

Уральский медицинский журнал. 2021. Т. 20, № 4. С. 93-98.
Ural medical journal. 2021; Vol. 20, no 4. P. 93-98

Обзор литературы
УДК: 616.831-005.1:577.161.2
DOI: 10.52420/2071-5943-2021-20-4-93-98

ФАКТОРЫ РИСКА ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА. РОЛЬ ВИТАМИНА D

Оксана Альбертовна Кичерова¹, Людмила Ивановна Рейхерт²,
Марсель Азатович Ахметьянов³

¹⁻³ ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет», Тюмень, Россия

¹ pan1912@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-7598-7757>

² lir0806@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-4313-0836>

³ ahmet.marsel@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-5686-4017>

Аннотация

Введение. Распространенность сосудистых заболеваний головного мозга неуклонно растет во всем мире. Мозговой инсульт представляет собой наиболее грозное из них, являясь одной из ведущих причин смертности и инвалидизации населения. Снижение заболеваемости и смертности от инсульта может быть достигнуто путем улучшения профилактических мероприятий, направленных на коррекцию факторов риска. В обзоре представлены данные отечественной и зарубежной литературы о факторах риска ишемического инсульта и системе первичной профилактики острых ишемических поражений головного мозга. **Материалы и методы.** Проанализированы данные eLibrary, MedLine, Scopus, Springerlink, научной электронной библиотеки «Киберленинка». **Результаты и дискуссия.** Авторами приведен обзор патологических состояний, способных приводить к развитию сосудистой мозговой катастрофы. В соответствии с Европейскими рекомендациями по ведению инсульта рассмотрены методы первичной профилактики ишемического инсульта. Представлены современные взгляды на коррекцию модифицируемых факторов риска (артериальной гипертензии, сахарного диабета, гиперлипидемии, патологии сердца и сосудов и др.). Приведены рекомендации по образу жизни и снижению массы тела. Наряду с хорошо известными сведениями авторы приводят данные новых исследований о роли витамина D в возникновении ишемического каскада и рассматривают возможные патогенетические механизмы такого влияния. Также в обзоре приводятся сведения об ассоциации дефицита витамина D с другими патологическими состояниями, являющимися причинами ишемического инсульта, и влиянии витамина D на объем зоны ишемического поражения, тяжесть исхода и риски повторных сосудистых катастроф. **Заключение.** Изучение факторов риска ишемического инсульта и разработка методов первичной профилактики является одним из приоритетных направлений современной неврологии, поскольку позволит улучшить систему помощи больным с цереброваскулярными заболеваниями.

Ключевые слова: мозговой инсульт, ишемический инсульт, факторы риска, витамин D, первичная профилактика.

Для цитирования: Кичерова, О. А. Факторы риска ишемического инсульта. Роль витамина D / О. А. Кичерова, Л. И. Рейхерт, М. А. Ахметьянов // Уральский медицинский журнал. – 2021. – Т. 20, № 4. – С. 93-98. – <http://doi.org/10.52420/2071-5943-2021-20-4-93-98>.

@ Кичерова О.А., Рейхерт Л.И., Ахметьянов М.А., 2021

RISK FACTORS FOR ISCHEMIC STROKE. THE ROLE OF VITAMIN DOksana A. Kicherova¹, Ljudmila I. Rejhert², Marsel A. Ahmetianov³¹⁻³ Tyumen State Medical University, Tyumen, Russia¹ pan1912@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-7598-7757>² lir0806@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-4313-0836>³ ahmet.marsel@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-5686-4017>**Abstracts**

Introduction. The prevalence of cerebral vascular diseases is steadily increasing worldwide. Cerebral stroke represents the most serious of them, being one of the leading causes of mortality and disability of the population. Reduction of morbidity and mortality from stroke can be achieved by improving preventive measures aimed at the correction of risk factors. The review presents domestic and foreign literature data on the risk factors of ischemic stroke and the system of primary prevention of acute ischemic brain lesions. **Materials and methods.** Data from eLibrary, MedLine, Scopus, Springerlink, and the scientific electronic library «Cyberleninka» were analyzed. **Results and Discussion.** The authors give an overview of pathological conditions that can lead to the development of cerebral vascular accident. Methods of primary prevention of ischemic stroke are considered in accordance with the European guidelines on stroke management. Current views on the correction of modifiable risk factors (arterial hypertension, diabetes mellitus, hyperlipidemia, heart and vascular pathology, etc.) are presented. Recommendations on lifestyle and body weight reduction are given. In addition to the well-known information, the authors present the data of new studies on the role of vitamin D in the ischemic cascade and consider the possible pathogenetic mechanisms of this effect. The review also provides information on the association of vitamin D deficiency with other pathological conditions that are the causes of ischemic stroke and the effect of vitamin D on the volume of ischemic lesions, the severity of the outcome and the risks of repeated vascular accidents. **Conclusion.** The study of risk factors for ischemic stroke and the development of primary prevention methods is one of the priority areas of modern neurology, since it will improve the system of care for patients with cerebrovascular disease.

