

УДК 616.831-005.4

ИШЕМИЯЛЫҚ ИНСУЛЬТТИҢ ҚАУІП ФАКТОРЛАРЫ (әдебиеттік шолу)

Т.К. ҚУАНДЫҚОВ, В.В. МУТАҒЫРОВ, А.Ж. ДАНИЯРОВ, Н.М. МЕРЕЕВ, А.Н. ӨМІРБЕК

А.Н. Сызганов атындағы Ұлттық ғылыми хирургия орталығы, Алматы қ., Қазақстан Республикасы



Қуандықов Т.К.

Цереброваскулярлы патология - өлім-жітімнің негізгі себептерінің бірі ретінде қазіргі кездегі неврологияның ең өзекті мәселесі болып табылады. Соңғы жылдардың көптеген эпидемиологиялық зерттеулеріне сүйенсек, миокард инфаркті және инсульттің салдарынан болатын өлім-жітім нәтижесі жоғары болып қалуда, ал Орталық және Шығыс Еуропада бұл өлім-жітім көрсеткіші нашарлауда. Өкінішке орай, келешекте де инсульттен болатын өлім-жітім көрсеткішінің жоғарылауы болжамдалуда.

Бүгінде қан тамырлары ауруларымен күресудің жалғыз ғана дәлелденген шарасы қауіп факторларын түзету болып табылады. MONICA зерттеулеріне сәйкес, еуропалық елдерде жүректің ишемиялық ауруларынан болатын өлім-жітім көрсеткіштері төмендеуінің 2/3-сі жақсы танымал қауіп факторларын түзетумен, 1/3-і терапевтік тәсілдерді жетілдірумен байланысты. Дәстүр бойынша, цереброваскулярлы патологияның қауіп-қатер факторларына артериялды гипертензияны, атеросклерозды, гиперхолестеринемияны, қант диабетін, темекі тарту және т.б. жатқызады. Бірнеше авторлардың пікірінше, осы негізгі факторлардың әсер етуінен ишемиялық инсульттің 60% жағдайы байланыстыруға болады.

Соңғы онжылдықта өткізілген көптеген эпидемиологиялық зерттеулер инсульттің диагностикасымен қатар оның себептері мен гетерогенділігін табысқа әкелді. Сонымен инсульттің пайда болуына әсер ететін басты факторларға артериялды гипертензияны, пре және интрацеребральды тамырлардың атеросклерозын, дислипидемияны жатқызады.

Негізгі сөздер: ишемиялық инсульт, қауіп факторлар.

Сілтеме үшін: Қуандықов Т.К., Мұтағиров В.В., Данияров А.Ж., Мереев Н.М., Өмірбек А.Н. Ишемиялық инсульттің қауіп факторлары (әдебиеттік шолу) // Медицина (Алматы). – 2018. - №4 (190). – Б. 80-88

РЕЗЮМЕ

ФАКТОРЫ РИСКА ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА (обзор литературы)

Т.К. КУАНДЫКОВ, В.В. МУТАГИРОВ, А.Ж. ДАНИЯРОВ, Н.М. МЕРЕЕВ, А.Н. ОМИРБЕК

АО «Национальный научный центр хирургии им. А.Н. Сызганова»,
г. Алматы, Республика Казахстан

В обзоре даны анализ и оценка существующих базисных факторов риска возникновения цереброваскулярной патологии, способствующих развитию ишемических инсультов (атеросклероз, критические, симптомные и асимптомные стенозы сонных артерий, дислипидемия, патология сердца и др.), обосновываются новые факторы риска, способствующие острому нарушению мозгового кровообращения и хроническим нарушениям мозгового кровообращения. Приводятся критерии клинической и параклинической диагностики в целях выявления подобных факторов риска и возможности их коррекции.

Ключевые слова: ишемический инсульт, факторы риска.

SUMMARY

RISK FACTORS OF ISCHEMIC STROKE (review)

T. KUANDYKOV, V. MUTAGIROV, A. DANIIAROV, N. MEREEV, A. OMIRBEK

JSC National scientific centre of surgery n.a. N.A. Syzganov, Almaty c., Republic of Kazakhstan

The article deals with the analysis and evaluation of existing baseline risk factors for cerebrovascular disease, contributing to the emergence of heterogeneous ischemic strokes (atherosclerosis, critical, symptomatic and asymptomatic carotid artery stenosis, dyslipidemia, cardiac disease, etc.), settles new risk factors that contribute to acute cerebrovascular accidents and chronic cerebrovascular diseases. Criteria of clinical and diagnostics are provided to identify such risk factors and their possible correction.

Key words: ischemic stroke, risk factors.

For reference: Kuandykov T, Mutagirov V, Daniyarov A, Mereev N, Omirbek A. Risk factors of ischemic stroke (review). *Meditsina (Almaty) = Medicine (Almaty)*. 2018;4(190):80-88 (In Russ.)

Контакты: Куандыков Тлеуберди Кенесбаевич, канд. мед. наук, заведующий отделением анестезиологии и реаниматологии Национального научного центра хирургии им. А.Н. Сызганова, главный внештатный специалист департамента Управления здравоохранения г. Алматы, ул. Желтоқсан 62, индекс 050016. E-mail: tleuberdy@mail.ru

Contacts: Tleuberdi K. Kuandykov, Candidate of Medical Sciences, the Head of the Department of Anaesthesiology and Reanimatology of National Scientific Center for Surgery n.a. A.N. Syzganov, Main Nonstaff Specialist of the Department of Public Health of Almaty c., str. Zheltoksan 62, index 050016. E-mail: tleuberdy@mail.ru

Поступила: 03.04.2018

Артериялды гипертензия

Артериялды гипертензия (АГ) және гипертониялық ауру - кез келген жастағы цереброваскулярлы патологияның жетекші қауіп факторы ретінде өзектілігін

сақтауда. Артериялды гипертензия халықтың 15-25%-ында кездеседі. Инсульттің шамамен 54% -ын АГ байланыстыруға болады. Артериялды гипертензия кезінде, геморрагиялық инсульттан басқа, лакунарлы және атеротромботикалық

инсульттер жиі дамиды. АГ аневризма және артерио-венозды мальформацияның жыртылуына ықпал етіп, субарахноидальды-паренхималық қанның құйылуына алып келеді. Артериялды қан қысымының (АҚК) көтерілу деңгейі мен инсульттің даму қаупінің арасында тікелей байланыс бар. Диастолалық қан қысымының 70-тен 110 мм с.б. интервалында 7,5 мм с.б. жоғарылауы инсульттің даму қаупін 2 есеге жоғарылатады. Систоликалық қан қысымының 12 мм с.б. жоғарылауы, ал диастоликалық қан қысымының 5 мм с.б. жоғарылауы инсульттің қайта даму қаупін 34%-ға арттырады.

Сонымен бірге, соңғы кезде артериялды гипертензияның жедел ми қанайналым бұзылысының (ЖМҚБ) дамуындағы ролі айқындалуда. Бүгінгі таңда артериялды гипертензияның морфологиялық субстраты – гипертоникалық артериопатияларға ерекше көңіл бөлінуде. Гипертониялық артериопатия tunica media гипертрофиясын, трансмуральды транспорттың азаюын, лизосомалдық ферменттердің белсенділігін қамтиды.

АГ түзетіп отыру - кез-келген жастағы ЖМҚБ-ның алдын алудың тиімді шарасы болып табылады. Сонымен қатар, антигипертензиялық дәрі-дәрмектердің кез-келген тобының белгілі бір жас топтарындағы пайдасы жайлы деректер жеткіліксіз.

Пре- және интрацеребральды қантамырлардың атеросклерозы

Қантамырлардың апаттарын дамытатын жетекші факторлардың бірі-ірі қан тамырлардың атеросклерозы болып табылады. Церебральды атеросклероз кезінде инсультті шақыратын негізгі механизм артерия - артериялды эмболия және гемодинамикалық бұзылыстар. Атеросклеротикалық табақшаларда эмболалар жиі тромбоцитарлық агрегаттардан немесе тромбтардан болады, сирек жағдайда бұзылып жатқан табақшалар бөліктерінен және холестерин кристаллдарынан болады.

