

*На правах рукописи*

**МОСКВИЧЕВА АЛЕКСАНДРА СТАНИСЛАВОВНА**

**ИШЕМИЧЕСКИЙ ИНСУЛЬТ В АРТЕРИЯХ  
КАРОТИДНОЙ СИСТЕМЫ У ЖЕНЩИН  
(КЛИНИКО-УЛЬТРАЗВУКОВОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ)**

14.01.11 – Нервные болезни

14.01.13 – Лучевая диагностика, лучевая терапия

**АВТОРЕФЕРАТ**

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Москва – 2020

**Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Научный центр неврологии».**

**Научные руководители:**

доктор медицинских наук, профессор

**Максимова Марина Юрьевна**

доктор медицинских наук

**Чечеткин Андрей Олегович**

**Официальные оппоненты:**

**Захаров Владимир Владимирович**, доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры нервных болезней лечебного факультета ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет)».

**Балахонова Татьяна Валентиновна**, доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник, руководитель группы сосудистых исследований ФГБУ «НМИЦ Кардиологии» Минздрава России.

**Ведущая организация:** ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М. Ф. Владимирского».

**Защита диссертации состоится** «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2020 г. в «\_\_\_:\_\_\_» часов на заседании диссертационного совета Д 001.006.01 при ФГБНУ НЦН по адресу: 125367, г. Москва, Волоколамское шоссе, дом 80.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБНУ НЦН по адресу: 125367, г. Москва, Волоколамское шоссе, дом 80 и на сайте [www.neurology.ru](http://www.neurology.ru).

**Автореферат разослан** «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2020 года.

**Ученый секретарь**

диссертационного совета Д 001.006.01,

кандидат медицинских наук

**Кузнецова Полина Игоревна**

## 1. ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### Актуальность и степень разработанности темы исследования

В Европейских странах 47% всех случаев летальности у женщин и 39% летальности у мужчин в возрасте до 75 лет связаны с сердечно-сосудистыми заболеваниями [Timmis A. et al., 2020].

Биологически обусловленные различия между мужчинами и женщинами, различный состав и уровень половых гормонов, а также генетически обусловленные особенности строения и функционирования различных систем и органов определяют особенности развития нарушений мозгового кровообращения (НМК).

О значительном распространении НМК у лиц женского пола свидетельствуют ряд работ, проведенных в нашей стране и за ее пределами. По данным различных авторов почти у 50% женщин старше 50 лет выявляют сердечно-сосудистые заболевания. Частота НМК значительно увеличивается с возрастом: пик заболеваемости отмечен в 60-70 лет [Henley S. et al., 1998].

У женщин до наступления менопаузы риск возникновения НМК ниже, чем у мужчин того же возраста [Mosca L. et al., 2011], но в последующем в возрасте старше 65 лет эти различия сглаживаются за счет увеличения риска развития НМК у женщин и уменьшения его у мужчин [Towfighi A. et al., 2009].

Представленность факторов риска развития НМК у мужчин и у женщин одинакова, но некоторые из них, прежде всего артериальная гипертония (АГ) и сахарный диабет (СД) 2 типа у женщин имеют большую значимость, чем у мужчин [Maas A. et al., 2010].

При снижении продукции половых гормонов развитие атеросклеротических изменений сосудистой стенки у женщин происходит быстрее за счет накопления в крови холестерина, являющегося первоначальным источником образования половых гормонов [Yamatani H. et al., 2015; Krause D. et al., 2006].

К настоящему моменту многочисленными исследованиями доказано, что дисфункция эндотелия является важнейшим патогенетическим фактором ишемического инсульта (ИИ). Практическое значение имеет обоснованная и

своевременная коррекция функционального состояния эндотелия [Пирадов М.А. и др., 2018; Пирадов М.А. и др., 2019; del Zoppo G.J., 2008].

Возрастные изменения и развитие атеросклероза приводят к прогрессирующему уплотнению стенки артерий, т.е. повышению ее жесткости. Повышение жесткости артериальной стенки и утолщение комплекса интима-медиа (КИМ) сонных артерий связывают с повышенным риском развития ИИ [Jong S.K. et al., 2014].

Ультразвуковое исследование позволяет выявить такие факторы риска развития атеросклероза, как жесткость артериальной стенки и пристеночное напряжение сдвига общей сонной артерии (ОСА), а также нарушение поток-зависимой вазодилатации (ПЗВД) плечевой артерии, отражающей дисфункцию эндотелия [Чечеткин А.О. и др., 2015; Stróżyńska E. et al., 2016; Tartiere-Kesri L. et al., 2013].

В ряде исследований показано, что у лиц с высоким риском развития сердечно-сосудистых заболеваний атеросклероз каротидного синуса связан с низким пристеночным напряжением сдвига [Jong S. et al., 2014; Patel A. et al., 2016]. Эндотелиальная дисфункция, определяемая с помощью ультразвуковой пробы на ПЗВД плечевой артерии, часто наблюдается у пациентов с ИИ и может быть связана с подтипом, клинической тяжестью и исходом инсульта [Суслина З.А. и др., 2008; Roquer J. et al., 2009; Santos-García D. et al., 2009; Tuttolomondo A. et al., 2016].

Медико-биологические исследования с участием лиц женского пола признаны необходимыми для выявления факторов риска, причин развития инсульта, а также разработки стратегии увеличения продолжительности жизни и улучшения ее качества у женщин.

Существенное значение имеет то, что НМК у лиц женского пола развиваются на фоне уже имеющихся структурных и функциональных изменений сердца и сосудов головного мозга, а также наличия у большинства из них коморбидной патологии, которая имеет специфические особенности и требует индивидуальной терапии. Из сказанного следует необходимость интегрального подхода к оценке гемостаза, сосудистой системы и сердца у лиц женского пола.

### **Цель исследования**

Выявить особенности факторов риска, тромбогенного потенциала крови, структурных и функциональных изменений сосудистой стенки при ишемическом инсульте в артериях каротидной системы у женщин.

### **Задачи исследования**

1. Изучить факторы риска и причины развития ишемического инсульта в артериях каротидной системы у женщин.
2. Изучить реологические, коагулологические и биохимические характеристики крови при ишемическом инсульте у женщин.
3. Изучить особенности структурных и функциональных изменений сосудистой стенки по данным ультразвукового исследования при ишемическом инсульте у женщин.
4. Провести анализ гемореологических и ультразвуковых показателей в зависимости от гормонального статуса у женщин с ишемическим инсультом.
5. Изучить взаимосвязь между гормональным статусом, показателями тромбогенной активности крови и структурно-функциональными изменениями сосудистой стенки при различных подтипах ишемического инсульта у женщин.

### **Научная новизна**

1. Определены основные факторы риска и уточнены причины развития ишемического инсульта у женщин.
2. Впервые проведена оценка реологических характеристик эритроцитов, показателей гемостаза и функции эндотелия сосудистой стенки при ишемическом инсульте у женщин. Установлено, что изменение реологических и коагуляционных показателей при ишемическом инсульте связано с гормональным статусом у женщин.
3. Впервые проведена комплексная оценка ультразвуковых показателей, характеризующих упруго-эластические свойства общей сонной артерии и пристеночное напряжение сдвига ее стенки, а также вазомоторной функции эндотелия плечевой артерии у женщин с ишемическим инсультом.
4. Впервые с позиции системного подхода доказана связь между менопаузой, усилением тромбогенной активности крови и структурно-

функциональными изменениями сосудистой стенки у женщин с различными подтипами ишемического инсульта.

