

ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ И ИСХОДЫ ПОВТОРНОГО ИНСУЛЬТА

© [Мария Лазаревна Чухловина](#), Дмитрий Сергеевич Зеленцов

Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова. 197341, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2

Контактная информация: Мария Лазаревна Чухловина — д.м.н., профессор кафедры неврологии и психиатрии.

E-mail: alexei.chukh@mail.ru

Поступила: 15.04.2021

Одобрена: 26.05.2021

Принята к печати: 24.06.2021

РЕЗЮМЕ: Введение. Актуальной проблемой неврологии является изучение патогенеза, совершенствование диагностики, лечения инсультов. **Целью работы** стало изучение особенностей течения и исходов повторного ишемического инсульта. **Пациенты и методы.** Обследованы 73 пациента в остром периоде ишемического инсульта (ИИ): 52 с повторным ИИ, средний возраст 74,2 года (группа 1) и 21 с первым ИИ, средний возраст 70,0 лет (группа 2). Всем больным проводили неврологический осмотр с применением шкалы NIHSS (National Institutes of Health Stroke Scale), шкалы Рэнкина, шкалы Ривермид, индекса Бартел, индекса коморбидности Чарлсона, нейровизуализацию (КТ или МРТ головного мозга). **Результаты.** По данным шкалы NIHSS при поступлении в больницу и при выписке неврологический дефицит у пациентов группы 1 превышал таковой в группе 2, сопровождался большей степенью нарушения функций, жизнедеятельности по результатам шкалы Рэнкина, и более выраженным снижением индекса Бартел. Показана прямая корреляционная связь между выраженностью неврологического дефицита, степенью нарушений функций, жизнедеятельности и индексом коморбидности Чарлсона у пациентов с повторным инсультом, а также отсутствием таковой при первом инфаркте головного мозга. **Выводы.** Результаты свидетельствуют о том, что течение повторного инсульта тяжелее, исходы хуже по сравнению с первым. Необходимо адекватное лечение коморбидных заболеваний у пациентов, перенесших ИИ, для профилактики повторного инсульта.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: повторный инсульт; коморбидность; диагностика.

FEATURES OF CLINICAL COURSE AND OUTCOMES OF RECURRENT STROKE

© [Maria L. Chukhlovina](#), Dmitriy S. Zelentsov

National Medical Research Center named after V.A. Almazov. 197341, Saint-Petersburg, str. Akkuratova, 2

Contact information: Maria L. Chukhlovina — Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department of Neurology and Psychiatry. E-mail: alexei.chukh@mail.ru

Received: 15.04.2021

Revised: 26.05.2021

Accepted: 24.06.2021

ABSTRACT: Introduction. Study of pathogenesis, clinical course, improvement of diagnosis and treatment of brain stroke represents the actual problem of neurology. **The purpose** of the publication was to assess clinical features and outcomes of recurrent ischemic stroke. **Patients and methods.** We have studied 73 patients in acute phase of ischemic stroke (IS), including 52 cases of recurrent IS (mean age of 74.2 y.o., group 1) and 21 patients after first IS event (mean age of 70.0 y.o., group 2). All the patients underwent neurological examination using NIHSS scale, Rankin scale, Rivermead Daily Activity scale, Bartel Index, Charlson Comorbidity Index, neurovisualization procedures (brain CT or MRI). **Results.** According to the NIHSS scale, neurological deficiency upon admission was higher for group 1 than for group 2, being accompanied by more evident functional disturbances and daily life activities, assessed by Rankin scale, and more pronounced decrease of Bartel Index. A direct correlation was shown between the degree of neurological deficiency, disturbed life activity,

and Carlson comorbidity index in the patients with recurrent stroke, and absence of such correlation after first brain infarction. **Conclusion.** The results show that clinical course of recurrent brain stroke is more severe, and its outcomes are inferior to those after first stroke. Adequate management of comorbidities is required in the patients following ischemic stroke, in order to prevent recurrent stroke episodes.

KEY WORDS: stroke; recurrent; comorbidity; diagnostics.