Әртүрлі авторлардың пікірінше, инсульт немесе уақытша ишемиялық шабуылды (ТИА) басынан өткерген пациенттердің 25-50%-ында асимптоматикалық (қантамырлар апаты пайда болғанға дейін) прецеребральды тамырлардың стенозы болады. Сонымен бірге, бүгінгі күні стеноздың «симптомдыққа» қатысты критерий мәселесі жауапсыз болып қала беруде. ACAS мультицентрлік клиникалық зерттеуінде алынған деректерге сәйкес, «асимптоматикалық» стеноз деп қанайналым бассейнінде уақытша немесе тұрақты неврологиялық ошақтық симптомдары жоқ ұйқы артериясының стенозын айтамыз, бұл кезде сонымен қатар, пациентте созылмалы ми-қантамырлар жетіспеушілігінің спецификалық емес көріністері байқалуы мүмкін. Дегенмен, бұл тәсіл, церебральды және прецеребральды қантамырлардың атеросклеротикалық зақымдалуы бар науқастарда жиі радиологиялық түрде табылатын, «мылқау» ми инфаркты болуы мүмкін екенін ескере бермейді.

Соңғы алынған деректер интрацеребральды микро-және макростеноздардың инсульт қалыптасуында маңызды рөл алатынын көрсетеді. Сонымен қатар, экстра- немесе интрацеребральды қан тамырлар патологиясының таралуы айтарлықтай популяция аралық (нәсілдік) айырмашылықтарға ие және бұл жағдай әлі анықталмаған факторлар қаупімен түсіндірілуде.

Дислипидемия

Атеросклероз дамуына алып келетін қауіп факторлары ішінде ең көп зерттелгені – дислипидемия. Көптеген клиникалық зерттеулер инсульт қаупін төмендетуде статиндер тиімділігін растайды. Өзіне 26000-нан астам пациенттерді қамтитын, 26 зерттеудің метаанализі инсульт қаупінің 3,4%-дан 2,7%-ға дейін, өлімге әкелмейтін инсульт қаупінің 2,7-ден 2,1%-ға дейін төмендегенін көрсетті. Дегенмен де, липопротеиндердің әртүрлі фракциялары ашылуынан бері жүргізілген көптеген популяциялық зерттеулер қарама-қайшы нәтижелер көрсетуде. 61 зерттеудің метаанализі жалпы холестерин деңгейі мен инсульттен кейінгі өлім-жітім арасындағы айтарлықтай байланысты анықтаған жоқ. Бірқатар зерттеулер ЛПТТ деңгейі мен инсульт туу қаупінің арасында статистикалық шамалы ғана маңызды байланыс бар екенін көрсеткен. Атеросклероздың табақшалардың қалыптасқан сағысында терапевтикалық емге нашар берілетінін ескере отырып, қазіргі таңда атеросклероздың ары қарай үдеуін шақыратын жаңа қауіп-қатер факторларын коррекциялауға назар аударылуда және дислипидемияны көрсететін ақпараттылығы мол маркерлерді іздестіру жалғасуда. Плазмадағы аполипопротеинВ (Аро-В) мөлшерін ЛПӨТТ және ЛПТТ деңгейімен коррекция жасап отырады, өйткені әрбір липопротеин бір Аро-В молекуласынан тұрады. Бірқатар жүргізілген зерттеулер Аро-В-ның жоғары деңгейі ЖМКБ және ЖИА предикторы болып табылатынын көрсетеді. Анамнездерінде ТИА-сы бар 286 пациентті катамнестикалық түрде бақылаған бір зерттеу, АроВ/АроА1 қатынасының жоғарылауы ишемиялық инсульттің тәуелсіз ақпараттылығы жоғары предикторы екенін көрсетті және бұның липидограмманы дәстүрлі түрде зерттеуден маңыздырақ екенін көрсетті. Холестериннің әртүрлі фракцияларына таңдаулы әсер ететін дәрілерді әзірлеу перспективті деп саналады. Атеро- және атеросклероздың даму патогенезі жайлы алынған жаңа деректер, клиникалық ангионеврологияда, цереброваскулярлы патология және инсульттің жаңа қауіп факторларын іздестірумен айналысатын бағыттың пайда болуына алып келді.

Дүниежүзінің 21 елінде жүргізілген кең ауқымды ДДҰ МОНИКА зерттеуі жақсы танымал қауіп факторларының, әсіресе жас адамдарда, инсульттің дамуын толық түсіндіре алмайтынын көрсетті. Бүгінгі күні, диагностикалық әдіс жетістіктерінің арқасында, жас адамдар мен перинатальды кезеңнен бастап балалардағы инсультты анықтау және оның емі жақсара түскен. Дегенмен де, бірқатар зерттеулер жас адамдар арасындағы «дәстүрлі» қауіп факторларының болмауымен жүретін «мылқау» инсульттің өршуін көрсетеді. «Мылқау» инсульттер майда қан тамырларының болуы мүмкін ауруларының маркері, метаболикалық бұзылулардың (қант диабеті, MELAS синдромы және басқалары), каротидті стеноздардың кардиоэмболиялары сияқты клиникалық маңызға ие. Бірқатар зерттеулерге сәйкес, «мылқау» инсульттің таралуы клиникалық көріністері бар инсульт таралуынан 5 есе жоғары. Сонымен қатар, «мылқау» инсульттің қауіп факторлары әлі де толығымен зерттелмеген болып қалуда.

Осылайша, бүгінгі күні тек жақсы танымал қауіп факторларымен ғана цереброваскулярлы патологияның,

әсіресе жас адамдар мен балаларда, бүкіл спектрін сипаттай алмайтынымыз күмән шақырмайды. Қантамырлар патологиясының жаңа қауіп факторлары мен оларды түзету әдістерін іздестіру секілді мұқтаждықтар тууда.

Генетикалық бейімділік

ЖМҚБ-ның отбасы мүшелерінде көптеп болуы инсульттің дәлелденген қауіп факторы болып табылады, бірақ та инсультке деген тұқым қуалайтын бейімділік механизмі әлі анық емес. Бола тұра, классикалық тұқым қуалаудың менделеевтік типі сирек кездеседі және инсульттің 1%-дан аз жағдайларымен ассоциацияланады.

Өзіне инсульті бар 58 мыңнан астам пациенттерді қамтитын 120 зерттеудің метаанализі инсультке деген бейімділікке барынша жақын 4 генді анықтады: ангиотензинге айналдырушы фермент геніндегі делеция, Лейденнің V факторы, протромбин геніндегі делеция және гипергомоцистеинемияны шақыратын метилтетрагидрофолатредуктаза (MTHFR) геніндегі полиморфизм.

Инфекциялық агенттер

Көптеген обсервациялық зерттеулер, жасырын инфекциялар ишемиялық инсульттің предикторы болуы мүмкін екендігін көрсетеді. 1970-жылдардан бастап әдебиеттерде Varicella zoster (VZV) ассоцирленген васкулопатиялардың ишемиялық инсульттермен және сирек геморрагиялық инсульттермен манифестирленгені туралы мәліметтер кездеседі. Varicellazoster (VZV) - церебральды артерияларда репликациялануға қабілетті жалғыз вирус. Заманауи көзқарастарға сәйкес, VZV макроvasкулопатиялар және VZV ассоцирленген майда тамыр аурулары болады. Макроваскулопатиялар кезінде жиі инсультпен көрінетін, вирус-индуцирленген гранулематозды ангииттер дамиды. VZV-ассоцирленген майда тамыр аурулары мигрень, тырысу, конвульсия, паралич, когнитивтік тапшылықтың (VZV-ассоцирленген энцефалит -лакунарлы жағдайлардың пайда болуымен болатын) сияқты арнайы емес көптеген көріністері бар [20].

