

**ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ
НАУЧНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ «НАУЧНЫЙ ЦЕНТР НЕВРОЛОГИИ»**

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

ДИССЕРТАЦИЯ
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научные руководители:
доктор медицинских наук, профессор,
М. Ю. Максимова

доктор медицинских наук,
А. О. Чечеткин

Москва – 2020

ОГЛАВЛЕНИЕ

ОГЛАВЛЕНИЕ	2
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	11
1.1 Эпидемиология нарушений мозгового кровообращения	11
1.2. Факторы риска нарушений мозгового кровообращения	12
1.3. Гендерные особенности факторов риска развития нарушений мозгового кровообращения	24
1.4. Гендерные различия типов и подтипов инсульта.....	30
1.5. Тяжесть течения инсульта	30
1.6. Роль ультразвуковых исследований в диагностике и профилактике при НМК	32
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	42
2.1. Характеристика обследованных пациентов	42
2.2. Клинико-лабораторные методы исследования.....	44
2.3. Ультразвуковые методы обследования	48
2.4. Статистическая обработка данных	57
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	58
3.1. Представленность факторов риска развития ишемического инсульта в каротидной системе	58
3.2. Гемореологические, коагулологические и биохимические характеристики крови при ишемическом инсульте в артериях каротидной системы.....	60
3.3. Ультразвуковые показатели, характеризующие состояние сосудистой стенки и сердца, у пациентов с ишемическим инсультом	66
3.4. Подтипы ишемического инсульта у женщин	70
3.4.1. Атеротромботический инсульт.....	70
3.4.2. Кардиогенный эмболический инсульт	83
3.4.3. Лакунарный инсульт.....	87
3.5. Ишемический инсульт в период менопаузы у женщин	91
ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ.....	100

ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	116
ВЫВОДЫ.....	117
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	119
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	120
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	123
ПРИЛОЖЕНИЯ	150

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность 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 [226].

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% лиц женского пола старше 50 лет выявляют сердечно-сосудистые заболевания. Частота НМК значительно увеличивается с возрастом: пик заболеваемости отмечен в 60–70 лет [138].

У женщин до наступления менопаузы риск возникновения НМК ниже, чем у мужчин того же возраста [184], но в последующем в возрасте старше 65 лет эти различия сглаживаются за счет увеличения риска развития НМК у женщин и уменьшения его у мужчин [230].

Представленность факторов риска развития НМК у мужчин и у женщин одинакова, но некоторые из них, прежде всего артериальная гипертензия (АГ) и сахарный диабет (СД) 2 типа, у женщин имеют большую значимость, чем у мужчин [175].

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 [162; 251].

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 [18; 46; 106].

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 [146].

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 (ПлА), отражающей дисфункцию эндотелия [68; 219; 223].

В ряде исследований показано, что у лиц с высоким риском развития сердечно-сосудистых заболеваний атеросклероз каротидного синуса связан с низким пристеночным напряжением сдвига [146; 194]. Эндотелиальная дисфункция, определяемая посредством ультразвуковой пробы на ПЗВД ПлА, часто наблюдается у пациентов с ИИ и может быть связана с подтипом, клинической тяжестью и исходом инсульта [55; 200; 205; 234].

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 Пла 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 и практическая значимость

Теоретическая значимость работы состоит в том, что ее результаты позволяют уточнить причины ишемического инсульта при артериальной гипертонии 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 ишемическим инсультом. Группы сравнения – 28 мужчин с ишемическим инсультом; 30 женщин и 15 мужчин с хронической ишемией мозга без острых нарушений мозгового кровообращения 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 ишемического инсульта, 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, дуплексное сканирование брахиоцефальных артерий, ультразвуковую оценку упруго-эластических свойств и пристеночного напряжения сдвига общей сонной артерии, вазомоторной функции эндотелия ПЛА 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.

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 ФГБНУ НЦН (Протокол от 18.06.2020 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.), объединенном XI Всероссийском съезде неврологов и IV Конгрессе Национальной ассоциации по борьбе с инсультом (Санкт-Петербург, Россия, 15–19 июня 2019 г.).

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.

Публикации

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

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.

Структура и объем 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.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Эпидемиология нарушений мозгового кровообращения

В настоящее время НМК во всем мире являются одной из важнейших медико-социальных проблем. Это обусловлено их высокой долей в структуре заболеваемости, летальности и инвалидности трудоспособного населения. Наиболее распространенным и тяжелым по своим социальным, экономическим и медицинским последствиям среди разных видов НМК является инсульт [18; 41].

Существуют различные источники статистической информации по эпидемиологии инсульта, данные которых значительно различаются. Это объясняется особенностями учета случаев первичного и повторного инсульта, использованием абсолютных и стандартизованных показателей, а также рядом других особенностей регистрации.

В статье, опубликованной журналом «The Lancet» в 2016 году, были проанализированы данные исследования «Global Burden of Disease Study 2013», проводившегося с 1990 по 2013 годы. В абсолютных цифрах в 2013 году инсульт впервые был диагностирован у 22,6 млн пациентов, из которых 6,4 млн умерли и 4,2 млн были ограничены в самообслуживании [130]. В относительных величинах установлено увеличение первичной заболеваемости инсультом на 68%, инвалидности – на 84%, смертности, связанной с инсультом – на 26%; показателя «потерянных лет жизни вследствие нетрудоспособности и преждевременной смертности (DALY)» – на 12%. Основной вклад в эти статистические данные внесли страны с низким и средним уровнем доходов населения.

Исследование показало, что если выявленные тенденции сохранятся, то к 2030 году в мире от инсульта будет ежегодно умирать 12 млн человек (против 6 млн в 2013 году) и 70 млн будут оставаться с тяжелыми последствиями в виде двигательных, речевых и др. нарушений, значительно инвалидизирующих больных [115].

В статистических справочниках ВОЗ среди ведущих причин смертности от инсульта также отмечается связь между уровнем доходов населения и страной проживания. Так, в странах с низким уровнем доходов населения инсульт занимает четвертое место в структуре смертности, в странах со средне-низким уровнем доходов – второе место, а со средневысоким уровнем доходов выходит на лидирующие позиции.

В 2013 году ВОЗ была разработана глобальная цель: уменьшение к 2025 г на 25% показателя общей смертности от сердечно-сосудистых заболеваний, онкологических заболеваний, сахарного диабета и хронических респираторных заболеваний. Данные доклада ВОЗ в 2015 году показывают, что сердечно-сосудистые заболевания, несмотря на проводимую во многих странах государственную политику здорового образа жизни, а также повышение доступности качественной и своевременной медицинской помощи, по-прежнему, занимают лидирующие позиции, а значит остаются одной из важнейших проблем современной медицины. По подсчетам ВОЗ, к 2030 году смертность от сердечно-сосудистых заболеваний останется на первом месте и составит около 23,6 млн человек.

Традиционно сердечно-сосудистые заболевания считаются характерными для мужчин. Действительно, частота возникновения инфаркта миокарда и ишемических НМК у мужчин выше во всех возрастных группах, однако для женщин характерен более высокий возрастной прирост заболеваемости. До недавнего времени во многих исследованиях женщины составляли малый процент или не принимали участия в них. Однако запуск таких проектов, как «Women's Health Initiative», «Red in Women» и «Women at Heart» дают надежду на изменение данной ситуации [131; 247; 248].

1.2. Факторы риска нарушений мозгового кровообращения

Развитие концепции факторов риска НМК в настоящее время признано одним из важнейших направлений в проведении научно-обоснованных мероприятий по профилактике сосудистых заболеваний головного мозга. Термин «фактор риска» обычно употребляют применительно к модифицируемым биологическим характеристикам: уровень АД, заболевания сердца, ТИА, нарушение углеводного и липидного обмена. Поддающимися коррекции являются также поведенческие факторы и факторы, связанные с образом жизни: курение, чрезмерное потребление алкоголя, избыточная масса тела, уровень физической активности, характер питания, эмоциональный стресс. К некорректируемым маркерам риска относятся пол, возраст, наследственность, этнические и географические факторы [18; 41]. Фактор риска – это различные клинические, биохимические, поведенческие и другие характеристики, свойственные отдельному человеку (и отдельным популяциям), а также внешние воздействия, наличие которых указывает на повышенную вероятность развития определенного заболевания [56].

Наиболее значимыми факторами риска развития НМК являются артериальная гипертензия (АГ), транзиторные ишемические атаки (ТИА), бессимптомный стеноз внутренней сонной артерии, заболевания сердца (в том числе фибрилляция предсердий), курение, нарушения углеводного обмена, нарушения липидного обмена, чрезмерное потребление алкоголя, гормональная терапия с высоким содержанием эстрогенов, избыточная масса тела, низкая физическая активность, малоподвижный образ жизни, эмоциональный стресс, наследственная отягощенность. Факторы риска могут присутствовать не изолированно, а одновременно в различных комбинациях [41]. По данным ВОЗ, при возникновении 1–2 фактов риска вероятность развития инсульта составляет 6%, трех факторов и более – 19%. Ряд исследований доказывает, что вклад различных факторов риска в развитие ИИ различается в зависимости от возраста и пола [193].

Артериальная гипертензия является важнейшим и поддающимся коррекции фактором риска развития ишемического и геморрагического инсульта, а также хронических форм НМК [10; 15; 27; 54]. Существует прямая непрерывная связь между уровнем АД и риском сердечно-сосудистых заболеваний: при повышении АД более 160/95 мм рт. ст. риск развития НМК возрастает в 4 раза по сравнению с лицами, имеющими нормальное АД (ниже 140/90 мм рт.ст.), а при АД более 200/115 мм рт. ст. – в 10 раз [21; 40; 95]. Изолированное повышение АД является причиной инсульта у 70% женщин и у 30% мужчин.

Распространенность АГ в России среди лиц 18 лет и старше в 2013 г. по данным доклада ВОЗ составила 37,2% у мужчин и 40,4% у женщин [14]. Однако следует отметить определенные успехи, заключающиеся в повышении осведомленности о ней практически вдвое за последние 10 лет. Также, в том числе благодаря Федеральным целевым программам по АГ и клиническим рекомендациям, образовательным мероприятиям, число лиц, принимающих гипотензивную терапию, увеличилось на 17%, а число пациентов, контролируемых АД в целевых диапазонах – на 22%; последний показатель по-прежнему остается ниже, чем во многих развитых странах. В качестве примера можно привести США, где целевой уровень АД поддерживается в 50% случаев и более. По данным NHANES (National Health and Nutrition Examination Survey) у женщин при

проведении гипотензивной терапии целевые значения АД достигаются значительно реже – в 48% случаев (против 60% у мужчин).

С введением в клиническую практику суточного мониторинга АД стало возможным уточнить неблагоприятное прогностическое значение таких характеристик АГ, как повышенная вариабельность АД, отсутствие физиологического снижения АД в ночное время, значительная скорость подъема АД в утренние часы. При профилактических обследованиях АГ выявляется уже при первичном осмотре и АД в большинстве случаев поддается коррекции [41]. Ультразвуковое обследование артерий головного мозга при АГ позволяет выявить адаптивные изменения сосудистой системы (деформации сонных и позвоночных артерий в экстракраниальной части, дилатация артерий, смещение границ ауторегуляции мозгового кровотока в сторону более высокого уровня АД) [25; 67].

Существует прямая связь между уровнем АД и риском развития сердечно-сосудистых заболеваний (инсульта и инфаркта миокарда). Это может объясняться как системным влиянием АГ на сосудистое русло с развитием ретинопатии, инсульта, ТИА, инфаркта миокарда, так и сочетанием АГ с другими факторами риска (гиперхолестеринемия, нарушение толерантности к глюкозе, избыточный вес, СД, метаболический синдром и др.). Согласно прогнозу Международного общества по АГ, к 2025 году АГ станет ведущей причиной смертности не только в развитых странах, но и во всем мире [41].

Опасность данного фактора риска заключается также в том, что длительное время АГ может протекать бессимптомно или оставаться без внимания и лечения при отсутствии жалоб у пациента. Гипертонические малые глубинные инфаркты головного мозга представляют собой самую частую форму ишемических НМК, обусловленную АГ [19; 34].

Важным гендерным отличием АГ у мужчин и женщин является ее частота и возрастные особенности. АГ чаще встречается у женщин, по сравнению с мужчинами, при этом наблюдается значимая связь АГ с наступлением менопаузы. Так, в возрастной группе 55–64 лет она составляет 46,5–53%, а в группе старше 65 лет - 68% [3].

Для мужчин характерно постепенное увеличение АД на протяжении жизни, тогда как у женщин повышение АД происходит скачкообразно и коррелирует с изменениями

гормонального статуса. В женской популяции в возрасте 45 лет и старше чаще, по сравнению с мужчинами, выявляется изолированное повышение систолического АД [184].

Особенности развития АГ у женщин (позднее начало, меньший диаметр коронарных артерий, бóльшая частота синдрома множественных метаболических нарушений, включающих ожирение, гиперлипидемию, гиперинсулинемию и инсулинорезистентность) обуславливают быстрое вовлечение органов-мишеней и возникновение сердечно-сосудистых осложнений [13; 23; 64].

Транзиторные ишемические атаки. Существует мнение, что ТИА позволяет выделить пациентов с высоким риском развития инсульта. У 10% больных, перенесших ТИА, в течение последующих 3 месяцев развивается инсульт, при этом от четверти до половины случаев инсульта развиваются в течение 2 суток [217]. ТИА является независимым предиктором инсульта и инфаркта миокарда: риск развития инсульта при ТИА составляет 4–5% в год и увеличивается до 12% при стенозе экстракраниальной части внутренней сонной артерии более чем на 70% ее диаметра [41]. Патогенетические механизмы ТИА и инсульта во многом сходны.

В Северной Америке и Западной Европе используется клиническая шкала оценки риска развития инсульта при ТИА: ABCD2 [91]:

- Age – возраст 60 лет и старше;
- Blood pressure – артериальное давление равное и более 140/90 мм рт. ст.;
- Clinical features – преходящие двигательные и речевые нарушения;
- Duration of TIA – длительность симптомов (10–59 мин и более);
- Diabetes – сахарный диабет.

Каждый фактор добавляет 1 балл, двигательные нарушения и сохранение симптомов в течение 60 мин и более – 2 балла. Шкала используется для отбора больных с высоким риском развития ИИ, требующих неотложной госпитализации [91].

Следует иметь в виду, что длительность клинических проявлений ТИА в большинстве случаев не превышает 10–15 мин, после чего неврологическая симптоматика полностью исчезает. Пациенты, перенесшие ТИА, не всегда оценивают их должным образом и не обращаются за медицинской помощью.