ВВЕДЕНИЕ

Актуальной проблемой медицины является изучение патогенеза, особенностей течения, совершенствование диагностики и лечения острых нарушений мозгового кровообращения (ОНМК), которые широко распространены, имеют тяжелую инвалидизацию и высокую летальность [1, 5]. На долю ишемического инсульта (ИИ) приходится до 80% всех видов ОНМК. Среди его причин основное значение имеют артериальная гипертензия, особенно в составе метаболического синдрома с высокой активностью ренин-ангиотензиновой системы, мультифокальный атеросклероз, сопровождающийся нарушением иммунного ответа, кардиологические заболевания [2, 4, 6]. В последние годы особое внимание уделяется проблеме повторного инсульта [3, 12]. Сложилось четкое представление о том, что без установления причин первого инсульта нельзя провести адекватную вторичную профилактику. Наличие инсульта в анамнезе увеличивает риск повторного ОНМК. В течение года после перенесенного инфаркта головного мозга риск повторного инсульта составляет 11,1%, в первые 5 лет — 26,4%, в первые 10 лет достигает 39,2% [14]. Известно, что на особенности течения заболевания, его исход влияет наличие коморбидных расстройств. Принято считать, что коморбидными данной болезни являются такие, которые встречаются при этом заболевании наиболее часто. Кроме того, они имеют общие с ним этиологические или патогенетические механизмы развития заболевания [9]. Однако до настоящего времени остаются недостаточно изученными особенности течения и исходы, коморбидность повторного ишемического инсульта. Исследования, посвященные этим вопросам, немногочисленны и противоречивы, между тем, они необходимы для совершенствования вторичной профилактики инфаркта головного мозга.

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Изучение особенностей течения и исходов повторного ишемического инсульта.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Обследованы 73 пациента в остром периоде ишемического инсульта. Больные были разделены на 2 группы: 1-я группа (с повторным ишемическим инсультом) — 52 пациента (мужчин — 21, женщин — 31), средний возраст — 74,2 года; 2-я группа (с первым ишемическим инсультом) — сравнительная, сопоставимая по возрасту и полу с 1-й группой, средний возраст — 70 лет. Дизайн исследования — открытое сопоставимое исследование. Пациенты подписывали информированное согласие. Критерии включения: больные в остром периоде ишемического инсульта с первым сосудистым событием или пациенты с повторным ОНМК. Критерии исключения: наличие в анамнезе черепно-мозговой травмы, острых инфекционных заболеваний в момент обследования, злоупотребление алкоголем. Пациенты с первичными и вторичными геморрагическими поражениями исключались из обследования на основании данных компьютерной томографии головного мозга.

Наряду с неврологическим обследованием применяли ультразвуковое исследование (УЗИ) брахиоцефальных сосудов, дуплексное сканирование сосудов головы и шеи, сосудов нижних конечностей, рентгенографию органов грудной клетки, УЗИ органов брюшной полости, методы нейровизуализации (КТ и МРТ головного мозга, МР-ангиография церебральных сосудов); ЭКГ, ЭхоКГ, суточный мониторинг пульса и артериального давления. Использовали следующие шкалы, характеризующие состояние пациентов с ОНМК: шкала инсульта, разработанная Американским национальным институтом здоровья (NIHSS), модифицированная шкала Рэнкина (mRS), шкала активности повседневной жизни Ривермид (Rivermid Activities of Daily Living), индекс Бартел. По всем шкалам данные оценивались дважды — при поступлении и при выписке.

При определении подтипа ишемического инсульта использовали международную классификацию OAST (Trial of Org10172 in Acute Stroke Treatment criteria), которая выделяет пять патогенетических подтипов ИИ: атеротромботический,

кардиоэмболический, лакунарный, инсульт другой установленной этиологии, инсульт неустановленной этиологии [7]. Исследовали показатели клинического анализа крови, биохимического анализа крови, липидограммы и коагулограммы. Коморбидность оценивали по индексу Чарлсона, анализируя встречаемость при ишемическом инсульте (ИИ) язвы желудка, двенадцатиперстной кишки, поражения почек, печени, периферических артерий, легких, сахарного диабета, онкологических заболеваний. При вычислении индекса Чарлсона суммируются баллы за возраст и соматические заболевания [8]. При подсчете значений позиции «преходящее нарушение мозгового кровообращения», «ОНМК с минимальными остаточными явлениями», «ОНМК с гемиплегией или параплегией» не учитывались для валидации сравнения групп с первыми и повторными инсультами. Пациенты получили консультации кардиолога, офтальмолога.