Herpes zoster-ге байланысты ем қабылдаған 7760 пациентті қамтитын, 1997-2001 жж. аралығында жүргізілген зерттеу VZV-инфекциясын бастан өткергендерде инсульттың пайда болу қауіпі, әсіресе балалар мен жас адамдарда біршама үлкейтіндігі көрсетілген [21]. Қазір VZV-ассоцирленген васкулопатияның тиімді алдын-алу шаралары іздестірілуде.

Бірқатар зерттеулер эндотелиалдық дисфункция мен тұрақты цитомегаловирус инфекциясы арасындағы байланыстарды анықтады, бұл әсіресе, жас адамдарда инсульт дамуындағы вирустың рөлін көрсетуі мүмкін [48].

Жоғары сезімтал с-реактивті ауыз

20-дан астам перспективалық эпидемиологиялық зерттеулер жоғары сезімтал Среактивті протеиннің жоғары деңгейінің іс жүзінде сау адамдарда инсульттің, миокард инфарктісінің және қан тамырларының өлімінің тәуелсіз предикторы екенін көрсетеді. Framingham зерттеуіне қатысқан 1462 науқастың ішінде зерттеудің басында реакциялық ақуыздың плазма концентрациясының әрбір квартильді ұлғаюы ишемиялық инсульт пен өтпелі ишемиялық шабуылдың ерлерде 1,25 (95% CI 1.00-1.54) жоғарылауымен байланысты болды 12-ден 14 жасқа дейінгі әйелдерде 1,29 (95% CI 1.07-1.55) [41].

Интра және прецеребралды тамырлардың ақауы

Заманауи нейровизуализация технологиясының дамуы арқасында, қазіргі уақытта ишемиялық инсульттің бұрын-соңды белгісіз болжаушыларын анықтауға болады, атап айтқанда, бүгінгі күні прецеребральды тамырлардың макро-аномалиясының рөліне үлкен көңіл бөлінеді. Брахицефалиялық тамырлардың дамуындағы ауытқулардың ең көп саны - бұл ұйқы артериясының және омыртқалы артериялардың, гипоплазияның немесе омыртқалы артериялардың біреуінің қисықсыздығы мен өршуі. Бірқатар авторлардың айтуы бойынша, ұйқы артерияларының қисаюы клиникалық сау адамдарда 38% құрайды.

Ұйқы артерияларының ауытқулары кез-келген жаста, оның ішінде балаларда анықталуы мүмкін. Каротид бассейнінің туа біткен және жүре пайда болған аномалиялары ерекшеленеді. Іштегі дамудың үшінші триместрінде жүректің кеуде торына қарай төмен түсуі болады (descensus cordis) және кез-келген қаңқа мен супраорталдық тамырлардың даму жылдамдығының кез-келген сәйкессіздігі ұйқы артериясының ақауына алып келуі мүмкін. Коллаген және икемді талшықтардың кеме қабырғасындағы негізгі қаңқа функциясы екендігін ескере отырып, коллаген метаболизмін бұзумен жүретін ауруларда, атап айтқанда - қосылыс тінінің туа біткен әлсіздігімен патологиялық қылқындылық көрсетіледі. Жүре пайда болған қантамырлардың иілуі мен қисаюын артериальды гипертензиямен церебральды қантамырлардың атеросклерозымен байланыстырады.

Көптеген зерттеулердің қорытындысы бойынша патологиялық қисаю созылмалы церебральды ишемияның басты себебі болып табылады және компенсаторлы механизмнің бұзылуы нәтижесінде ишемиялық инсультке алып келуі мүмкін. Жас балаларда және жасөспірімдерде инсульттың дамуында патологиялық қисаюдың ұйқы артериясының гипо- және аптозиясының үлкен рөлі бар екені дәлелденді.

Прецеребралды және брахицефалды тамырлардың диссекциясы

Әдебиеттің мәліметтері бойынша, прецеребралды артериялардың диссекциясы - ерте жастағы ишемиялық инсульттың негізгі себептерінің бірі [13]. Диссекция брахицефалды бассейнінің кез-келген артериясында пайда болуы мүмкін, әсіресе жиі ішкі ұйқы артерияларының экстракраниалды бөлімдері, сирек - омыртқа артерияларының экстракраниалды бөлімдері зақымдалады. ПА диссекциясымен ауыратын адамдардың орта жасы - 40 жас, ұйқы артериясының - 47 жас. Әйелдерде бұл дерт ер адамдарға қарағанда 3 есе жиі кездеседі.

Церебралды артериялардың қабырғаларының ажыратылуы ішкі қабатының жыртылуымен және оның астында пайда болған, артерия бойымен тамыр қабырғасының қабаттары арасымен әртүрлі ұзындыққа созылатын гематомамен түзіледі. Церебралды артериялардың диссекциясы жаракаттың нәтижесінде не кенеттен пайда болуы мүмкін. Кенеттен болған диссекция белгісіз себептерден пайда болуы мүмкін. Кенеттен болған диссекцияның дамуында маңызды орынды фибромускулярлы дисплазия, тамырлардың ирелену және майысуының ақырғы дәрежесі, дәнекер тіннің

аурулары, соның ішінде Марфан және Элерс-Данлос синдромдары, қабырғаның арнайы аутоиммунды қабынуы немесе қабырғасы маңында арнайы емес қабыну үрдісі сияқты бейім себептер алады. Сонымен қоса, кенеттен болған диссекциямен науқастарда анамнезінде жиі мұрыннан қан кету, артериалды қан қысымының жоғарылауы, бас сақинасы сияқты бас аурулары кездеседі [9].

Метаболизмнің туа және жүре пайда болған бұзылыстары

Көптеген аурулардың (соның ішінде цереброваскулярлы) дамуын шақыратын себеп ретінде метаболикалық бұзылыстардың концепциясы 1908 жылы өзінің алкаптонуриямен науқастарды бақылаулары негізінде «бір ген – бір энзим» гипотезасын құрастырған Archibald Garrodтың классикалық жұмыстарынан бастау алады. Биохимия мен генетиканың жетілдірілуімен концепция одан әрі дамыды. Бүгін метаболикалық бұзылыстар спектріне тұқым қуалайтын аурулар (гликогеноздар, MELAS-синдромы, Кернс-Сейр синдромы, Lesch-Nyhan синдромы, SUSAC, Фабри ауруы және т.б.) да, тұқым қуалауға бейім жүре пайда болған жағдайлар (қант диабеті, метаболикалық синдром, гипергомоцистеинемия және гипергомоцистеинурия, гипо- және гипертиреоз, паранеопластикалық синдромдар және т.б.) да жатады [15]. Көптеген тұқым қуалайтын дисметаболикалық синдромдар қан мен жұлын сұйықтығында лактат және пируваттың жоғарылауымен қабаттасатынын ескеру керек. Позитронды-эмиссионды томографияны қолданудың соңғы уақытта алынған мәліметтері алғашында есептелген инсульттың дамуындағы метаболикалық бұзылыстардың ролі әсіресе ерте жастағы адамдарда және балаларда маңыздырақ екені объективті түрде дәлелденді [27]. Әр түрлі авторлардың зерттеуіне сәйкес, криптогенді инсульттың (ишемиялық инсульттың жалпы популяциясындағы жиілігі 12-25% аралығында) этиологиясын анықтау метаболикалық бұзылыстарды сенімді диагностика арқылы оның кездестірілуінің азаюына алып келеді [13].