5. Выявлен фактор, имеющий самостоятельное значение в развитии атеротромботического инсульта у женщин – менопауза.

### **Теоретическая значимость**

Теоретическая значимость работы состоит в том, что ее результаты позволяют уточнить причины ишемического инсульта при артериальной гипертензии и атеросклерозе у женщин. Получены доказательства существенной роли гормонального статуса, определяющего развитие ишемического инсульта у женщин. Определена роль реологических, гемостатических нарушений, структурных и функциональных изменений сосудистой стенки при ишемическом инсульте у женщин.

### **Практическая значимость**

1. Установлена диагностическая значимость исследования гормонального статуса при ишемическом инсульте у женщин.

2. Полученные данные подтверждают патогенетическую роль менопаузы в развитии реологических, гемостатических нарушений, структурных и функциональных изменений сосудистой стенки при ишемическом инсульте.

3. Установлена совокупность наиболее информативных ультразвуковых показателей, определяющих структурные и функциональные изменения сосудистой стенки при ишемическом инсульте у женщин: повышение жесткости, снижение пристеночного напряжения сдвига и вазомоторной функции эндотелия сосудистой стенки.

4. Разработан персонализированный подход к диагностике ишемического инсульта у женщин с учетом факторов риска, гормонального статуса, тромбогенного потенциала крови, структурных и функциональных изменений сосудистой стенки.

### **Методология и методы исследования**

Объектом исследования являлись 56 женщин с ИИ. Группы сравнения – 28 мужчин с ИИ; 30 женщин и 15 мужчин с хронической ишемией мозга без острых НМК в анамнезе. Обследование пациентов проводилось однократно. Для решения поставленных задач использовались клинический, неврологический,

лабораторный, инструментальный и статистический методы. Клинический метод включал в себя гендерную и возрастную характеристику пациентов, оценку факторов риска развития ИИ, соматической патологии. Оценка степени выраженности неврологических нарушений проводилась по шкале NIHSS, функциональных возможностей по индексу Бартел, функционального статуса по модифицированной шкале Рэнкина. В рамках лабораторного исследования анализировались гормональный статус, показатели гемостаза и функции эндотелия сосудистой стенки, реологические характеристики эритроцитов, биохимические показатели. Инструментальное исследование включало магнитно-резонансную томографию головного мозга (МРТ), дуплексное сканирование (ДС) брахиоцефальных артерий, ультразвуковую оценку упруго-эластических свойств и пристеночного напряжения сдвига ОСА, вазомоторной функции эндотелия плечевой артерии и эхокардиографию.

#### **Основные положения, выносимые на защиту**

1. Показатели гормонального статуса, реологических характеристик эритроцитов, гемостаза, тромбогенной и ультразвуковой функции эндотелия, жесткости и пристеночного напряжения сдвига сосудистой стенки должны учитываться при формировании группы женщин с высоким риском развития ишемического инсульта.

2. Усиление тромбогенной активности крови и структурно-функциональные изменения сосудистой стенки (повышение жесткости, снижение пристеночного напряжения сдвига и вазомоторной функции эндотелия) связаны со снижением эстрогенпродуцирующей функции яичников при ишемическом инсульте у женщин.

3. Проведенное исследование свидетельствует о высокой значимости менопаузы в развитии атеротромботического инсульта у женщин.

4. Повышение локальной жесткости стенки общей сонной артерии, снижение пристеночного напряжения сдвига сосудистой стенки и снижение вазомоторной функции эндотелия являются патогенетическими факторами развития атеротромботического инсульта у женщин.

### **Личный вклад автора**

Автором проведен анализ состояния проблемы, сформулированы цель и задачи работы, разработан дизайн и методология исследования. Все этапы клинического, неврологического, ультразвукового обследования пациентов, обработки и интерпретация результатов нейровизуализационных, лабораторных исследований выполнены автором лично. Автором проведена статистическая обработка и анализ полученных результатов, сформулированы выводы и практические рекомендации по итогам работы, подготовлены публикации в научных журналах и выступления по итогам исследования.

### **Степень достоверности и апробация результатов исследования**

Достоверность полученных результатов определяется достаточным объемом когорты обследованных пациентов, использованием современных методов исследования, применением адекватных методов статистической обработки.

Диссертация апробирована и рекомендована к защите на совместном заседании научных сотрудников 1-го, 2-го, 3-го, 5-го неврологических отделений, научно-консультативного отделения с лабораторией нейроурологии, отделения нейрореабилитации и физиотерапии, отделения лучевой диагностики, лаборатории ультразвуковых исследований, лаборатории клинической нейрофизиологии, лаборатории гемореологии, гемостаза и фармакокинетики с клинической лабораторной диагностикой Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научный центр неврологии» (Протокол от 18 июня 2020 года № 6).

Материалы диссертации были представлены в виде постерных и устных докладов на III Национальном конгрессе «Неотложные состояния в неврологии» (Москва, Россия, 3-4 декабря 2015 г.), XX Юбилейном конгрессе с международным участием «Давиденковские чтения» (Санкт-Петербург, Россия, 27-28 сентября 2018 г.), III Национальном конгрессе «Кардионеврология» (Москва, Россия, 6-7 декабря 2018 г.), объединённом XI Всероссийском съезде неврологов и IV Конгрессе Национальной ассоциации по борьбе с инсультом (Санкт-Петербург, Россия, 15-19 июня 2019 г.).

### **Публикации**

По теме диссертации опубликовано 4 печатных работы, из них 4 статьи в журналах, рекомендуемых ВАК при Минобрнауки России.



## **Внедрение результатов исследования**

Полученные результаты исследования внедрены в работу неврологических отделений ФГБНУ НЦН, используются в учебном процессе при подготовке клинических ординаторов, аспирантов и врачей неврологов, обучающихся на циклах повышения квалификации в ФГБНУ НЦН.

### **Структура и объём диссертации**

Диссертация изложена на 156 листах машинописного текста, содержит 44 таблицы, 3 рисунка и 7 формул. Диссертация включает следующие разделы: оглавление, введение, обзор литературы, материал и методы исследования, результаты исследования, обсуждение результатов, выводы и практические рекомендации, список сокращений и условных обозначений, список литературы, приложения. Библиографический указатель содержит 69 отечественных и 186 зарубежных источников, а также 4 собственных публикаций автора, подготовленных по теме диссертационной работы.

## **2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**

### **2.1. Общий дизайн и методология исследования**

Работа проводилась в ФГБНУ «Научный центр неврологии» г. Москвы; клиническая часть на базе 2-го неврологического отделения (отделение острых нарушений мозгового кровообращения с палатами интенсивной терапии); ультразвуковая часть – в лаборатории ультразвуковых исследований; нейровизуализационная часть – в отделении лучевой диагностики; исследование лабораторных показателей – в лаборатории гемореологии, гемостаза и фармакокинетики (с клинической лабораторной диагностикой). Дизайн исследования проходил экспертную оценку и утверждение в локальном этическом комитете ФГБНУ «Научный центр неврологии» (выписка из протокола заседания этического комитета от 16.03.16 № 3-1/16).

В исследовании проанализированы результаты комплексного клинического, лабораторного и инструментального обследования 84 пациентов с первичным ИИ в артериях каротидной системы.