Статистическая обработка проводилась с помощью U-критерия Вилкоксона–Манна–Уитни, позволяющего оценить значимость различий в двух несвязанных выборках. Данные исследования представляли в виде крайних значений выборки с указанием медианы. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$. Критерий Хи-квадрат, как принято в статистике, использовали для анализа качественных данных, анализа частот. Наличие корреляционной связи между изучаемыми показателями проводили с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Согласно международной классификации TOAST, в группе 1 и в группе 2, соответственно, атеротромботический ИИ диагностировался в 19 и 33% случаев, кардиоэмболический — в 42 и 24% случаев, лакунарный — в 12 и 14% случаев, инсульт неустановленной этиологии — в 25 и 29% случаев. При повторном инсульте у 2% обследованных пациентов выявлялся ИИ другой установленной этиологии, связанный с гематологическим заболеванием. Хотя распределение патогенетических подтипов ИИ в группе 1 и группе 2, вычисленное с помощью Хи-квадрата, статистически значимо не отличалось ($p > 0,05$), однако при повторном ИИ кардиоэмболический инсульт выявлялся в 1,8 раза чаще. При этом локализация в зависимости от сосудистого бассейна и размеры очагов ишемии не отличались достоверно в группе 1 и группе 2 ($p > 0,05$). Следует отметить, что наряду с МРТ-картиной острого инфаркта го-

лового мозга, при повторном инсульте, в отличие от первого, по данным нейровизуализации выявлялись множественные очаги хронической ишемии, изолированные кортикальные повреждения. Для изучения особенностей течения ИИ проводилась оценка неврологического дефицита по шкале NIHSS. В группе 1 при поступлении в стационар суммарный балл по шкале NIHSS варьировал от 2 до 25 баллов (медиана 8), что статистически значимо выше по сравнению с группой 2, где он изменялся от 1 до 14 (медиана 5), $p < 0,05$. При выписке из неврологического отделения суммарный балл по шкале NIHSS в группе 1 также превышал таковой в группе 2, варьируя, соответственно, от 0 до 14 (медиана 4) и от 1 до 8 (медиана 3), $p < 0,05$. Следовательно, по данным шкалы NIHSS, при поступлении в больницу и при выписке неврологический дефицит был более выражен у пациентов группы 1, в которую входили больные с повторным ИИ. При оценке степени нарушения функций и выраженности нарушений жизнедеятельности с помощью шкалы Рэнкина были получены следующие данные.

При поступлении в стационар в группе 1: колебания значений по шкале Рэнкина были от 3 до 5 (медиана 4); в группе 2: колебания значений от 2 до 4 (медиана 3), $p < 0,05$. При выписке в группе 1: колебание значений по шкале Рэнкина от 1 до 6 (медиана 3); в группе 2 — колебания значений от 1 до 4 (медиана 1), $p < 0,05$. Следовательно, при повторном инсульте степень нарушения функций и жизнедеятельности была выше, чем при первом ИИ. Сходная направленность изменений в состоянии пациентов, перенесших ИИ, была отмечена при обследовании с применением шкалы Ривермид. Согласно данным этой шкалы, индекс мобильности при поступлении и выписке из стационара был статистически значимо ниже у пациентов группы 1 по сравнению с группой 2, соответственно он изменялся от 0 до 10 (медиана 2) против колебаний от 0 до 7 (медиана 5) и от 1 до 14 (медиана 7) против показателей от 1 до 13 (медиана 11), $p < 0,05$.

Результаты исследования индекса Бартел (индекса независимости в сфере повседневной жизнедеятельности) показали, что он был статистически значимо снижен у больных с повторным инсультом по сравнению с первым как при госпитализации, так и при выписке из стационара ($p < 0,05$). Соответственно, индекс Бартел варьировал от 0 до 60 (медиана 30) против колебаний от 0 до 75 (медиана 50) и от 5 до 100 (медиана 60) против значений от 10 до 95 (медиана 80).

Таким образом, получены статистически значимые данные о различии группы 1 и группы 2 по выраженности неврологического дефицита, степени инвалидизации, индекса мобильности, индекса повседневной активности. Повторный инсульт протекал тяжелее, чем первый, и приводил к более неблагоприятным исходам.