Заболевания сердца (в том числе фибрилляция предсердий). С внедрением в клиническую практику трансторакальной и трансэзофагеальной эхокардиографии, холтеровского мониторинга непрерывной регистрации ЭКГ связано возрастание значимости патологии сердца в развитии ИИ [218]. Выделяют два основных патогенетических механизма развития инсульта при патологии сердца: кардиогенный эмболический инсульт и гемодинамический инсульт [18]. По данным Научного центра неврологии, в структуре ИИ кардиогенный эмболический инсульт составляет 22% всех случаев и гемодинамический – 15% [10]. Наиболее значимой патологией сердца является фибрилляция предсердий, увеличивающая риск развития НМК в 2–3 раза. Наиболее часто фибрилляция предсердий развивается при ИБС. Несмотря на умеренный риск развития ИИ, обусловленного тромбоэмболией из сердца в случаях фибрилляции предсердий при ИБС, и наличие заболеваний сердца с более высоким риском развития кардиогенного эмболического инсульта (инфекционный эндокардит, кардиомиопатия, ревматический стеноз митрального клапана, обширный инфаркт передней стенки левого желудочка), значимость фибрилляции предсердий объясняется ее значительной распространенностью среди населения старшего возраста [38; 41]. По данным Фрамингемского исследования за почти 65-летний период (с 1948-го по 2012 г.) в когорте среди 501 случая первичного инсульта 20,5% из них произошли у лиц с фибрилляцией предсердий. Сравнение двух групп больных с первичным инсультом – имеющих фибрилляцию предсердий и без нарушения ритма сердца – показало, что у больных с фибрилляцией предсердий была выше летальность в течение 1-го месяца от начала заболевания (25% и 14% соответственно), чаще развивался повторный инсульт, значительно медленнее восстанавливались нарушенные функции. Таким образом, фибрилляцией предсердий не только является фактором риска развития ИИ, но и инсульт при этом виде патологии по течению и прогнозу оказывается значительно более тяжелым [195; 249].

При сочетании фибрилляцией предсердий с АГ риск развития инсульта существенно увеличивается. Среди других видов патологии сердца, вносящих вклад в развитие ИИ, выделяют инфаркт миокарда. При инфаркте передней стенки левого желудочка сердца инсульт возникает в 2 раза чаще [198]. Риск развития ИИ особенно

велик в первую неделю после инфаркта миокарда, в дальнейшем происходит его постепенное уменьшение.

Нестабильная стенокардия, безболевая ишемия миокарда, синдром слабости синусового узла, пароксизмальная форма фибрилляции предсердий, приводящие к снижению сердечного выброса, имеют существенное значение в развитии нарушений кровоснабжения мозга. Необходимо отметить, что снижение мозгового кровотока может также провоцироваться внешними факторами таким как чрезмерное снижение АД во время сна, прием горячей ванны, ятрогенная или ортостатическая артериальная гипотония [53].

Атеростеноз внутренних сонных артерий. Атеростеноз внутренних сонных артерий (ВСА) является фактором риска развития как ТИА, так и ИИ. Развитие и прогрессирование атеросклероза ВСА приводит к постепенному сужению сосуда и снижению мозгового кровообращения с развитием коллатерального кровообращения. Нестабильные атеросклеротические бляшки (АСБ) могут быть источниками эмболии сосудов мозга [74]. Частота НМК зависит от скорости и степени прогрессирования атеростеноза, а также возможностей коллатерального кровообращения [35; 41; 114]. В исследовании А. Autret и соавт. [78] установлено увеличение частоты развития инсульта и ТИА при стенозе более 50% диаметра ВСА. Показано, что скорость прогрессирования атеростеноза связана со степенью его выраженности. L.Y. Lo и соавт. (1992) отметили различия в прогрессировании атеростеноза магистральных артерий головы в зависимости от исходной его выраженности. В течение 30 месяцев наблюдения за 88 пациентами с бессимптомным стенозом ВСА прогрессирование стеноза выявлено у 70% лиц со стенозом более 75% ее диаметра и в 2 раза реже (в 35% случаев) при стенозе 50–75% диаметра этой артерии. У пациентов с симптомным атеростенозом ВСА (70% и более), получавших антиагрегантную терапию, риск развития инсульта после ТИА в течение 2 лет составляет 26% [191].

При бессимптомном каротидном стенозе менее 60% риск развития инсульта составляет 2% [122]. Значительное снижение риска развития инсульта у этой категории больных достигается выполнением операции каротидной эндартерэктомии. Нецелесообразным признано хирургическое лечение в случаях с высоким риском интраоперационных и послеоперационных осложнений, а также при прогнозируемой

продолжительности жизни менее 5 лет [87]. Кроме того, при окклюзии ВСА можно с уверенностью говорить об атеросклеротическом поражении аорты и коронарных артерий.

Сахарный диабет. В Российской Федерации, как и во всех странах мира, отмечаются высокие темпы роста заболеваемости СД. По данным Государственного регистра больных СД, в 2018 году в РФ насчитывалось 3,9 млн больных СД, больных: СД 1 типа – 227,5 тыс. и СД 2 типа – 3,6 млн. Самыми тяжелыми последствиями глобальной эпидемии СД являются нефропатия, ретинопатия, нейропатия. СД является фактором риска развития ИИ, причем в большей степени у женщин, чем у мужчин [73]. Нарушения углеводного обмена приводят к формированию «метаболического синдрома», для которого характерны гиперинсулинемия, повышение уровня триглицеридов плазмы крови, снижение содержания антиатерогенных липопротеинов высокой плотности, АГ, ожирение. В целом, «метаболический синдром» ведет к ускорению атерогенеза. Гипергликемия, активируя процесс перекисного окисления липидов, способствует нарушению липидного обмена, сохраняющегося и после коррекции уровня глюкозы. Гиперинсулинемия и инсулинорезистентность влияют на процессы свертывания крови, вызывая нарушение гемостаза и фибринолиза. У больных СД изменяется структура атеросклеротических бляшек: характерно уменьшение гладкомышечных клеток и рыхлая фиброзная оболочка, что обуславливает их нестабильность [2; 45].

В настоящее время по-прежнему отсутствуют сведения о том, снижает ли коррекция нарушений углеводного обмена риск развития инсульта. В то же время, Prospective diabetes study, проведенное в Великобритании, показало, что проведение «агрессивной» гипотензивной терапии (со снижением АД до уровня менее 150/85 мм рт. ст.) у больных СД снизило риск развития инсульта на 44%. Особенно важным представляется контроль уровня глюкозы крови у женщин старше 40 лет в предменопаузальном периоде и в периоде менопаузы. Проведенные исследования показывают, что у женщин с СД в период менопаузы риск развития сердечно-сосудистых осложнений увеличивается, что обуславливает необходимость ранней диагностики СД и коррекции углеводного обмена [125; 254].

Нарушение липидного обмена. Нарушение липидного обмена является фактором риска, связанным с развитием и прогрессированием атеросклероза. Атеросклероз

является существенным фактором, приводящим к развитию инфаркта миокарда и ИИ. После перенесенного инсульта высокая интенсивность прогрессирования атеросклероза коррелирует с высокой вероятностью летального исхода. Данное утверждение относится к уровням холестерина и липопротеинов низкой плотности и в большей степени характерно для мужчин [99].

Большое значение в метаболизме липидов придается оценке роли отдельных фракций липидов: липопротеинов низкой и высокой плотности, триглицеридов. Существует мнение, что развитие атеросклероза определяется повышенным уровнем холестерина и типом липопротеиновой частицы, в состав которой он входит. Было показано, что уровень липопротеинов низкой плотности коррелирует с развитием бессимптомного атеросклероза интракраниальных артерий. Резко выраженный атеросклероз может отмечаться при небольшом повышении уровня холестерина. Разделение уровней холестерина на «нормальный» и «повышенный» условно. По данным ВОЗ нормальным считается уровень холестерина в плазме крови менее 200 мг% (менее 5,2 ммоль/л) и уровень холестерина липопротеинов низкой плотности менее 130 мг% (менее 3,2 ммоль/л). Пограничным считается уровень холестерина менее 239 мг% (менее 6,1 ммоль/л) и уровень холестерина липопротеинов низкой плотности менее 159 мг% (менее 4,0 ммоль/л). К высокому уровню общего холестерина относят его содержание выше 240 мг% (более 6,2 ммоль/л) и уровень холестерина липопротеинов низкой плотности более 160 мг% (более 4,1 ммоль/л). При уровне общего холестерина выше 6,7 ммоль/л риск развития сердечно-сосудистых заболеваний возрастает в 4 раза.

Основным атерогенным потенциалом обладают липопротеины низкой плотности, особенно если они модифицированы под воздействием гликанов (у больных СД) или перекисного окисления [49]. Напротив, липопротеины высокой плотности обладают антиатерогенными свойствами, занимая ключевое место в транспорте липидов и удалении их «излишков».

По данным ряда исследований, проведенных в том числе в Научном центре неврологии совместно с Институтом клинической кардиологии [8], повышенный уровень липопротеина (а) рассматривается как один из важнейших генетических факторов атеросклероза, так и фибринолиза. В связи с этим перспективным представляется

дальнейшее изучение роли липидов в развитии инсульта, в частности связи кровоизлияний в мозг с низким уровнем общего холестерина.

Связь **гипергомоцистеинемии** с риском развития сердечно-сосудистых заболеваний в настоящее время интенсивно изучается. Гипергомоцистеинемия возникает из-за наследственного дефекта ферментных систем или недостаточности витаминов В12, В6 и фолиевой кислоты, которые выявляются у 1–2% населения. Увеличение уровня гомоцистеина сопровождается снижением продукции эндотелиального релаксирующего фактора и гепариноидов, повышением концентрации атерогенных липопротеинов, накоплением продуктов перекисного окисления липидов. Повышение коагулирующих свойств крови происходит в связи с нарушением активации естественных антикоагулянтов (протеинов С и S) и развитием эндотелиальной дисфункции [36; 58].

Курение. Курение табака является распространенным фактором риска развития сердечно-сосудистых заболеваний. Уровень курения в Российской Федерации является одним из самых высоких в мире и непрерывно растет среди подростков и женщин. В настоящее время курильщиками являются более 40 млн человек, среди которых больше половины составляют мужчины, около трети – женщины, а остальную часть подростки со значительным преобладанием юношей. Курение увеличивает риск развития инсульта в 1,5 раза, а отказ от него сопровождается снижением этого риска в 2 раза в течение 2–4 лет. Тем не менее, повышенный риск развития сердечно-сосудистых заболеваний сохраняется в течение 10 лет после прекращения курения [42]. В странах Азии ИИ у мужчин связан с курением в 1/3 случаев [193]. Степень риска развития инсульта зависит также от интенсивности и продолжительности курения. Курение, наряду с АГ и СД, является фактором риска атеросклеротических изменений ВСА [84]. Курение вызывает атерогенный сдвиг липидного состава крови, активацию гемостаза с повышением уровня фибриногена и вязкости крови, увеличением функциональной активности тромбоцитов [51]. Курение сигарет со сниженным содержанием никотина не уменьшает риск развития сердечно-сосудистых заболеваний [141].

Для оценки курения как фактора риска развития сердечно-сосудистых заболеваний используется индекс курения.

В настоящее время борьба с этой вредной привычкой является одним из приоритетных направлений охраны общественного здоровья во всем мире.

Разрабатываются и широко применяются различные психотерапевтические и медикаментозные подходы, облегчающие зависимость.

Алкоголь. Установлено, что употребление небольшого количества алкоголя снижает риск развития сердечно-сосудистых заболеваний за счет увеличения уровня антиатерогенных липопротеинов высокой плотности и антитромбогенного изменения в системе гемостаза. Однако риск развития геморрагического инсульта связан с количеством употребляемого алкоголя, особенно у лиц с сопутствующей АГ. Неблагоприятное действие чрезмерного употребления крепких напитков приводит к развитию кардиомиопатии и нарушений ритма сердца.

Для Российской Федерации чрезмерное употребление алкоголя долгое время являлось важнейшей социальной проблемой: с конца 90-х годов до 2018 г. употребление алкоголя увеличилось более чем в 2,5 раза, преимущественно за счет высокого содержания этанола в малых объемах крепких напитков. По данным ВОЗ в 2016 году употребление алкоголя в Российской Федерации на душу взрослого населения составляло 14 л в год, что почти в 2 раза превышает уровень, признанный экспертами ВОЗ относительно безопасным (до 8 л). В исследовании, опубликованном в «Lancet» Россия оказалась в тройке стран, лидирующих по уровню смертности из-за алкоголя: из-за злоупотребления спиртными напитками только в 2016 г. умерли 43 тыс. женщин и 180 тыс. мужчин.

В 2020 г. Минздравом России принята «Стратегия формирования здорового образа жизни населения, профилактики и контроля неинфекционных заболеваний на период до 2025 года», призванная сократить реализацию и потребление спиртосодержащих напитков.

Гормональная терапия с высоким содержанием эстрогенов (более 50 мг). Эстрадиол увеличивает содержание фибриногена, VII, VIII, X факторов свертывания крови и уменьшает уровень антитромбина III, протеина S.

Использование заместительной гормональной терапии в постменопаузе у женщин приводит к повышенному риску возникновения ИИ, при содержании эстрогенов более 50 мкг/сут [63]. По данным ВОЗ наибольшему риску инсульта подвержены женщины с АГ и курящие.

Заместительная гормональная терапия рекомендуется женщинам в период пери- и постменопаузы при нарушениях функции яичников и метаболических нарушениях. Заместительная терапия должна соответствовать фазе ранней пролиферации эндометрия, рекомендуется использовать натуральные эстрогены или их аналоги, длительность терапии не должна превышать 5 лет [60].

По последним рекомендациям Американской кардиологической ассоциации (2014 г.), применение заместительной гормональной терапии в постменопаузе с целью профилактики инсульта не рекомендуется, однако данные об увеличении риска развития неблагоприятного сосудистого события, связанного с применением препаратов заместительной терапии противоречивы [89].

Генетические факторы. В последние годы обсуждаются генетические факторы инсульта. Так доказана роль однонуклеотидного полиморфизма гена rs 1333049 на хромосоме 9p21.3 и гена rs619203 на хромосоме 6q22 как генетических маркеров инсульта [43]. Наличие гомозиготного генотипа по данным аллелям повышает риск развития ишемических НМК.

Образ жизни. К корригируемым факторам риска инсульта относят избыточную массу тела, низкий уровень физической активности, характер питания и эмоциональный стресс.

По данным ВОЗ избыточную массу тела имеют около 30% населения земного шара. Согласно актуальным данным, индекс массы тела более 25 кг/м² повышает риск развития инсульта как у мужчин, так и у женщин в связи с увеличением частоты АГ и СД; снижение массы тела на 5,1 кг приводит к снижению АД, но не оказывает влияние на риск развития инсульта [134].

У женщин, в отличие от мужчин, избыточная масса тела не является существенным фактором развития дислипидемии. Увеличение массы тела у мужчин приводит к значительно выраженным изменениям соотношений атерогенных и антиатерогенных липопротеинов, что свидетельствует о том, что избыточная масса тела у мужчин является значимым фактором риска развития атеросклероза [20].

Выявлена зависимость экстракции кислорода из крови от увеличения массы тела. С увеличением массы тела у мужчин отмечается увеличение уровня гемоглобина; у женщин, напротив, наблюдается его снижение. При этом у мужчин кислородная емкость

крови снижается, а у женщин остается неизменной. Это может свидетельствовать о высокой активности адаптивных резервов у женщин [20]. Важно также учитывать распределение жировой ткани в организме. Наиболее неблагоприятным в отношении прогноза развития сердечно-сосудистых заболеваний является центральное ожирение с отложением жира в брюшной полости [77].