Объектом исследования являлись 56 (66,7%) женщин с ИИ в возрасте от 43 до 80 лет (Me 67,0 Q1 58,5; Q3 78,0) лет; группы сравнения - 28 (33,3%)

мужчин в возрасте от 36 до 83 лет (Ме 64; Q1 56,5; Q3 74,5); 30 женщин и 15 мужчин с хронической ишемией мозга без острых НМК в анамнезе.

Возрастная и гендерная характеристика групп пациентов с ИИ:

- молодой возраст – от 25 до 44 лет (женщины 4 (7,14%), мужчины 1 (3,57%);  $p=0,661$ );
- средний возраст – от 45 до 59 лет (женщины 13 (23,21%), мужчины 11 (39,29%);  $p=0,134$ );
- пожилой возраст – от 60 до 74 лет (женщины 24 (42,86%), мужчины 14 (50%);  $p=0,643$ );
- старческий возраст от 75 до 89 лет (женщины 15 (26,79%), мужчины 2 (7,14%);  $p=0,044$ ).

Набор пациентов производился в течение 2-х лет по следующим **критериям включения**: 1) пациенты мужского и женского пола, молодого, среднего, пожилого возраста; 2) перенесенный ИИ уточненного генеза (атеротромботический, кардиогенный эмболический и лакунарный инсульт) в артериях каротидной системы в первые 2-3 мес.; 3) оценка по шкале NIHSS не более 24 баллов; 4) подписанное информированное согласие на участие в исследовании. **Критерии исключения**: 1) пациенты с геморрагическим инсультом; 2) пациенты с ИИ в вертебрально-базиллярном бассейне; 3) тяжелая сопутствующая соматическая патология; 4) прием оральных контрацептивов, заместительной гормональной терапии, хирургическая менопауза; 5) отказ от участия в исследовании.

## 2.2. Клинико-лабораторные методы исследования

Выраженность неврологических нарушений оценивалась при помощи шкалы NIHSS, повседневная деятельность и самообслуживание - по индексу Бартел, функциональный статус - по модифицированной шкале Рэнкина (mRS). Группы мужчин и женщин не различались при поступлении по тяжести неврологических нарушений, а также при оценке функциональных возможностей по индексу Бартел и mRS.

Диагноз НМК устанавливался у пациентов, имевших в анамнезе остро возникшую очаговую и/или общемозговую симптоматику, сохранявшуюся не менее 24 ч. При МРТ головного мозга (Magnetom Symphony и Magnetom Avanto «Siemens AG» 1,5 Тл) в стандартных режимах (T2, T1, T2- FLAIR, T2\*) уточнялся характер НМК, определялись величина и локализация инфарктов мозга. Для

оценки состояния интракраниальных артерий проводилась МР-ангиография в режиме 3D-TOF. Подтип ИИ определялся в соответствии с международными критериями TOAST и классификацией Научного центра неврологии.

Исследование показателей гемостаза (уровней фибриногена, международного нормализованного отношения (МНО), активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ), фактора Виллебранда) проводилось на автоматическом коагулометре ACL 9000 (Instrumentation Laboratory, США).

Уровень гомоцистеина в крови определяли иммуноферментным методом с помощью диагностических наборов (AXIS; Норвегия) на иммунохемилюминесцентном анализаторе Immulite 2000 (Siemens; США).

Исследование реологических характеристик эритроцитов на лазерном агрегометре LORRCA (Нидерланды) включало оценку конечной амплитуды агрегации (Amp), времени образования монетных столбиков (Tf) и трехмерных агрегатов (Ts), индекса агрегации (AI), скорости дезагрегации ( $\gamma$ -dis).

Содержание липидов, глюкозы и гликированного HbA1c исследовали на автоматическом биохимическом анализаторе Konelab 30 (Финляндия) с использованием наборов реагентов фирмы Randox (Великобритания). Уровень глюкозы определяли гексокиназным методом, HbA1c – иммунотурбодиметрическим методом. Состояние углеводного обмена оценивали в соответствии с критериями ВОЗ (2013).

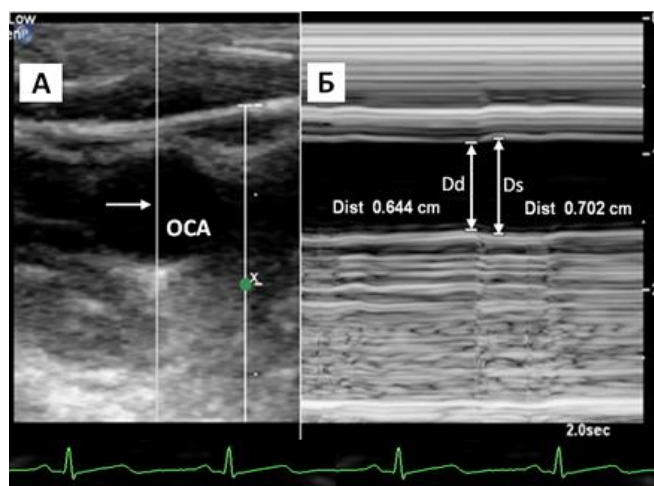
Определение фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), лютеинизирующего гормона (ЛГ), пролактина, эстрадиола, прогестерона и тестостерона в сыворотке крови проводилось на иммунохемилюминесцентном анализаторе Immulite 2000 (Siemens; США). Уровень ФСГ < 30 мМЕ/мл соответствовал фертильному периоду, уровень ФСГ  $\geq$  30 мМЕ/мл – периоду менопаузы и снижению уровня эстрогенпродуцирующей функции яичников [de Villiers T.J. et al., 2013].

### 2.3. Ультразвуковые методы исследования

Всем пациентам выполнялось ДС брахиоцефальных артерий на аппарате Philips iU22 (Нидерланды) по общепринятой методике линейным датчиком L9-3 с

частотой 3,0–9,0 МГц, микроконвексным датчиком С8-5 с частотой 5,0–8,0 МГц и конвексным датчиком С5-2 с частотой 2,0–5,0 МГц. Обследование проводили в В-режиме, цветовом и спектральном доплеровских режимах. При ДС оценивались толщина комплекса интима-медиа (КИМ), наличие атеросклеротических бляшек и степень атеростеноза.

Ультразвуковую оценку **упруго-эластических свойств стенки ОСА** проводили с помощью линейного датчика L3-9. Для расчета показателей, характеризующих упруго-эластические свойства и степень жесткости стенки ОСА (коэффициенты растяжимости и эластичности, модуль Петерсона, модуль Юнга, деформация просвета, индекс жесткости) определяли максимальный систолический и минимальный диастолический диаметры ОСА, толщину КИМ, уровень систолического и диастолического артериального давления (АД) на плечевой артерии (рисунок 1).