Метаболикалық синдром

Метаболикалық синдром висцералды май салмағының көбеюі, шеткі тіндердің инсулинге сезімталдығының төмендеуі және гиперинсулинемия, сонымен қоса артериалды гипертензиядан құралған симптомдар жиынтығы болып табылады. Метаболикалық синдром кезіндегі дерттік өзгерістердің нақты тетігі анықталмаған. Қазіргі заманғы көзқарастарға сәйкес, адипоциттер эндотелиалды дисфункцияның пайда болуына алып келетін альфа ісік өліеттенуінің факторы мен басқа да прокабыну субстанцияларының қандағы мөлшерінің көбеюіне жәрдемдеседі. Көпсандық клиникалық зерттеулер метаболикалық синдромның барлық жас топтарында ишемиялық инсульттың тұрақты тәуелсіз қауіп факторы болып табылатынын дәлелдейді [13]. Бірқатар зерттеулер метаболикалық синдром мен гипергомоцистеинемия арасындағы корреляциялық байланысты анықтады, ол бұл жағдайлардың патогенезінің жалпы компоненттері туралы айғақтайды [24].

Гипергомоцистеинемия және mthfr-тг-генотип

Дәстүрлі түрде метаболикалық бұзылыстарды көмірсулардың, аминқышқылдарының, органикалық

қосындылардың алмасуының бұзылысы мен жиынтықтық лизосомалды аурулар және т.б. деп жіктейді. Алайда соңғы уақытта алынған мәліметтер күкіртқұрамды қышқылдар алмасуы дертінің ерекше ролі туралы көрсетеді. Соның ішінде, ишемиялық инсульттың дамуында маңызды орын алатын антикоагулянтты жүйенің супрессиясы мен эндотелиалды дисфункция дамуына гомоцистеиннің жоғары деңгейінің әсері туралы сенімді мәліметтер бар [20, 47].

Гомоцистеин метиониннан эндогенді синтезделетін күкіртқұрамды аминқышқылы болып табылады. Гомоцистеин дәрумен емес және адам организмінің ақуыздар құрамына кірмейді. Гомоцистеиннің алмасуы реметилдену және транссульфирлену сияқты екі биохимиялық тұрақтыларға негізделген, дәл осы екі тетіктердің арасындағы тепе-теңдік оның деңгейін анықтайды. Екі жолдың қызмет атқаруы үшін реметилдену және транссульфирлену реакцияларында коферменттер ретінде қолданылатын B_{12} , B_6 , B_{12} дәрумендері мен фолий қышқылының жеткілікті концентрациясы қажет. Гомоцистеиннің биохимиялық маңыздылығы метилирлену реакцияларында тез жұмсалатын метионинның эндогендік қорын сақтауына, сонымен қатар трикарбон қышқылының кезеңі үшін қажетті компоненттер - цистеин мен а-кетобутират сингенезінің мүмкіндігіне негізделген [30].

Гомоцистеиннің дерттік жинақталуына жоғары аталған реакцияларға қатысатын ферменттердің генетикалық детерминирленген кемістіктері де, ас мәзірінде B_{12} , B_6 , B_{12} дәрумендері мен фолий қышқылының жеткіліксіздігі де алып келуі мүмкін [22]. Метилентетрагидрофолатредуктаза (MTHFR) гені бойынша полиморфизмді зерттеуде ТТ нұсқасы бойынша гомозиготалық популяцияның 10–16%-нде байқалатыны анықталды, бұл нұсқаны тасымалдаушылар гомоцистеинның жоғары мөлшерлілігімен сипатталады [46]. В топ дәрумендерінің жеткіліксіздігі дамыған және дамып келе жатқан елдерде, сонымен қатар Украинада, едәуір кең тараған көрініс болып табылады [7]. Осылайша популяцияда гипергомоцистеинемияның кең таралуының алғышарттары құрастырылады.

Қазіргі заманғы көзқарастарға сәйкес, физиологиялық қызметінен бөлек гомоцистеин көпкомпонентті патогенетикалық әрекетке ие. Ол цитокиндер, циклиндер және қабынудың басқа медиаторларының босатылуын бастама етіп, артериялардың тіндік құрылымдарын зақымдайды. Оның жиналуы артерия қабырғаларының борпылдақтануын, эндотелийдегі жергілікті кемістіктердің түзілуін шақырады, бұл өз алдына тамыр қабырғасына холестерин мен кальцийдің шөгуіне алып келеді [22]. Гомоцистеин антитромбин III, С протеинін баяулату мен V және XII факторларды белсендіру мүмкіндігі арқасында әлеуетті прокоагулянт болып табылады, бұның атеротромботикалық және кардиогендік ишемиялық инсульттардың дамуында аса маңыздылығы бар [24].

Жүргізілген клиникалық зерттеулерде гомоцистеиннің цереброваскулярлы аурулардың тәуелсіз жоғарымәліметті предикторы болып табылатыны дәйекті түрде дәлелдеген. Гомоцистеин деңгейінің 12 мкмоль/л-ден аса жоғарылауы (қалыпты мөлшерде 4,6–9,9 мкмоль/л) қантамырлық зілзалалар қаупінің 2 есеге көтерілуімен байланысты [22]. Гомоцистеин деңгейінің төмендеуі инсульт дамуының қаупін айтарлықтай азайтатынын көрсететін ақпараттар бар [33].

Гипергомоцистеинемия анықталған адамдарға В тобының дәрумендеріне (жасыл түсті жемістер, бұршақ, майлы емес ет, балық, аз мөлшерде сүзбе) бай емдәм, көктем-күз мезгілдерінде бір ай ішінде В топ дәрумендері мен фолий қышқылының таблетка түрін қабылдау, сонымен қоса гомоцистеин деңгейін, коагулограмма, липидограмма- ны жылына 2 рет тексеру тағайындалады.

Ишемиялық инсульттың жедел және жеделасты кезеңдерінде гипергомоцистеинемия анықталған уақытта көпшілік мақұлдаған емге В топ дәрумендерінің жоғары мөлшерінен тұратын препараттар мен фолий қышқылын қабылдау тағайындалған, бұл инсульттың екіншілік алдын- алу шарасының компоненті болып табылады [11].

Метаболизмнің жасушалық бағыттарын түсінудегі жетістіктер инсультқа алып келуі мүмкін зат алмасудың тұқым қуалауға бейім ауруларын сәйкестендіруге алып келді. Оларға әуелі Фабри ауруы, MELAS синдромы және т.б. жатады.

MELAS-синдромы және гиперлактатемия

MELAS-синдромы митохондриялды миопатия, энце- фалопатия, лактатацидоз және инсульттәрізді кезеңдердің жиынтығынан тұрады. MELAS-синдромымен 80%-тен астам науқастарда митохондриялды ДНК-да 3243 нуклеотидінде адениннің гуанинге алмасуы болады, алайда мутацияның басқа нұсқалары да кездеседі. Әр елдегі таралуы 7,59: 100 000-дан 236:100000-ға дейін жағдайды құрайды [35].

MELAS-синдромы кезіндегі инсульттардың пайда болу тетігі толық анық емес. Қазіргі замағы көзқарасқа сәйкес, генетикалық ақаудың салдарынан РНҚ тасымалдануының бұзылысы тотықтырғыш фосфорилденудің шамасыздығына, АТФ қорының азаюы мен энергетикалық тапшылыққа алып келеді [44]. Аталған үрдіс лактат-ацидозбен, лактатқа қарай лактат/пируват тепе-теңдігінің жылжуымен және кан мен жұлын сұйықтығында лактат деңгейінің өсуімен қоса жүреді.

MELAS-синдромының тән клиникалық көріністеріне бала және ерте жаста қайталанатын метаболикалық инсульттар, сакина тәрізді бас аурулары, тырыспа пароксизмдері, күштемеге толеранттылықтың төмендеуі жатады. Q10 коэнзимі, креатин, L-карнитин, L-аргинин және жөке қышқылын қолданумен ем үлгісі нәтижелі болып саналады [40].

