения МАГ ($r = 0,501$, $p < 0,029$), между уровнем p-TM и более высоким баллом NIHSS при выписке ($r = 0,415$, $p \leq 0,05$), между уровнем АДМА и наличием АГ ($r = 0,339$, $p \leq 0,05$).

По данным ультразвуковой МП с исследованием ПОДПЛА у пациентов с КЭ $V_{\max 1}$ по ПЛА составила $62,0 \pm 6,0$ (54–70) см/с, D исх ПЛА – $4,45 \pm 0,29$ (4,0–5,1) мм, $V_{\max 2}$ – $126,0 \pm 16,0$ (98–158) см/с, D кон – $4,67 \pm 0,31$ (4,0–5,1) мм. Прирост средней скорости по ПЛА у пациентов составил $101,8 \pm 14,3\%$ (78,2–135,8%), а прирост диаметра после МП – $6,8 \pm 6,14\%$ (-4,3–15,9%). Нормальная дилатация ПЛА была у 5 пациентов (26,3%), недостаточная дилатация – у 8 пациентов (42,1%) и вазоконстрикция – у 6 пациентов (31,6%).

У пациентов с КЭ определены обратные корреляционные связи между приростом диаметра ПЛА и указанием на ранее перенесенный ИИ ($r = -0,473$, $p = 0,041$), между диаметром ПЛА в исходном состоянии и курением ($r = -0,445$, $p < 0,05$), между диаметром ПЛА в исходном состоянии и толщиной КИМ в области бифуркации ($r = -0,562$, $p = 0,012$).

● **Рисунок.** Частота встречаемости сочетания основных факторов риска развития кардиоэмболического инсульта

● **Figure.** Frequency of co-occurrence of the main risk factors for cardioembolic stroke



ОБСУЖДЕНИЕ

Инсульт остается серьезной проблемой во всем мире. Это заболевание является второй по значимости причиной смерти во всем мире после ишемической болезни сердца [29] и наиболее распространенной причиной инвалидности во всем мире [30]. Соответственно, показатель заболеваемости ИИ в 2019 г. составил 7,63 млн [31] и продолжает расти из-за роста распространенности сердечно-сосудистых заболеваний [32]. За последние несколько десятилетий число КЭ утроилось и, согласно прогнозам Соединенного Королевства, может снова утроиться к 2050 г. [33]. КЭ чаще возникает у более молодых (молже 50 лет) и более пожилых (старше 75 лет) пациентов [34].

Среди наших пациентов КЭ наиболее часто развивался в бассейне СМА (68,4%), что сопоставимо с результатами других исследователей, показавших, что на бассейн СМА приходится 70% всех случаев ИИ [35].

Мерцательная аритмия – это расстройство сердечного ритма, которым страдают 33 млн человек во всем мире [36]. ФП ассоциируется с 3–5-кратным повышением риска инсульта [37]. По нашим данным, наличие ФП было наиболее частой причиной кардиоэмболии (42,0%). ОИМ является давно установленным фактором риска ИИ. В сериях случаев 1980-х гг. у 2,5% пациентов произошел инсульт в течение 4 нед. после ОИМ [38], что значительно выше фонового показателя заболеваемости в тот период [39]. Тем не менее инфаркт миокарда может быть причиной острого ИИ не только в острой фазе, но и в отдаленной перспективе [40, 41]. В нашей выборке указания на перенесенный ранее ОИМ отмечались в 42,1% случаев. Источником кардиоэмболии высокого риска в нашей группе были наличие механических клапанных протезов (21,1%) и инфекционный эндокардит (10,5%). Метаанализ исследований, опубликованных в период между 1985 и 1992 гг., показал, что пациенты с механическим клапаном сталкивались с 4,0% ежегодным риском инсульта [42]. Инфекционный эндокардит поражает примерно 1 из 10 000 человек в странах с высоким уровнем дохода [43]. Это относительно редкий фактор риска инсульта, но величина связи между инфекционным эндокардитом и инсультом значительно превышает величину более распространенных факторов риска инсульта. Примерно каждый пятый случай эндокардита осложняется инсультом [44].

Среди других факторов риска развития ИИ у пациентов с КЭ были АГ (73,7%), дислипидемия (42,1%), курение (52,6%) и регулярное употребление алкоголя (36,8%). Другие авторы также отмечают, что традиционные факторы риска, такие как АГ, дислипидемия, курение, чрезмерное употребление алкоголя нередко выявляются у молодых пациентов с ИИ [45–48].

