

## ЭПИДЕМИОЛОГИЯ И ФАКТОРЫ РИСКА ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА У МОЛОДЫХ

Алсу Газинуровна Фазлиахметова<sup>1</sup>, Энвер Ибрагимович Богданов<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Республиканская клиническая больница МЗ РТ, 420064. г. Казань, ул. Оренбургский тракт, д. 138, e-mail: fragaria5@rambler.ru, <sup>2</sup>Казанский государственный медицинский университет, кафедра неврологии и реабилитации, 420012, Казань, ул. Бутлерова, д. 49

Реферат: Представлен обзор современной литературы о распространенности и факторах риска ишемического инсульта у молодых, особенностях факторов риска в молодом возрасте.

Ключевые слова: ишемический инсульт, молодой инсульт, эпидемиология, факторы риска.

## EPIDEMIOLOGY AND RISK FACTORS OF ISCHEMIC STROKE IN THE YOUNG PEOPLE

Alsu G. Fazliakhmetova<sup>1</sup>, Enver I. Bogdanov<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Republican Clinical Hospital of the MH of RT,  
138 Orenburgskiy Trakt, Kazan, 420064,

<sup>2</sup>Kazan State Medical University, Department of Neurology  
and Rehabilitation, 49 Butlerov street, Kazan, 420012

This review presents recent data concerning the prevalence and risk factors of the ischemic stroke in young adults and specific risk factors of the ischemic stroke at young age.

Key words: ischemic stroke, young stroke, epidemiology, risk factors.

**С**осудистые заболевания головного мозга из-за высокой распространенности и тяжелых последствий для состояния здоровья населения представляют важнейшую медицинскую и социальную проблему. Ежегодная смертность от инсультов в Российской Федерации — одна из наиболее высоких в мире (175 на 100 тысяч населения) [5]. Показатели заболеваемости инсультом на территории России в 2009 г. составили 3,52 случая на 1000 населения [5]. В Республике Татарстан в 2013 г. показатель заболеваемости составил 505,2 случая на 100 тысяч населения [6]. Заболевание может возникнуть в любом возрасте, но половина всех случаев приходится на лиц старше 70 лет [2]. Ишемические инсульты (ИИ) у молодых до 40–55 лет в развитых странах составляют 3,4–14% от всех ишемических инсультов, тогда как в развивающихся странах их пропорция может достигать 20–30% [1].

Имеется определенная специфика факторов риска ИИ в разных возрастных группах. Традиционные факторы риска ИИ, как, например, мерцательная аритмия, инфаркт миокарда, сахарный диабет редко встречаются среди лиц молодого возраста, однако такие факторы риска, как курение, злоупотребление алкоголем, ожирение, артериальная гипертензия, дислипидемия, использование оральных контрацептивов, открытое овальное окно, мигрень, употребление наркотиков, беременность и послеродовый период играют важную роль в данной возрастной группе [1, 7, 9, 16]. По данным Putaala J. et al. в возрастной группе 15–49 лет наиболее распространенными факторами риска являются дислипидемия (60%), курение (44%), артериальная гипертензия (39%), ожирение (10%), сахарный диабет (10%), мигрень (17,2%) и злоупотребление алкоголем (14,2%), менее распространенными — антифосфолипидный синдром (1,9%), мутация гена протромбина (0,4%), прием наркотиков (1,3%) [29]. В возрасте младше 30 лет факторами риска являются беременность, послеродовый период и употребление оральных контрацептивов [29]. Иная картина выявляется у пациентов с ИИ в возрасте до 18 лет, у которых основной причиной инсульта являются артериопатии (фокальная церебральная артериопатия, болезнь мойя-мойя, артериальная диссекция, васкулиты, постгерпетическая артериопатия, неспецифическая артериопатия), выявляющиеся в 53% [23]. Наиболее частыми причинами ИИ у молодых являются кардиоэмболический подтип и диссекция шейных артерий, которые составляют 19,6% и 15,4%, соответственно [29]. Среди молодых пациентов диссекция была основной причиной ИИ [29]. Криптогенные инсульты у молодых составляют до 40% [18].