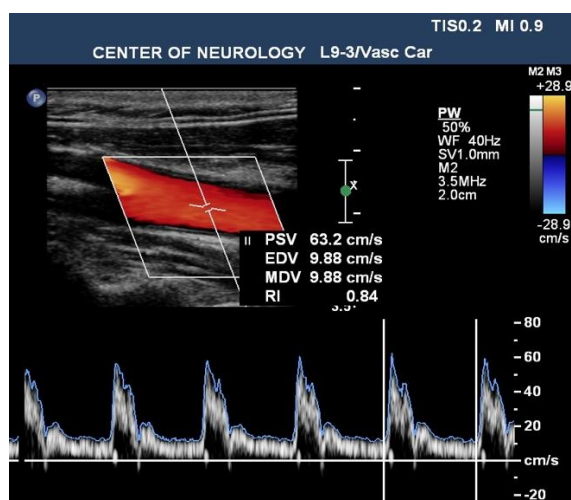


**Рисунок 1** – Ультразвуковая оценка упруго-эластических свойств стенки общей сонной артерии в В/М режиме.

А – изображение общей сонной артерии (ОСА) в В-режиме в поперечной плоскости сканирования. Стрелка указывает на курсор М-режима, расположенный перпендикулярно ОСА в точке ее максимального диаметра. ОСА – общая сонная артерия.

Б – изображение ОСА в М-режиме. Стрелками, находящимися между калиперами, установленными по внутреннему краю адвентиции передней и задней стенок ОСА, указаны диаметры ОСА в диастолу (Dd) и систолу (Ds).

Ультразвуковую оценку **напряжения сдвига сосудистой стенки** выполняли на приборе Philips iU22 линейным датчиком L9-3 по методике, описанной Jeong S. и Rosenson R. [Jeong, S. et al., 2013] (рисунок 2).



**Рисунок 2** – Пример регистрации скорости кровотока в общей сонной артерии. Образец объема установлен в центре ОСА. Окно опроса составляет 1 мм. Измерение скорости кровотока проведено в автоматическом режиме.

**Сосудодвигательная функция эндотелия** оценивалась с помощью ультразвуковой «манжеточной» пробы по модифицированной методике, описанной D. Celermajer с соавт. [Celermajer D. et al., 1992], с исследованием эффекта ПЗВД плечевой артерии.

**Трансторакальная эхокардиография** была выполнена всем пациентам на аппарате Philips iE 33 (Нидерланды) с помощью секторного датчика S5-1 с частотой 1,0–5,0 МГц. Исследование проводилось по стандартному протоколу, принятому в ФГБНУ «Научный центр неврологии».

#### 2.4. Статистическая обработка данных

Статическая обработка данных выполнялась при помощи пакета лицензионных программ «Statistika 12.0», «Microsoft Office 2010». При статистическом анализе результатов использовались общепринятые методы вариационной статистики. В случае, если распределение признака отличалось от нормального, данные представлялись как медиана значений и межквартильный интервал [Me (25%; 75%)]. В случаях различий между группами распределения, близком к нормальному, для подтверждения достоверности различий, использовался критерий Стьюдента, в остальных случаях – непараметрический тест Манна-Уитни. «Достоверным» считалось различие между группами при  $p < 0,05$ . Коэффициент информативности Кульбака и прогностический коэффициенты вычислялись для определения значимых прогностических факторов.

### 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

#### 3.1 Представленность факторов риска развития ишемического инсульта в каротидной системе

При анализе факторов риска развития ИИ установлено, что у женщин чаще, чем у мужчин, встречались гиперлипидемия (таблица 1).

**Таблица 1** – Представленность факторов риска ишемического инсульта в артериях каротидной системы

Факторы риска	Группа женщин (n=56)	Группа мужчин (n=28)	P
Артериальная гипертензия, n (%)	50 (89,3%)	27 (96,4%)	0,416
Транзиторные ишемические атаки, n (%)	1 (1,8%)	0 (0%)	1,000
Инсульт в анамнезе, n (%)	4 (7,1%)	1 (3,6%)	0,661
Фибрилляция предсердий, n (%)	18 (32,1%)	7 (25,0%)	0,616
Ишемическая болезнь сердца, n (%)	13 (23,2%)	3 (10,7%)	0,241
Хроническая сердечная недостаточность, n (%)	13 (23,2%)	10 (35,7%)	0,300
Сахарный диабет 2 типа, n (%)	27 (48,2%)	11 (39,3%)	0,491
Гиперлипидемия, n (%)	31 (55,4%)	8 (28,6%)	<b>0,023</b>
Курение, n (%)	21 (35,5%)	9 (32,1%)	0,810
Чрезмерное потребление алкоголя, n (%)	1 (1,8%)	2 (7,1%)	0,416
Избыточная масса тела (более 25 кг/м <sup>2</sup> ), n (%)	49 (87,5%)	23 (82,1%)	0,523

Установлено, что основными подтипом ишемического инсульта уточненного генеза у женщин в возрасте от 43 до 80 лет являются атеротромботический инсульт, обусловленный артериальной атеро- и тромбоемболией (51,8%), кардиоэмболический инсульт (32,1%) и лакунарный инсульт (16,1 %).

#### 3.2. Гемореологические, коагулологические и биохимические характеристики крови при ишемическом инсульте в артериях каротидной системы

У женщин с ИИ выявлен более низкий уровень фибриногена, Д-димера и

МНО по сравнению с группой мужчин. Исследование маркеров функции эндотелия при ИИ показало более высокий уровень гомоцистеина в группе женщин (таблица 2).

**Таблица 2** – Показатели гемостаза и функции эндотелия при ишемическом инсульте

Показатель	Группа женщин (n=56)	Группа мужчин (n=28)	P
Фибриноген, г/л	3,72 (3,26–4,29)	4,51 (3,49–5,42)	<b>0,012</b>
МНО	0,99 (0,91–1,04)	1,02 (0,99–1,14)	<b>0,022</b>
АЧТВ, сек	27,65 (24,85–30,85)	28,10 (26,5–29,40)	0,511
Д-димер, нг/мл	102,0 (101,0–166,0)	226,0 (101,0–885,0)	<b>0,043</b>
Гомоцистеин, мкмоль/л	21,1 (18,8–23,4)	19,1 (17,0–20,1)	<b>0,001</b>
Фактор Виллебранда, %	138,0 (114,0–168,0)	140,5 (126,0–166,0)	0,697

При исследовании реологических свойств эритроцитов у пациентов с ИИ выявлены более низкий показатель времени образования трехмерных агрегатов (Ts) и более высокий показатель прочности эритроцитарных агрегатов ( $\gamma$ -dis) в группе мужчин (таблица 3).

**Таблица 3** – Гемореологические характеристики эритроцитов при ишемическом инсульте

Показатель	Группа женщин (n=56)	Группа мужчин (n=28)	P
Amp, усл. ед. (конечная амплитуда агрегации)	10,41 (8,49–12,30)	10,60 (9,21–12,90)	0,264
Ts, сек (время образования трехмерных агрегатов)	11,33 (9,40–15,47)	9,10 (6,82–11,00)	<b>0,015</b>
Tf, сек (время образования монетных столбиков)	1,46 (1,21–2,29)	1,41 (1,13–1,97)	0,907
AI (индекс агрегации)	72,01 (70,51–75,89)	76,02 (70,63–77,08)	0,135
$\gamma$ -dis, сек <sup>-1</sup> (скорость дезагрегации, характеризующая прочность агрегатов)	237,5 (160,0–750,0)	750,0 (400,0–800,0)	<b>0,005</b>
IDmax (деформируемость)	0,52 (0,49–0,53)	0,50 (0,48–0,50)	0,121

В группе женщин с ИИ уровень холестерина и ЛПНП повышены в большей

степени относительно соответствующих показателей в группе мужчин (6,40 ммоль/л (5,55 ммоль/л – 6,95 ммоль/л) против 4,75 ммоль/л (3,95 ммоль/л – 6,20 ммоль/л),  $p=0,0006$  и 2,11 ммоль/л (1,84 ммоль/л – 2,66 ммоль/л) против 1,78 ммоль/л (1,41 ммоль/л – 2,30 ммоль/л),  $p=0,019$  соответственно). Выявленные изменения возможно связаны с приемом статинов в группе мужчин.