Адекватная физическая нагрузка приводит к уменьшению массы тела, снижению уровня АД, благоприятно влияет на углеводный и липидный обмен. В 2011 году ВОЗ были предложены Глобальные рекомендации, в которых физическая активность определяется как «низкая», если человек проводит в сидячем положении 5 ч и более, а продолжительность активного досуга составляет менее 10 ч в неделю. В независимых исследованиях показано, что умеренные физические нагрузки в течение 30 минут каждый день снижают риск сердечно-сосудистых заболеваний на 30% [207]. Больным, перенесшим инсульт, показаны ранняя активизация с постепенным увеличением нагрузок. Доказана взаимосвязь физической активности со снижением массы тела, АД, уровнем фибриногена крови и агрегации тромбоцитов, повышением содержания тканевого активатора плазминогена и холестерина липопротеинов высокой плотности [14].

Характер питания может влиять на уровень АД, липидный и углеводный обмен, однако связан с экономическими и культурологическими факторами.

Эмоциональный стресс и психологические особенности личности как факторы риска развития сердечно-сосудистых заболеваний остаются предметом дискуссии. Наиболее изучены личностные особенности реагирования на стрессовые ситуации, характеризующиеся агрессивностью и импульсивностью. По данным Глобальных рекомендаций существует взаимосвязь между личностными особенностями, индивидуальной реакцией на стресс и риском развития ишемической болезни сердца.

Коррекция образа жизни, включающая снижение массы тела, рациональное питание и регулярные физические нагрузки, позволяет снизить риск развития инсульта на 50% [122].

Гемостатические факторы. К факторам риска развития инсульта у женщин относятся состояния гиперкоагуляции, связанные с особенностями гормонального статуса (беременность, менопауза), а также приемом комбинированных гормональных

контрацептивов и заместительной гормональной терапии [103]. Стандартизированный относительный риск развития тромбоэмболических осложнений у женщин повышен в 1,6 раза [86].

Резюмируя вышесказанное, можно сделать вывод, что риск развития НМК является результатом взаимодействия предрасполагающих факторов: демографических, клинических, генетических, а также факторов, связанных с образом жизни.

1.3. Гендерные особенности факторов риска развития нарушений мозгового кровообращения

Выделяют 3 группы причин гендерных различий сердечно-сосудистых заболеваний:

- частично связанные с различием автономной регуляции сосудистых функций и стресса встречающиеся у обоих полов с разной распространенностью (АГ, мигрень и др.);
- связанные с репродуктивной функцией, т.е. состояния, присущие только одному полу (беременность, эклампсия у женщин);
- связанные с особенностями развития атеросклероза коронарных артерий (у мужчин – более локальный, у женщин – распространенный) [44].

По данным одних исследований заболеваемость НМК у мужчин выше во всех возрастных группах по сравнению с женщинами [101]. Другие исследования показывают, что смертность от сердечно-сосудистых заболеваний, в том числе и от цереброваскулярных заболеваний у женщин значительно выше, чем у мужчин [75].

Многочисленные исследования выявили гендерные различия факторов риска развития НМК. Женщины, перенесшие инсульт, были старше мужчин (в среднем на 4 года), чаще страдали АГ и фибрилляцией предсердий, в то время, как мужчины чаще имели в анамнезе указания на инфаркт миокарда, заболевания периферических артерий, СД, злоупотребление алкоголем и курение [82; 107; 151; 190; 199]. По другим данным СД чаще встречался у женщин [120].

Несмотря на наличие сходных факторов риска НМК, значимость каждого из них у женщин и мужчин различается. Например, при одинаковом количестве употребляемых сигарет или алкогольных напитков, негативный эффект их на женское здоровье

несопоставимо выше, однако женщины меньше, чем мужчины, подвержены влиянию вредных привычек [220].

СД и метаболический синдром (абдоминальное ожирение, дислипидемия, АГ, повышение содержания глюкозы в плазме крови) являются факторами риска развития НМК у обоих полов [132], большее влияние, тем не менее, они оказывают на женщин [73; 85; 119; 123; 150].

У лиц женского пола, страдающих метаболическим синдромом, раньше развивается бессимптомный атеросклероз, чем у мужчин с наличием этого фактора риска [143]. Выраженность отдельно взятых нарушений различается у пациентов мужского и женского пола, что само по себе оказывает влияние на риск сердечно-сосудистых заболеваний [101; 137]. По результатам лабораторных анализов содержание глюкозы и гликированного гемоглобина в крови значимо не различается в двух группах пациентов [215]. Дислипидемия встречается чаще у мужчин [120], однако, согласно другому исследованию, у женщин был выше уровень холестерина, липопротеинов высокой и низкой плотности, и ниже уровень триглицеридов в крови [215]. Было показано, что уровень общего холестерина, липопротеинов низкой плотности и отношение уровня общего холестерина к липопротеинам высокой плотности коррелирует с риском развития ИИ [163].

По данным ряда авторов уровень гемоглобина у женщин ниже, чем у мужчин, что в свою очередь является независимым предиктором более тяжелого функционального прогноза при оценке по шкале mRS через 6 месяцев после НМК [155].

У женщин до 55 лет значимо реже, чем у мужчин данной возрастной группы, диагностируется атеросклероз магистральных артерий головы, коронарных артерий и периферических артерий [177]. Атеростеноз ВСА бессимптомный или симптомный, гемодинамически значимый чаще встречается у мужчин [120].

Известно, что фибрилляция предсердий, или мерцательная аритмия, является независимым фактором риска развития ИИ [135; 153; 245]. В группе пациентов с атеросклерозом коронарных артерий и фибрилляцией предсердий риск развития инсульта у мужчин увеличивается в 2 раза, у женщин в 5 раз [246]. Фибрилляция предсердий встречается чаще у женщин во всех возрастных группах, однако в группе пациентов от 65 до 74 лет, частота встречаемости ее у женщин превышает вдвое [177].

Мигрень с аурой является фактором риска развития НМК [202; 225]. В этой группе пациентов риск развития инсульта возрастает более, чем в 2 раза. Особенно высок он у женщин до 45 лет, курящих или принимающих оральные контрацептивы [110; 202]. Мигрень с аурой часто ассоциируется с диссекцией внутренней сонной артерии, которая является фактором риска развития НМК в молодом возрасте [102; 196]. В настоящее время обсуждаются возможные патофизиологические механизмы развития инсульта у пациентов с мигренью. Одна гипотеза свидетельствует о мультифакторном механизме, включающем в себя вазоспазм, эндотелиальную дисфункцию, гиперкоагуляцию и окислительный стресс [140; 152]. Другая гипотеза основывается на том, что у пациентов с мигренью в 50% случаев обнаруживают открытое овальное окно [1].

Одним из основных факторов риска инсульта в молодом возрасте, особенно значимым для молодых женщин, являются аутоиммунные заболевания, в частности антифосфолипидный синдром. Курение или использование оральных контрацептивов еще больше повышают риск развития НМК в этих случаях [235].

Указания на наличие ТИА в анамнезе чаще встречались у мужчин старше 75 лет, чем у женщин соответствующего возраста [177]. Результаты других исследований свидетельствуют о том, что ТИА и перенесенные НМК встречаются с одинаковой частотой у пациентов обоих полов [215].

Для обоих полов в качестве фактора риска НМК характерна отягощенная наследственность по сердечно-сосудистым заболеваниям [117], однако особенно важным это оказалось для лиц женского пола. У женщин, имеющих отягощенный семейный анамнез НМК, особенно указания на НМК по материнской линии, более вероятно развитие инсульта, чем у мужчин [228; 229].

Специфичным для женщин фактором риска развития инсульта является прием экзогенных женских половых гормонов в качестве оральной контрацепции для женщин репродуктивного возраста или в качестве заместительной гормональной терапии для женщин в пери- или постменопаузе [202]. Однако, как указывалось ранее, эти данные остаются противоречивыми и требуют продолжения исследований.

Беременность влечет за собой изменения гемостаза, включающие в себя увеличение уровня факторов свертывания крови и снижение антикоагулянтной и фибринолитической активности сосудистой стенки, что увеличивает риск развития

тромбоза [86]. В одном из исследований показано, что частота возникновения инсульта составляет 25,0 на 100 000 человеко-лет (95% ДИ 24,0–26,0) до наступления беременности; до родов 10,7 на 100 000 человеко-лет (95% ДИ 7,6–15,1), но в 9 раз выше в перинатальном (161,1 на 100 000 человеко-лет, 95% ДИ 80,6–322,1) и в 3 раза выше в раннем послеродовом периоде (47,1 на 100 000 человеко-лет, 95% ДИ 31,3–70,9). Частота ишемического и геморрагического инсульта увеличилась как в перинатальном, так и в раннем послеродовом периоде [80]. Во время беременности возрастает риск развития НМК, при этом относительный риск кровоизлияний в мозг выше, чем относительный риск инфарктов мозга [80; 158; 203]. Наибольший риск развития инсульта наблюдается в третьем триместре беременности и сохраняется высоким в период до 6 недель после родов [80; 158; 203]. Определенные осложнения беременности, такие как преэклампсия, эклампсия, послеродовые кровотечения и инфекции, увеличивают риск развития НМК [80; 145].

К факторам риска НМК у женщин, связанным с гормональным фоном, многие исследователи относят эндометриоз [202]. Эндометриоз не является независимым фактором риска и часто ассоциируется с мигренью. Также на риск развития инсульта у женщин с эндометриозом оказывает влияние и тот факт, что для его лечения в большинстве случаев применяются препараты женских половых гормонов (оральные контрацептивы).

Более низкий риск развития сердечно-сосудистых заболеваний у женщин по сравнению с мужчинами в репродуктивном периоде принято объяснять «защитной функцией» половых гормонов: эстрогены способствуют замедлению темпов прогрессирования атеросклероза (ингибируют окисление атерогенных липопротеинов, снижают экспрессию молекул адгезии), повышают функциональную активность эндотелия (увеличивают высвобождение эндотелий-зависимого релаксирующего фактора и продукцию простациклина), снижают активность Ca^{2+} каналов [127; 212]. При снижении выработки половых гормонов яичниками развитие атеросклеротических изменений сосудистой стенки происходит быстрее за счет накопления в крови холестерина, являющегося первоначальным источником образования половых гормонов.

Следствием дефицита эстрогенов в менопаузе является более резкое увеличение уровня систолического АД у женщин, по сравнению с мужчинами, что приводит к развитию гипертрофии левого желудочка, сердечной недостаточности и ИИ.

Согласно данным ряда исследований, ишемическая болезнь сердца, фибрилляция предсердий и сердечная недостаточность у женщин встречаются чаще, что является причиной более высокой распространенности кардиогенного инсульта [32].

Наиболее высокая смертность после перенесенного инсульта наблюдается у женщин с обширными инфарктами при тромбоэмболии артерий мозга из сердца. Вне зависимости от локализации инфаркта неврологические нарушения бывают максимально выраженными уже в самом начале инсульта [220].

При проведении мета-анализа [197] по оценке особенностей развития и клинической картины НМК у женщин с различными нарушениями репродуктивной функции было показано, что АГ во время беременности повышает вероятность развития ИИ. Не исключено в последующем периоде длительно сохраняющееся нарушение структуры и функции сосудистой стенки, обусловленное АГ.

Позднее наступление менопаузы или наличие гестационной АГ в анамнезе повышают риск развития геморрагического инсульта.

Овариэктомия и осложненное протекание беременности увеличивают риск развития как ишемического, так и геморрагического инсульта [80].

При проведении исследований было обнаружено повышение риска развития геморрагического инсульта у женщин с наступлением менопаузы в 55 лет и позже, однако сходная корреляция отсутствовала при оценке риска развития ИИ и летальности.

С каждым десятилетием жизни после наступления менопаузы частота смерти у женщин от сердечно – сосудистых заболеваний увеличивается в 3–5 раз, что связывают со снижением выработки эстрогенов, активацией гемостатических факторов, развитием тромбоза, эндотелиальной дисфункции, повышением содержания атерогенных фракций липидов и значительным темпом прогрессирования атеросклероза, развитием микроциркуляторных нарушений [50].

В некоторых исследованиях преждевременное снижение функции яичников также рассматривается как предиктор повышенного риска развития сердечно-сосудистых заболеваний [23].

По аналогии с женскими половыми гормонами исследуется влияние мужских половых гормонов на риск развития цереброваскулярных заболеваний. В двух больших проспективных исследованиях [116; 241] было обнаружено увеличение риска развития инсульта у мужчин, получающих экзогенную терапию тестостероном. У мужчин повышается риск развития ИИ в случае андрогенной депривационной терапии, а также ишемического и геморрагического инсульта при наличии эректильной дисфункции. Следует учитывать, что различные виды медицинской андрогенной депривационной терапии вызывают снижение тестостерона и побочные эффекты, включающие центральное ожирение, нарушение липидного профиля, резистентность к инсулину, различной степени. Однако, связь между андрогенной депривационной терапией и инсультом нельзя считать достоверной из-за внутрисосудистой активации гемостатического потенциала и развития протромботических состояний у больных с раком простаты. Описана также обратная корреляция между уровнем свободного и общего тестостерона и риском развития НМК.

Эректильная дисфункция и сердечно-сосудистые заболевания имеют много сходных факторов риска (СД, АГ, гиперлипидемия, отсутствие физической активности). Выше описывалась значимость генетической предрасположенности к развитию НМК. Очевидно, что у мужчин, имеющих только одну копию гена на X-хромосоме, фенотип будет характеризоваться меньшей гетерогенностью.

Социальные особенности вносят свой вклад в общую картину НМК. Женщины, как правило, реже обращаются к врачам, проходят диагностические обследования и менее склонны к профилактическим мероприятиям. С другой стороны, при выявлении патологических состояний, именно с женщинами чаще удается достигнуть комплаенса и приверженности к терапии. Возможно, это обусловлено тем, что многие гипотензивные препараты оказывают у мужчин влияние на эректильную функцию, снижая ее, а АГ, как уже было сказано выше, является самым распространенным фактором риска развития НМК. Важно отметить и тот факт, что потеря трудоспособности после перенесенного инсульта характерна в большей мере для женщин, чем для мужчин.

1.4. Гендерные различия типов и подтипов инсульта

Подобно различным факторам риска НМК для женщин и мужчин характерны разные типы и подтипы инсульта, что влияет на выбор профилактики и лечения в той или иной группе пациентов [31]. Так, субарахноидальные кровоизлияния чаще встречаются у женщин [70; 79; 151; 211]. По одним данным, кардиогенный эмболический подтип инсульта более характерен для женщин [75; 129; 133; 161; 199] по другим – статистически значимых различий в его частоте между мужчинами и женщинами нет [215]. Увеличение риска развития кардиогенного эмболического инсульта у лиц женского пола связано с распространением фибрилляции предсердий у женщин старших возрастных групп, и является клинически значимым фактом, т.к. кардиогенный эмболический инсульт, как правило, влечет за собой более тяжелое состояние пациента, чем другие подтипы ИИ [174; 180]. Значимые гендерные различия по кардиогенному эмболическому инсульту получены у пациентов от 65 до 74 лет, но в возрастной группе старше 75 лет разница нивелируется [177]. У мужчин чаще возникает лакунарный и атеротромботический инсульт [33]. Частота геморрагического инсульта статистически не различается в группах мужчин и женщин [120; 199].