Как отмечалось, для исхода инсульта большое значение имеет наличие коморбидных заболеваний. Статистически значимых различий между индексом коморбидности Чарлсона в группе 1 и группе 2 не было выявлено: соответственно, данный показатель варьировал от 1 до 12 (медиана 6,5) против колебаний от 2 до 10 (медиана 5), $p > 0,05$. Однако с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена обнаружена прямая корреляционная связь между индексом коморбидности Чарлсона и значением mRS, показателя функционального состояния, при выписке у пациентов с повторным инсультом ($r_s = 0,39796$; $p < 0,05$). Такая зависимость отсутствовала у больных с первым инсультом, $p > 0,05$. Необходимо подчеркнуть, что выявлена прямая корреляционная связь между индексом коморбидности Чарлсона и выраженностью неврологического дефицита (по значениям NIHSS) при поступлении и выписке у больных с повторным инсультом ($r_s = 0,27563$ и $r_s = 0,44116$; $p < 0,05$). У пациентов с первым инсультом такая корреляционная связь не прослеживалась, $p > 0,05$. Следовательно, наличие коморбидных заболеваний при повторном инсульте оказывает неблагоприятное влияние не только на выраженность неврологического дефицита при госпитализации и выписке, но и на степень нарушения функций, жизнедеятельности.

ОБСУЖДЕНИЕ

Для клинической практики имеет большое значение проблема повторного инсульта, который развивается в 8–14% случаев у лиц, перенесших инфаркт головного мозга, чаще у пациентов старших возрастных групп [12]. При этом атеросклероз мелких сосудов мозга ассоциируется с меньшим риском повторного инсульта, чем атеросклеротический процесс крупных церебральных сосудов. Авторы отмечают, что нейрорадиологическими предикторами повторного инсульта являются множественные очаги хронической ишемии, а также изолированные кортикальные повреждения по данным МРТ головного мозга. Именно такие изменения вещества мозга мы наблюдали у

больных с повторным инсультом, в отличие от пациентов с первым инфарктом головного мозга. Результаты нашего исследования свидетельствуют, что для особенностей течения повторного инсульта у лиц старшей возрастной группы по сравнению с первым инсультом характерны более выраженный неврологический дефицит и большая степень расстройства функций и нарушений жизнедеятельности. Эти данные согласуются с положением о том, что повторный инсульт характеризуется более тяжелым клиническим течением [3]. Однако в отличие от результатов работы [3], нами не обнаружена преимущественная локализация очагов повторного инсульта в левом полушарии. Кроме того, в нашем исследовании не отмечена повышенная частота лакунарного инсульта при повторном инсульте по сравнению с первым. Полученные нами результаты о неблагоприятном исходе повторного инсульта (тяжелее неврологический дефицит и выраженность расстройств функций) по сравнению с первым согласуются с данными о том, что при повторном инфаркте головного мозга летальность значимо выше [13]. Считают, что артериальная гипертензия, старший возраст, наличие очагов хронической ишемии в головном мозге по данным нейровизуализации, являясь факторами риска повторного инсульта, также оказывают влияние на его клинические проявления и инвалидизацию. Среди факторов, влияющих на течение и исход ИИ, большое значение имеют патогенетический подтип ИИ, локализация и размеры очагов ишемии, наличие коморбидных заболеваний. У обследованных нами пациентов с повторным инсультом кардиоэмболический подтип ИИ встречался в 1,8 раза чаще, чем у больных с первым инсультом. Эти данные согласуются с результатами исследования, показавшего, что при повторном инсульте наиболее часто выявляется кардиоэмболический подтип инсульта [10]. В то же время локализация и размеры очагов ишемии у наших пациентов с повторным ИИ не отличались статистически значимо от таковых при первом инсульте. Однако впервые удалось установить прямую корреляционную связь между выраженностью неврологического дефицита по шкале NIHSS, степенью нарушений функций, жизнедеятельности по шкале Рэнкин и индексом коморбидности Чарлсона у пациентов с повторным инсультом, а также отсутствие таковой при первом инфаркте головного мозга. Последнее свидетельствует о важной роли коморбидных заболеваний в развитии повторного ИИ. Следует отметить, что среди коморбидных заболеваний, по шкале

Чарлсона не выделяется отдельно артериальная гипертензия. Это можно объяснить тем, что обычно артериальная гипертензия рассматривается только как фактор риска инсульта. Однако, учитывая свойство артериальной гипертензии вызывать гипоперфузию, нарушение ауторегуляции церебрального кровотока, увеличение проницаемости гематоэнцефалического барьера, эндотелиальную дисфункцию, следует рассматривать ее и как коморбидное заболевание при повторном инсульте.