Лактат және пируват алмасуын түзету тек MELAS-синдромы шеңберінде ғана аса маңызды бола қоймайды. Жедел ми қанайналымының бұзылысында дәлелденген, бірақ сонымен қоса толық зерттелмеген тетіктердің бірі – тотықтырғыш күйзеліс. Аталған үрдіс босрадикалды тотығудың гиперактивтілігін тудыратын антиоксиданттық жүйелердің біртіндеп әлсіреуі болып табылады. Ишемиялық пенумбра дамуында лактат және пируват деңгейінің мәнісі аса зор. Соңғы уақытта плазма лактатының деңгейі мен ишемиялық инсульт ауырлығының корреляциясы туралы мәліметтер алынды. Лактаттың жоғары деңгейі миокард инфарктісінің тәуелсіз қауіп факторы болып табылатынын көптеген зерттеулер көрсетті [32]. Алайда бізге қолжетімді әдебиетте ишемиялық инсульттың қауіп факторы ретінде лактаттың ролі туралы ақпараттарды біз анықтай алмадық. Бұған қарамастан плазма лактаты деңгейінің жоғарылауы бар митохондриялды дисфункция туралы айғақтай алады, қорғаныстық күйзеліс реакциясын көрсетуі де мүмкін, оны инсульт дамуының қауіпін бағалауда есепке алу керек [12].

Ұсақ қантамырлардың ауруы

Қазіргі таңда ұсақ қантамырлардың ақауы ретінде ангионеврологияда кең тараған патоморфологиялық уақыт, инсульттың пайда болуының басты көзі болып есептелінеді. ҰҚА-ның басты фенотипі болып лакуналық ми инфарты, ақ заттың зақымдалуы, сонымен қатар мидың микрокан құюлары есептеледі. Қазіргі таңда «ұсақ қантамыр ауруы» термині клиникалық, радиологиялық немесе патологиялық өзгерістердің көрінісі болады, бас миының терең құрылымдарын канмен қамсыздандыратын, перифериялық ұсақ артерия және артериолалардың патологиясымен негізделген.

Қазіргі таңда ұсақ қантамыр ауруларына көп назар аударылып жатыр, соның негізінде клиникалық ангионеврология бағытының пайда болуына негіз болды. Ұсақ қантамырлар ауруы көп тармақты, соның ішінде CADASIL синдромы, Фабри ауруы, Susac синдромы, Чарг – Строс васкулиті, антифосфолипидті синдром т.б. Ұсақ қантамырлардың ауруларының көрінісі көбінесе қайталанбалы лакунарлы инфаркт және үдемелі когнитивті дефицитпен негізделеді.

Фабри ауруы

Фабри ауруы А а-галактозидазаның дефицитімен шақырылатын Х-тіркелген сфинголипидоз. Атап өтілген лизосомальды энзимнің ақауы көптеген органдардың жасушалық лизосомасында жиналатын, әсіресе бүйректе және церебральді қантамырларда жиналып оларды артериопатияға алып келетін гликофинголипидтердің алмасуының бұзылысына негізделеді. Фабри ауруының таралуы 1:40 000 [36].

Фабри ауруы кезінде инсульттердің дамуы бірнеше патофизиологиялық механизмдермен байланысты. Гликофинголипидтердің эндотелий және қантамырлардың бұлшық етті қабатында үдемелі жиналуы артериоланың стенозы мен окклюзиясына алып келеді. Сондай ақ үлкен қантамырлар дилатацияланады, соның себебінен артерияда артериялды эмболия және көктамырлық тромбоздардың даму катері жоғарылайды. Одан басқа Фабри аурумен ауыратын науқастарға инсульттың дәстүрлі қауіп факторлары қақпақшалар ақауы және сол жүрекшенің гипертензиясы үлкен маңызға ие. Бірнеше зерттеулер қорытындысы бойынша негізгі артерияның диаметрінің өзгеруі бұл аурудың негізгі маркері болып табылады. Фабри ауруымен ауыратын науқастарда атеросклероздың ерте дамуы және гомоцистеиннің жоғары деңгейде болуы жайлы ақпараттар бар.

И.С. Евтушенконың еңбектеріндегі көрсетілімі бойынша, көбінесе бала кезден анықталатын дерматокардиосомато- неврологиялық көріністерімен білінеді, ангиокератидтің дамуын, бүйректің, көздің зақымдануын, жүректің (стенокардия, сол қарыншаның гипертрофиясы) ауру сезімді парестезияларды, қызбаны, жүктемеге толеранттылықтың төмендеуін қамтиды. А а-галактозидазаның ферментінің белсенділік деңгейінде бұл ауру көптеген жылдар бойында үдеуі мүмкін. Спецификалық емі жоқ рекомбинантты а-галактозидазаның 1 мг/кг әр 2 апта сайын инфузиясы мен орын басушы терапия негізгі болып табылады.

Cadasil-синдромы

Инсультпен көрінетін көптеген тұқым қуалайтын аурулардың бірі CADASIL синдромы болып табылады. Соңғы деректерге сүйене отырып, оның таралуы 1:100000

құрайды. CADASIL синдромы церебральды аутосомды доминантты артериопатиямен, субкортикальды және лейкоэнцефалопатиямен көрінетін лейкодистрофиялар тобына жатады.

Когнитивті бұзылыстармен, ТИШ және инсульттармен, жиі мигренозды пароксизм көріністерімен жас кезде пайда болады. Бұл аура псевдобульварлы синдром және деменция деңгейіне дейін үдейді.

CADASIL синдромының патогенетикалық субстраты - NOTCH3 генінде мутация, бұл мембранадағы NOTCH3 протеинінің патологиялық жинақталуына және церебральді және қосымша құбылыстардың тегіс бұлшықет жасушаларының цитоплазмасына себепші болады, кейіннен бұл қабырғадағы бұлшықет жасушаларының прогрессивті деградациясы болады.

МРТ-зерттеу бөлімінде T1 режиміндегі гипертониялық фокустар және T2 режиміндегі гиперинтенсивті ошақтар, негізінен перивентрикулярлы локализация және базальды ганглия аймағында анықталады. Диагноздың ең дұрыс әдісі - NOTCH3 генін зерттеу, алайда зерттеудің қымбатшылығына байланысты тірек-қимыл аппаратының биопсиясы кеңінен таралған. Ерекше емдеу тәсілі жоқ. CADASIL синдромында жиі кездесетін гиперхолестеринемия, гипергомоцеинемия және артериялық гипертензияның агрессивті терапиясы қажет. Аспиринді, дипиридамолды немесе клопидогрелді қабылдау ұсынылады. Когнитивтік құнсыздану оң болған кезде, әсері донепезилмен байқалды.

Қорытынды

Соңғы онжылдықта жүргізілген көптеген зерттеулер цереброваскулярлық және жүрек-тамыр патологиясының дамуында әртүрлі қауіп факторларының рөлін анықтауға

және негіздеуге мүмкіндік берді, әсіресе ЖИА және инсульт. Бүгінгі таңда артериалды гипертония, алдынала және интрацеребральды тамырлардың атеросклерозы, дислипидемия сияқты негізгі факторлардың маңыздылығы туралы ешқандай күмән жоқ. Зерттеу барысында алынған нәтижелерге сүйене отырып, цереброваскулярлы патологияның жиілігін азайтуға мүмкіндік беретін гипертонияның, атеросклероздың, семіздіктің алдын- алу және емдеуге арналған бағдарламалар мен хаттамалар әзірленді. Сонымен бірге, жас кезінде тамырлы аурулардың мәселесі өзекті болып отыр. Дәріс негізгі факторлармен біріктіріліп жасалған (гипергомоцеинемия, тұрақты герпесвирус инфекциясы, ашық сопақша терезесі және т.б.) анықталған жаңа негізгі факторлары клиникада науқасқа жеке индивидуальды факторларын анықтауға және цереброваскулярлық патологияның алғашқы алдын-алудың тиімді бағдарламасын жасауға мүмкіндік береді.