1.5. Тяжесть течения инсульта

Сведения о тяжести инсульта в зависимости от гендерной принадлежности отличаются по данным разных источников, что может объясняться коррекцией пациентов по возрасту и подтипу инсульта. При оценке тяжести состояния пациентов по Канадской неврологической шкале состояние женщин было более тяжелым в дебюте заболевания [76; 199], в то время как в другом исследовании значимой разницы между мужчинами и женщинами получено не было [151]. При оценке тяжести инсульта по National Institutes of Health stroke scale были найдены незначительные половые различия [82; 120; 166]. Большое датское исследование, в котором использовалась Скандинавская шкала тяжести инсульта, показало, что женщины переносят более тяжелый инсульт, чем мужчины [111; 112]. При оценке функционального состояния пациентов по шкале mRS при поступлении во всех возрастных группах, но особенно у лиц старше 65 лет, состояние женщин было тяжелее состояния мужчин, и оценивалось в 3-5 баллов [120; 177]. При использовании

индекса Бартел у женщин также наблюдались более тяжелые функциональные нарушения по сравнению с мужчинами [82]. Частота утраты сознания до комы была выше среди лиц женского пола [107; 190]. Установка назогастрального зонда и мочевого катетера также чаще требовались женщинам [177]. Превалирование кардиогенного эмболического подтипа НМК у женщин, вызывающего в большинстве случаев тяжелое состояние, является возможным объяснением результатов вышеперечисленных исследований [189].

Немаловажным фактором, оказывающим прямое влияние на тяжесть состояния, выживаемость и функциональный прогноз у пациентов после НМК, является степень неврологических нарушений до инсульта [29]. Так, женщины до инсульта чаще, чем мужчины, нуждались в постоянном уходе родственников или помощи сиделки [6; 28; 107; 129; 166], что, в свою очередь, может быть связано с пожилым и старческим возрастом женщин и хроническими формами НМК.

Ряд исследований показал, что с момента появления неврологической симптоматики до момента госпитализации в лечебное учреждение у женщин проходит больше времени, чем у мужчин [81; 118; 179]. Также для женщин характерен больший промежуток времени с момента прибытия в стационар до непосредственного контакта с лечащим врачом и постановки диагноза [121; 149]. Возможным объяснением этого могут являться сложности в распознавании и своевременной диагностики НМК на догоспитальном этапе, связанные с тем, что инсульт у женщин чаще, чем у мужчин, проявляется нетипичными симптомами, такими как боль, изменение сознания, головокружение, неспецифические неврологические симптомы (28% против 19%) [165; 173]. Однако, ряд исследователей указывает на отсутствие значимых половых различий в проявлениях НМК, за исключением общей слабости, чаще наблюдаемой у женщин [82]. Типичные симптомы НМК, такие как гемипарез или нарушения равновесия, развиваются у пациентов мужского и женского пола с одинаковой частотой [221], но ряд авторов указывает на несколько большую частоту встречаемости их среди мужчин [83; 165]. Тем не менее, исследование, проведенное с целью ответа на вопрос, являются ли нетипичные проявления инсульта причиной задержек в госпитализации и своевременной диагностики у женщин, не показало существенной зависимости между этими двумя фактами [126].

При проведении МРТ пациентам с ИИ была выявлена связь между полом пациентов и сосудистым бассейном. Так, у женщин инфаркты чаще возникают в бассейне ВСА, как правило, в бассейне средней мозговой артерии, [190; 244] и реже в бассейне артерий вертебрально-базилярной системы [151; 244]. У мужчин, напротив, чаще встречаются инфаркты в вертебрально-базилярной системе, в бассейне задней мозговой артерии [177]. В ряде других исследований гендерных различий по локализации инфарктов не обнаружено [82; 107; 166].

По данным одних исследований, величина инфарктов не различалась в двух группах [82]. По данным других исследований, у мужчин чаще наблюдались малые инфаркты, в то время как у женщин – обширные инфаркты [120]. Значительно выраженный лейкоареоз у мужчин чаще ассоциировался с большими инфарктами мозга [139].

1.6. Роль ультразвуковых исследований в диагностике и профилактике при НМК

Современные методы лечения и профилактики НМК основаны на выявлении факторов риска на ранних стадиях сосудистого процесса [56]. Преимуществом ультразвуковых методов исследования являются их относительно низкая стоимость, широкая доступность, неинвазивность, отсутствие лучевой нагрузки и достаточно высокая информативность [233]. Ультразвуковые исследования широко применяются в неврологии, как в качестве скрининг-метода, так и при детальной оценке сердечно-сосудистой системы, позволяющих оценить гемодинамические и структурные изменения магистральных артерий головы и сердца: наличие изменения стенок артерий, локализацию и степень стеноза, детализировать особенности функциональных и структурных изменений [26].

Другие стандартные ситуации применения этих исследований включают выявление спазма артерий мозга при субарахноидальных кровоизлияниях, определение право-левостороннего шунта, внутрикамерных образований в полостях сердца, мониторинг с целью детекции эмболов в средней мозговой артерии, оценку степени компенсации окклюзии ВСА коллатеральным кровотоком и т.д. [233; 236]. Очевидно, что транскраниальное дуплексное сканирование не может заменить КТ-ангиографию в исследовании мозговых артерий [222], однако благодаря простоте выполнения и

невысокой стоимости может применяться как скрининговый метод для исключения стеноза интракраниальных артерий [237]. Исследования кровоснабжения мозга методом транскраниальной доплерографии с использованием функциональных нагрузочных проб установили динамичность функционального гемодинамического резерва мозга [222].

1.6.1. Исследование атеросклеротической бляшки

Атеросклероз является наиболее частой причиной ИИ, которую можно эффективно предотвратить, поэтому оценка толщины комплекса интима-медиа для выявления ранних (бессимптомных) изменений сосудистой стенки является областью множества исследований. Ультразвуковое исследование и современные высокоинформативные методы магнитно-резонансной томографии (визуализация сосудистой стенки с высоким разрешением) позволяют визуализировать участки от уровня интракраниальных артерий до дуги аорты выявлять уязвимые АСБ, однако метод ультразвукового исследования имеет ряд преимуществ как в первичной, так и в динамической оценке [26; 233].

Согласно критериям TOAST, для определения атеротромботического подтипа инсульта важное значение имеет ипсилатеральный атеростеноз экстракраниальной артерии, который должен составлять 50% и более диаметра артерии [72]. Однако очевидно, что АСБ, приводящие к стенозу менее 70%, могут вызывать артерио-артериальную эмболию. Такой инсульт или ТИА будут отнесены к криптогенным в случаях, когда другая причина не установлена, а на самом деле будут являться пропущенным инсультом вследствие атеросклероза крупных артерий мозга. Полагают, что сужение просвета не является обязательным условием нестабильности бляшки [187]. Такие выводы были сделаны после исследований, показавших, что большинство АСБ в коронарных артериях, приводящих к инфаркту миокарда, стенозируют просвет их не более чем на 50% [113].

1.6.2. Исследование упруго-эластических свойств сосудистой стенки

Особое внимание в развитии сердечно-сосудистых заболеваний уделяется определению артериальной жесткости. Известно, что артериальная система обладает

двумя основными функциями: транспортной и демпфирующей. Демпфирующая функция обеспечивает сглаживание колебаний давления, обусловленных циклическим выбросом крови из левого желудочка, и превращение пульсирующего артериального кровотока в необходимый периферическим тканям непрерывный кровоток. Снижение демпфирующей функции артериальной системы возникает при нарушении растяжимости артериальной стенки [52]. Снижение растяжимости артерий эластического типа является одним из ранних патогенетических признаков формирования функциональных и органических изменений сердечно-сосудистой системы. Высокая ригидность магистральных артерий связана с увеличением систолического и снижением диастолического АД, что приводит к повреждающему действию пульсовой волны на сосуды мозга, сердца и других органов, снижению их кровоснабжения; при этом повышается нагрузка на миокард, что способствует развитию ишемической болезни сердца, сердечной, почечной недостаточности, мозгового инсульта. В развитии артериальной жесткости имеют место два патофизиологических процесса в сосудистой стенке – атеросклероз и артериосклероз. Атеросклероз – заболевание интимы с образованием фиброзно-атеросклеротической бляшки и окклюзией сосуда. Артериосклероз является заболеванием среднего слоя сосудистой стенки и сопровождается увеличением содержания коллагена, кальцификацией, гиперплазией и гипертрофией гладкомышечных клеток сосудов, что приводит к гипертрофии артериальной стенки и увеличению сосудистой жесткости [52]. И хотя была установлена ассоциация между степенью артериальной жесткости и масштабом поражения АСБ [238], не всегда удается доказать влияние традиционных факторов риска атеросклероза на развитие артериосклероза, что предполагает альтернативные патофизиологические механизмы последнего.

Современные ультразвуковые методы, благодаря ряду преимуществ, занимают одно из ведущих мест в определении толщины сосудистой стенки, изменения диаметра артерии в течение сердечного цикла и скорости кровотока в ней. Изучение жесткости артериальной стенки возможно на нескольких уровнях: системном, региональном и локальном. Региональную жесткость оценивают по скорости распространения пульсовой волны и это измерение артериальной ригидности считается «золотым стандартом» [169; 231]. Методы определения упруго-эластических свойств стенки ОСА дают возможность

прямого измерения жесткости сосудистой стенки. Важно отметить, что оценка сосудистой жесткости с применением коэффициентов жесткости дает количественное представление об изменении признака, тогда как скорость распространения пульсовой волны отражает лишь факт наличия этих изменений. Особый интерес представляет изучение механических характеристик сонных артерий, который можно объяснить несколькими причинами: ОСА, располагаясь поверхностно, хорошо доступна для неинвазивного исследования, а ее биомеханические свойства напоминают свойства коронарных артерий. ОСА давно используют для оценки наличия факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний [24; 169]. Методика основана на изучении общих параметров сосуда: диаметра и его колебаний при изменении АД, которые служат исходными данными для последующего вычисления гемодинамических (податливость) и механических (растяжимость) параметров. Под растяжимостью (податливостью) артерий понимают способность сосуда изменять объем (диаметр) под влиянием колебания АД в течение сердечного цикла. Растяжимость – величина, обратная жесткости. В свою очередь жесткость определяет способность артериальной стенки к сопротивлению деформации, в том числе и растяжению [61].

Локальные эластические свойства стенки ОСА традиционно оцениваются при ультразвуковом исследовании в В- и М-режимах ручным измерением диаметров с оценкой изменения диаметров под действием растягивающего пульсового АД. Для расчета упруго-эластических свойств стенки ОСА используется ряд параметров, основными из которых являются: коэффициент эластичности, коэффициент растяжимости, модуль Петерсона, модуль Юнга, деформация просвета и индекс жесткости. Результаты ряда исследований продемонстрировали информативность перечисленных показателей при выявлении повышения ригидности стенок артерий эластического и мышечного типа у пациентов с факторами риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, к которым относят возраст, наличие АГ, атеросклероза, гиперлипидемии, СД, курения, период менопаузы, низкий уровень физической активности и другие [24; 169].

Повышение ригидности артериальной стенки и утолщение комплекса интимамедиа сонных артерий связано с повышенным риском развития ИИ [105; 124; 194]. Ригидность сосудистой стенки сонных артерий повышается при «болезни малых

сосудов» как в артериях «малого», так и «крупного» калибра» вне зависимости от других факторов риска [136]. Кроме того, повышение ригидности сосудистой стенки сонных артерий независимо от других факторов риска и аортальной жесткости ассоциировано с развитием инсульта [240], хотя на этот счет результаты отдельных исследований расходятся [108; 181; 239]. АГ является одним из наиболее значимых факторов риска артериальной ригидности [12]. Поэтому в международных рекомендациях Европейского общества кардиологов по проблеме артериальной гипертензии параметры жесткости сосудистой стенки включены в число тестируемых при оценке субклинического поражения органов-мишеней при АГ.

В настоящее время проводится много научных исследований различных способов оценки показателей оценки артериальной жесткости на всех уровнях (локальном, региональном, системном). Однако опубликованных работ, посвященных изучению жесткости сосудистой стенки сонных артерий при ИИ, достаточно ограниченное количество, а их результаты противоречивы.

1.6.3. Оценка пристеночного напряжения сдвига

Пристеночное напряжение сдвига сосудов имеет важное значение для поддержания структуры и функции эндотелиальных клеток. Напряжение сдвига сосудистой стенки является силой трения, которая действует тангенциально. Сосудистые сдвиговые напряжения в пределах нормальных физиологических диапазонов важны для поддержания структуры эндотелиальных клеток (то есть эллиптической формы с нормальными плотными соединениями) и функции, связанной с физиологическим выделением оксида азота [100]. Нормальное напряжение сдвига в сосудах препятствует атерогенезу, тромбозу, адгезии лейкоцитов, пролиферации гладкомышечных клеток и апоптозу эндотелиоцитов [192]. Низкое напряжение сдвига в стенке (< 4 дин/см²) обеспечивает активное взаимодействие между клеточными и плазматическими компонентами крови и сосудистой стенкой, что может привести к атеротромбозу путем сложных молекулярных и биомеханических механизмов [37; 178; 188]. Несколько механизмов могут способствовать повышенному риску возникновения ИИ в регионах с низким напряжением сдвига сосудистой стенки, включая образование открытых промежутков, которые формируются вследствие того, что эндотелиальные клетки

становятся более сферическими [144; 168]. Низкое напряжение сдвига может привести к измененным физиологическим реакциям, которые включают в себя снижение эндотелиальной синтазы оксида азота, мРНК и экспрессию белка [243], повышенное высвобождение провоспалительных медиаторов, таких как хемоаттрактант-1 [210], повышенное поглощение окисленных ЛПНП [253], окислительный стресс и изменение экспрессии генов гладкомышечных клеток [154]. Установлены основные механизмы влияния низких значений пристеночного напряжения сдвига на изменение стенки артерии: снижение скорости кровотока; увеличение длительности экспозиции атерогенных частиц; увеличение тромбоцитарной и макрофагиальной адгезии к артериальной стенке; изменение транскрипции в гене оксида азота и тромбоцитарного фактора роста; трансформация фактора роста V_1 и локальное увеличение продукции митогенных субстанций. В экспериментах *in vivo* было установлено повышение проницаемости эндотелия для альбуминов при снижении напряжения сдвига на эндотелии [142]. Области низкого напряжения сдвига артерии считаются уязвимыми для прогрессирования атеросклероза и развития тромбоза [100]. Поскольку частицы жидкости, движущейся в сосуде, как бы «прилипают» к сосудистой стенке, то скорость слоев текущей жидкости будет различной – от нуля у самой поверхности до максимума в центре. При ламинарном, или слоистом, течении силы вязкости сглаживают боковые движения жидкости, возникающие вследствие различных неровностей стенок, и разница скоростей соседних слоев существенно не различается. С увеличением шероховатости стенки возникает дополнительное сопротивление движению пристеночных слоев, скорость движения крови в пристеночном слое замедляется. Поэтому центральные слои в крупном сосуде движутся существенно быстрее, чем пристеночные. Разница скоростей соседних слоев способствует усилению боковых движений частиц, а это ведет к переходу в турбулентное течение и возрастанию риска атеросклероза. Таким образом, высокое пристеночное напряжение сдвига является защитным фактором, а низкое пристеночное напряжение сдвига – проатерогенным фактором.