Keywords: cerebral stroke, ischemic stroke, risk factors, vitamin D, primary prevention

For citation: Kicherova, O. A. Risk factors for ischemic stroke. The role of vitamin D / O. A. Kicherova, L. I. Rejhert, M. A. Ahmetianov // Ural medical journal. – 2021. – Vol. 20 (4). – P. 93-98. – <http://doi.org/10.52420/2071-5943-2021-20-4-93-98>.

ВВЕДЕНИЕ

Ишемический инсульт (ИИ) ежегодно поражает около 6 млн человек в мире и более 450 тысяч в России, а в структуре общей смертности населения нашей страны цереброваскулярные заболевания занимают второе место после сердечно-сосудистой патологии. По данным отечественных эпидемиологических исследований, летальность в остром периоде инсульта достигает в среднем 30-35% и увеличивается еще на 12-15% к концу первого года после инсульта. Только 20% больных, перенесших инсульт, могут вернуться к прежней работе, причем 1/3 заболевших инсультом составляют люди трудоспособного возраста. По данным ВОЗ, совокупная сумма прямых и непрямых расходов на одного больного инсультом составляет 55-73 тыс. американских долларов. Таким образом, наряду с сугубо медицинской проблемой экономические потери государства в связи с инсультом являются колоссальными [1, 2, 3]. Снижение заболеваемости и смертности от инсульта может быть достигнуто путем улучшения профилактических мероприятий, направленных на коррекцию факторов риска. В связи с этим расширение представлений об указанных факторах является одним из приоритетных направлений современной неврологии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Нами проанализированы данные национальной электронной библиотеки eLibrary (<https://elibrary.ru>), библиографической базы данных

MedLine (<http://www.medline.ru>), библиографической и реферативной базы Scopus (<https://www.scopus.com>), базы Springerlink (<https://link.springer.com>), научной электронной библиотеки «Киберленка» (<https://cyberleninka.ru>). В обзор включены публикации с 1993 года по настоящее время, типы публикаций — клинический случай, систематический обзор, собственные исследования. Ключевые слова поиска — мозговой инсульт, ишемический инсульт, факторы риска, витамин D, первичная профилактика.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ДИСКУССИЯ

Система первичной профилактики ишемического инсульта строится на выявлении факторов риска, которые подразделяются на немодифицируемые (пожилой возраст, мужской пол, наследственность и раса) и модифицируемые. Мероприятия по первичной профилактике направлены на нивелирование модифицируемых факторов риска.

К модифицируемым факторам риска относятся:

1. Артериальная гипертензия (АГ).

По данным Европейских рекомендаций по ведению инсульта [4], повышение диастолического АД на каждые 10 мм рт. ст. повышает риск инсульта в 1,95 раза [5, 6]. Смертность от инсульта возрастает в 2 раза при повышении систолического АД на каждые 10 мм рт. ст., начиная со 115 мм рт. ст. При этом установлено, что активное лечение АГ сопровождается существенным уменьшением относительного риска первого инсульта пример-

но на 40%. В Национальном руководстве отмечено, что целевой уровень АД должен быть ниже 140/90 мм рт. ст., при этом особенно важен уровень диастолического давления [7].

В соответствии с Европейскими рекомендациями по ведению инсульта при выборе препарата предпочтение следует отдавать ингибиторам ангиотензин превращающего фермента (ингибитор АПФ) [4]. Как альтернатива на начальном и последующем этапах антигипертензивной терапии может быть обоснованным назначение β -адреноблокаторов [8]. В то же время применение гипотензивных препаратов других классов (диуретиков, антагонистов кальция и блокаторов рецепторов ангиотензина II вызывает сходную редукцию риска инсульта и кардиальных событий.