Зерттеу молдірлігі

Зерттеуге демеушілік қолдау көрсетілген жоқ. Авторлар баспаға ұсынылған қолжазбаның түпкілікті версиясы үшін толық жауап береді.

Қаржылық және басқа да қарым-қатынастар туралы декларация

Бүкіл авторлар мақаланың концепциясын дайындауға және қолжазбаны жазуға қатысты. Қолжазбаның түпкілікті версиясын бүкіл авторлар мақұлдады. Авторлар мақала үшін қаламақы алған жоқ.

Мүдделер қайшылығы

Авторлар мүдделер қайшылығының жоқ екендігін мәлімдеуде

ҚОЛДАНЫЛҒАН ӘДИБИЕТТЕР

- 1 Дзяк Л.А., Цуркаленко Е.С. Инсульт у пациентов молодого возраста // Практическая ангионеврология. – 2010. - №2. – С. 914
- 2 Евтушенко С.К., Лисовский Е.В., Евтушенко О.С. Дисплазия соединительной ткани в неврологии и педиатрии (клиника, диагностика, лечение): Руководство для врачей. – Донецк, 2009. – 372 с.
- 3 Евтушенко С.К., Иванова М.Ф., Налетов С.В., Евтушенко И.С., Галаева Я.Ю. Гормональные контрацептивные средства как фактор риска ишемического инсульта у женщин молодого возраста // Международный неврологический журнал. – 2008. - №3(18). – С. 7276
- 4 Евтушенко С.К., Шепотинник Е.В., Фадеева Г.В., Чумарина Т.В., Пономарев В.В. Патологическая роль гемодинамически незначимого открытого овального окна в развитии кардиоэмболического инсульта // Международный неврологический журнал. – 2008. - №1(17). – С. 3639
- 5 Евтушенко И.С. Дерматонейроцереброкардиальные проявления болезни Фабри // Український медичний часопис. – 2013. – Т. VII/VIII, - №4(96)
- 6 Евтушенко С.К., Евтушенко И.С. Мигрень и лакунарные инсульты как базисное проявление церебральной аутосомнодоминантной артериопатии с субкортикальными инфарктами и лейкоэнцефалопатией (CADASIL-синдром) // МНЖ. – 2011. - №8(46). – С. 4042

REFERENCES

- 1 Dzyak LA, Tsurkalenko ES. Stroke in youth Инсульт у пациентов молодого возраста. *Prakticheskaya angioneurologiya = Practical angioneurology*. 2010;2:914 (In Russ.)
- 2 Evtushenko SK, Lisovskiy EV, Evtushenko OS. *Displaziya soedinitel'noy tkani v neurologii i pediatrii (klinika, diagnostika, lechenie): Rukovodstvo dlya vrachey* [Connective tissue dysplasia in neurology and pediatrics (clinical features, diagnosis, treatment): A Guide for Physicians]. Donetsk; 2009. P. 372
- 3 Evtushenko SK, Ivanova MF, Naletov SV, Evtushenko IS, Galaeva YY. Hormonal contraceptives as a risk factor for ischemic stroke in young women. *Mezhdunarodnyy neurologicheskiy zhurnal = International neurological journal*. 2008;3(18):726
- 4 Evtushenko SK, Shepotinnik EV, Fadeeva GV, Chumarina TV, Ponomarev VV. Role of hemodynamically insignificant patent foramen ovale in the development of cardioembolic stroke. *Mezhdunarodnyy neurologicheskiy zhurnal = International neurological journal*. 2008;1(17):369 (In Russ.)
- 5 Evtushenko IS. Dermatological, renal and cerebral manifestations of Fabry disease. *Ukrains'kiy medichniy chasopis = Ukrainian medical journal*. 2013;VII/VIII;4(96) (In Russ.)
- 6 Evtushenko SK, Evtushenko IS. Migraine and lacunar strokes as a basic manifestation of cerebral autosomnodominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy (CADASIL-syndrome). *MNZh = International neurological journal*. 2011;8(46):402 (In Russ.)

8 Мищенко Т.С., Овсянникова Н.В., Лебединец В.В. Факторы риска и клинические особенности у больных с различными подтипами ишемического инсульта // *Международный медицинский журнал*. – 2011. - №3. – С. 2732

9 Симонян В.А., Винокурова О.Н., Блиндарук С.Г., Воропаева Т.Ю. Инсульт в молодом возрасте вследствие диссекции позвоночной артерии // *Международный неврологический журнал*. – 2012. - №5(51). – С. 5658

10 Федин А.И., Ефимов В.С., Кашежева А.З., Кромм М.А. Гипергомоцистеинемия как фактор риска инсульта // *Журнал неврологии и психиатрии*. – 2002. - №6. – С. 2428

11 Филимонов Д.А. Гипергомоцистеинемия как прокоагулянтный фактор риска у пациентов с атеротромботическим ишемическим инсультом и возможности лечебной коррекции // *Нейронауки: теоретические и клинические аспекты*. – 2012. - №8(2). – С. 204208

12 Шатова О.П., Трунова О.А., Зинкович И.И. Влияние лактата на миграционную активность лейкоцитов периферической крови // *Университетская клиника*. – 2010. – Т. 6, №1–2. – С. 4951

13 Bassetti C. et al. Recurrence of Cervical Artery Dissection: A Prospective Study of 81 Patients // *Stroke*. – 1996. – Vol. 27. – P. 1804

14 BodenAlbala B., Sacco R.L., Lee H.S., GrahameClarke C., Rundek T. et al Metabolic syndrome and ischemic stroke risk: Northern Manhattan Study // *Stroke*. – 2008. – Vol. 39(1). – P. 30-35. Epub 2007 Dec 6.

15 Clarke J.T.R. A Clinical Guide to Inherited Metabolic Diseases (3rd ed.). – Cambridge: Cambridge University Press, 2005. – P. 358

16 Demuth K., Germain D.P. Endothelial markers and homocysteine in patients with classic Fabry disease // *Acta Paediatr. Suppl.* – 2002. – Vol. 91(439). – P. 5761

17 Donnan G.A., Geoffrey A. Donnan, Marc Fisher, Malcolm Macleod, Stephen M. Davis. *Stroke* // *The Lancet*. – 2008. - №371. – P. 16121623

18 Fellgiebel A., Keller I., Marin D. et al. Diagnostic utility of different MRI and MR angiography measures in Fabry disease // *Neurology*. – 2009. – Vol. 72(1). – P. 6368

19 Fried L.P., Borhani N.O., Enright P., Furberg C.D., Gardin J.M., Kronmal R.A., Kuller L.H., Manolio T.A. et al. The Cardiovascular Health Study: Design and rationale // *Annals of epidemiology*. – 1991. – No. 1(3). – P. 263276

20 Gildea D.H., Cohrs R.J., Mahalingam R. Clinical and molecular pathogenesis of varicella virus infection // *Viral. Immunol.* – 2003. – Vol. 16. – P. 243258

21 Gildea D.H. Varicella zoster virus vasculopathy and disseminated encephalomyelitis // *J. Neurol. Sci.* – 2002. – Vol. 195. – P. 99101

22 Goldstein L.B., Bushnell C.D., Adams R.J., Appel L.J., Braun L.T., Chaturvedi S., Creager M.A., Culebras A., Eckel R.H., Hart R.G., Hinchey J.A., Howard V.J., Jauch E.C., Levine S.R., Meschia J.F., Moore W.S., Nixon J.V., Pearson T.A. Guidelines for the primary prevention of stroke. A guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association // *Stroke*. – 2010

23 Grayston J.T., Kronmal R.A., Jackson L.A., Parisi A.F., Muhlestein J.B., Cohen J.D., Rogers W.J., Crouse J.R., Borrowdale S.L., Schron E., Knirsch C. ACES Investigators. Azithromycin for the secondary prevention of coronary events // *N. Engl. J. Med.* – 2005. – Vol. 352. – P. 16371645

8 Mishenko TS, Ovsyannikova NV, Lebedinets VV. Risk factors and clinical features in patients with different ischemic subtypes. *Mezhdunarodnyy meditsinskiy zhurnal = International medical journal*. 2011;3:2732 (In Russ.)