Пристеночное напряжение сдвига сосудистой стенки является наиболее значимым локальным фактором, влияющим на развитие атеросклероза, что было показано в целом ряде работ [39; 93; 144; 170; 204]. Именно гемодинамический фактор считается одним из основных в инициации атеросклеротического поражения сосудов. Ультразвуковое

исследование позволяет рассчитывать скорость сдвига сосудистой стенки, так как дает возможность регистрировать скорость кровотока в сосуде и проводить измерение диаметра. Однако для расчета напряжения сдвига необходимо включение в формулу показателя вязкости крови (неньютоновской жидкости) [192]. Снижение скорости пристеночного кровотока в ОСА и расширение диаметра сосуда приводит к уменьшению напряжения сдвига, что может способствовать повышенной проницаемости эндотелия и развитию атеросклероза. В опытах на мышах было показано, что атеросклеротические поражения сонных артерий неизменно развивались в областях с пониженным напряжением сдвига или «вихрями» (турбулентностью), тогда как области повышенного напряжения сдвига были защищены [93]. Авторы заключили, что пониженное напряжение сдвига и колебательное напряжение сдвига являются необходимыми условиями образования АСБ. С. Grace с соавт. [144] в своем исследовании получили данные о том, что утолщение интимы и атеросклероз сонных артерий в значительной степени связаны с низким напряжением сдвига стенки. Ими было обследовано 108 пациентов, у которых распространенность атеросклероза сонных артерий составила 18,5%. Напряжение сдвига стенки сонной артерии составило $24,23 \pm 7,21$ дин/см² у лиц без атеросклероза, в то время как этот показатель был значительно ниже у лиц с атеросклерозом – $16,89 \pm 5,48$ дин/см² ($p < 0,000$). Было обнаружено, что у пациентов с асимметричным распространением атеросклероза сонных артерий АСБ были локализованы в сонных артериях с более низким уровнем пристеночного напряжения сдвига [94; 144].

Y. Jiang с соавт. [148] были исследованы взаимосвязи между местными механическими силами, действующими на сосудистую стенку, и факторами риска развития атеросклероза. У пациентов ($n=117$) с факторами риска развития атеросклероза, включая артериальную гипертензию, дислипидемию, СД и курение, по сравнению с 20 лицами контрольной группы без указанных факторов риска, сопоставимых по полу и возрасту, было отмечено низкое напряжение сдвига стенки, высокое натяжение стенки и уменьшенная деформация.

В целом ряде работ было показано, что пристеночное напряжение сдвига сонной артерии было значительно ниже у больных с ИИ, чем у контрольных пациентов [90; 146; 147]. Кроме того, в недавней публикации была изучена роль сочетания напряжения

сдвига стенки с традиционными прогностическими показателями в повышении точности прогнозирования ТИА [172]. Были обследованы 250 пациентов с атеросклерозом, которые прошли ДС сонных артерий. Напряжение сдвига каротидного синуса определялось в проксимальном и дистальном участках АСБ. Пациенты наблюдались в течение 4 лет. В конце наблюдения 30 пациентов перенесли ТИА. Напряжение сосудистого сдвига в проксимальном участке АСБ было независимым фактором ($p=0,000$), влияющим на развитие ТИА при последующем наблюдении. Авторами был сделан вывод о том, что данные о напряжении сдвига сосудистой стенки на поверхности АСБ в сочетании с АГ, СД, уровнем гомоцистеина и глюкозы в крови, структурой бляшки и степенью стеноза может значительно улучшить точность прогнозирования повторных ТИА.

Однако следует отметить, что количество публикаций, в которых рассматривалось напряжение сдвига сосудистой стенки при ИИ достаточно ограничено и нуждается в дальнейшем изучении. Кроме того, нам не удалось найти исследований, в которых проводилось сравнение показателя между мужчинами и женщинами с НМК.

1.6.4. Оценка вазомоторной функции эндотелия плечевой артерии

Клетки сосудистого эндотелия большинством исследователей признаются многофункциональной системой, выполняющей ауто- и паракринные, а также различные эндокринные функции. Вырабатывая различные биологически активные вещества, эндотелий принимает непосредственное участие в поддержании сосудистого тонуса, атромбогенности сосудистой стенки, регуляции адгезии и агрегации тромбоцитов, проявляет про- и антикоагулянтную, фибринолитическую активность, участвует в процессах воспаления и ангиогенеза [156; 242]. Нарушение функции эндотелия занимает одно из ключевых мест в развитии многих сердечно-сосудистых заболеваний по причине ее влияния как на морфологические, так и на функциональные свойства сосудистой стенки. При очевидной значимости этого показателя к настоящему моменту не существует «стандарта» его оценки. И несмотря на большое количество биохимических маркеров, дающих представление об эндотелиальной дисфункции [22], большая роль отводится ультразвуковым методам исследования по причине их неинвазивности, высокой информативности, простоте исполнения [128]. Надежным, достаточно простым

и наиболее широко используемым инструментальным методом оценки вазомоторной функции эндотелия является определение зависимой от потока вазодилатации Пла в пробе с реактивной гиперемией при помощи ультразвука высокого разрешения [128]. Восстановление кровотока по Пла после ее окклюзии приводит к временному увеличению напряжения сдвига, что в свою очередь в норме сопровождается высвобождением из эндотелия ряда веществ, обладающих вазодилататорной активностью, что и обуславливает увеличение диаметра Пла. Эксперименты с инфузией во время ультразвукового исследования ингибитора эндотелиальной синтазы NO показали, что наблюдавшаяся вазодилатация связана в основном с выработкой оксида азота. Следовательно, пониженная эндотелий-зависимая вазодилатация соответствует уменьшению высвобождения NO. При сосудистых заболеваниях снижается способность эндотелиальных клеток высвобождать релаксирующие факторы, тогда как образование сосудосуживающих факторов продолжается или усиливается, то есть формируется дисфункция эндотелия [223]. Вещества, которые в нормальных условиях являлись вазодилататорами, при дисфункции эндотелия не способны больше оказывать сосудорасширяющее действие. Происходит постепенное истощение и извращение компенсаторной сосудорасширяющей способности эндотелия, и основным ответом эндотелиальных клеток на обычные стимулы становятся вазоконстрикция и пролиферация [164]. По мнению большинства исследователей, Пла может служить адекватной моделью для изучения функционального состояния эндотелия, поскольку выраженность нарушений ее эндотелий-зависимой вазодилатации отражает степень атеросклероза коронарных и сонных артерий [109]. Важность изучения функции эндотелия обусловлена тем, что найдена четкая взаимосвязь дисфункции эндотелия, определяемой посредством ПЗВД, с развитием комбинированных острых сердечно-сосудистых событий (смертность от всех причин, нефатальный инфаркт миокарда, госпитализация по поводу сердечной недостаточности или стенокардии, инсульт, необходимость выполнения аортокоронарного шунтирования и стентирования коронарных артерий). На это указывают М. Shechter с соавт. [209], которые в динамике (в среднем через $4,6 \pm 1,8$ года) обследовали 618 здоровых людей без явных сердечно-сосудистых заболеваний (387 мужчин; средний возраст 54 ± 11 лет). О том, что дисфункция эндотелия является независимым предиктором сердечно-сосудистых событий и смертности от всех причин,

сообщается в двух системных обзорах, где вазомоторная функция эндотелия определялась посредством ультразвуковой пробы высокого разрешения на ПЗВД Пла. В один обзор в мета-анализ вошло 32 исследования, включавшие 15 191 человека [250], во второй – 35 исследований с 17 280 участниками [182]. Показано, что эндотелиальная дисфункция наблюдалась у пациентов с инсультом и была связана с подтипом, клинической тяжестью и исходом инсульта [200]. Следует отметить, что в отечественной литературе очень мало работ, посвященных ультразвуковой оценке дисфункции эндотелия при ИИ [16; 47; 48; 57; 59; 69].

1.6.5. Эхокардиография

Кардиогенный эмболический подтип инсульта составляет 15–30% всех случаев ИИ и отличается тяжелой степенью инвалидизации по сравнению с инсультом неэмболического генеза [132; 201]. Диагностический поиск потенциального источника эмболии является определяющим этапом в профилактике и лечении пациентов с ИИ и ТИА. Эхокардиография является универсальным и общедоступным методом, который может предоставить исчерпывающую информацию о риске тромбоза, позволяя обнаружить такие наиболее часто встречающиеся причины кардиогенной эмболии, как тромбы в ушке левого предсердия, формирующиеся в результате нарушения сердечного ритма; эндокардит; первичные опухоли сердца; открытое овальное окно; пролапс митрального клапана и др. F. Knebel в своей статье относит эхокардиографию к современным инструментальным биомаркерам, указывая, что количественная и качественная оценка сердца, позволяет уточнить тактику ведения пациента [159]. Ряд исследователей полагают, что ультразвуковое исследование сердца является обязательным методом диагностики у пациентов, являющихся потенциальными кандидатами для проведения антикоагулянтной терапии, в том числе при отсутствии клинических признаков заболеваний сердца [183; 218].

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Характеристика обследованных пациентов

В настоящем 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 (Me 64; Q1 56,5; Q3 74,5); 30 женщин и 15 мужчин с хронической ишемией мозга без острых НМК в анамнезе.

Гендерная и возрастная характеристика пациентов представлена в таблице 1.

Гендерные группы пациентов с ИИ (n = 84) в артериях каротидной системы: женщины – 56 (66,7%), мужчины – 28 (33,3%).

Возрастные группы 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**).

Таблица 1. Гендерная и возрастная характеристика пациентов с ишемическим инсультом

Возрастные группы	Пациенты с ишемическим инсультом (n=84)
От 25 до 44 лет	Всего – 5 Женщины – 4 (80%) Мужчины – 1 (20%)
От 45 до 59 лет	Всего – 24 Женщины – 13 (54,17%) Мужчины – 11(45,83%)
От 60 до 74 лет	Всего – 38 Женщины – 24 (63,16%) Мужчины – 14 (36,84%)
От 75 до 89 лет	Всего – 17 Женщины – 15 (88,24%) Мужчины – 2 (11,76%)

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.

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).

2.2. Клинико-лабораторные методы исследования

Выраженность неврологических нарушений оценивалась при помощи шкалы инсульта Национальных Институтов Здоровья (National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS)), повседневная деятельность и самообслуживание – по индексу Бартел (The Bartel Index of Activities of Daly Living), функциональный статус – по модифицированной шкале Рэнкина (Modified Rencin scale).

Выраженность неврологических нарушений по различным общепризнанным шкалам после проведения неврологического обследования пациентов представлена в таблице 2.

Таблица 2. Степень выраженности нарушений неврологических функций

Инструмент оценки	Группа женщин (n=56)	Группа мужчин (n=28)	P
Шкала инсульта NIHSS, баллы	4,0 (3,0–7,0)	5,0 (3,0–9,5)	0,50
Индекс Бартел, баллы	85 (50,0–90,0)	85 (40,0–100,0)	0,63
Модифицированная шкала Рэнкина, баллы	2,0 (1,0–3,0)	2,0 (1,0–4,0)	0,51

При поступлении степень выраженности неврологических нарушений при оценке по шкале NIHSS в группе женщин составила Me – 4,0 (3,0–7,0), суммарный балл по шкале NIHSS в группе мужчин составил Me – 5,0 (3,0–9,5).

Таким образом, степень тяжести неврологических нарушений в группе женщин и в группе мужчин статистически значимо не различалась ($p=0,48$).

Группы также не различались при оценке функциональных возможностей по индексу Бартел (в группе женщин Me – 85,0 (50,0–90,0), в группе мужчин Me – 85,0 (40,0–100,0); $p=0,87$) и функционального статуса по модифицированной шкале Рэнкина (в

группе женщин Me – 2,0 (1,0–3,0), в группе мужчин Me – 2,0 (1,0–4,0); p=0,50). (таблица 2).

Диагноз НМК устанавливался у пациентов, имевших в анамнезе остро возникшую очаговую и/или общемозговую симптоматику, сохранявшуюся не менее 24 ч.

При МРТ (Magnetom Symphony и Magnetom Avanto «SiemensAG», 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.

По результатам анализа предъявляемых пациентом жалоб, данных анамнеза, особенностей клинической картины заболевания, а также с учетом результатов лабораторных и инструментальных методов обследований устанавливался подтип ИИ в соответствии с международными критериями TOAST и классификацией Научного центра неврологии.

Подтипы ишемических НМК у женщин и мужчин представлены в таблице 3.

Таблица 3. Представленность подтипов ишемического инсульта

Подтипы ишемического инсульта	Группа женщин (n=56)	Группа мужчин (n=28)	P
Атеротромботический инсульт	29 (51,8%)	13 (46,4%)	0,817
Кардиогенный эмболический инсульт	18 (32,1%)	6 (21,4%)	0,443
Лакунарный инсульт	9 (16,1%)	9 (32,1%)	0,101

По представленности основных подтипов инсульта (атеротромботического, кардиогенного эмболического и лакунарного) различий между группами женщин и мужчин не выявлено (таблица 3).

Курение оценивалось качественно по его наличию или отсутствию на момент обследования и в анамнезе.

Антропометрия включала измерение роста (м), длины окружности талии (см), масса тела, индекса массы тела. Индекс массы тела рассчитывается по формуле (1):

$$\text{ИМТ} = \text{масса тела (кг)} / \text{рост (м}^2\text{)} \quad (1)$$

Лабораторное исследование включало в себя определение основных показателей гемостаза, уровня гомоцистеина, оценку кинетики агрегации и дезагрегации эритроцитов, содержания липидов, глюкозы, гликированного HbA1c и гормонального статуса.

Исследование показателей гемореологии и 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 (γ -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 зависит от фазы менструального цикла, а также наличия или отсутствия менструаций. Уровень ФСГ в фолликулярную и лютеиновую фазы цикла составляет <10 мМЕ/мл, овуляторный пик соответствует показателям от 5 до 16 мМЕ/мл. В период менопаузы уровень ФСГ варьирует от 25 до 150 мМЕ/мл. ФСГ у женщин с ИИ и сохраненным менструальным циклом определяли на 3–5 день цикла.

Характеристика гормонального статуса у женщин и мужчин с ишемическим инсультом представлена в таблице 4.