2. **Мерцательная аритмия**, по данным Европейских рекомендаций по ведению инсульта, увеличивает риск мозгового инсульта на 5% в год. У 65% пациентов с фибрилляцией предсердий возникают инсульты кардиоэмболического характера, при этом применение варфарина в адекватной дозе (МНО в пределах 2,0-3,0) снижает риск на 60-70% [4].

3. **Сахарный диабет (СД)** способствует прогрессирующему течению атеросклероза, преобладанию проатерогенных факторов, таких как АГ и нарушения липидного обмена, что независимо увеличивает риск ишемического инсульта в 1,8-6 раз [9]. Нарушение толерантности к глюкозе также является независимым фактором риска ИИ и повышает вероятность смертельного исхода инсульта в 1,2 раза [10]. В то же время нормализация уровня глюкозы и интенсивный гликемический контроль не приводят к дополнительному снижению риска инсульта, хотя и сопровождаются уменьшением числа случаев инфаркта миокарда и снижают летальность. В исследованиях, посвященных лечению АГ у пациентов с СД, говорится о преимуществе иАПФ и антагонистов рецепторов ангиотензина II, а также о пользе назначения статинов и ацетилсалициловой кислоты.

4. **Гиперлипидемия** является независимым фактором ишемического инсульта. Доказано, что существует прямая связь между уровнем холестерина (ХС) и риском ИИ. Также выявлена обратная связь между уровнем липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) и риском ишемического инсульта [9]. Нет убедительных данных о том, что коррекция углеводного обмена снижает риск инсульта, однако она достоверно снижает риск развития и/или прогрессирования микроангиопатии. Снижение уровня ХС в крови немедикаментозными методами (диета) может снижать вероятность сердечно-сосудистых осложнений. Применение статинов у лиц с коронарной патологией сопровождается снижением относительного риска ишемического инсульта на 19-32%.

5. **Заболевания сердца**, такие как инфаркт миокарда, стенокардия, гипертрофия левого желудочка, фибрилляция предсердий и сердечная недостаточность, могут увеличивать риск острых нарушений мозгового кровообращения (ОНМК) в 2-3 раза прежде всего за счет развития кардиоэмболического и гемодинамического инсульта [11-13].

6. **Патология сонных артерий** также является фактором риска цереброваскулярных заболеваний (ЦВЗ), поэтому при бессимптомном стенозе сонных артерий более чем 50% необходимо назначать аспирин для первичной профилактики

инсульта в дозе 375 мг в день. Применение других дезагрегантов для первичной профилактики не имеет достаточной доказательной базы [14, 15].

7. **Курение** является ведущим модифицируемым фактором сердечно-сосудистого риска, удваивает риск развития ишемического инсульта и в 2-4 раза повышает риск субарахноидального кровоизлияния по сравнению с некурящими. У лиц, бросивших курить, риск инсульта, а также других сердечно-сосудистых осложнений снижается на 50% через 2-3 года, однако нет сведений о том, когда риск инсульта в этой группе достигнет значений никогда не куривших пациентов. Эти данные касаются и пассивных курильщиков [16].

8. **Алкоголь**. Чрезмерное его употребление (в дозе более 60 г в пересчете на чистый спирт) в день повышает риск возникновения всех подтипов инсульта. В отношении ИИ доказан протективный эффект незначительного (до 12 г в день) и умеренного (от 12 до 24 г в день) потребления алкоголя [17]. Употребление красного вина, по сравнению с другими алкогольными напитками, ассоциировано с наименьшим риском инсульта [17].

9. **Физическая активность** в объеме 2-5 часов в неделю ассоциирована с более легкой степенью тяжести инсульта и лучшим краткосрочным исходом опосредованно, за счет благоприятного влияния на динамику массы тела, АД, показатели липидного обмена и т. п. Недостаток физической активности ассоциирован с повышенным риском общей смертности, сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности, а также инсульта. В рамках первичной профилактики рекомендованы регулярные физические / аэробные нагрузки (например, ходьба в умеренном темпе) в несколько подходов, каждый продолжительностью не менее 10 минут с равномерным распределением в течение недели [17].