По результатам Л.А. Добрыниной и соавт., при обследовании 203 больных молодого возраста (116

мужчин, 87 женщин, средний возраст –  $34,6 \pm 8,2$  года) с ИИ были выявлены следующие причины: диссекция (25%), кардиоэмболия (12%), антифосфолипидный синдром (11%), коагулопатия (7%), артериальная гипертензия (8%), атеросклероз (3%), митохондриальная цитопатия (3%), церебральный васкулит (1%), болезнь мойя-мойя (0,5%), у 29% больных причина ИИ не была установлена [3].

Возрастной предел, по которому пациентов с инсультом относят к группе «молодых взрослых», варьирует от 40 до 55 лет [15]. Наиболее обоснованным, вероятно, следует считать рубеж в 40–45 лет, т.к. именно после него существенно возрастает роль традиционных факторов риска инсульта и увеличивается заболеваемость и смертность [29]. В последнее время в большинстве исследований стали придавать большое значение гендерным различиям ИИ. Женщины обычно численно превосходят мужчин среди пациентов моложе 30 лет [29]. По данным Arnold M. et al. среди пациентов с ИИ в возрасте младше 45 лет преобладали женщины, старше 45 лет – мужчины [9]. Также имеются и гендерные различия факторов риска ИИ. К примеру, по данным D. Salihovic et al. женщины чаще страдают артериальной гипертензией, мерцательной аритмией, сердечной недостаточностью, тогда как мужчины чаще курят, злоупотребляют алкоголем [31], в анамнезе – инфаркт миокарда, транзиторные ишемические атаки, сахарный диабет [7]. Вероятно, этим обусловлен высокий процент кардиоэмболического подтипа ИИ среди женщин и высокие проценты атеротромботического, лакунарного подтипов среди мужчин. Также женщины имеют специфические факторы риска ИИ – прием контрацептивов, эклампсию. Мигрень как фактор риска инсульта также выявляется у женщин [29].

Таким образом, среди пациентов с ИИ в возрасте до 45 лет чаще встречаются женщины (57%), курящие (39%), пациенты с ООС или аневризмой межпредсердной перегородки (44%), диссекциями шейных артерий (26%), атипичными причинами инсульта. При этом роль традиционных факторов риска в генезе инсульта в этой возрастной группе, таких как гипертония, дислипидемия, ожирение, сахарный диабет также высока [1].

20% всех ишемических инсультов у молодых являются кардиоэмболическими [18]. Такие состояния как фибрилляция предсердий, острый инфаркт миокарда, клапанные пороки сердца,

инфекционный эндокардит, небактериальный тромботический эндокардит, миксома предсердия являются главными причинами церебральной эмболии [37].

Открытое овальное окно (ООО), аневризма предсердной перегородки, пролапс митрального клапана, кальцификация митрального кольца, кальцинированный аортальный стеноз являются кардиальными состояниями с риском развития церебральной эмболии [37]. Важную роль в генезе ИИ у молодых пациентов играет ООО, которое встречается у 25% популяции [15]. Частота ООО среди лиц с криптогенным инсультом младше 55 лет составляет 17%, у лиц старше 55 лет – 37% [25]. Распространенность ООО в сочетании с аневризмой межпредсердной перегородки (АМПП) – 11% [8]. При этом риск ИИ у пациентов с сочетанием АМПП и ООО выше в 4 раза, чем у лиц только с ООО [18]. Спонтанные диссекции шейных артерий (СДША) в настоящее время являются одной из основных причин инсульта в молодом возрасте [12, 15], тогда как в общей популяции они являются причиной только 2% инсультов [11] и их распространенность в общей популяции составляет 2–6 случаев на 100 тысяч населения в год [12]. СДША выявляется в 15%–25% случаев инсульта у лиц молодого возраста [11, 15]. Средний возраст больных с ДША по данным разных авторов составляет 35,5–45,8 лет [12]. Считается, что диссекции каротидных артерий встречаются чаще, чем диссекции вертебральных артерий [13]. Распространенность диссекций вертебральных артерий составляет 1–0 случаев на 100 тысяч населения в год [13]. Однако в российском исследовании Л.А. Калашниковой показана одинаковая частота поражения сонных и позвоночных артерий, что может быть обусловлено средовыми факторами [4]. Средний возраст больных с ДША по данным разных авторов составляет 35,5–45,8 лет [13]. ДША в целом примерно с одинаковой частотой встречается у мужчин и женщин. Однако имеются некоторые гендерные различия в зависимости от локализации диссекции. Так, диссекция в системе каротидных артерий чаще наблюдается у мужчин, а в вертебрально-базиллярной системе – у женщин [4, 13]. Этиология диссекции остается неизвестной. Как правило, диссекции предшествует травма, инфекция, умеренное повышение уровня гомоцистеина, гормональные нарушения, прием контрацептивов, алкоголя [4]. Подавляющее большинство диссекций являются спонтанными.