Таблица 4. Характеристика гормонального статуса у пациентов с ишемическим инсультом

Показатель	Группа женщин с ИИ (n=56)	Группа мужчин с ИИ (n=28)	P
Возраст, лет	67,0 (58,5–78)	60,0 (53,5–65)	0,064
ИМТ	27,85 (26,25–33,85)	29,55 (26,30–32,50)	0,767
Гормональный статус			
ЛГ, мМЕд/мл	18,45 (7,51–27,80)	4,84 (2,63–6,83)	0,000
Пролактин, нг/мл	237 (194–269)	212 (181–235)	0,000
Эстрадиол, пМ/л	122,5 (102,3–163,0)	98,6 (83,8–123,0)	0,007
Тестостерон, нмоль/л	1,48 (1,02–2,00)	15,12 (12,25–17,28)	0,000
Прогестерон, нМ/л	2,22 (1,45–2,66)	1,11 (0,97–1,59)	0,161

Согласно рекомендациям Международного общества по изучению менопаузы у женщин, уровень ФСГ < 30 мМЕ/мл соответствует фертильному периоду, уровень ФСГ ≥ 30 мМЕ/мл – периоду менопаузы и снижению уровня эстрогенпродуцирующей функции яичников [103]. Таким образом, женщины с ИИ были разделены на 2 группы по уровню ФСГ.

Ультразвуковые методы исследования включали в себя:

- 1) дуплексное сканирование брахиоцефальных артерий и транскраниальное дуплексное сканирование интракраниальных артерий для оценки состояния проходимости артериального русла;
- 2) ультразвуковую оценку упруго-эластических свойств ОСА и степени ее жесткости;
- 3) ультразвуковую оценку напряжения сдвига сосудистой стенки ОСА для выявления эндотелиальной дисфункции;
- 4) ультразвуковую «манжеточную» пробу на плечевой артерии для оценки сосудодвигательной функции эндотелия;

5) трансторакальную эхокардиографию структурных изменений сердца и систолической функции левого желудочка.

Данные для анализа вносились в стандартизированные таблицы и включали основной диагноз, осложнения основного заболевания, имеющиеся сопутствующие заболевания, общие анамнестические сведения, полученные результаты лабораторных и инструментальных методов обследования.

При проведении данной работы анализировались истории стационарных больных. У каждого пациента было получено информированное согласие в письменной форме на участие в исследовании. Форма информированного согласия проходила экспертную оценку и утверждение в локальном этическом комитете ФГБНУ «Научный центр неврологии» (выписка из протокола заседания этического комитета № 3-1/16 от 16.03.16).

2.3. Ультразвуковые методы обследования

Всем пациентам выполнялось **дуплексное сканирование брахиоцефальных артерий** на аппарате Philips iU22 (Нидерланды) по общепринятой методике линейным датчиком L9-3 с частотой 3,0–9,0 МГц, микроконвексным датчиком C8-5 с частотой 5,0–8,0 МГц и конвексным датчиком C5-2 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 (АСБ) и степень атеростеноза.

Измерение ТКИМ проводили в В-режиме в продольном сечении сосуда линейным датчиком L9-3 по задней стенке в ОСА на 1 см проксимальнее ее бифуркации или в месте ее максимального утолщения калиперами между линиями, соответствующими внутреннему краю адвентиции и краю интимы, граничащего с просветом сосуда [88]. Исследуемый участок ОСА увеличивали до получения максимально хорошего качества изображения, синхронизированного с ЭКГ. Для оценки использовали величину ТКИМ, которая вычислялась как среднее арифметическое по трем измерениям в одном сердечном цикле. КИМ считали увеличенным, если его толщина была более 0,9 мм [50; 226].

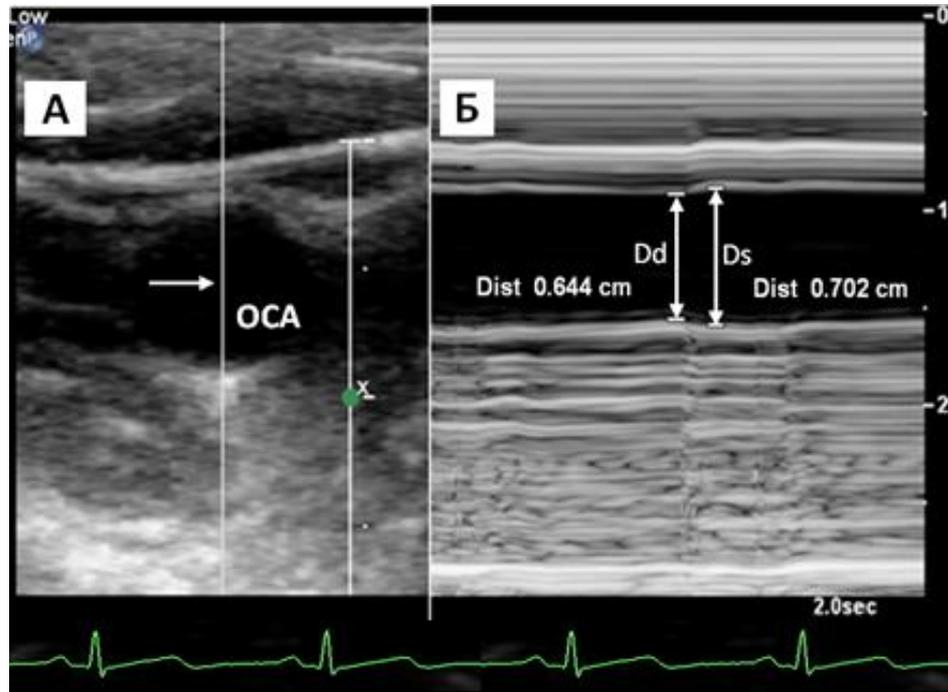
Оценку степени стеноза АСБ проводили с обязательным учетом всех основных трех режимов, что позволяло с высокой степенью вероятности судить о процентном

сужении сосуда. Степень стеноза рассчитывали по диаметру сосуда согласно критериям ECST (European Carotid Surgery Trialists) как отношение разности величины максимального диаметра сосуда к величине свободного просвета сосуда в участке максимального стеноза, выраженное в процентах: $(D1-D2)/D1 \times 100\%$, где D1 – исходный диаметр сосуда, D2 – диаметр сосуда в участке максимального сужения. Для подтверждения получаемых данных проводили анализ спектрограммы кровотока выше, ниже и непосредственно в участке предполагаемого сужения. Бляшкой считалась фокальная структура, выступающая в просвет сосуда на 0,5 мм или на 50% больше величины ТКИМ прилегающих участков артерии, или увеличение ТКИМ ОСА более 1,5 мм. [227].

Для расчета показателей, характеризующих **упруго-эластические свойства стенки ОСА, а также степени ее жесткости**, учитывали максимальный систолический и минимальный диастолический диаметры ОСА, толщину КИМ, уровень систолического и диастолического АД на Пла.

Исследование ОСА проводили с помощью ультразвукового линейного датчика L9-3 для исследования периферических сосудов, который располагали не менее 1,5 см проксимальнее бифуркации. В В-режиме получали изображение стенки и максимального диаметра артерии в сагитальной плоскости сканирования. Измеряли толщину КИМ по задней стенке, для чего устанавливали калиперы между линиями, соответствующими внутреннему краю адвентиции и краю интимы, граничащему с просветом сосуда. После этого, используя увеличенное изображение просвета и стенки исследуемого сосуда, переходили в В/М режим. Изменяли положение датчика для получения изображения ОСА в поперечной плоскости сканирования. Курсор М-режима располагали перпендикулярно сосуду в точке максимального диаметра. Видеозапись осуществляли на протяжении не менее трех сердечных циклов. После идентификации положения передней и задней стенок ОСА осуществляли измерение минимального и максимального диаметров во время систолы и диастолы, устанавливая маркеры от внутреннего края адвентиции передней стенки до внутреннего края адвентиции задней стенки (рис. 1). Изображения синхронизировали с ЭКГ.

Рис. 1. Пациент К. Ультразвуковая оценка эластичности общей сонной артерии в В/М режиме.



А – изображение ОСА в В-режиме в поперечной плоскости сканирования. Стрелка указывает на курсор М-режима, расположенный перпендикулярно ОСА в точке 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).

Измерения АД проводили по методу Короткова дважды – до и непосредственно после ультразвукового исследования ОСА с последующим расчетом средних значений пульсового АД. Упруго-эластические свойства стенки ОСА определялась на основании анализа: коэффициента эластичности, коэффициента растяжимости, модуля Петерсона, модуля Юнга, деформации просвета и индекса жесткости [26; 169]. Наименования, обозначения, определения, формулы расчета и единицы измерения перечисленных показателей представлены в таблице 5.

Таблица 5. Показатели, характеризующие жесткость артериальной стенки [26]

Показатель	Обозначение	Определение	Формулы расчета	Единицы измерения
Коэффициент эластичности (compliance coefficient)	СС	Отношение абсолютного изменения артериального объема крови к соответствующему изменению АД за сердечный цикл	$CC = (\pi \times \Delta D \times Dd) / 2\Delta P$	$мм^2 \cdot кПА^{-1}$
Коэффициент растяжимости (distensibility coefficient)	DC	Относительное изменение диаметра сосуда в ответ на изменение АД за сердечный цикл	$DC = (2 \times \Delta D) / Dd \times \Delta P$	$кПА^{-1}$
Модуль Петерсона (Peterson's elastic modulus)	Ер	Изменения давления, требуемые для (теоретически) 100% увеличения диаметра сосуда в диастолу	$Er = (\Delta P \times Dd) / \Delta D$	$кПА$
Модуль Юнга (Young's modulus)	Е	Эластический модуль на единицу площади поперечного сечения сосуда (в соответствии с толщиной сосудистой стенки)	$E = (\Delta P \times Dd) / \Delta D \times h$	$кПА$
Деформация просвета (circumferentia strain)	CS	Относительная деформация (на единицу диаметра), которую испытывает стенка артерии за сердечный цикл	$CS = (\Delta D/Dd) \times 100$	$\%$
Индекс жесткости (stiffness index)	β	Отношение произведения натурального логарифма САД/ДАД и Dd к изменению диаметра в систолу и диастолу	$\beta = (\ln (Ps/Pd) \times Dd) / \Delta D$	—

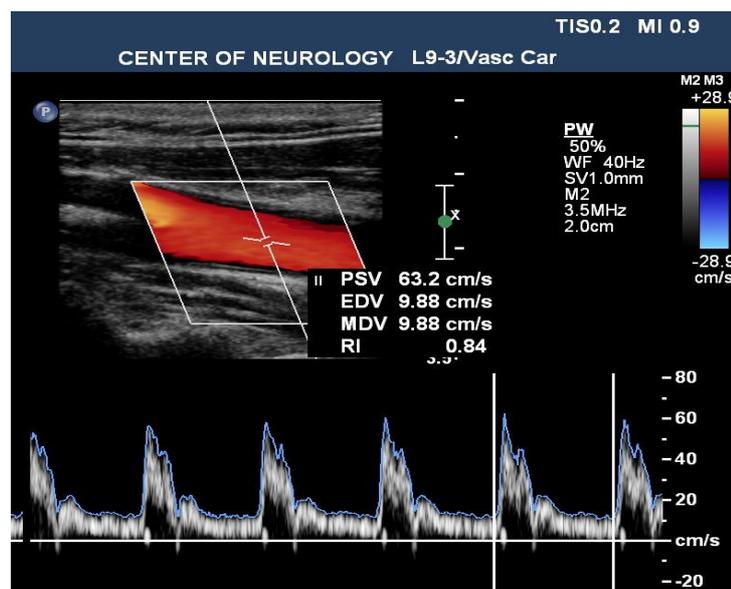
D_d – минимальный диаметр в диастолу (мм); ΔD – разница максимального систолического и минимального диастолического диаметров (мм); P_s – систолическое артериальное давление (мм рт ст); P_d – диастолическое артериальное давление (мм рт ст); ΔP – величина пульсового давления, рассчитываемая как разность систолического и диастолического артериального давления (мм рт. ст.); h – толщина стенки сосуда (с допущениями принимается как толщина КИМ) (мм); π – константа, 3,14.

1 мм рт. ст. = 133 Па; 1 кПа = 103 Па; 1 МПа = 106 Па.

Ультразвуковую оценку **напряжения сдвига сосудистой стенки** выполняли на приборе Philips iU22 линейным датчиком L9-3 по методике, описанной Jeong S. и Rosenson R. [147]. В продольной плоскости сканирования получали изображение ОСА. Все расчеты проводили на 1 см проксимальнее бифуркации ОСА.

В спектральном доплеровском режиме измеряли пиковую систолическую (V_s) и конечную диастолическую (V_d) скорости, при этом контрольный объем курсора устанавливался с минимально возможным расстоянием (1 мм) в центре просвета сосуда, что позволяло определить максимальную скорость кровотока (рисунок 2). Доплеровский угол обычно поддерживался между 45 и 55 градусами. В М-режиме вычисляли внутренний диаметр сосуда (калиперы устанавливали между линиями, соответствующими внутреннему краю адвентиции и краю интимы, граничащему с просветом сосуда) в фазу систолы и диастолы (рисунок 1).

Рис 2. Пациент М. Регистрация скорости кровотока в общей сонной артерии



Образец объема установлен в центре ОСА. Окно опроса составляет 1 мм. Измерение скорости кровотока проведено в автоматическом режиме.

После всех измерений сначала вычисляли скорость сдвига (shear rate) по следующей формуле (2):

$$\text{Скорость сдвига (с}^{-1}\text{), } \gamma' = 4 \times (V/D), \quad (2)$$

V – максимальная скорость (V_s и V_d), предполагающая параболическое распределение скорости по артериальному просвету; D – диаметр ОСА в фазу систолы и диастолы. Таким образом, рассчитывались скорости сдвига в ОСА для фазы систолы (γ'_{vs}) и фазы диастолы (γ'_{vd}) с соответствующими скоростями и диаметрами.

Вязкость крови (μ) определялась на ротационном вискозиметре АКР-2 (Россия) на двух скоростях сдвига 10 с⁻¹ и 210 с⁻¹.

Напряжение сдвига (shear stress) для фазы систолы и диастолы определяли по формулам (3; 4) путем умножения вязкости крови и соответствующей скорости сдвига следующим образом:

$$\text{Напряжение сдвига для фазы систолы (дин / см}^2\text{), } \tau_{vs} = \mu_{\text{Hct}} \times \gamma'_{vs}, \quad (3)$$

$$\text{Напряжение сдвига для фазы диастолы (дин / см}^2\text{), } \tau_{vd} = \mu_{\text{Hct}} \times \gamma'_{vd}, \quad (4)$$

Сосудодвигательная функция эндотелия оценивалась с помощью ультразвуковой «манжеточной» пробы по модифицированной методике, описанной D. Celermajer с соавт. [96], с исследованием эффекта эндотелий-зависимой (поток-зависимой) вазодилатации Пла.

Исследование проводилось в утренние часы, натощак, в спокойной обстановке при комнатной температуре. За 4–6 часов до исследования больные воздерживались от физической нагрузки и веществ, влияющих на ПЗВД Пла, таких как кофеин, курение, витамин С. Перед пробой временно отменялись также вазоактивные препараты, которые могли сказаться на результатах. Исследование функции эндотелия проводилось по стандартной методике в положении пациента лежа на спине. После 10-минутного отдыха на спине производилось измерение АД по методу Короткова на левой верхней конечности.