Выявленная корреляция между уровнем р-ТМ и наличием атеросклеротического поражения МАГ также была отмечена и в других исследованиях [49–51].

N. Wu et al. в крупном метаанализе (27 исследований и 22 176 участников) показали, что повышенный уровень PAI-1 в значительной степени связан с повышенным риском развития ИИ у пациентов с ФП [52]. У наших

пациентов с КЭ отмечено значимое повышение PAI-1 ($137,93 \pm 25,5$ нг/мл) (диапазон нормальных значений концентрации PAI-1 от 6 до 85 нг/мл [53]). Настоящее исследование подтверждает связь между повышением уровня р-ТМ в плазме крови и острым ИИ. Схожие результаты были получены и в других исследованиях [54, 55]. Исследования у пациентов с хронической ФП также показали, что уровни р-ТМ были выше у пациентов, чем в контрольной группе с синусовым ритмом [56], что имеет отношение к нашему выводу. Персистирующее гиперкоагуляционное состояние без суточных колебаний у пациентов с хронической ФП может способствовать высокому риску КЭ у этих пациентов.

АДМА является эндогенным ингибитором NO-синтазы и таким образом может вызвать эндотелиальную дисфункцию. В настоящее время выявлено, что повышенный уровень АДМА является признаком эндотелиальной дисфункции и может быть связан с различными факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний [57, 58]. Повышение уровня АДМА в плазме крови связано с гиперлипидемией, АГ, ишемической болезнью сердца, нестабильной стенокардией, инсультом, терминальной стадией почечной недостаточности и СД [59]. В нашем исследовании отмечена ассоциация между уровнем АДМА и наличием АГ, что сопоставимо с другими результатами.

В нашей выборке молодых мужчин с КЭ ультразвуковые признаки эндотелиальной дисфункции по результатам МП наблюдались в 73,7%. Нарушение эндотелий-зависимой вазодилатации ПЛА у пациентов с ИИ показано нами у пациентов с лакунарным инсультом [60] и другими авторами при различных подтипах, в том числе и при КЭ [61–63]. У всех обследуемых нами пациентов наблюдалось 2 и более факторов риска развития ИИ. В многочисленных работах отмечена роль эндотелиальной дисфункции в развитии и прогрессировании атеросклероза, АГ, ишемической болезни сердца, инфаркта миокарда и др., причем не только эндотелиальная дисфункция способствует формированию и прогрессированию патологического процесса, но и основное заболевание нередко усугубляет эндотелиальное повреждение [64, 65].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, у мужчин в возрасте 30–50 лет с КЭ наиболее частым источником кардиоэмболии были ФП и ранее перенесенный ОИМ, которые у всех пациентов сочетались с другими факторами риска развития ИИ. На наличие эндотелиальной дисфункции указывало нарушение эндотелий-зависимой вазодилатации ПЛА в 73,7% и увеличение уровней t-PA, PAI-1, р-ТМ и АДМА, которые ассоциировались с сосудистыми факторами риска развития ИИ. Выявленная высокая частота традиционных факторов риска у мужчин в возрасте 30–50 лет указывает на необходимость проведения индивидуализированной первичной и вторичной профилактики.



Поступила / Received 24.06.2024
Поступила после рецензирования / Revised 09.07.2024
Принята в печать / Accepted 12.07.2024