Основной причиной спонтанных диссекций являются врожденные и генетически опосредованные диспластические изменения стенки артерий. Причинами инсульта при ДША являются гемодинамические нарушения, обусловленные стенозом или артерио-артериальными эмболиями в связи с образованием пристеночного тромба, который может сформироваться в месте разрыва интимы, обычно экстракраниальных артерий [1]. В 67% дебютирующими проявлениями ДША являются транзиторные ишемические атаки (ТИА) или ишемический инсульт [1].

Многочисленные эпидемиологические европейские исследования выявили, что курение является независимым фактором риска ИИ [36]. Длительное курение сопряжено с более активным прогрессированием атеросклеротического поражения артерий. Поэтому бывшие курильщики продолжают иметь высокий риск развития инсульта [17]. Есть данные о повышении риска ИИ у курильщиков с увеличением количества выкуренных сигарет и стажа курения [15]. Курение увеличивает риск развития ИИ у мужчин в 2 раза [10]. Курильщики младше 55 лет имеют более высокий риск развития инсульта, чем курильщики старше 55 лет и этот риск уменьшается с возрастом [17]. Пассивное курение почти в 2 раза увеличивает риск инсульта [17].

Злоупотребление алкоголем (регулярное употребление более 70 г чистого этанола в день) также повышает риск развития инсульта [34]. Чем более выражено злоупотребление алкоголем, тем выше риск развития инсульта, у женщин риск развития ИИ и смертность от него возрастают при повышенном употреблении алкоголя более значимо, чем у мужчин [27]. Показано, что уменьшение употребления алкоголя уменьшает риск развития ИИ [26].

Мигрень относится к менее изученному фактору риска ИИ. Мигренозный инфаркт составляет 0,5–1,5% всех ишемических инсультов [24]. Заболеваемость мигренозным инсультом составляет 3,4 на 100 тысяч популяции в год [19]. Для лиц младше 50 лет общая заболеваемость составляет от 6,5 до 22,8 на 100 тысяч популяции в год [19]. У лиц младше 50 лет 25% всех ишемических инсультов относят к мигренозному инсульту [19]. Женщины пременопаузального возраста, страдающие мигренью с аурой, с атаками более одной в месяц имеют высокий риск развития мигренозного инсульта [19, 28]. Риск мигренозного инсульта уменьшается с возрастом [23]. При

мигрени с аурой риск развития ИИ повышается почти в 2 раза [15]. Увеличение относительного риска инсульта наиболее существенно в возрасте до 45 лет, у женщин оно значительнее, чем у мужчин, если женщина с мигренью курит, то риск инсульта возрастает примерно в 9 раз, если она употребляет оральные контрацептивы, то он выше в 7 раз [32]. Наличие мигрени у беременной увеличивает риск развития ИИ в 17 раз [14].

Коагулопатии являются причиной ИИ в 1–4% случаев [20]. Есть данные, что наследственные тромбофилии, включая дефицит протеина С и S, дефицит антитромбина III, мутация фактора Лейдена и мутация протромбина 20,210 A не ассоциированы с высоким риском артериальных тромбозов [17, 22]. Последнее исследование показали, что V фактор свертывания (или FV Leiden), протромбин G 20210 G/A ассоциированы с высоким риском венозных тромбозов, их роль в повышении риска развития ИИ дискуссионна [22].