10. **Диета и особенности питания** являются значимым модифицируемым фактором риска инсульта. Так, преобладание в пище фруктов и овощей, рыбы (по крайней мере, один раз в месяц) снижает риск инсульта. Цельные злаки снижают риск сердечно-сосудистых заболеваний, но не инсульта. Кальций в составе обезжиренных молочных продуктов снижает смертность от инсульта. В рамках первичной профилактики рекомендовано ограничить потребление соли (менее 2,3 г/сут.), повысить потребление калия (до 4,7 г/сут.), ежедневно включать в рацион фрукты, овощи и продукты с низким содержанием жира. Также отмечается наибольший протективный эффект средиземноморской диеты с добавлением орехов [18].

11. **Избыточная масса тела** ассоциируется с повышением АД, нарушением углеводного и липидного обмена. Для оценки массы тела целесообразно рассчитывать ИМТ = вес (кг) / рост в см, возведенный в квадрат. ИМТ > 25 увеличивает риск инсульта у мужчин и у женщин (т.к. увеличивает частоту АГ и СД) [4].

Для прогноза важно не только наличие избытка жировой ткани в организме, но и особенности ее топографии (центральное и периферическое ожирение). Особенно неблагоприятно центральное ожирение, характеризующееся более высокой интенсивностью липолиза, что приводит к повышенной концентрации свободных жирных кислот в плазме. Центральное (абдоминальное) ожирение диагностируют, если соотношение «окружность

живота / окружность бедер» оказывается равно более 0,85 у женщин и более 1,0 у мужчин [17].

Для лиц с избыточной массой тела рекомендуется снижение веса в качестве одного из способов снижения АД, а также с целью профилактики инсульта [17].

12. **Гипергомоцистеинемия** повышает риск инсульта. Введение в рацион зерновых, обогащенных фолиевой кислотой (США), привело к снижению уровня смертности от инсульта по сравнению с таковым в странах без соответствующей фортификации. Дополнительное введение в пищу фолиевой кислоты может снижать уровень гипергомоцистеинемии и заболеваемость инсультом [4].

13. **Постменопаузальная заместительная гормональная терапия** повышает риск инсульта (у женщин, получающих заместительную гормональную терапию более 5 лет, риск инсульта возрастает) [17].

14. **Назначение оральных контрацептивов** в целом сопряжено с незначительным повышением риска сосудистых событий. Однако с увеличением возраста при сочетании с табакокурением, наличием АГ, СД, ожирения, гиперхолестеринемии и протромботических мутаций риск инсульта существенно повышается. Рекомендуется при продолжающемся приеме оральных контрацептивов у пациенток с дополнительными факторами риска инсульта более активная первичная профилактика [4].

В январе 2018 г. Американская ассоциация по проблеме сердца (American Heart Association, АНА) и Американская ассоциация по лечению инсульта (American Stroke Association, ASA) обновили рекомендации по раннему ведению пациентов с острым ишемическим инсультом, которые были опубликованы в журнале Stroke [17] и представлены на международной конференции по проблеме инсульта (International Stroke Conference 2018) 24-26 января в Лос-Анджелесе. Рекомендации АНА/ASA были основаны на анализе данных более 400 рецензируемых опубликованных исследований. Работы были изучены группой экспертов по управлению инсультом и являются наиболее полными рекомендациями по лечению ишемического инсульта, изданными с 2013 года. Наиболее значимые обновления коснулись возможностей телемедицины, расширения показаний для тромболитической терапии (введение альтеплазы в течение первых 4,5 часов, возможность ее применения у некоторых пациентов с легким инсультом), для тромбэктомии (период безопасного применения увеличился с 6-ти до 16-ти часов, а при определенных условиях, основанных на данных расширенной визуализации головного мозга, у некоторых пациентов он может быть увеличен до 24 часов). Раздел по назначению антиагрегантной терапии пополнился информацией о пользе назначения двойной антитромбоцитарной терапии (аспирин и клопидогрель) пациентам с малым инсультом, начиная с первых 24 часов от момента появления симптомов и на протяжении 21 дня. Неизменными в обновленных рекомендациях остались данные по ноотропной терапии, — ни у одного препарата ноотропного действия нет доказанного нейропротекторного эффекта.