### 3.3. Ультразвуковые показатели, характеризующие состояние сосудистой стенки и сердца, у пациентов с ишемическим инсультом

При ИИ у женщин чаще, чем у мужчин, встречались утолщение КИМ ( $p=0,007$ ) и атеростеноз ВСА менее 50%. У мужчин чаще выявлялся атеростеноз артерий каротидной системы ( $p=0,043$ ) и стенозы высокой степени – более 70%.

Гендерных различий показателей, характеризующих локальную жесткость стенки ОСА у пациентов с ИИ не выявлено.

Исследование показателей пристеночного напряжения сдвига у пациентов с ИИ показало, что между женщинами и мужчинами существуют различия: пристеночное напряжение сдвига в фазу систолы и вязкость крови были достоверно ниже в группе женщин (таблица 4).

**Таблица 4** – Показатели пристеночного напряжения сдвига у пациентов с ишемическим инсультом

Показатель	Группа женщин (n=56)	Группа мужчин (n=28)	P
PS (пиковая систолическая скорость кровотока), см/с	69,7 (62,0–86,0)	76,8 (60,7–93,5)	0,68
ED (конечная диастолическая скорость кровотока), см/с	19,65 (14,85–27,0)	18,50 (12,50–20,20)	0,120
Dps (диаметр ОСА в фазу систолы), мм	7,65 (7,20–8,55)	8,05 (7,40–8,85)	0,270
Ded (диаметр ОСА в фазу диастолы), мм	7,20 (6,77–8,05)	7,55 (7,00–8,23)	0,110
H (гематокрит (%)/100)	0,395 (0,375–0,420)	0,425 (0,400–0,440)	<b>0,009</b>
$\mu$ (вязкость крови), сПз	4,05 (3,85–4,80)	5,40 (4,90–5,85)	<b>0,000</b>
SSps (пристеночное напряжение сдвига в фазу систолы), дин/см <sup>2</sup>	15,63 (11,57–19,81)	21,07 (12,68–27,12)	<b>0,011</b>
SSed (пристеночное напряжение сдвига в фазу диастолы), дин/см <sup>2</sup>	5,15 (3,01–6,66)	4,86 (2,75–6,78)	0,81



При исследовании сосудодвигательной функции эндотелия плечевой артерии у пациентов с ИИ гендерных различий не обнаружено. Однако в обеих группах больных показатели ПЗВД были снижены (группа женщин 5,55% (3,43% - 8,28%) и группа мужчин 5,78% (4,17%-7,21%),  $p=0,86$ ; норма – более 10%).

При анализе данных, полученных при эхокардиографии, показатели частоты сердечных сокращений, конечного систолического и конечного диастолического объема левого желудочка, толщины стенки левого желудочка, массы миокарда левого желудочка были достоверно выше среди мужчин. Показатель фракции выброса левого желудочка был выше у женщин. Полученные результаты соответствуют данным, приводимым в рекомендациях по количественной оценке камер сердца у взрослых (обновленная информация Американского общества эхокардиографии и Европейской ассоциации визуализации сердечно-сосудистой системы), свидетельствующим о том, что объем и масса миокарда левого желудочка больше у мужчин, а фракция выброса – больше у женщин.

У пациентов обеих групп при трансторакальной эхокардиографии не было выявлено источников развития кардиогенного эмболического инсульта: тромбы в полостях сердца, вегетации на клапанах и др. Однако подтверждение возможности тромбоэмболии артерий мозга из сердца во всех случаях были получены при проведении ЭКГ (признаки пароксизмальной формы фибрилляции предсердий).

### **3.4. Подтипы ишемического инсульта у женщин**

#### **3.4.1. Атеротромботический инсульт**

В исследование было включено 29 женщин (средний возраст – Me 55 [47-63] лет) в первые 2-3 месяца после перенесенного атеротромботического инсульта (АТИ).

В зависимости от уровня ФСГ женщины с АТИ были разделены на две группы. Уровень  $ФСГ \geq 30$  мМЕ/мл выявлен в 18 случаях, уровень  $ФСГ < 30$  мМЕ/мл – в 11 случаях. Средний возраст в группе женщин с АТИ и  $ФСГ \geq 30$  мМЕ/мл ( $n=18$ ) составлял  $60 \pm 5$  лет, в группе женщин с АТИ и  $ФСГ < 30$  мМЕ/мл ( $n=11$ ) –  $49 \pm 3$  лет.

Основной сосудистый процесс у женщин с перенесенным АТИ был представлен атеросклерозом в сочетании с АГ. У 6 (21%) женщин при ДС выявлялся атеростеноз ВСА от 50% до 70%.

При поступлении в стационар степень тяжести неврологических нарушений среди женщин с перенесенным АТИ различалась статистически значимо ( $p=0,01$ ): при уровне ФСГ $\geq$ 30 мМЕ/мл отмечена тяжелая и умеренная степень неврологических нарушений, при уровне ФСГ $<$ 30 мМЕ/мл – легкая степень и благоприятный функциональный прогноз.

Анализ частоты факторов риска у женщин с перенесенным АТИ выявил, что, у женщин с ФСГ $\geq$ 30 мМЕ/мл чаще отмечалось ожирение и более тяжелое течение АГ. Распространенность курения и СД 2 типа была высокой в обеих группах (таблица 5).

**Таблица 5** – Частота факторов риска у женщин с атеротромботическим инсультом

Показатель	Группа женщин с АТИ и ФСГ $\geq$ 30 мМЕ/мл (n=18)	Группа женщин с АТИ и ФСГ $<$ 30 мМЕ/мл (n=11)
Возраст, лет	56–65 лет; 61 [58; 63]	45–55 лет; 49 [47; 52]
Курение, n (%)	13 (72,2%)	8 (72,7%)
Ожирение ( $\geq$ 30 кг/м <sup>2</sup> ), n (%)	10 (55,5%) *	3 (27,2%)
Индекс массы тела, кг/см <sup>2</sup>	34,2 $\pm$ 3,2 *	27,6 $\pm$ 2,9
Артериальная гипертензия, n (%)	18 (100%)	11 (100%)
II степень артериальной гипертензии (160–179/100–109 мм рт. ст.), n (%)	5 (27,8%)	7 (63,6%) *
III степень артериальной гипертензии (180/110 мм рт. ст. или более), n (%)	14 (72,2%) *	4 (36,4%)
Сахарный диабет 2 типа, n (%)	16 (88,9%)	5 (45,5%)

\* – различия между группами со степенью достоверности  $p<0,05$

Исследование гемостаза и функции эндотелия сосудистой стенки у женщин с перенесенным АТИ в группе женщин с ФСГ $\geq$ 30 мМЕ/мл выявило более высокие показатели фибриногена, гомоцистеина и фактора Виллебранда (таблица 6).