9 Simonyan V.A., Vinokurova O.N., Blindaruk S.G., Voropaeva T.Y. Vertebral artery dissection associated ischemic stroke in youth. *Mezhdunarodnyy neurologicheskiy zhurnal = International neurological journal*. 2012;5(51):568 (In Russ.)

10 Fedin AI, Efimov VS, Kashezheva AZ, Kromm MA. Hyperhomocysteinemia as a risk factor for stroke. *Zhurnal neurologii i psikiatrii = Journal of neurology and psychiatry*. 2002;6:248 (In Russ.)

11 Filimonov DA. Hyperhomocysteinemia as a procoagulant risk factor in patients with atherothrombotic ischemic stroke and possible therapeutic correction. *Nejronauki: teoreticheskie i klinicheskie aspekty = Neurosciense: theoretical and clinical aspects*. 2012;8(2):2048 (In Russ.)

12 Shatova OP, Trunova OA, Zinkovich II. The effect of lactate on the migration activity of peripheral blood leukocytes. *Universitetskaya klinika = University clinic*. 2010;6(1–2):4951 (In Russ.)

13 Bassetti C, et al. Recurrence of Cervical Artery Dissection: A Prospective Study of 81 Patients. *Stroke*. 1996;27:1804

14 BodenAlbala B, Sacco RL, Lee HS, GrahameClarke C, Rundek T, et al Metabolic syndrome and ischemic stroke risk: Northern Manhattan Study. *Stroke*. 2008;39(1):305. Epub 2007 Dec 6.

15 Clarke JTR. A Clinical Guide to Inherited Metabolic Diseases (3rd ed.). Cambridge: Cambridge University Press; 2005. P. 358

16 Demuth K, Germain DP. Endothelial markers and homocysteine in patients with classic Fabry disease. *Acta Paediatr. Suppl.* 2002;91(439):5761

17 Donnan GA, Geoffrey A. Donnan, Marc Fisher, Malcolm Macleod, Stephen M. Davis. *Stroke*. *The Lancet*. 2008;371:161223

18 Fellgiebel A, Keller I, Marin D, et al. Diagnostic utility of different MRI and MR angiography measures in Fabry disease. *Neurology*. 2009;72(1):638

19 Fried LP, Borhani NO, Enright P, Furberg CD, Gardin JM, Kronmal RA, Kuller LH, Manolio TA, et al. The Cardiovascular Health Study: Design and rationale. *Annals of epidemiology*. 1991;1(3):26376

20 Gildea DH, Cohrs RJ, Mahalingam R. Clinical and molecular pathogenesis of varicella virus infection. *Viral. Immunol.* 2003;16:24358

21 Gildea DH. Varicella zoster virus vasculopathy and disseminated encephalomyelitis. *J. Neurol. Sci.* 2002;195:99101

22 Goldstein LB, Bushnell CD, Adams RJ, Appel LJ, Braun LT, Chaturvedi S, Creager MA, Culebras A, Eckel RH, Hart RG, Hinchey JA, Howard VJ, Jauch EC, Levine SR, Meschia JF, Moore WS, Nixon JV, Pearson TA. Guidelines for the primary prevention of stroke. A guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2010

23 Grayston JT, Kronmal RA, Jackson LA, Parisi AF, Muhlestein JB, Cohen JD, Rogers WJ, Crouse JR, Borrowdale SL, Schron E, Knirsch C. ACES Investigators. Azithromycin for the secondary prevention of coronary events. *N. Engl. J. Med.* 2005;352:163745

24 Hajer GR, van der Graaf Y, Olijhoek JK, Verhaar MC, Visseren FL. Levels of homocysteine are increased in metabolic syndrome patients but are not associated with an increased cardiovascular risk, in contrast to patients without the metabolic syndrome. *Heart*. 2007;93(2):21620. Epub 2006 Sep 4.