Что же касается Европейских рекомендаций по лечению и профилактике инсульта, подготовленных совместно экспертами Европейской инсультной ассоциации (ESA) и Европейской инициативной группы против инсульта (EUSI), то

они были впервые опубликованы в 2000 году с последующим регулярным пополнением по мере завершения наиболее значимых исследований [4]. В настоящее время появляются заслуживающие внимания публикации [20-36], касающиеся новых возможных механизмов развития сосудистых мозговых катастроф. На этих публикациях нам представляется целесообразным остановиться подробнее.

В последнее десятилетие активно изучается роль витамина D в развитии различных заболеваний нервной системы и, в частности, ишемического инсульта. Согласно этим исследованиям [20-36] дефицит витамина D связан с ишемическими событиями в головном мозге. Более того, выявлена ассоциация недостаточности витамина D с другими сопутствующими состояниями, являющимися факторами риска ОНМК: дислипидемия, артериальная гипертензия, сахарный диабет, ишемическая болезнь сердца.

У пациентов с цереброваскулярными заболеваниями патофизиологическая роль дефицита витамина D в развитии острых сосудистых событий может быть реализована через его провоспалительные эффекты. Они в свою очередь заключаются в выработке воспалительных цитокинов, значимых в образовании и дестабилизации атеросклеротической бляшки [20, 21]. Витамин D участвует в воспалительном процессе, ингибируя простагландину, подавляя митоген-активную протеинкиназу (МАРК) и снижая экспрессию нуклеарного фактора каппа В (NF-κB) [20]. Более того, опубликованы сведения о роли витамина D в подавлении ФНО-α, ИЛ-6, ИЛ-12, IFN-γ; стимуляции противовоспалительных систем (Т-супрессоры, Th-2 и их цитокины [22-24]). Тем самым можно заключить, что дефицит витамина D может привести к эндотелиальной дисфункции.

Одним из ранних анализов связи уровня витамина D с риском тромбозов сосудистых событий в ЦНС было выявлено, что вероятность тромбозов при дефиците витамина D в 2,3 раза выше [25]. В более поздних исследованиях данная взаимосвязь также была отмечена. V. Majumdar и др. [26] сообщили об обратной связи между уровнем 25 (ОН) D и риском ишемического инсульта. Посредством многофакторного анализа установлено, что этот риск ИИ выше при сочетании дефицита витамина D с артериальной гипертензией.

В обширном проспективном исследовании населения за 21-летний период (наблюдались 10 170 субъектов), исследовали уровень 25 (ОН) D в сыворотке крови. У 1256 и 164 из них развился ишемический и геморрагический инсульт соответственно. При математической обработке результатов исследования было установлено, что прогрессивное снижение уровня 25 (ОН) D в сыворотке крови связано с постепенным увеличением риска ишемического инсульта, с наличием зависимости от сезона и состояния неврологического статуса 25 (ОН) D (< или = 10 нг / мл) [27].

Другие два исследования обнаружили, что низкие концентрации 25 (ОН) D связаны с более высоким риском инсульта в моделях, скорректированных с учетом возраста и расы. Частота ассоциаций не изменились после корректировки на сезон забора крови, систолическое артериальное давление, ИМТ, диабет, курение сигарет, на наличие мерцательной аритмии и использование антигипертензивных препаратов, антиагрегантов и статинов [28, 29].

Помимо фактора риска возникновения ишемического инсульта было обнаружено, что витамин D также может оказывать влияние на объем зоны ишемического поражения и тяжесть исхода [30, 31]. Повышенный риск повторного инсульта и частота смертности были также связаны с дефицитом сывороточного уровня витамина D [32-34].