**Таблица 6** – Показатели гемостаза и функции эндотелия сосудистой стенки у женщин с атеротромботическим инсультом

Показатель	Группа женщин с АТИ и ФСГ $\geq$ 30 мМЕ/мл (n=18)	Группа женщин с АТИ и ФСГ<30 мМЕ/мл (n=11)	P
Фибриноген, г/л	4,89 $\pm$ 0,90	3,29 $\pm$ 0,34	<b>0,046</b>
Гомоцистеин, мкмоль/л	15,8 $\pm$ 3,1	10,1 $\pm$ 2,3	<b>0,048</b>
Фактор Виллебранда, %	160,4 $\pm$ 15,1	110,0 $\pm$ 6,8	<b>0,036</b>

При исследовании кинетики агрегации и дезагрегации эритроцитов, а также деформируемости эритроцитов в группе женщин с ФСГ $\geq$ 30 мМЕ/мл установлено повышение амплитуды агрегации, более низкий показатель времени образования трехмерных агрегатов (Ts) и более высокий показатель прочности эритроцитарных агрегатов ( $\gamma$ -dis) (таблица 7).

**Таблица 7** – Реологические характеристики эритроцитов у женщин с атеротромботическим инсультом

Показатель	Группа женщин с АТИ и ФСГ $\geq$ 30 мМЕ/мл (n=18)	Группа женщин с АТИ и ФСГ<30 мМЕ/мл (n=11)	P
Amr (конечная амплитуда агрегации), усл. ед.	10,62 $\pm$ 2,62	7,88 $\pm$ 2,12	<b>0,046</b>
Ts (время образования трехмерных агрегатов), с	11,30 $\pm$ 3,40	16,17 $\pm$ 4,78	<b>0,046</b>
Tf (время образования монетных столбиков), с	2,44 $\pm$ 3,40	3,28 $\pm$ 1,66	0,63
AI (индекс агрегации)	71,82 $\pm$ 5,79	65,88 $\pm$ 11,47	0,09
$\gamma$ -dis (скорость дезагрегации, характеризующая прочность агрегатов), с <sup>-1</sup>	402,13 $\pm$ 182,3	267,5 $\pm$ 121,80	<b>0,038</b>
IDmax (деформируемость)	0,50 $\pm$ 0,05	0,53 $\pm$ 0,01	0,27

В условиях недостаточной эстрогенпродуцирующей функции яичников (ФСГ $\geq$ 30 мМЕ/мл) показатели жесткости стенки ОСА оказались значительно выше (толщина КИМ:  $p=0,002$ ;  $E_p$ :  $p=0,036$  и  $\beta$ :  $p=0,019$ ), а растяжимости – ниже

(DC:  $p=0,000$  и CS:  $p=0,017$ ) по сравнению с группой женщин с сохраненной функцией яичников (таблица 8).

**Таблица 8** – Ультразвуковые показатели, характеризующие упруго-эластические свойства стенки общей сонной артерии у женщин с атеротромботическим инсультом

Показатель	Группа женщин с АТИ и ФСГ $\geq$ 30 мМЕ/мл (n=18)	Группа женщин с АТИ и ФСГ<30 мМЕ/мл (n=11)	P
Толщина КИМ, мм	1,01 $\pm$ 0,19	0,70 $\pm$ 0,24	<b>0,002</b>
СС (коэффициент эластичности), мм <sup>2</sup> $\times$ кПа <sup>-1</sup>	1,09 $\pm$ 0,03	1,43 $\pm$ 0,11	0,131
DC (коэффициент растяжимости), кПа <sup>-1</sup>	0,020 $\pm$ 0,001	0,050 $\pm$ 0,003	<b>0,000</b>
Ер (модуль Петерсона), кПа	898,3 $\pm$ 303,4	575,6 $\pm$ 374,5	<b>0,036</b>
Е (модуль Юнга), кПа	904,4 $\pm$ 292,4	760,4 $\pm$ 320,2	0,313
CS (деформация просвета), %	6,55 $\pm$ 2,18	9,49 $\pm$ 4,29	<b>0,017</b>
$\beta$ (индекс жесткости), усл. ед	8,4 $\pm$ 2,7	5,29 $\pm$ 2,68	<b>0,019</b>

Показатели пристеночного напряжения сдвига в фазу систолы и вазомоторной функции эндотелия в группе женщин с ФСГ $\geq$ 30 мМЕ/мл оказались ниже, по сравнению с группой женщин с сохраненной функцией яичников (таблица 9).

**Таблица 9** – Ультразвуковые показатели пристеночного напряжения сдвига и вазомоторной функции эндотелия у женщин с атеротромботическим инсультом

Показатель	Группа женщин с АТИ и ФСГ $\geq$ 30 мМЕ/мл (n=18)	Группа женщин с АТИ и ФСГ $<$ 30 мМЕ/мл (n=11)	P
PS (пиковая систолическая скорость кровотока), см/с	74,73 $\pm$ 19,97	76,71 $\pm$ 21,80	0,68
ED (конечная диастолическая скорость кровотока), см/с	20,98 $\pm$ 7,90	18,12 $\pm$ 7,72	0,12
Dps (диаметр ОСА в фазу систолы), мм	7,91 $\pm$ 0,90	8,16 $\pm$ 1,04	0,27
Ded (диаметр ОСА в фазу диастолы), мм	7,33 $\pm$ 0,91	7,69 $\pm$ 0,98	0,11
H (гематокрит (%)/100)	0,39 $\pm$ 0,04	0,41 $\pm$ 0,03	<b>0,009</b>
$\mu$ (вязкость крови), сПз	4,29 $\pm$ 0,67	5,29 $\pm$ 0,69	<b>0,000</b>
SSps (пристеночное напряжение сдвига в фазу систолы), дин/см <sup>2</sup>	16,60 $\pm$ 6,06	20,67 $\pm$ 8,03	<b>0,011</b>
SSed (пристеночное напряжение сдвига в фазу диастолы), дин/см <sup>2</sup>	5,07 $\pm$ 2,22	5,21 $\pm$ 2,65	0,8
Прирост диаметра плечевой артерии, %	5,4 [4,3; 9,5]	8,7 [6,9; 10,6]	<b>0,03</b>

Отдельно были оценены степень значимости курения в анамнезе и СД 2 типа у женщин с АТИ. При АТИ в группе курящих женщин с ФСГ $\geq$ 30 мМЕ/мл выявлены более высокие показатели холестерина (**p=0,041**) и ЛПНП (**p=0,012**).

У женщин с АТИ и СД 2 типа клинические, биохимические, гемореологические, ультразвуковые показатели в зависимости от уровня ФСГ статистически значимо не отличаются.

### 3.4.2. Кардиогенный эмболический инсульт

В исследование было включено 18 женщин в первые 2-3 месяца после перенесенного кардиогенного эмболического инсульта (КЭИ). В зависимости от уровня ФСГ женщины с КЭИ были разделены на две группы.

Средний возраст в группе женщин с КЭИ и ФСГ $\geq$ 30 мМЕ/мл (n=11) составлял 71,18 $\pm$ 9,86 лет, в группе женщин с КЭИ и ФСГ<30 мМЕ/мл (n=7) – 49,40 $\pm$ 5,07 лет.

Тромбоэмболия артерий мозга из сердца во всех случаях была обусловлена пароксизмальной формой фибрилляции предсердий, признаки которой выявлены при проведении ЭКГ. Во всех случаях при МРТ были обнаружены большие или средние, корково-подкорковые инфаркты, которые локализовались в бассейне средней мозговой артерии, вне областей смежного кровоснабжения. В 8 случаях выявлен геморрагический компонент в инфарктах мозга (по данным МРТ).