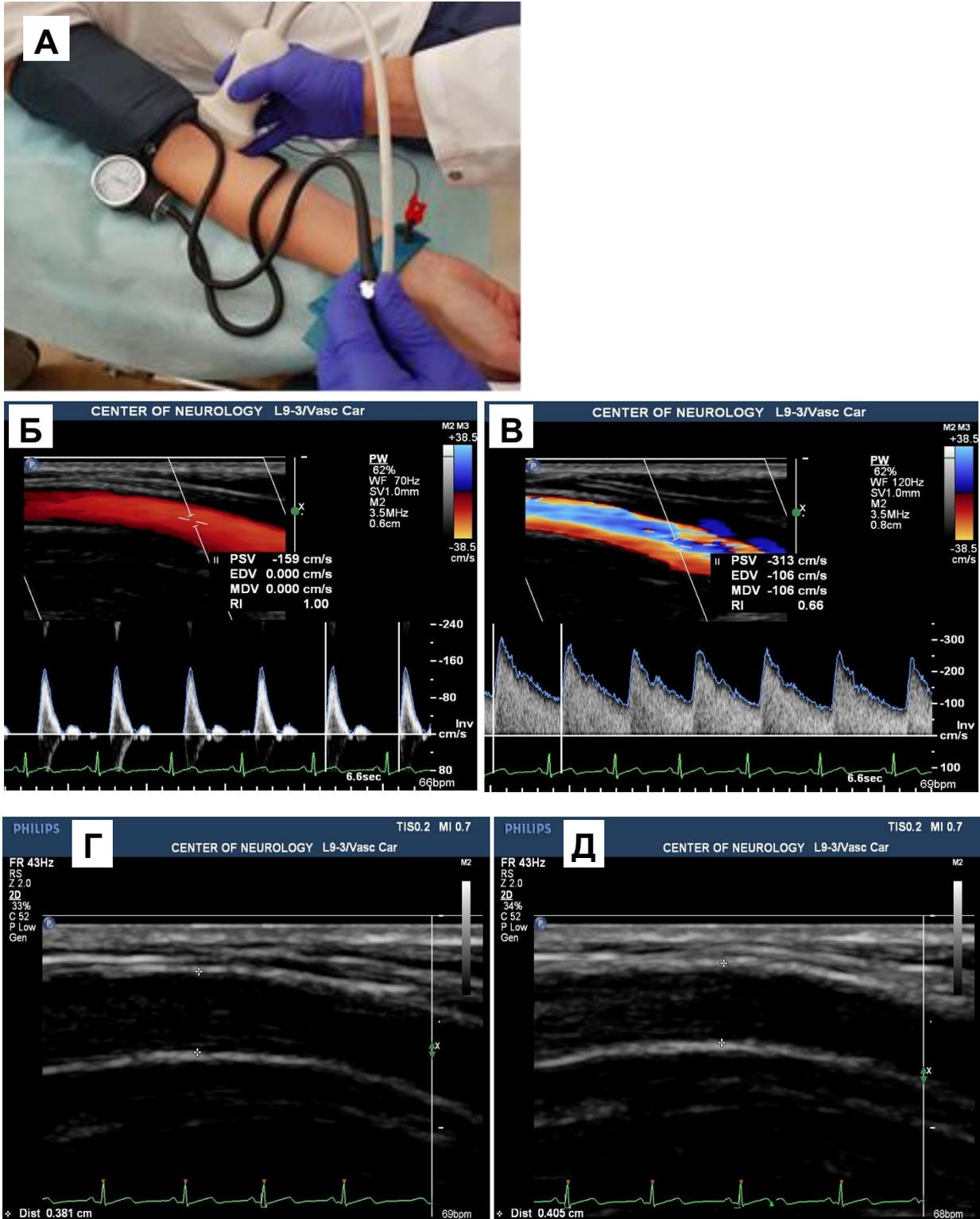
ПЛА лоцировалась в продольном сечении на 2–10 см выше локтевого сгиба с помощью линейного датчика L9-3 с частотой 3,0–9,0 МГц на ультразвуковом приборе Philips iU22. Глубина и усиление ультразвукового сигнала подбирались для получения оптимального изображения артерии с наилучшей визуализацией границы раздела «интима-просвет сосуда» передней и задней стенок; данные параметры оставались неизменными на протяжении всего исследования.

Во время получения изображения ПЛА фиксировались анатомические ориентиры, такие как вены или связки, для регистрации одного и того же сегмента в ходе всего исследования. В течение всего исследования изображение ПЛА синхронизировалось с R-зубцом ЭКГ. Все измерения диаметра ПЛА производились в конце диастолы. Измерялся диаметр артерии по внутреннему краю адвентиции, после чего проводилась ее транзиторная окклюзия путем компрессии плеча манжетой сфигмоманометра выше места локации ПЛА и созданием в ней давления на 50 мм рт.ст., превышающего систолическое АД, в течение 5 минут. Через 5 мин проводилась декомпрессия манжеты, что приводило к кратковременному состоянию повышенного кровотока в ПЛА (состояние реактивной гиперемии). После декомпрессии манжеты продольное изображение ПЛА регистрировалось непрерывно на протяжении 90 секунд. После декомпрессии между 60 и 90 секундами повторно в этом же месте 3 раза измеряли диаметр ПЛА (рисунок 3). Из 3-х полученных значений выбиралась максимальная величина увеличения диаметра ПЛА. Затем производился расчет степени увеличения ПЛА по формуле (5):

$$\text{ПЗВД} = \{(\text{Дмакс} - \text{Дисх}) / \text{Дисх}\} \times 100\%, \quad (5)$$

Дмакс – максимальный диаметр ПЛА после ее декомпрессии; Дисх – исходный диаметр ПЛА, [97].

Рис 3. Пациентка С. Проведение ультразвуковой «манжеточной» пробы с реактивной гиперемией с исследованием поток-зависимой вазодилатации плечевой артерии у пациентки с нарушением мозгового кровообращения по ишемическому типу в бассейне правой средней мозговой артерии



А – общий вид проведения пробы. Линейный датчик установлен над местом залегания плечевой артерии дистальнее манжеты сфигмоманометра выше локтевого сгиба. На руках и ноге установлены электроды для записи ЭКГ.

Б – спектр кровотока по плечевой артерии до проведения пробы: V_s 159 см/с, тип кровотока магистральный.

В – спектр кровотока по плечевой артерии сразу после декомпрессии манжеты. Скорость кровотока значительно повышена (V_s 313 см/с, тип кровотока коллатеральный).

Г – диаметр плечевой артерии (3,8 мм) до пробы. Измерение диаметра калиперами по внутреннему краю адвентиции сосуда с синхронизацией (треггированием) R-зубцов на ЭКГ.

Д – диаметр плечевой артерии (4,1 мм) через 60–90 секунд после декомпрессии манжеты сфигмоманометра. Расширение диаметра сосуда на 8%, что говорит о снижении поток-зависимой вазодилатации.

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».

Для оценки структурных изменений сердца и систолической функции левого желудочка (ЛЖ) в нашей работе использовались следующие данные: толщина задней стенки ЛЖ, толщина межжелудочковой перегородки, масса миокарда ЛЖ (ММ ЛЖ), локальная и глобальная сократимость левого желудочка, наличие дополнительных образований на клапанах и внутри камер сердца.

Толщину задней стенки левого желудочка и межжелудочковой перегородки измеряли в парастернальной позиции по длинной оси в М-режиме в фазу диастолы на уровне верхушек створок открытого митрального клапана. В норме их величина не превышает 10 мм [167].

Расчет массы миокарда ЛЖ проводился в автоматическом режиме по следующей формуле (6):

$$\text{ММЛЖ (г)} = 0,8 \times [1,04 \times (\text{тМЖП} + \text{КДР} + \text{тЗСЛЖ})^3 - \text{КДР}^3] + 0,6, \quad (6)$$

где ММЛЖ – масса миокарда ЛЖ, тМЖП – толщина межжелудочковой перегородки, КДР – диаметр конечный диастолический размер ЛЖ, тЗСЛЖ – толщина задней стенки ЛЖ.

В норме у мужчин ММЛЖ составляет от 88 г до 224 г, у женщин от 67 г до 162 г [167]. Для оценки систолической функции ЛЖ рассчитывалась фракция выброса ЛЖ (ФВ ЛЖ) из апикальной четырехкамерной позиции в В-режиме по методу Симпсона (метод дисков). Первоначально вычислялись конечный диастолический объем ЛЖ (КДО ЛЖ) и конечный систолический объем ЛЖ (КСО ЛЖ). После этого для вычисления ФВ ЛЖ применялась следующая формула (7):

$$\text{ФВ ЛЖ(\%)} = (\text{КДО ЛЖ} - \text{КСО ЛЖ}) / \text{КДО ЛЖ} \times 100\%, \quad (7)$$

Согласно европейским рекомендациям от 2015 года в норме ФВ ЛЖ для мужчин составляет 52–72%, для женщин – 54–74% [167].

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.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

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, встречалась гиперлипидемия (55,36% против 28,57%; $p=0,023$). АГ (89,3% против 96,4%; $p=0,416$), фибрилляция предсердий (32,1% против 25,0%; $p=0,616$), СД 2 типа (48,2% против 39,3%; $p=1,000$), курение (35,5% против 32,1%; $p=0,810$), ишемическая болезнь сердца (23,2% против 10,7%; $p=0,241$), хроническая сердечная недостаточность (23,2% против 50,0%; $p=0,300\%$), избыточная масса тела (87,5% против 82,1%; $p=0,523$), чрезмерное потребление алкоголя (1,8% против 7,1%; $p=0,416$), ТИА (1,79% против 0%; $p=1,000$), инсульт в анамнезе (7,1% против 3,6%; $p=0,661$) встречались с одинаковой частотой среди женщин и мужчин (таблица 6).

Таблица 6. 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 (28,57%)	0,023
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 ²), n (%)	49 (87,5%)	23 (82,1%)	0,523

Представленность факторов риска развития НМК в каротидной системе у мужчин и женщин в различных возрастных группах существенно не различалась (таблица 7).

Таблица 7. Представленность факторов риска ишемического инсульта в артериях каротидной системы с учетом возрастных и гендерных различий

Факторы риска	Группа женщин (n=56)	Группа мужчин (n=28)	P
Молодой возраст – от 25 до 44 лет			
	n=4	n=1	
Артериальная гипертензия, n	1	0	-
Инсульт в анамнезе, n	1	0	-
Фибрилляция предсердий, n	1	0	-
Курение, n	2	1	-
Избыточная масса тела (более 25 кг/м ²), n	3	0	-
Средний возраст – от 45 до 59 лет			
	n=13	n=11	
Артериальная гипертензия, n (%)	9 (69,2%)	10 (90,9%)	0,327
Фибрилляция предсердий, n (%)	4 (30,8%)	2 (18,2%)	0,649
Хроническая сердечная недостаточность, n (%)	3 (23,0%)	4 (36,4%)	0,673
Сахарный диабет 2 типа, n (%)	5 (38,5%)	4 (36,4%)	1,000
Гиперлипидемия, n (%)	9 (69,2%)	3 (27,3%)	0,100
Курение, n (%)	12 (38,5%)	3 (27,3%)	0,002
Избыточная масса тела (более 25 кг/м ²), n (%)	10 (76,9%)	9 (81,8%)	1,000

Пожилой возраст – от 60 до 74 лет			
	n=24	n=14	
Артериальная гипертензия, n (%)	21 (87,5%)	13 (92,9%)	1,010
Инсульт в анамнезе, n (%)	2 (8,3%)	0 (0%)	0,522
Фибрилляция предсердий, n (%)	7 (29,2%)	4 (28,6%)	1,000
Ишемическая болезнь сердца, n (%)	6 (25,0%)	3 (21,4%)	1,000
Хроническая сердечная недостаточность, n (%)	5 (20,8%)	5 (35,7%)	0,449
Сахарный диабет 2 типа, n (%)	16 (66,7%)	4 (28,6%)	1,000
Гиперлипидемия, n (%)	11 (45,8%)	5 (35,7%)	0,735
Курение, n (%)	6 (25,0%)	3 (21,4%)	1,000
Избыточная масса тела (более 25 кг/м ²), n (%)	23 (95,8%)	13 (92,9%)	1,000
Старческий возраст от 75 до 89 лет			
	n=15	n=2	
Артериальная гипертензия, n (%)	14 (93,3%)	1 (50,0%)	-
Фибрилляция предсердий, n (%)	6 (40,0%)	1 (50,0%)	-
Ишемическая болезнь сердца, n (%)	7 (46,7%)	0 (0%)	-
Хроническая сердечная недостаточность, n (%)	5 (33,3%)	1 (50%)	-
Сахарный диабет 2 типа, n (%)	5 (33,3%)	2 (100%)	-
Гиперлипидемия, n (%)	9 (60,0%)	0 (0%)	-
Курение, n (%)	1 (6,7%)	2 (100%)	-

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

Из данных таблицы 8 следует, что у мужчин с ИИ выявлен более высокий уровень

фибриногена (4,51 г/л против 3,72 г/л; $p=0,012$), Д-димера (226 нг/мл против 102 нг/мл; $p=0,0427$) и МНО (1,02 против 0,99; $p = 0,022$) по сравнению с группой женщин.

Таблица 8. Показатели гемостаза 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)	0,012
МНО	0,99 (0,91–1,04)	1,02 (0,99–1,14)	0,022
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)	0,043

У мужчин с хронической ишемией мозга уровень фибриногена был выше, чем у женщин (3,9 г/л против 3,0 г/л; $p<0,01$). Другие показатели гемостаза у женщин и мужчин не различались (таблица 9).

Таблица 9. Показатели гемостаза при хронической ишемии мозга

Показатель	Группа женщин (n=30)	Группа мужчин (n=15)
Фибриноген, г/л	3,0 (2,8–3,6) **	3,9 (3,2–4,1)
МНО	1,2 (1,1–1,2)	1,0 (0,9–1,2)
АЧТВ, сек	36,8 (33,88–40,3)	38,4 (34,9–39,6)
Д-димер, нг/мл	55,6 (43,6–110,7)	62,8 (40,4–93,7)

**– различия между группами со степенью достоверности $p<0,01$

Таблица 10. Показатели гемостаза при ишемическом инсульте и хронической ишемии мозга

Показатель	Группа женщин с ИИ (n=56)	Группа женщин с ХИМ (n=30)	Группа мужчин с ИИ (n=28)	Группа мужчин с ХИМ (n=15)
Фибриноген, г/л	3,72 * (3,26– 4,29)	3,0 (2,8–3,6)	4,51 * (3,49–5,42)	3,9 (3,2–4,1)
МНО	0,99 (0,91–1,04)	1,2 (1,1–1,2)	1,02 (0,99–1,14)	1,0 (0,9–1,2)
АЧТВ, сек	27,65 * (24,85–30,85)	36,8 (33,88–40,3)	28,10 * (26,5–29,40)	38,4 (34,9–39,6)
Д-димер, нг/мл	102,00 * (101,00–166,00)	55,6 (43,6–110,7)	226,00 * (101,00–885,00)	62,8 (40,4– 93,7)

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

У женщин и мужчин с ИИ показатели фибриногена, АЧТВ и Д-димера были статистически выше, чем у пациентов с хронической ишемией мозга (таблица 10).