В целях оценки роли витамина D в восстановлении пациентов и в выраженности остаточных явлений также были проведены исследования. Коллектив авторов из Китая [35] выявил прямую взаимосвязь между пониженным уровнем D в сыворотке, взятой в течение суток после госпитализации с ОНМК, и частотой постинсультных когнитивных нарушений. Также имеются данные за более замедленную реабилитацию у пациентов с дефицитом витамина D [33].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, приведенные исследования, безусловно, заслуживают внимания. Вместе с тем противоречивый характер результатов требует их всесторонней оценки и пристального изучения выявленных особенностей. Только при условии проведения масштабных клинических исследований и тщательного метаанализа станет возможным использование полученных данных в реальной клинической практике и разработка на их основе новых методов профилактики ишемического инсульта.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Банк готовых документов: Демографический ежегодник России – 2013 год. – Сайт Федеральной службы государственной статистики.
2. Perk J. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012) / J. Perk, G. De Backer, H. Gohlke [et al] / *European heart journal*. – 2012. – Vol. 33, № 13. – P. 1635-701.
3. Рейхерт Л. И., Кичерова О. А., Прилепская О. А. Острые и хронические проблемы цереброваскулярной патологии. Тюмень, 2015.
4. Update to the AHA/ASA Recommendations for the Prevention of Stroke in Patients With Stroke and Transient Ischemic Attack / Adams R. J., Albers G., Alberts M. J. et al. // *Stroke*. – 2008; 39: 1647-52.
5. Клинические рекомендации по ведению больных с ишемическим инсультом и транзиторными ишемическими атаками (утверждены профильной комиссией по неврологии Экспертного Совета МЗ РФ, председатель – академик РАН Е.И. Гусев), Москва, 2020.
6. Incidence and prognosis of transient neurological attacks / M. J. Bos, M. J. van Rijn, J. C. Wittman [et al] // *JAMA*. – 2007. – Vol. 298, № 24. – P. 2877 – 2885.
7. Неврология: национальное руководство. – Москва, 2018. Т. 1 (2-е издание переработанное и дополненное).
8. Диагностика и лечение артериальной гипертензии / Национальные клинические рекомендации / под ред. Р. Г. Оганова. – М.: Изд-во «Силиция – Полиграф», 2010. – с. 464 – 500.
9. Андреева, О. С Гипертонические кризы у пациентов с хронической цереброваскулярной патологией (по данным эпидемиологического исследования) // О. С. Андреева, Ю. Я. Варакин, Г. В. Горностаева [и др.] // Сборник статей и тезисов II Национального конгресса «Кардионеврология» / под ред. З. А. Суслиной [и др.]. – М., 2012. – с. 58 – 60.
10. Алифинова В. М., Антухова О. М. Результаты регистра инсульта в популяции закрытого территориального образования // Материалы IX Всероссийского съезда неврологов. – Ярославль. – 2006. – с. 361.
11. Direct stenting strategy is associated with improved outcomes in patients with improved outcomes in patients with totally occluded culprit arteries undergoing primary percutaneous coronary intervention for ST elevation myocardial infarction / Bessonov I., Zyryanov I., Sapozhnikov S., Kuznetsov V. // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2017. T70. № S18.C.B1
12. Влияние плановых чрескожных коронарных вмешательств на показатели смертности населения Тюменской области / Кузнецов В. А., Ярославская Е. И., Пушкарев Г. С. и др. // *Российский кардиологический журнал*. – 2015. – T.20, № 6. – С. 25-29
13. Доян Ю. И., Кичерова О. А., Рейхерт Л. И. Генетические детерминанты предрасположенности к развитию ишемического инсульта. Современный взгляд на проблему. *Медицинская наука и образование Урала*. 2017. T.18. № 1(89). С. 152-155.
14. Широков. Е. А. Первичная профилактика ишемического инсульта: антитромботическая терапия // *Лечащий врач*. – 2015. – № 5. – С.25.
15. Атеротромботическая терапия у больных со стабильными проявлениями атеротромбоза // Национальные клинические рекомендации / под ред. Р. Г. Оганова. – М.: Изд-во «Силиция – Полиграф», 2010. – с. 164 – 188.
16. Classification of Subtype of acute ischemic stroke: definition of use in a multicenter clinical Trial: TOAST: Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment / Adams H. P., Bendixen B. H., Kapelle L. J. et al. // *Stroke*, 1993, № 24. – P. 35-41.
17. Инсульт: Руководство для врачей / под ред. Л. В. Стаховской, С. В. Котова. – Москва, 2018. – 488 с.
18. Primary prevention of cardiovascular disease with a Mediterranean diet / Estruch R., Ros E., Salas-Salvado J. et al. // *N Engl J Med*. – 2013. – DOI: 10.1056/NEJMoa200303. Controlled-Trials.com number, ISRCTN35739639.
19. Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2018; 49 (3): 46-99. <https://doi.org/10.1161/str.000000000000163>.
20. Cannell J. J.; Grant W. B.; Holick M. F. Vitamin D and inflammation. *Dermatoendocrinology* 2014, 6, e983401.
21. Vitamin D decreases NFκB activity by increasing IκBα levels / Cohen-Lahav M., Shany S., Tobvin D. et al. // *Nephrol. Dial. Transplant*. – 2006, 21, 889-897.
22. Vitamin D modulates prostaglandin E2 synthesis and degradation in human lung fibroblasts / Liu X., Nelson A., Wang X. et al. // *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol*. – 2014. – 50. – P. 40-50.
23. Expression of the inhibitory receptor ILT3 on dendritic cells is dispensable for induction of CD4 + Foxp3 + regulatory T cells by 1,25-dihydroxyvitamin D3 / Penna G., Roncari A., Amuchastegui S. et al. // *Blood* 2005, 106, 3490-3497.
24. Effect of Vitamin D Deficiency and Replacement on Endothelial Function in Asymptomatic Subjects / Tarcin O., Yavuz D. G., Ozben B. et al. // *J. Clin. Endocrinol. Metab*. 2009, 94, 4023-4030.
25. Thouvenot E., Camu W. Vitamine D et neurologie. *Presse Med* 2013;42(10):1398-404.
26. Vitamin D status, hypertension and ischemic stroke: a clinical perspective / Majumdar V., Prabhakar P., Kulkarni G. B. Christopher R. // *J Hum Hypertens*. – 2015; 1-6.
27. Brøndum-Jacobsen P., Nordestgaard B. G., Schnohr P., Benn M. 25-hydroxyvitamin D and symptomatic ischemic stroke: an original study and meta-analysis. *Ann Neurol* 2013;73(1):38-47. <http://dx.doi.org/10.1002/ana.23738> [Epub 2012 Dec 7].
28. Serum 25-hydroxyvitamin D predicts severity and prognosis in stroke patients / Daubail B., Jacquin A., Guillard J.-C. et al.