Полученные результаты свидетельствуют о том, что у женщин с кардиогенным эмболическим инсультом неврологические, биохимические, гемореологические, ультразвуковые показатели в зависимости от уровня ФСГ статистически значимо не отличаются. В группе женщин с КЭИ и ФСГ $\geq$ 30 мМЕ/мл выявлено статистически значимое повышение возраста ( $p=0,03$ ), индекса массы тела ( $p=0,04$ ), уровня тестостерона ( $p=0,044$ ) и снижение уровня прогестерона ( $p=0,033$ ).

### 3.4.3. Лакунарный инсульт

В исследование было включено 9 женщин в первые 2-3 месяца после перенесенного лакунарного инсульта. В зависимости от уровня ФСГ женщины с ЛИ были разделены на две группы. Уровень ФСГ $\geq$ 30 мМЕ/мл выявлен в 5 случаях, уровень ФСГ<30 мМЕ/мл – в 4 случаях.

При МРТ независимо от уровня ФСГ во всех случаях выявлены очаговые изменения (малые глубинные инфаркты; в 7 случаях гиперинтенсивность белого вещества полушарий мозга). Во всех случаях выявлены организующиеся или организованные множественные малые глубинные инфаркты (величиной от 0,8 до 1,5 см), которые локализовались в базальных ядрах, колене и задней ножке внутренней капсулы, белом веществе полушарий большого мозга, таламусе. Гиперинтенсивность белого вещества полушарий мозга соответствовала 2 стадии по модифицированной шкале Fazekas (единичные и частично сливные очаги). В 5 случаях выявлялось расширение субарахноидальных пространств в области борозд полушарий мозга.

При ЛИ в группе женщин с  $\text{ФСГ} \geq 30$  мМЕ/мл выявлены более высокие показатели прочности эритроцитарных агрегатов ( $\gamma\text{-dis}$ ) ( $p=0,039$ ) и индекса жесткости стенки ОСА ( $p=0,04$ ), а также снижение уровня прогестерона ( $p=0,046$ ).

### 3.5. Ишемический инсульт в период менопаузы у женщин

У женщин с ИИ в период менопаузы выявлено статистически значимое повышение уровня ФСГ ( $p=0,0046$ ), снижение уровней эстрадиола ( $p=0,033$ ) и прогестерона ( $p=0,003$ ), без значимых различий уровней тестостерона, ЛГ и пролактина.

Среди факторов риска в период менопаузы у женщин чаще встречались АГ II и III степени ( $p=0,036$ ), избыточная масса тела ( $p=0,034$ ), СД 2 типа ( $p=0,033$ ).

Исследование неврологического статуса не выявило существенных различий степени выраженности нарушений неврологических функций и функциональных возможностей в период менопаузы и пременопаузальный период у женщин.

При анализе показателей гемостаза и функции эндотелия сосудистой стенки уровень фактора Виллебранда в группе женщин с ИИ в период менопаузы статистически значимо отличался от показателей группы контроля ( $p=0,04$ ). Указанные изменения могут свидетельствовать о дисфункции эндотелия.

Показатели исследования кинетики агрегации, дезагрегации и деформируемости эритроцитов в группе женщин с ИИ в период менопаузы выявили повышение амплитуды агрегации, более низкий показатель времени образования трехмерных агрегатов (Ts) и более высокий показатель прочности эритроцитарных агрегатов ( $\gamma\text{-dis}$ ) по сравнению с пременопаузальным периодом. Установленные реологические изменения могут быть патогенетическим фактором нарушений кровотока в микроциркуляторном русле.

При сопоставлении показателей функции эндотелия и реологических характеристик эритроцитов у женщин с ИИ в период менопаузы обнаружена корреляционная связь между скоростью дезагрегации эритроцитов, характеризующей прочность агрегатов, и фактором Виллебранда ( $r=0,70$ ,  $p<0,05$ ), которая может являться отражением того, что крупные и прочные эритроцитарные агрегаты, воздействуя на эндотелий сосудистой стенки, приводят к снижению его функциональной активности, а также влияния дисфункции эндотелия на реологические свойства крови.

Показатели липидного обмена у женщин с ИИ в период менопаузы не отличались от группы контроля.

При исследовании показателей, характеризующих упруго-эластические свойства стенки ОСА, установлено, что у женщин с ИИ в период менопаузы показатели толщины КИМ и жесткости стенки ОСА значительно выше, а растяжимости – ниже, по сравнению с группой женщин с ИИ в пременопаузальный период (таблица 10).

**Таблица 10** – Ультразвуковые показатели, характеризующие упруго-эластические свойства стенки общей сонной артерии у женщин с ишемическим инсультом

Показатель	Группа женщин с ИИ в период менопаузы (n=24)	Группа женщин с ИИ в пременопаузальный период (n=12)	P
Толщина КИМ, мм	1,0 (0,8–1,2)	0,7 (0,5–0,7)	<b>0,002</b>
СС (коэффициент эластичности), мм <sup>2</sup> ×кПа <sup>-1</sup>	1,10 (0,92–1,13)	1,14 (0,93–1,21)	0,15
DC (коэффициент растяжимости), кПа <sup>-1</sup>	0,0021 (0,0019–0,0030)	0,0036 (0,0025–0,0082)	<b>0,000</b>
Ер (модуль Петерсона), кПа	933,33 (651,43–1031,25)	552,00 (244,29–805,00)	<b>0,035</b>
Е (модуль Юнга), кПа	862,50 (717,95–1097,22)	788,57 (488,57–981,81)	0,310
CS (деформация просвета), %	5,95 (5,33–7,32)	8,33 (7,25–12,28)	<b>0,020</b>
β (индекс жесткости), усл. ед	8,98 (6,37–10,20)	5,66 (2,61–7,44)	<b>0,020</b>

Более низкие показатели прироста диаметра плечевой артерии при проведении ультразвуковой пробы на ПЗВД у женщин с ИИ в период менопаузы свидетельствуют об ухудшении вазомоторной функции эндотелия (таблица 11).



**Таблица 11** – Вазомоторная функция эндотелия сосудистой стенки у женщин с ишемическим инсультом

Показатель	Группа женщин с ИИ в период менопаузы (n=24)	Группа женщин с ИИ в период перименопаузы (n=12)	P
Прирост диаметра плечевой артерии, %	4,26 (2,13–6,57)	7,80 (6,76–8,97)	<b>0,046</b>

В группе женщин с ИИ в период менопаузы выявлено увеличение толщины стенки левого желудочка ( $p=0,03$ ) и массы миокарда левого желудочка ( $p=0,04$ ); Большая толщина стенки и масса миокарда левого желудочка, по-видимому, объясняются тем, что АГ 2 и 3 степени встречалась достоверно чаще в группе женщин с ИИ в период менопаузы по сравнению с женщинами в перименопаузальном периоде.

При построении модели бинарной логистической регрессии установлены показатели, позволяющие выделить группу женщин с ИИ в период менопаузы (таблица 12).