Список литературы / References

1. Boot E, Ekker MS, Putaala J, Kittner S, De Leeuw FE, Tuladhar AM. Ischaemic stroke in young adults: a global perspective. *J Neural Neurosurg Psychiatry*. 2020;91(4):411–417. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2019-322424>.
2. Ekker MS, Boot EM, Singhal AB, Tan KS, Debette S, Tuladhar AM, de Leeuw FE. Epidemiology, aetiology, and management of ischaemic stroke in young adults. *Lancet Neurol*. 2018;17(9):790–801. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(18\)30233-3](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(18)30233-3).
3. Ekker MS, Jacob MA, van Dongen MME, Aarnio K, Annamalai AK, Arauz A et al. Global Outcome Assessment Life-long after stroke in young adults initiative—the GOAL initiative: study protocol and rationale of a multicentre retrospective individual patient data meta-analysis. *BMJ Open*. 2019;9(11):e031144. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2019-031144>.
4. Putaala J. Ischemic stroke in the young: current perspectives on incidence, risk factors, and cardiovascular prognosis. *Eur Stroke J*. 2016;1(1):28–40. <https://doi.org/10.1177/2396987316629860>.
5. Yahya T, Jilani MH, Khan SU, Mszar R, Hassan SZ, Blaha MJ et al. Stroke in young adults: current trends, opportunities for prevention and pathways forward. *Am J Prevent Cardiol*. 2020;3:100085. <https://doi.org/10.1016/j.ajpcp.2020.100085>.
6. Tibæk M, Dehlendorff C, Jørgensen HS, Forchhammer HB, Johnsen SP, Kammergaard LP. Increasing incidence of hospitalization for stroke and transient ischaemic attack in young adults: a registry-based study. *J Am Heart Assoc*. 2016;5(5):e003158. <https://doi.org/10.1161/JAHA.115.003158>.
7. Naess H, Nyland HI, Thomassen L, Aarseth J, Nyland G, Myhr KM. Incidence and short-term outcome of cerebral infarction in young adults in western Norway. *Stroke*. 2002;33(8):2105–2108. <https://doi.org/10.1161/01.str.0000023888.43488.10>.
8. Appelros P, Stegmayr B, Terent A. Sex differences in stroke epidemiology: a systematic review. *Stroke*. 2009;40(4):1082–1090. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.108.540781>.
9. Пизов НА, Пизова НВ. Острые нарушения мозгового кровообращения и пол. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2017;117(1-2):70–74. <https://doi.org/10.17116/jnevro20171171270-74>.
Pizov NA, Pizova NV. Sex differences in acute disturbances of cerebral blood circulation. *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2017;117(1-2):70–74. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/jnevro20171171270-74>.
10. Pinede L, Duhaut P, Loire R. Clinical presentation of left atrial cardiac myxoma. A series of 112 consecutive cases. *Medicine (Baltimore)*. 2001;80(3):159–172. <https://doi.org/10.1097/00005792-200105000-00002>.
11. Arboix A, Alió J. Cardioembolic stroke: clinical features, specific cardiac disorders and prognosis. *Curr Cardiol Rev*. 2010;6(3):150–161. <https://doi.org/10.2174/157340310791658730>.
12. Turki D, Sakka S, Mbarek L, Triki F, Ben Jemaa M, Moalla K et al. Ischemic Stroke in Young Tunisian Adults. *Tunis Med*. 2024;102(4):217–222. <https://doi.org/10.62438/tunismed.v102i4.4460>.
13. Wang L, Ge J, Chen Y, Liu Y, Li C, Dong Y, Liu L, Xing Y. Predictors for the prognosis and recurrence of ischaemic stroke among young Chinese patients: a cohort study. *BMJ Open*. 2022;12(5):e052289. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2021-052289>.
14. Ohya Y, Matsuo R, Sato N, Irie F, Nakamura K, Wakisaka Y et al. Investigators for Fukuoka Stroke Registry. Causes of ischemic stroke in young adults versus non-young adults: A multicenter hospital-based observational study. *PLoS ONE*. 2022;17(7):e0268481. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0268481>.