// Eur. J. Neurol. – 2013, – 20, – 57–61.

29. Vitamin D deficiency and incident stroke risk in community-living black and white adults / Judd S. E., Morgan, C. J., Panwar B. et al. // Int. J. Stroke. – 2016, 11, 93–102.

30. Relationship between dietary vitamin D and deaths from stroke and coronary Heart disease: the Japan Collaborative Cohort Study / Sheerah H. A., Eshak E. S., Cui R. et al. // Stroke. (2018) 49:454–57. doi: 10.1161/STROKEAHA.117.019417.

31. Vitamin D in childhood and adolescence: an expert position statement / Saggese G., Vierucci F., Boot A. M. et al. // Eur J Pediatr. (2015) 174:565–76. doi: 10.1007/s00431-015-2524-6.

32. Vitamin D Status and the Risk of Recurrent Stroke and Mortality in Ischemic Stroke Patients: Data from a 24-Month Follow-Up Study in China / Qiu H., Wang M., Mi D. et al. // J. Nutr. Health Aging 2017, 21, 766–771.

33. Association between serum concentration of vitamin D and 1-year mortality in stroke patients / Daubail B., Jacquin A., Guiland J.-C. et al. // Cerebrovasc. Dis. – 2014, 37, 364–367.

34. Vitamin D deficiency is associated with acute ischemic stroke, C-reactive protein, and short-term outcome / Alfieri D. F., Lehmann M. F., Oliveira S. R. et al. // Metab. Brain Dis. – 2017, 32, 493–502.

35. Association between vitamin D status and cognitive impairment in acute ischemic stroke patients: a prospective cohort study / H. Chen, Y. Liu, G. Huang et al. // Dovepress. Clinical Interventions in Aging. – 2018:13 2503–2509.

Сведения об авторах

О. А. Кичерова — доктор медицинских наук,
доцент

Л. И. Рейхерт — доктор медицинских наук

М. А. Ахметьянов — ординатор

Information about the authors

O. A. Kicherova — Doctor of Science (Medicine),
Associate Professor

L. I. Rejhert — Doctor of Science (Medicine)

M. A. Ahmetianov — Resident

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflicts of interests.

Статья поступила в редакцию 09.07.2021; одобрена после рецензирования 13.09.2021;
принята к публикации 24.09.2021.

The article was submitted 09.07.2021; approved after reviewing 13.09.2021;
accepted for publication 24.09.2021.