**Таблица 12** – Модель бинарной логистической регрессии маркеров менопаузы у женщин с ишемическим инсультом

Показатель	P *
Фолликулостимулирующий гормон, мМЕ/мл	$p < 0.001$
Лютеинизирующий гормон, мМЕд/мл	$p = 0.57$
Эстрадиол, пМ/л	$p < 0.05$
Тестостерон, нмоль/л	$p = 0.78$
Прогестерон, нМ/л	$p < 0.05$
Индекс массы тела, кг/см <sup>2</sup>	$p < 0.05$
Аmp (конечная амплитуда агрегации), усл. ед.	$p < 0.05$
Ts (время образования трехмерных агрегатов), с	$p < 0.05$
Толщина комплекса интима-медиа, мм	$p < 0.001$
СС (коэффициент эластичности), мм <sup>2</sup> ×кПа <sup>-1</sup>	$p = 0.14$
ДС (коэффициент растяжимости), кПа <sup>-1</sup>	$p < 0.005$
СS (деформация просвета), %	$p < 0.05$
β (индекс жесткости), усл. ед.	$p < 0.05$

\* – достоверность признака при разделении женщин с ИИ на две группы «есть/нет менопауза» методом логистической регрессии.

Для женщин с ишемическим инсультом в период менопаузы наряду с изменением гормонального статуса (повышение уровня ФСГ, снижение уровней эстрадиола и прогестерона) характерно повышение индекса массы тела; реологические нарушения (увеличение амплитуды агрегации и укорочение времени образования трехмерных агрегатов); увеличение толщины КИМ и индекса жесткости, а также уменьшение растяжимости стенки ОСА.

### **ВЫВОДЫ**

1. Существенное значение в развитии ишемического инсульта в артериях каротидной системы у женщин наряду с основными факторами риска имеют период менопаузы, активация тромбогенного потенциала крови, структурные и функциональные изменения сосудистой стенки.

2. У женщин в возрасте от 43 до 80 лет основными подтипами ишемического инсульта уточненного генеза являются атеротромботический инсульт, обусловленный артериальной атеро- и тромбоэмболией (51,8%), кардиоэмболический инсульт (32,1%) и лакунарный инсульт (16,1%).

3. Получены доказательства патогенетической роли менопаузы в развитии гемореологических нарушений, структурных и функциональных изменений сосудистой стенки при ишемическом инсульте у женщин. Для женщин с ишемическим инсультом в период менопаузы характерны увеличение амплитуды агрегации эритроцитов и укорочение времени образования трехмерных эритроцитарных агрегатов, увеличение толщины комплекса интима-медиа, индекса жесткости, а также уменьшение растяжимости стенки общей сонной артерии.

4. В группе женщин с атеротромботическим инсультом и высоким уровнем фолликулостимулирующего гормона ( $\geq 30$  мМЕ/мл) выявлено усиление тромбогенной активности крови в виде увеличения уровня фибриногена, гомоцистеина, фактора Виллебранда, амплитуды агрегации эритроцитов, ускоренного образования трехмерных агрегатов и увеличения прочности эритроцитарных агрегатов. В условиях недостаточной эстрогенпродуцирующей функции яичников установлено повышение жесткости, а также снижение пристеночного напряжения сдвига и вазомоторной функции эндотелия сосудистой стенки.

5. При кардиогенном эмболическом инсульте высокий уровень фолликулостимулирующего гормона не оказывает существенного влияния на неврологические, биохимические, гемореологические показатели и состояние сосудистой стенки.

6. При лакунарном инсульте в группе женщин с высоким уровнем фолликулостимулирующего гормона, по сравнению с группой женщин с сохраненной функцией яичников, выявлены более высокие показатели прочности эритроцитарных агрегатов и индекса жесткости стенки общей сонной артерии.

### **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

Обследование женщин с перенесенным ишемическим инсультом должно включать в себя характеристику факторов риска развития инсульта, оценку неврологического статуса, ангио- и нейровизуализацию, лабораторные исследования гормонального статуса, реологических характеристик эритроцитов, показателей гемостаза, тромбогенной функции эндотелия сосудистой стенки, а также ультразвуковые исследования упруго-эластических свойств и пристеночного напряжения сдвига общей сонной артерии и вазомоторной функции эндотелия плечевой артерии, что обосновывает необходимость организации и выделения специального приема невролога.

### **СПИСОК НАУЧНЫХ РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ**

1. Максимова М.Ю. Атеротромботический инсульт у женщин: тромбогенный потенциал крови и сосудистая стенка / М.Ю. Максимова, А.О. Четкин, А.С. Москвичева, А.А. Шабалина // **Анналы клинической и экспериментальной неврологии**. 2020; 14(1):25-32. DOI: 10.25692/ACEN.2020.1.3.

2. Максимова М.Ю. Факторы риска развития ишемического инсульта в артериях каротидной системы у мужчин и женщин / М.Ю. Максимова, А.С. Москвичева, А.О. Четкин // **Анналы клинической и экспериментальной неврологии**. 2018; 12 (1): 5-11. DOI: 10.25692/ACEN.2018.1.1

3. Максимова М.Ю. Изменение андрогенного статуса у мужчин с атеротромботическим инсультом / М.Ю. Максимова, А.С. Москвичева, А.О.

Чечеткин // **Анналы клинической и экспериментальной неврологии.** 2017; 11(3): 29-34.

4. Максимова М.Ю. Тромбо АСС® во вторичной профилактике гипертонических малых глубинных (лакунарных) инфарктов головного мозга / М.Ю. Максимова, А.С. Москвичева // **Фарматека.** 2017;19 (352):57-61.

### СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АГ	– артериальная гипертония
АД	– артериальное давление
АТИ	– атеротромботический инсульт
АЧТВ	– активированное частичное тромбопластиновое время
ВСА	– внутренняя сонная артерия
ДС	– дуплексное сканирование
ИИ	– ишемический инсульт
КИМ	– комплекс интима-медиа
КЭИ	– кардиогенный эмболический инсульт
ЛГ	– лютеинизирующий гормон
ЛИ	– лакунарный инсульт
МНО	– международное нормализованное отношение
МР-ангиография	– магнитно-резонансная ангиография
МРТ	– магнитно-резонансная томография
НМК	– нарушение мозгового кровообращения
ОСА	– общая сонная артерия
ПЗВД	– поток-зависимая вазодилатация
СД	– сахарный диабет
ФГБНУ	– Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научный центр неврологии»
НЦН	
ФСГ	– фолликулостимулирующий гормон
ЭКГ	– электрокардиография
АІ	– индекс агрегации
Аmp	– конечная амплитуда агрегации
μ	– вязкость крови
СС	– коэффициент эластичности
CS	– деформация просвета
DC	– коэффициент растяжимости
Ded	– диаметр ОСА в фазу диастолы
Dps	– диаметр ОСА в фазу систолы
E	– модуль Юнга
ED	– конечная диастолическая скорость кровотока в ОСА
Ep	– модуль Петерсона
FLAIR	– fluid-attenuated inversion recovery

H	– гематокрит
IDmax	– деформируемость эритроцитов
mRS	– модифицированная шкала Рэнкина
NIHSS	– шкала инсульта Национальных институтов здоровья США
PS	– пиковая систолическая скорость кровотока
SSed	– пристеночное напряжение сдвига в фазу диастолы
SSps	– пристеночное напряжение сдвига в фазу систолы
Tf	– время образования монетных столбиков
TOAST	– Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment
Ts	– время образования трехмерных агрегатов
$\beta$	– индекс жесткости
$\gamma$ -dis	– скорость дезагрегации, характеризующая прочность эритроцитарных агрегатов