15. Dardick JM, Flomenbaum D, Labovitz DL, Cheng N, Liberman AL, Esenwa C. Associating cryptogenic ischemic stroke in the young with cardiovascular risk factor phenotypes. *Sci Rep*. 2021;11(1):275. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-79499-1>.
16. Ekker MS, Verhoeven JJ, Schellekens MMI, Boot EM, van Alebeek ME, Brouwers PJAM et al. Risk Factors and Causes of Ischemic Stroke in 1322 Young Adults. *Stroke*. 2023;54(2):439–447. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.122.040524>.
17. Vargas-Murcia JD, Isaza-Jaramillo SP, Vallejo-Mesa DM, Carvajal-Muñoz D. Ischemic stroke in young patients in Medellín, Colombia. *BMC Neurol*. 2022;22(1):363. <https://doi.org/10.1186/s12883-022-02895-9>.
18. Jacob MA, Ekker MS, Allach Y, Cai M, Aarnio K, Arauz A et al. Global Differences in Risk Factors, Etiology, and Outcome of Ischemic Stroke in Young Adults—A Worldwide Meta-analysis: The GOAL Initiative. *Neurology*. 2022;98(6):e573–e588. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000003195>.
19. Пизов НА, Баранова НС. Ишемический инсульт у мужчин 18–50 лет. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2024;124(3-2):5–11. <https://doi.org/10.17116/jnevro20241240325>.
Pizov NA, Baranova NS. Ischemic stroke in men 18–50 years of age. *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2024;124(3-2):5–11. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/jnevro20241240325>.
20. Adams HP, Bendixen BH, Kappelle LJ, Biller J, Love BB, Gordon DL, Marsh EE. Classification of subtype of acute ischemic stroke definitions for use in a multicenter clinical trial. *Stroke*. 1993;24(1):35–41. <https://doi.org/10.1161/01.STR.24.1.35>.
21. Goldstein LB, Bertels C, Davis JN. Interrater reliability of the NIH stroke scale. *Arch Neurol*. 1989;46(6):660–662. <https://doi.org/10.1001/archneur.1989.00520420080026>.
22. Gao Y, Wang Y, Li D, Zhao J, Dong Z, Zhou J et al. Disability assessment in stroke: Relationship among the pictorial-based Longshi Scale, the Barthel Index, and the modified Rankin Scale. *Clin Rehab*. 2020;35(4):606–613. <https://doi.org/10.1177/0269215520975922>.
23. Lennon S, Johnson L. The modified Rivermead Mobility Index: validity and reliability. *Disabil Rehabil*. 2000;22(18):833–839. <https://doi.org/10.1080/09638280050207884>.
24. Шамалов НА, Кустова МА. Криптогенный инсульт. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2014;6(25):42–49. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2014-25-42-49>.
Shamalov NA, Kustova MA. Cryptogenic stroke. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2014;6(25):42–49. (In Russ.) <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2014-25-42-49>.
25. Максимова МЮ, Сазонова ВЮ. Факторы риска развития ишемического инсульта у мужчин и женщин в возрасте 45–74 лет. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2023;15(4):38–44. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2023-4-38-44>.
Maksimova MY, Sazonova VY. Risk factors for ischemic stroke in men and women aged 45–74 years. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2023;15(4):38–44. (In Russ.) <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2023-4-38-44>.
26. Celemajer DS, Sorensen KE, Gooch VM, Spiegelhalter DJ, Miller OI, Sullivan ID et al. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. *Lancet*. 1992;340(8828):1111–1115. [https://doi.org/10.1016/0140-6736\(92\)93147-f](https://doi.org/10.1016/0140-6736(92)93147-f).
27. Бокерия ЛА, Бокерия ОЛ, Базарсадаева ТС, Салия НТ, Донаканян СА, Биниашвили МБ, Таскина ВЮ. Характеристика NO-зависимой ауторегуляции тканевого кровотока при идиопатической фибрилляции предсердий. *Аннals аритмологии*. 2013;10(2):94–101. <https://doi.org/10.15275/annaritm.2013.2.5>.