В настоящее время особое внимание уделяется совершенствованию мероприятий по предотвращению развития повторного инсульта. Для вторичной профилактики ИИ применяются антитромботическая терапия с антитромбоцитарными препаратами или оральными антикоагулянтами, коррекция сосудистых факторов риска инсульта. Нефармакологические методы воздействия включают хирургические методы лечения симптоматического каротидного стеноза и закрытие открытого овального окна [11]. Данные нашего исследования свидетельствуют о необходимости адекватного лечения коморбидных заболеваний у больных, перенесших ИИ, для профилактики повторного инсульта. Это требует междисциплинарного подхода в ведении пациентов с ИИ с активным участием, наряду с неврологом, терапевта, кардиолога, эндокринолога, гематолога, кардиохирурга.

ЛИТЕРАТУРА

1. Алексеева Т.М., Топузова М.П., Чайковская А.Д. и др. Новые диагностические и прогностические биомаркеры ишемических поражений мозга. *Трансляционная медицина*. 2020; 7 (5): 29–42. DOI: 10.18705/2311-4495-2020-7-5-29-42.
2. Ионин В.А., Барашкова Е.И., Филатова А.Г. и др. Фибрилляция предсердий в когорте амбулаторных пациентов Санкт-Петербурга: встречаемость, факторы риска, антиаритмическая терапия и профилактика тромбоемболических осложнений. *Артериальная гипертензия*. 2020; 26(2): 192–201. <https://doi.org/10.18705/1607-419X-2020-26-2-192-201.3>.
3. Макаров А.О., Иванова Н.Е., Ефимова М.Ю. и др. Стратификация факторов риска развития повторного инсульта и оптимизация реабилитационных мероприятий у лиц пожилого возраста, страдающих гипертонической болезнью. *Вестник восстановительной медицины*. 2015; 4 (68): 27–32.
4. Смирнов В.В., Шаповалова А.Б., Худякова Н.В. Роль ренин-ангиотензиновой системы в патогенезе осложнений гипертонической болезни у женщин с метаболическим синдромом в перименопаузе. *Медицина: теория и практика*. 2017; 2(3): 3–7.

5. Федин А.И., Бадалян К.Р. Клинические рекомендации по лечению и профилактике ишемического инсульта. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2019; 119(8): 91–6. <https://doi.org/10.17116/jnevro201911908291>.
6. Щеглов Д.С., Василенко В.С., Авдеева М.В. Состояние клеточного и гуморального иммунитета у больных с мультифокальным атеросклеротическим поражением различных сосудистых бассейнов. *Медицина: теория и практика*. 2018; 3(1): 7–10.
7. Adams HP Jr., Bendixen B.H., Kappelle L.J. et al. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. *Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment*. *Stroke*. 1993; 24(1): 35–41.
8. Charlson M.E., Pompei P., Ales K.L., McKenzie C.R. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chron Dis*. 1987; 40(5): 373–83.
9. De Groot V., Beckerman H., Lankhorst G.J., Bouter L.M. How to measure comorbidity: a critical review of available methods. *J Clin Epidemiol*. 2003; 56(3): 221–9. DOI: 10.1016/S0895-4356(02)00585-1.
10. Ferkh A., O’Keefe E., Zada M. et al. Demographic and clinical profile of cardioembolic stroke patients in Western Sydney. *Intern Med J*. 2020; 50(6): 726–32. DOI:10.1111/imj.14416.
11. Jensen M., Thomalla G. Causes and Secondary Prevention of Acute Ischemic Stroke in Adults. *Hamostaseologie*. 2020; 40(1): 22–30. DOI: 10.1055/s-0039-1700502.
12. Kauw F., Takx R.A., de Jong H.W.A.M. et al. Clinical and Imaging Predictors of Recurrent Ischemic Stroke: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cerebrovasc Dis* 2018; 45(5–6): 279–87. DOI: 10.1159/000490422.
13. Khanevski A.N., Bjerkreim A.T., Novotny V. et al. Recurrent ischemic stroke: Incidence, predictors, and impact on mortality. *Acta Neurol Scand*. 2019; 140(1): 3–8. DOI:10.1111/ane.13093.
14. Mohan K.M., Wolfe C.D.A., Rudd A.G. et al. Risk and cumulative risk of stroke recurrence: a systematic review and meta-analysis. *Stroke* 2011; 42(5): 1489–94.