На сегодняшний день наличие антикардиолипидных антител рассматривается как фактор риска ИИ. Известно, что риск ИИ возрастает в 2,31 раза у больных с обнаруженными в крови антифосфолипидными антителами [30]. В исследовании Cervera и соавт. с участием 1000 больных с АФС было показано, что 50% всех больных с артериальными тромбозами представлены ТИА или инсультом [30].

В клинических исследованиях показано, что женщины, получающие эстрогензамещающую терапию имеют высокий риск фатальных инсультов и тяжелый неврологический дефицит [17]. Остаются дискуссионными вопросы о роли использования оральных контрацептивов в развитии ИИ. По данным большинства исследований не было выявлено взаимосвязи между риском развития ИИ и применением низкодозированных оральных контрацептивов ( $\leq 50$  мг эстрогена) у молодых женщин [21, 32]. Однако этот риск увеличивается у женщин, страдающих мигренью и применяющих оральные контрацептивы [33]. Комбинированные гормональные контрацептивы, содержащие дезогестрел, гестоден, дроспиренон или ципротерон ацетат относятся к препаратам высокого риска и увеличивают риск развития венозной тромбоэмболии в 6 раз, тогда как гормональные контрацептивы, содержащие норэтистерон, левоноргестрел или норгестимат относят к препаратам низкого риска. Трансдермальные пластыри или вагинальные кольца также относят

к препаратам высокого риска. Применение только прогестин содержащих препаратов не приводит к увеличению риска развития венозных и артериальных тромбозов, за исключением прогестин депо, которые вдвое увеличивают риск развития венозных тромбозов. Препаратами первого ряда для женщин младше 35 лет должны быть рекомендованы препараты низкого риска, а именно прогестины второго поколения с низкими дозами эстрогена. Молодой женщине с рисками тромбоза, такими как возраст старше 35 лет, генетическая предрасположенность, ожирение, сахарный диабет, курение, артериальная гипертензия, мигрень с аурой должны рекомендоваться только прогестин содержащие препараты, не должны рекомендоваться препараты высокого риска [21].

Роль гомоцистеинемии как фактора риска ИИ на сегодняшний день дискуссионна. Есть данные, что повышенный уровень гомоцистеина в сыворотке крови (более 12,1 ммоль/л) является независимым фактором риска нефатального инсульта. Исследования показали, что снижение уровня гомоцистеина в сыворотке крови на 25% (3 ммоль/л) ассоциировано с уменьшением риска инсульта на 19% [17]. Высокие значения гомоцистеина выявляются с увеличением возраста. Мужчины в молодом возрасте имеют более высокие концентрации гомоцистеина, чем женщины [17].

В последнее время уделяется большое внимание таким редким наследственным заболеваниям, приводящим к ИИ, как синдром MELAS, CADASIL, гликогенозы и др. Синдром MELAS (митохондриальная энцефаломиопатия, лактатацидоз, инсультоподобные эпизоды) относится к наследственным митохондриальным заболеваниям. Почти в 100% пациенты с MELAS имеют инсультоподобные поражения головного мозга, в 80% инсультоподобный синдром развивается в возрасте 5–15 лет [35]. CADASIL (артериопатия церебральная аутосомно-доминантная с субкортикальными инфарктами и лейкоэнцефалопатией) включает в себя субкортикальную деменцию, депрессию и другие психиатрические состояния, мигрень с аурой и преходящие ишемические атаки. Диагноз подтверждает семейный анамнез (аутосомно-доминантный тип наследования), МРТ-характеристики с преимущественным поражением субкортикального белого вещества мозга, биопсией кожи и генетическим тестированием. Распространенность CADASIL среди молодых людей с ИИ достаточно редкая –

2 % для лиц моложе 65 лет. АГ и курение ассоциированы с повышенным риском возникновения ИИ у больных с CADASIL [15].