Bockeria LA, Bockeria OL, Bazarsadaeva TS, Salia NT, Donakanyan SA, Biniashvili MB, Taskina VY. Characteristics of no-dependent autoregulation of tissual blood flow at idiopathic atrial fibrillation. *Annaly Aritmologii*. 2013;10(2):94–101. (In Russ.) <https://doi.org/10.15275/annaritm.2013.2.5>.
28. Прибылова НН, Беззубцева МВ, Прибылов СА, Барбашина ТА, Осипова ОА. Эндотелиальная дисфункция у больных гипертонической болезнью в остром периоде ишемического инсульта. *Трудный пациент*. 2016;14(6-7):17–20. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/endotelialnaya-disfunktsiya-u-bolnyh-gipertonicheskoy-boleznyu-v-ostrom-periodе-ishemicheskogo-insulta>.
Pribylova NN, Bezzubtseva MV, Pribylov SA, Barbashina TA, Osipova OA. Endothelial dysfunction in patients with arterial hypertension and acute ischemic stroke. *Trudnyi Patsient*. 2016;14(6-7):17–20. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/endotelialnaya-disfunktsiya-u-bolnyh-gipertonicheskoy-boleznyu-v-ostrom-periodе-ishemicheskogo-insulta>.
29. Boursin P, Paternotte S, Dercy B, Sabben C, Maier B. Semantics, epidemiology and semiology of stroke. *Soins*. 2018;63(828):24–27. <https://doi.org/10.1016/j.soin.2018.06.008>.
30. Haupt M, Gerner ST, Bähr M, Doeppner TR. Neuroprotective Strategies for Ischemic Stroke—Future Perspectives. *Int J Mol Sci*. 2023;24(5):4334. <https://doi.org/10.3390/ijms24054334>.
31. GBD 2019 Stroke Collaborators. Global, regional, and national burden of stroke and its risk factors, 1990–2019: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet Neurol*. 2021;20(10):795–820. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(21\)00252-0](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(21)00252-0).
32. Arnalich-Montiel A, Burgos-Santamaría A, Pazo-Sayós L, Quintana-Villamandos B. Comprehensive Management of Stroke: From Mechanisms to Therapeutic Approaches. *Int J Mol Sci*. 2024;25(10):5252. <https://doi.org/10.3390/ijms25105252>.
33. Yiin GSC, Howard DJ, Paul NLM, Li L, Luengo-Fernandez R, Bull LM et al. Age-specific incidence, outcome, cost, and projected future burden of atrial fibrillation—related embolic vascular events: a population-based study. *Circulation*. 2014;130(15):1236–1244. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.114.010942>.
34. Дамулин ИВ, Андреев ДА, Салпагарова ЗК. Кардиоэмболический инсульт. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2015;7(1):80–86. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2015-1-80-86>.
Damulin IV, Andreev DA, Salpagarova ZK. Cardioembolic stroke. *Neurologiya, Neiropsikhiatriya, Psikhosomatika*. 2015;7(1):80–86. (In Russ.) <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2015-1-80-86>.
35. GBD 2016 Lifetime Risk of Stroke Collaborators, Feigin VL, Nguyen G, Cercy K, Johnson CO, Alam T, Parmar P-G et al. Global, Regional, and Country-Specific Lifetime Risks of Stroke, 1990 and 2016. *N Engl J Med*. 2018;379(25):2429–2437. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1804492>.
36. Chugh SS, Havmoeller R, Narayanan K, Singh D, Rienstra M, Benjamin EJ et al. Worldwide epidemiology of atrial fibrillation: a Global Burden of Disease 2010 Study. *Circulation*. 2014;129(8):837–847. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.113.005119>.
37. Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. *Stroke*. 1991;22(8):983–988. <https://doi.org/10.1161/01.str.22.8.983>.
38. Cardilogic brain embolism. The second report of the Cerebral Embolism Task Force. *Arch Neurol*. 1989;46(7):727–743. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2662950/>.