REFERENCES

1. Alekseeva T.M., Topuzova M.P., Chaykovskaya A.D. i dr. New diagnostic and prognostic biomarkers of the ischemic brain damage. [New diagnostic and prognostic biomarkers of ischemic brain lesions]. *Translyatsionnaya medicina=Translational Medicine*. 2020; 7(5): 29–42. DOI: 10.18705/2311-4495-2020-7-5-29-42. (in Russian)
2. Ionin V.A., Barashkova E.I., Filatova A.G. i dr. Atrial fibrillation in St Petersburg cohort: frequency, risk factors, antiarrhythmic therapy and thromboembolism prevention. [Atrial fibrillation in a cohort of outpatients in St. Petersburg: incidence, risk factors, antiarrhythmic therapy and prevention of thromboembolic complications].

- Arterial'naya Gipertenziya (Arterial Hypertension). 2020; 26(2): 192–201. <https://doi.org/10.18705/1607-419X-2020-26-2-192--01>. (in Russian)
- Makarov A.O., Ivanova N.E., Efimova M.U. i dr. The risk factors stratification of recurrent stroke development and optimisation of rehabilitation measures in elderly patients with arterial hypertension. [Stratification of risk factors for recurrent stroke and optimization of rehabilitation measures in elderly people suffering from hypertension]. Bulletin of rehabilitation Medicine. 2015; 4(68): 27–32. (in Russian)
 - Smirnov V.V., Shapovalova A.B., Hudyakova N.V. The role of renin-angiotensin system in pathogenesis of complications of arterial hypertension in perimenopausal period. [The role of the renin-angiotensin system in the pathogenesis of complications of hypertension in women with metabolic syndrome in perimenopause]. Medicine: theory and practice. 2017; 2(3): 3–7. (in Russian)
 - Fedin A.I., Badalyan K.R. Review of clinical guidelines for the treatment and prevention of ischemic stroke. [Clinical guidelines for the treatment and prevention of ischemic stroke]. S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry 2019; 119(8): 91–6. <https://doi.org/10.17116/jnevro20191190829> (in Russian)
 - Shcheglov D.S., Vasilenko V.S., Avdeyeva M.V. Sostoyaniye kletochnogo i gumoral'nogo immuniteta u bol'nykh s mul'tifokal'nym ateroskleroticheskim porazheniyem razlichnykh sosudistykh basseynov. [The state of cellular and humoral immunity in patients with multifocal atherosclerotic lesions of various vascular regions]. Meditsina: teoriya i praktika. 2018; 3(1): 7–10. (in Russian)
 - Adams HP Jr., Bendixen B.H., Kappelle L.J. et al. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment. Stroke. 1993; 24(1): 35–41.
 - Charlson M.E., Pompei P., Ales K.L., McKenzie C.R. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. J Chron Dis. 1987; 40(5): 373–83.
 - De Groot V., Beckerman H., Lankhorst G.J., Bouter L.M. How to measure comorbidity: a critical review of available methods. J Clin Epidemiol. 2003; 56(3): 221–9. DOI: 10.1016/S0895-4356(02)00585-1.
 - Ferkh A., O'Keefe E., Zada M. et al. Demographic and clinical profile of cardioembolic stroke patients in Western Sydney. Intern Med J. 2020; 50(6): 726–32. DOI:10.1111/imj.14416.
 - Jensen M., Thomalla G. Causes and Secondary Prevention of Acute Ischemic Stroke in Adults. Hamostaseologie. 2020; 40(1): 22–30. DOI: 10.1055/s-0039-1700502.
 - Kauw F., Takx R. A., de Jong H.W.A.M. et al. Clinical and Imaging Predictors of Recurrent Ischemic Stroke: A Systematic Review and Meta-Analysis. Cerebrovasc Dis 2018; 45(5–6): 279–87. DOI: 10.1159/000490422.
 - Khanevski A.N., Bjerkreim A.T., Novotny V. et al. Recurrent ischemic stroke: Incidence, predictors, and impact on mortality. Acta Neurol Scand. 2019; 140(1): 3–8. 10.1111/ane.13093.
 - Mohan K.M., Wolfe CDA., Rudd A.G. et al. Risk and cumulative risk of stroke recurrence: a systematic review and meta-analysis. Stroke 2011; 42(5): 1489–94.