Определение факторов риска ИИ имеет важную роль особенно среди лиц молодого возраста. Дальнейшее изучение причин «криптогенных инсультов», составляющих 30–40% ИИ [18], а также учет и уточнение значимости выявленных факторов риска инсульта у молодых чрезвычайно важны для построения программы профилактики, снижения заболеваемости и смертности.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Богданов Э.И. Ишемический инсульт в молодом возрасте // Неврологический вестник. 2012. Т. XLIV, вып.2. С. 30–40.
2. Воробьев П.А. Инсульт. Нормативные документы [Под ред. П.А. Воробьева]. М.: НЬЮДИАМЕД, 2010. 480 с.
3. Добрынина Л.А., Калашникова Л.А., Павлова Л.Н. Ишемический инсульт в молодом возрасте // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2011. №3. С. 4–8.
4. Калашникова Л.А. Диссекция артерий, кровоснабжающих мозг, и нарушения мозгового кровообращения (научный обзор) // Анн клин. и экспер. неврол. 2007. Т. 1(1). С. 41–49.
5. Стаховская А.В. и др. Эпидемиология инсульта в России по результатам территориально-популяционного регистра (2009-2010) // Общие вопросы неврологии и психиатрии. №5. 2013. С. 4–10.
6. Хасанова Д.Р., Гильманов А.А., Прокофьева Ю.В. и др. Результаты внедрения многоуровневой системы оказания медицинской помощи больным с инсультом в Республике Татарстан // Журнал неврологии и психиатрии. 2013. № 7, Вып. 2. С. 86–89.
7. Andersen K.K., Andersen Z.J., Olsen T.S. Age- and gender-specific prevalence of cardiovascular risk factors in 40102 patients with first-ever ischemic stroke: a nationwide Danish study // Stroke. 2010. Vol. 41. P. 2768–2774.
8. Anzola G.P., L. Giusti del Giardino, M.P.Piras. Patent foramen ovale (PFO) and cryptogenic stroke // Journal of Thrombosis and Haemostasis. 2010. №8. P. 1675–1677.
9. Arnold M., Urs Fischer and Marie-Germaine Bousser. Age-dependent differences in demographics, risk factors, co-morbidity, etiology, management, and clinical outcome of acute ischemic stroke // J. Neurol. 2008. Vol. 255. P. 1503–1507.
10. Asplund K., Nasic S, Janlert U. et al. Smokeless tobacco as a possible risk factor for stroke in men: a nested case-control study // Stroke. 2003. Vol. 34. P. 1754–1759.
11. Chen J. et al. Risk of stroke due to spontaneous cervical artery dissection // Intern. Med. 2013. Vol. 52. P. 2237–2240.
12. Debette S., Beiser A, DeCarli C et al. Association of vascular risk factors with cervical artery dissection and ischemic stroke in young adults // Circulation. 2011. Vol. 123. P. 1537–1544.
13. Debette S. et al. Cervical-artery dissections: predisposing factors, diagnosis, and outcome // Lancet Neurol. 2009. Vol. 8. P. 668–678.
14. Elisabetta Del Zotto et al. Ischemic Stroke during Pregnancy and Puerperium // Stroke Research and Treatment Volume. 2011 (2011), Article ID 606780, 13 pages.