39. Koton S, Schneider AL, Rosamond WD, Shahar E, Sang Y, Gottesman RF, Coresh J. Stroke incidence and mortality trends in US communities, 1987 to 2011. *JAMA*. 2014;312(3):259–268. <https://doi.org/10.1001/jama.2014.7692>.
40. Boivin-Proulx LA, Ieroncig F, Demers SP, Nozza A, Soltani M, Ghersi I et al. Contemporary incidence and predictors of left ventricular thrombus in patients with anterior acute myocardial infarction. *Clin Res Cardiol*. 2023;112(4):558–565. <https://doi.org/10.1007/s00392-023-02158-8>.
41. Camaj A, Fuster V, Giustino G, Bienstock SW, Sternheim D, Mehran R et al. Left ventricular thrombus following acute myocardial infarction: JACCstate-of-the-art review. *J Am Coll Cardiol*. 2022;79(10):1010–1022. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2022.01.011>.
42. Cannegieter SC, Rosendaal FR, Briet E. Thromboembolic and bleeding complications in patients with mechanical heart valve prostheses. *Circulation*. 1994;89(2):635–641. <https://doi.org/10.1161/01.cir.89.2.635>.
43. Correa de Sa DD, Tleyjeh IM, Anavekar NS, Schultz JC, Thomas JM, Lahr BD et al. Epidemiological trends of infective endocarditis: a population-based study in Olmsted County, Minnesota. *Mayo Clin Proc*. 2010;85(5):422–426. <https://doi.org/10.4065/mcp.2009.0585>.
44. Garcia-Cabrera E, Fernandez-Hidalgo N, Almirante B, Ivanova-Georgieva R, Noureddine M, Plata A et al. Neurological complications of infective endocarditis: risk factors, outcome, and impact of cardiac surgery: a multicenter observational study. *Circulation*. 2013;127(23):2272–2284. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.112.000813>.
45. Schwarzwald A, Fischer U, Seiffge D, Beyeler M, Scutelnic A, Kaesmacher J et al. Impact of sex in stroke in the young. *PLoS ONE*. 2023;18(3):e0274722. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0274722>.
46. Namaganda P, Nakibuuka J, Kaddumukasa M, Katabira E. Stroke in young adults, stroke types and risk factors: a case control study. *BMC Neurol*. 2022;22(1):335. <https://doi.org/10.1186/s12883-022-02853-5>.
47. Dharmasaroja PA, Muengtawepong S, Lechawanich C, Pattaraarchachai J. Causes of ischemic stroke in young adults in Thailand: a pilot study. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2011;20(3):247–250. <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2010.01.004>.
48. Renna R, Pilato F, Proffice P, Della Marca G, Broccolini A, Morosetti R et al. Risk factor and etiology analysis of ischemic stroke in young adult patients. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2014;23(3):E221–E227. <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2013.10.008>.
49. Salomaa V, Matei C, Aleksic N, Sansores-Garcia L, Folsom AR, Juneja H, Park E, Wu KK. Cross-sectional association of soluble thrombomodulin with mild peripheral artery disease; the ARIC study. *Atherosclerosis Risk in Communities*. 2001;157(2):309–314. [https://doi.org/10.1016/s0021-9150\(00\)00729-2](https://doi.org/10.1016/s0021-9150(00)00729-2).
50. Kamtchum-Tatuene J, Mwangalika Kachingwe G, Mwandumba HC, Solomon T, Benjamin LA. Endothelial dysfunction and carotid atherosclerosis in Malawian adults: A cross-sectional study. *eNeurological Sci*. 2020;20:100252. <https://doi.org/10.1016/j.ensci.2020.100252>.
51. Hassan A, Hunt BJ, O'Sullivan M, Parmar K, Bamford JM, Briley D et al. Markers of endothelial dysfunction in lacunar infarction and ischaemic leukoaraiosis. *Brain*. 2003;126(Pt 2):424–432. <https://doi.org/10.1093/brain/awg040>.
52. Wu N, Chen X, Cai T, Wu L, Xiang Y, Zhang M et al. Association of inflammatory and hemostatic markers with stroke and thromboembolic events in atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis. *Can J Cardiol*. 2015;31(3):278–286. <https://doi.org/10.1016/j.cjca.2014.12.002>.
53. Zhernoshekov DD, Zolotareva EN, Kondratuk AS. Structural and functional peculiarities of plasminogen activator inhibitor PAI-1. *Biopolymers and Cell*. 2010;26(4):255–264. Available at: https://www.researchgate.net/publication/46105902_Structural_and_functional_peculiarities_of_plasminogen_activator_inhibitor_PAI-1.
54. Dharmasaroja P, Dharmasaroja PA, Sobhon P. Increased plasma soluble thrombomodulin levels in cardioembolic stroke. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2012;18(03):289–293. <https://doi.org/10.1177/1076029611432744>.
55. Zhang X, Hu Y, Hong M, Guo T, Wei W, Song S. Plasma thrombomodulin, fibrinogen, and activity of tissue factor as risk factors for acute cerebral infarction. *Am J Clin Pathol*. 2007;128(2):287–292. <https://doi.org/10.1309/HB6AB1YR4DQUT5AU>.