- 24 Hajer G.R., van der Graaf Y., Olijhoek J.K., Verhaar M.C., Visseren F.L. Levels of homocysteine are increased in metabolic syndrome patients but are not associated with an increased cardiovascular risk, in contrast to patients without the metabolic syndrome. // *Heart*. – 2007. – Vol. 93(2). – P. 216220. Epub 2006 Sep 4.
- 25 Hoffmann B., Beck M., SunderPlassmann G., Borsini W., Ricci R., Mehta A. FOS European Investigators, Nature and prevalence of pain in Fabry disease and its response to enzyme replacement therapy: a retrospective analysis from the Fabry Outcome Survey // *Clin. J. Pain*. – 2007. – Vol. 23(6). – P. 535542
- 26 Illuminati G., Calio' F.G., Papaspyropoulos V., Montesano G., D'Urso A. Revascularization of the internal carotid artery for isolated, stenotic, and symptomatic kinking // *Arch. Surg*. – 2003. – Vol. 138(2). – P. 192197
- 27 Jacobs B.S., BodenAlbala B., Lin I.F., Sacco R.L. Stroke in the young in the northern Manhattan stroke study // *Stroke*. – 2002. – Vol. 33(12). – P. 27892793
- 28 JiunnHorng Kang, JauDer Ho, YiHua Chen, HengChing Lin. Increased Risk of Stroke After a Herpes Zoster Attack. A PopulationBasedFollowUp Study // *Stroke*. – 2009. – Vol. 40. – P. 34433448
- 29 Kernagis D.N., Laskowitz D.T. Evolving role of biomarkers in acute cerebrovascular disease // *Ann. Neurol*. – 2012. – No. 71(3). – P. 289303
- 30 Kilmer S. McCully. Chemical Pathology of Homocysteine. IV. Excitotoxicity, Oxidative Stress, Endothelial Dysfunction, and Inflammation // *Ann. Clin. Lab. Sci*. – 2009. – Vol. 39, No. 3. – P. 219232
- 31 Kloska S.P., Schlegel P.M., Strater R., Niederstadt T.U. Causality of pediatric brainstem infarction and basilar artery fenestration? // *Pediatr. Neurol*. – 2006. – Vol. 35. – P. 436
- 32 Kunihiro Matsushita, Emma K. Williams, Morgana L. MongrawChaffin, Josef Coresh. et al. The Association of Plasma Lactate With Incident Cardiovascular Outcomes. The ARIC Study // *Am. J. Epidemiol*. – 2013
- 33 Lonn E., Yusuf S., Arnold M.J. et al. Homocysteine Lowering with Folic Acid and B Vitamins in Vascular Disease // *The New England Journal of Medicine*. – 2006. – No. 354(15). – P. 15671577
- 34 Luepker R.V. WHO MONICA project: what have we learned and where to go from here? // *Public Health Reviews*. – 2011. – No. 33. – P. 373396
- 35 Manwaring N., Jones M.M., Wang J.J. et al. Population prevalence of the MELAS A3243G mutation // *Mitochondrion*. – 2007. – Vol. 7(3). – P. 230233
- 36 Meikle P.J., Hopwood J.J., Clague A.E., Carey W.F. Prevalence of lysosomal storage disorders // *JAMA*. – 1999. – Vol. 281(3). – P. 249254
- 37 Mini'no A.M., Murphy S.L., Xu J., Kochanek K.D. Deaths: Final data for 2008 // *National Vital Statistics Reports*. – 2011. – No. 8(7). – P. 911
- 38 Moore D.F., Kaneski C.R., Askari H., Schiffmann R. The cerebral vasculopathy of Fabry disease // *J. Neurol. Sci*. – 2007. – No. 257(1–2). – P. 258263
- 39 RamosFernandez M., Bellolio M.F., Stead L.G. Matrix metalloproteinase9 as a marker for acute ischemic stroke: a systematic review // *J. Stroke Cerebrovasc. Dis*. – 2011. – Vol. 20(1). – P. 4754
- 40 Rodriguez M.C., MacDonald J.R., Mahoney D.J., Parise G., Beal M.F., Tarnopolsky M.A. Beneficial effects of creatine, CoQ10, and lipoic acid in mitochondrial disorders // *Muscle Nerve*. – 2007. – Vol. 35(2). – P. 235242
- 25 Hoffmann B, Beck M, SunderPlassmann G, Borsini W, Ricci R, Mehta A. FOS European Investigators, Nature and prevalence of pain in Fabry disease and its response to enzyme replacement therapy: a retrospective analysis from the Fabry Outcome Survey. // *Clin. J. Pain*. 2007;23(6):53542
- 26 Illuminati G, Calio' FG, Papaspyropoulos V, Montesano G, D'Urso A. Revascularization of the internal carotid artery for isolated, stenotic, and symptomatic kinking. // *Arch. Surg*. 2003;138(2):1927
- 27 Jacobs BS, BodenAlbala B, Lin IF, Sacco RL. Stroke in the young in the northern Manhattan stroke study. // *Stroke*. 2002;33(12):278993
- 28 JiunnHorng Kang, JauDer Ho, YiHua Chen, HengChing Lin. Increased Risk of Stroke After a Herpes Zoster Attack. A PopulationBasedFollowUp Study. // *Stroke*. 2009;40:34438
- 29 Kernagis DN, Laskowitz DT. Evolving role of biomarkers in acute cerebrovascular disease. // *Ann. Neurol*. 2012;71(3):289303
- 30 Kilmer S. McCully. Chemical Pathology of Homocysteine. IV. Excitotoxicity, Oxidative Stress, Endothelial Dysfunction, and Inflammation. // *Ann. Clin. Lab. Sci*. 2009;39(3):21932
- 31 Kloska SP, Schlegel PM, Strater R, Niederstadt TU. Causality of pediatric brainstem infarction and basilar artery fenestration? // *Pediatr. Neurol*. 2006;35:436
- 32 Kunihiro Matsushita, Emma K. Williams, Morgana L. MongrawChaffin, Josef Coresh. et al. The Association of Plasma Lactate With Incident Cardiovascular Outcomes. The ARIC Study. // *Am. J. Epidemiol*. 2013
- 33 Lonn E, Yusuf S, Arnold MJ, et al. Homocysteine Lowering with Folic Acid and B Vitamins in Vascular Disease. // *The New England Journal of Medicine*. 2006;354(15):156777
- 34 Luepker RV. WHO MONICA project: what have we learned and where to go from here? // *Public Health Reviews*. 2011;33:37396
- 35 Manwaring N, Jones MM, Wang JJ, et al. Population prevalence of the MELAS A3243G mutation. // *Mitochondrion*. 2007;7(3):2303
- 36 Meikle PJ, Hopwood JJ, Clague AE, Carey WF. Prevalence of lysosomal storage disorders. // *JAMA*. 1999;281(3):24954
- 37 Mini'no AM, Murphy SL, Xu J, Kochanek KD. Deaths: Final data for 2008. // *National Vital Statistics Reports*. 2011;8(7):911
- 38 Moore DF, Kaneski CR, Askari H, Schiffmann R. The cerebral vasculopathy of Fabry disease. // *J. Neurol. Sci*. 2007;257(1–2):25863
- 39 RamosFernandez M, Bellolio MF, Stead LG. Matrix metalloproteinase9 as a marker for acute ischemic stroke: a systematic review. // *J. Stroke Cerebrovasc. Dis*. 2011;20(1):4754
- 40 Rodriguez MC, MacDonald JR, Mahoney DJ, Parise G, Beal MF, Tarnopolsky MA. Beneficial effects of creatine, CoQ10, and lipoic acid in mitochondrial disorders. // *Muscle Nerve*. 2007;35(2):23542
- 41 Rost NS, Wolf PA, Kase CS, KellyHayes M, Silbershatz H, Massaro JM, D'Agostino RB, Franzblau C, Wilson PW. Plasma concentration of Creactive protein and risk of ischemic stroke and transient ischemic attack: the Framingham Study. // *Stroke*. 2001;32:257579
- 42 Rost NS, Biffi A, Cloonan L, Chorba J, Kelly P, Greer D, Ellinor P, Furie KL. Brain natriuretic peptide predicts functional outcome in ischemic stroke. // *Stroke*. 2012;43(2):4415
- 43 Sniderman AD, Furberg CD, Keech A, Roeters van Lennep JE, Frohlich J, Jungner I, Walldius G. Apolipoproteins versus lipids as indices of coronary risk and as targets for statin treatment. // *Lancet*. 2003;361:77780

- 41 Rost N.S., Wolf P.A., Kase C.S., Kelly-Hayes M., Silbershatz H., Massaro J.M., D'Agostino R.B., Franzblau C., Wilson P.W. Plasma concentration of C-reactive protein and risk of ischemic stroke and transient ischemic attack: the Framingham Study // *Stroke*. – 2001. – Vol. 32. – P. 2575-2579
- 42 Rost N.S., Biffi A., Cloonan L., Chorba J., Kelly P., Greer D., Ellinor P., Furie K.L. Brain natriuretic peptide predicts functional outcome in ischemic stroke // *Stroke*. – 2012. – Vol. 43(2). – P. 441-445
- 43 Sniderman A.D., Furberg C.D., Keech A., Roeters van Lennep J.E., Frohlich J., Jungner I., Walldius G. Apolipoproteins versus lipids as indices of coronary risk and as targets for statin treatment // *Lancet*. – 2003. – Vol. 361. – P. 777-780
- 44 Takahashi N., Shimada T., Murakami Y. et al. Vascular involvement in a patient with mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes // *Am. J. Med. Sci.* – 2005. – Vol. 329(5). – P. 265-266
- 45 Taylor-Robinson D., Thomas B.J. Chlamydia pneumoniae in arteries: the facts, their interpretation, and future studies // *J. Clin. Pathol.* – 1998. – Vol. 51. – P. 793-797
- 46 Trabetti E. Homocysteine, MTHFR gene polymorphisms, and cardio-cerebrovascular risk // *Journal of applied genetics*. – 2008. – No. 49(3). – P. 262-282
- 47 Vermeer S.E., Koudstaal P.J., Oudkerk M., Hofman A., Breteler M.M. Prevalence and risk factors of silent brain infarcts in the population-based Rotterdam Scan Study // *Stroke; a journal of cerebral circulation*. – 2002. – Vol. 33(1). – P. 21-25
- 48 Viktorija Kenina, Pauls Auce, Zanda Priede. et al. Cytomegalovirus chronic infection as a risk factor for stroke: a prospective study // *Proceedings of the latvian academy of sciences*. – 2010. – Vol. 64, No. 3/4 (668/669). – P. 133-136
- 44 Takahashi N, Shimada T, Murakami Y, et al. Vascular involvement in a patient with mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes. *Am. J. Med. Sci.* 2005;329(5):265-6
- 45 Taylor-Robinson D, Thomas BJ. Chlamydia pneumoniae in arteries: the facts, their interpretation, and future studies. *J. Clin. Pathol.* 1998;51:793-7
- 46 Trabetti E. Homocysteine, MTHFR gene polymorphisms, and cardio-cerebrovascular risk. *Journal of applied genetics*. 2008;49(3):262-82
- 47 Vermeer SE, Koudstaal PJ, Oudkerk M, Hofman A, Breteler M.M. Prevalence and risk factors of silent brain infarcts in the population-based Rotterdam Scan Study. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 2002;33(1):21-5
- 48 Viktorija Kenina, Pauls Auce, Zanda Priede. et al. Cytomegalovirus chronic infection as a risk factor for stroke: a prospective study. *Proceedings of the latvian academy of sciences*. 2010;64(3/4):668/669:133-6