15. Ferro J.M. et al Aetiological diagnosis of ischemic stroke in young adults // *Lancet Neurol.* 2010. Vol. 9. P. 1085–1096.
16. George M.G., Tong, X., Kuklina, E. V. et al. Trends in stroke hospitalizations and associated risk factors among children and young adults, 1995-2008 // *Ann neurol.* 2011. Vol. 70. P. 713–721.
17. Grysiewicz R.A., Thomas K., Pandey D.K. Epidemiology of ischemic and hemorrhagic stroke: incidence, prevalence, mortality, and risk factors // *Neurol Clin.* 2008. Vol. 26(4). P. 871–895.
18. Guercini F., Acciarresi M, Agnelli G et al. Cryptogenic stroke: time to determine aetiology // *Journal of thrombosis and haemostasis.* 2008. Vol. 6. P. 549–554.
19. Heidenreich W.F. «TIA» or migraine in a woman with no risk factors for cerebral vascular disease // *Journal of insurance medicine.* 2008. P. 234–239.
20. Kay Ng W., Loh P. K., Sharma V. K. Role of investigating thrombophilic disorders in young stroke // *Stroke Res. Treat.* 2011. Vol. 8.
21. Lidegaard Ojvind et al. Hormonal contraception, thrombosis and age // *Expert Opinion on Drug Safety.* 2014. Vol. 13. № 10. P. 1353–1360.
22. Madonna P. et al. Hyperhomocysteinemia and other inherited prothrombotic conditions in young adults with a history of ischemic stroke // *Stroke.* 2002. Vol. 33. P. 51–56.
23. Mackay M.T., Wiznitzer M., Benedict S.L. et al. International Pediatric Stroke Study Group. Arterial ischemic stroke risk factors: the International Pediatric Stroke Study // *Ann Neurol.* 2011 Jan. Vol. 69(1). P. 130–140.
24. Marie-Germaine Bousser. Relation between migraine and stroke // *Lancet Neurol.* 2005. Vol. 4. P. 533–542.
25. Mattle H.P., Meier B., Nedeltchev K. Prevention of stroke in patients with patent foramen ovale // *Journal of Stroke.* 2010. Vol. 5. P. 92–102.
26. Mitchell S.V. Elkind et al. Alcohol intake, carotid plaque, and cognition: the Northern Manhattan Study // *Stroke.* 2006. Vol. 37(5). P. 1160–1164.
27. Patra J., B. Taylor, Hyacinth Irving et al. Alcohol consumption and the risk of morbidity and mortality for different stroke types-a systematic review and meta-analysis // *BMC. Public Health.* 2010. Vol. 10. P. 258.
28. Pezzini A., Del Zotto E, Giossi A. et al. The migraine-ischemic stroke relation in young adult // *Stroke research and treatment.* doi:10.4061/2011/304921.
29. Putaala J., Sami Curtze, Sini Hiltunen et al. Analysis of 1008 consecutive patients aged 15 to 49 with first-ever ischemic stroke. The Helsinki young stroke registry // *Stroke.* 2009. Vol. 40. P. 1195–1203.
30. Rodrigues Carlos E., Joze lio F. Carvalho, Yehuda Shoenfeld. Neurological manifestationsof antiphospholipid syndrome // *Eur. J. Clin. Invest.* 2010. Vol. 40 (4). P. 350–359.
31. Salihovic D. et al. Sex differences in patients with acute ischemic stroke in Tuzla region, Bosnia and Herzegovina // *Bosnian Journal of basic medical sciences.* 2010. Vol. 10(2). P. 116–120.
32. Siritho S. et al. Risk of ischemic stroke among users of the oral contraceptive pill: the Melbourne risk factor study (MERFS) group // *Stroke.* 2003. Vol. 34. P. 1575–1580.
33. Schurks M, Rist PM, Bigal ME et al. Migraine and cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis // *BMJ.* 2009. Vol. 339. P. 3914–b3914.
34. Sundell L. et al. Increased stroke risk is related to a binge drinking habit // *Stroke.* 2008. Vol. 39. P. 3179–3184.
35. Thambisetty M., Newman N.J. Diagnosis and management of MELAS // *Expert Rev Mol Diagn.* 2004 Sep. Vol. 4(5). P. 631–644.
36. Ueshima H. et al. Cigarette smoking as a risk factor for stroke death in Japan: NIPPON DATA80 // *Stroke.* 2004. Vol. 35. P. 1836–1841.
37. Vahedi K, Amarenco P. Cardiac Causes of Stroke // *Curr Treat Options Neurol.* 2000. Vol. 2(4). P. 305–318.

REFERENCES

1. Bogdanov E.I. *Nevrologicheskii vestnik.* 2012. Vol. XLIV, N2. pp. 30–40. (in Russian)
2. Vorob'ev P.A. *Insul't. Normativnye dokumenty* [ed. P.A. Vorob'ev]. Moscow: N"YuDIAMED, 2010. 480 p. (in Russian)
3. Dobrynina L.A., Kalashnikova L.A., Pavlova L.N. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova.* 2011. №3. pp. 4–8. (in Russian)
4. Kalashnikova L.A. *Ann klin. i eksper. nevrolog.* 2007. Vol. 1(1). pp. 41–49. (in Russian)
5. Ctakhovskaya A.V. et al. *Obshchie voprosy nevrologii i psikiatrii.* №5. 2013. pp. 4–10. (in Russian)
6. Khasanova D.R., Gil'manov A.A., Prokof'eva Yu.V. et al. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii.* 2013. № 7, Vyp. 2. pp. 86–89. (in Russian)

Поступила 04.05.16.