56. Li-Saw-Hee FL, Blann AD, Lip GY. A cross-sectional and diurnal study of thrombogenesis among patients with chronic atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2000;35(7):1926–1931. [https://doi.org/10.1016/s0735-1097\(00\)00627-6](https://doi.org/10.1016/s0735-1097(00)00627-6).
57. Gać P, Poreba M, Jurdzak M, Trzmielewska E, Goctawska K, Derkacz A et al. Cardiovascular risk factors and the concentration of asymmetric dimethylarginine. *Adv Clin Exp Med*. 2020;29(1):63–70. <https://doi.org/10.17219/acem/111808>.
58. Dowsett L, Higgins E, Alanazi S, Alshuwayer N, Leiper F, Leiper J. ADMA: A Key Player in the Relationship between Vascular Dysfunction and Inflammation in Atherosclerosis. *J Clin Med*. 2020;9(9):3026. <https://doi.org/10.3390/jcm9093026>.
59. Stühlinger MC, Oka RK, Graf EE, Schmölzer I, Upson BM, Kapoor O et al. Endothelial dysfunction induced by hyperhomocyst(e)inemia: Role of asymmetric dimethylarginine. *Circulation*. 2003;108(8):933–938. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000085067.55901.89>.
60. Пизов НА, Баранова НС, Пизова НВ, Бакучева МВ. Лакунарный инсульт у мужчин молодого возраста. *РМЖ. Медицинское обозрение*. 2023;7(10):614–619. <https://doi.org/10.32364/2587-6821-2023-7-10-1>.
61. Pizov NA, Baranova NS, Pizova NV, Bakucheva MV. Lacunar stroke in young male patients. *RMI. Medical Review*. 2023;7(10):614–619. (In Russ.) <https://doi.org/10.32364/2587-6821-2023-7-10-1>.
62. Lucas C, Lacroart JL, Gautier C, Leclerc X, Dauzat M, Leys D, Deklunder G. Impairment of endothelial function in patients with spontaneous cervical artery dissection: evidence for a general arterial wall disease. *Cerebrovasc Dis*. 2004;17(2-3):170–174. <https://doi.org/10.1159/000075787>.
63. Omisore AD, Ayoola OO, Ibitoye BO, Fawale MB, Adetiloye VA. Sonographic evaluation of endothelial function in brachial arteries of adult stroke patients. *J Ultrasound Med*. 2017;36(2):345–351. <https://doi.org/10.7863/ultra.16.03100>.
64. Домашенко МА, Четчин АО, Сулина ЗА. Ультразвуковая оценка дисфункции эндотелия у пациентов в остром периоде ишемического инсульта. *Ультразвуковая и функциональная диагностика*. 2007;(2):73–81. Режим доступа: <https://elibrary.ru/jwoqwb>.
65. Domashenko MA, Chechetkin AO, Suslina ZA. Ultrasound Endothelium Dysfunction Assessment in Patients with Acute Period of an Ischemic Insult. *Ultrasound and Functional Diagnostics*. 2007;(2):73–81. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/jwoqwb>.
66. Baselet B, Sonveaux P, Baatout S, Aerts A. Pathological effects of ionizing radiation: endothelial activation and dysfunction. *Cell Mol Life Sci*. 2019;76(4):699–728. <https://doi.org/10.1007/s00018-018-2956-z>.
67. Пизов АВ, Пизов НА, Скачкова ОА, Пизова НВ. Эндотелиальная функция в норме и при патологии. *Медицинский совет*. 2019;(6):154–159. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-6-154-159>.
68. Pizov AV, Pizov NA, Skachkova OA, Pizova NV. Endothelial function in normal and pathological conditions. *Meditsinskiy Sovet*. 2019;(6):154–159. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-6-154-159>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – Н.А. Пизов
 Концепция и дизайн исследования – Н.А. Пизов, Н.С. Баранова
 Написание текста – Н.А. Пизов
 Сбор и обработка материала – Н.А. Пизов
 Обзор литературы – Н.А. Пизов
 Анализ материала – Н.А. Пизов
 Статистическая обработка – Н.А. Пизов
 Редактирование – Н.А. Пизов, Н.С. Баранова
 Утверждение окончательного варианта статьи – Н.А. Пизов, Н.С. Баранова

Информация об авторах:

Пизов Николай Александрович, заведующий отделением медицинской реабилитации пациентов с нарушениями функции центральной нервной системы, Клиническая больница № 2; 150030, Россия, г. Ярославль, Суздальское ш., д. 39; pizov.n.a@gmail.com
Баранова Наталия Сергеевна, д.м.н., профессор кафедры нервных болезней с медицинской генетикой и нейрохирургией, Ярославский государственный медицинский университет; 150000, Россия, Ярославль, ул. Революционная, д. 5

Information about the authors:

Nikolai A. Pizov, Head of the Department of Rehabilitation of Patients with Central Nervous System Disorders, Clinical Hospital No. 2; 39, Suzdalskoye Shosse, Yaroslavl, 150030, Russia; pizov.n.a@gmail.com
Natalia S. Baranova, Dr. Sc. (Med.), Professor of the Department of Nervous Diseases with Medical Genetics and Neurosurgery, Yaroslavl State Medical University; 5, Revolutsionnaya St., Yaroslavl, 150000, Russia