Таблица 11. Гемореологические характеристики эритроцитов у пациентов с ишемическим инсультом и хронической ишемией мозга

Показатель	Группа пациентов с ИИ (n=84)	Группа пациентов с ХИМ (n=45)
Аmp, усл. ед. (конечная амплитуда агрегации)	10,50 (8,75–12,50)	8,61 (7,53–10,20)
Ts, сек (время образования трехмерных агрегатов)	9,98 (8,11–14,40) *	16,94 (14,91–19,13)
Tf, сек (время образования монетных столбиков)	1,44 (1,15–2,43) *	2,33 (1,65–2,61)
AI (индекс агрегации)	73,25 (68,78–76,80)	60,84 (56,71–71,73)
γ -dis, сек ⁻¹ (скорость дезагрегации, характеризующая прочность агрегатов)	400,0 (197,0–800,0) *	120,5 (100,0–140,0)
IDmax (деформируемость)	0,51 (0,48–0,53) *	0,65 (0,54–0,76)

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

При сопоставлении гемореологических характеристик при ИИ по сравнению с хронической ишемией мозга выявлено ускорение образования монетных столбиков (Tf) (1,44 сек против 2,33 сек; $p < 0,05$) и трехмерных агрегатов (Ts) (9,98 сек против 16,94 сек; $p < 0,05$), увеличение показателя (γ -dis) (400 сек^{-1} против $120,5 \text{ сек}^{-1}$; $p < 0,05$), указывающего на повышение плотности агрегатов и замедление процесса дезагрегации, снижение индекса деформируемости эритроцитов (таблица 11).

При исследовании кинетики агрегации и дезагрегации эритроцитов, а также деформируемости эритроцитов у пациентов с ИИ выявлены более низкий показатель времени образования трехмерных агрегатов (Ts) и более высокий показатель прочности эритроцитарных агрегатов (γ -dis) в группе мужчин (9,10 сек против 11,33 сек; $p = 0,015$ и 750 сек^{-1} против $237,5 \text{ сек}^{-1}$; $p = 0,005$, соответственно) (таблица 12). Т.е. время образования трехмерных агрегатов (Ts) короче, а прочность эритроцитарных агрегатов выше у мужчин.

Таблица 12. Гемореологические характеристики эритроцитов при ишемическом инсульте

Показатель	Группа женщин (n=56)	Группа мужчин (n=28)	P
Аmp, 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)	0,015
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
γ -dis, сек^{-1} (скорость дезагрегации, характеризующая прочность агрегатов)	237,5 (160,0–750,0)	750,0 (400,0–800,0)	0,005
IDmax (деформируемость)	0,52 (0,49–0,53)	0,50 (0,48–0,50)	0,121

Факторами, приводящими к дисфункции эндотелия и тромбозу, являются гипергомоцистеинемия и высокий уровень фактора Виллебранда.

Таблица 13. Показатели функции эндотелия при ишемическом инсульте

Показатель	Группа женщин (n=56)	Группа мужчин (n=28)	P
Гомоцистеин, мкмоль/л	21,1 (18,8–23,4)	19,1 (17,0–20,1)	0,001
Фактор Виллебранда, %	138,0 (114,0–168,0)	140,5 (126,0–166,0)	0,697

Уровень гомоцистеина оказался более высоким в группе женщин (21,10 мкмоль/л против 19,09 мкмоль/л; **p=0,001**) (таблица 13).

Таблица 14. Показатели липидного обмена при ишемическом инсульте

Показатель	Группа женщин (n=56)	Группа мужчин (n=28)	P
Холестерин, ммоль/л	6,40 (5,55–6,95)	4,75 (3,95–6,20)	0,0006
ЛПНП, ммоль/л	2,11 (1,84–2,66)	1,78 (1,41–2,30)	0,019
ЛПВП, ммоль/л	1,61 (1,40–1,94)	1,56 (1,24–1,62)	0,085
Триглицериды, ммоль/л	1,79 (1,35–2,19)	1,59 (1,35–2,34)	0,601

В группе женщин с ИИ уровень холестерина и ЛПНП повышены в большей степени относительно соответствующих показателей в группе мужчин (6,40 ммоль/л против 4,75 ммоль/л; **p=0,0006** и 2,11 ммоль/л против 1,78 ммоль/л; **p=0,019**) (таблица 14). Выявленные изменения возможно связаны с приемом статинов в группе мужчин.

Таблица 15. Показатели липидного обмена при хронической ишемии мозга

Показатель	Группа женщин (n=30)	Группа мужчин (n=15)
Холестерин, ммоль/л	4,7 (4,5–5,0)	4,5 (4,2–4,9)
ЛПНП, ммоль/л	2,0 (1,7–2,4)	2,2 (1,9–2,7)
ЛПВП, ммоль/л	2,4 (2,3–2,7) *	1,9 (1,6–2,2)
Триглицериды, ммоль/л	0,9 (0,7–1,2)	0,8 (0,7–1,1)

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

У женщин с ХИМ выявлено статистически значимое повышение уровня ЛПВП по сравнению с мужчинами (2,4 ммоль/л против 1,9 ммоль/л; $p < 0,05$) (таблица 15).

Таблица 16. Показатели липидного обмена при ишемическом инсульте и хронической ишемии мозга

Показатель	Группа женщин с ИИ (n=56)	Группа женщин с ХИМ (n=30)	Группа мужчин с ИИ (n=28)	Группа мужчин с ХИМ (n=15)
Холестерин, ммоль/л	6,40(5,55– 6,95) *	4,7 (4,5–5,0)	4,75 (3,95– 6,20)	4,5 (4,2– 4,9)
ЛПНП, ммоль/л	2,1 (1,84–2,66)	2,0 (1,7–2,4)	1,78 (1,41–2,30)	2,2 (1,9;–2,7)
ЛПВП, ммоль/л	1,61 (1,40–1,94) *	2,4 (2,2–2,7)	1,56(1,24–1,59) *	1,9 (1,6–2,2)
Триглицериды ммоль/л	1,79 (1,35–2,19) *	0,9 (0,7–1,2)	1,59(1,35–2,34) *	0,8 (0,7–1,1)

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

В группе женщин с ИИ выявлено статистически значимое повышение уровней холестерина и триглицеридов, а также снижение уровня ЛПВП по сравнению с показателями при ХИМ; в группе мужчин с ИИ отмечено статистически значимое повышение триглицеридов и снижение ЛПВП (таблица 16).

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

При проведении стандартного ДС сонных артерий были получены следующие данные (таблица 17).

Таблица 17. Показатели, характеризующие структурные особенности сосудистой стенки у пациентов с ишемическим инсультом

Показатель	Группа женщин (n=56)	Группа мужчин (n=28)	P
Утолщение КИМ без АСБ	25 (44,6%)	4 (14,3%)	0,007
Атеростеноз сонных артерий	31 (55,4%)	24 (85,7%)	0,043
Атеростеноз сонных артерий			
Отсутствует	25 (44,6%)	4 (14,3%)	0,007
Менее 50%	25 (44,6%)	17 (60,7%)	0,247
50–70%	6 (10,7%)	3 (10,7%)	1,00
Более 70%	0 (0%)	4 (14,3%)	0,011

Установлено, что при ИИ у женщин чаще, чем у мужчин, встречалось утолщение КИМ (44,6% против 14,3%; **p=0,007**) и атеростеноз внутренней сонной артерии (ВСА) менее 50%. У мужчин чаще выявлялся атеростеноз артерий каротидной системы (85,7% против 55,4%; **p=0,043**) и только у мужчин встречались стенозы высокой степени – более 70% (таблица 17).

Оценка жесткости стенки ОСА представлена в таблице 18.

Таблица 18. Показатели, характеризующие упруго-эластические свойства стенки общей сонной артерии у пациентов с ишемическим инсультом

Показатель	Группа женщин (n=56)	Группа мужчин (n=28)	P
Толщина КИМ, мм	0,95 (0,8–1,2)	1,0 (0,85–1,20)	0,267
СС (коэффициент эластичности), мм ² ×кПа ⁻¹	0,81 (0,69–1,04)	0,84 (0,62–1,15)	0,531
ДС (коэффициент растяжимости), кПа ⁻¹	0,019 (0,015–0,025)	0,018 (0,014–0,023)	0,522
E (модуль Юнга), кПа	411,75 (298,61–577,06)	408,88 (294,71–673,61)	0,250
CS (деформация просвета), %	6,04 (4,56–7,50)	5,8 (4,51–7,22)	0,680
β (индекс жесткости), усл. ед	8,13 (6,06–9,99)	7,14 (6,26–10,77)	0,697

Гендерных различий показателей, характеризующих упруго-эластические свойства стенки ОСА у пациентов с ИИ не было (таблица 18).

Оценка показателей, характеризующих пристеночное напряжение сдвига в ОСА представлена в таблице 19.

Таблица 19. 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)	0,009
μ (вязкость крови), сПз	4,05 (3,85–4,80)	5,40 (4,90–5,85)	0,000
SSps (пристеночное напряжение сдвига в фазу систолы), дин/см ²	15,63 (11,57–19,81)	21,07 (12,68–27,12)	0,011
SSed (пристеночное напряжение сдвига в фазу диастолы), дин/см ²	5,15 (3,01–6,66)	4,86 (2,75–6,78)	0,81

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 выше в группе мужчин (21,07 дин / см² против 15,63 дин / см²; **p=0,011** и 5,40 сПз против 4,05 сПз; **p=0,000**) (таблица 19).

Данные поток-зависимой дилатации ПЛА после ее 5 минутной компрессии представлены в таблице 20.

Таблица 20. Сосудодвигательная функция эндотелия у пациентов с ишемическим инсультом

Показатель	Группа женщин (n=56)	Группа мужчин (n=28)	P
Прирост диаметра плечевой артерии, %	5,55 (3,43–8,28)	5,78 (4,17–7,21)	0,86

При исследовании сосудодвигательной функции эндотелия ПЛА у пациентов с ИИ гендерных различий не обнаружено (таблица 20). Однако в обеих группах больных показатели ПЗВД были снижены (норма - более 10%).

Проведенное эхокардиографическое исследование показало следующие результаты (таблица 21).

Таблица 21. Показатели структурных изменений сердца и систолической функции левого желудочка у пациентов с ишемическим инсультом

Показатель	Группа женщин (n=56)	Группа мужчин (n=28)	P
ЧСС, уд/мин	66 (60–75)	75 (64–81)	0,041
Фракция выброса ЛЖ, %	64,5 (61,0–68,0)	61,0 (58,0–64,0)	0,002
КСО ЛЖ, мл	35,5 (29,0–45,5)	43,5 (35,0–54,5)	0,000
КДО ЛЖ, мл	104,0 (82,0–116,6)	114 (99,5–134,0)	0,008
Толщина стенки ЛЖ, мм	10,0 (9,0–12,0)	12,0 (10,0)[[[[-14,0)	0,003
Масса миокарда ЛЖ, г	162,48 (150,47–227,02)	234,47 (212,97–294,14)	0,000

Как следует из данных, полученных при эхокардиографии (таблица 21), показатели ЧСС, конечного систолического и конечного диастолического объема левого желудочка, толщины стенки левого желудочка, массы миокарда левого желудочка были достоверно

выше у 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) [167], свидетельствующим о том, что объем и масса миокарда ЛЖ 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 формой фибрилляции предсердий).

3.4. Подтипы ишемического инсульта у женщин

3.4.1. Атеротромботический инсульт

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

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

При поступлении в стационар степень выраженности неврологических нарушений при оценке по NIHSS в группе женщин с перенесенным АТИ и уровнем $\text{ФСГ} \geq 30$ мМЕ/мл составила $10,0 \pm 2,2$ баллов, суммарный балл по NIHSS в группе женщин с уровнем $\text{ФСГ} < 30$ мМЕ/мл составил $5,0 \pm 1,7$ баллов. Таким образом, степень тяжести неврологических нарушений среди женщин с перенесенным АТИ в зависимости от уровня ФСГ различалась статистически значимо ($p=0,01$). Группы также различались при оценке функциональных возможностей по индексу Бартел (в группе женщин с уровнем $\text{ФСГ} \geq 30$ мМЕ/мл – $59,7 \pm 11,2$ баллов, в группе женщин с уровнем $\text{ФСГ} < 30$ мМЕ/мл – $80,0 \pm 8,4$ баллов; $p=0,05$) и функционального статуса по модифицированной шкале Рэнкина (в группе женщин с уровнем $\text{ФСГ} \geq 30$ мМЕ/мл – $3,5 \pm 0,5$ баллов, в группе женщин уровнем $\text{ФСГ} < 30$ мМЕ/мл – $2,2 \pm 0,7$ баллов; $p=0,05$).

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

Атеростеноз ВСА являлся причиной одиночных или множественных инфарктов различной величины (больших, средних, корково-подкорковых). Для инсульта, обусловленного атеростенозом ВСА, было характерно постепенное или ступенеобразное прогрессирование симптомов. Клиническими проявлениями инфарктов являлись двигательные нарушения (гемиплегия или гемипарез), речевые нарушения (афазия, дизартрия), чувствительные нарушения.

В 12 (41%) случаях развитию атеротромботического инсульта предшествовали ТИА или малые инсульты в том же сосудистом бассейне.

Анализ частоты факторов риска атеросклероза у женщин с перенесенным АТИ выявил, что, у женщин с $\text{ФСГ} \geq 30$ мМЕ/мл чаще отмечалось ожирение и более тяжелое течение АГ. Распространенность курения и СД 2 типа была высокой как в группе женщин с уровнем $\text{ФСГ} \geq 30$ мМЕ/мл, так и уровнем $\text{ФСГ} < 30$ мМЕ/мл (таблица 22).

Таблица 22. Частота факторов риска у женщин с атеротромботическим инсультом

Показатель	Группа женщин с АТИ и $\text{ФСГ} \geq 30$ мМЕ/мл (n=18)	Группа женщин с АТИ и $\text{ФСГ} < 30$ 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 (≥ 30 кг/м ²), n (%)	10 (55,5%) *	3 (27,2%)
Индекс массы тела, кг/см ²	34,2 \pm 3,2 *	27,6 \pm 2,9
Артериальная гипертония, n (%)	18 (100%)	11 (100%)
II степень артериальной гипертонии (160–179/100–109 мм рт. ст.), n (%)	5 (27,8%)	7 (63,6%) *
III степень артериальной гипертонии (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 $p < 0,05$

При исследовании гемостаза и функции эндотелия сосудистой стенки у женщин с перенесенным АТИ в группе женщин с ФСГ \geq 30 мМЕ/мл установлены более высокие показатели фибриногена (4,89 г/л против 3,29 г/л; **p=0,046**), гомоцистеина (15,8 мкмоль/л против 10,1 мкмоль/л; **p=0,048**) и фактора Виллебранда (160,1% против 110,0%; **p=0,036**) (таблица 23).

Таблица 23. 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	0,046
МНО (международное нормализованное отношение)	1,10 \pm 0,69	0,99 \pm 0,10	0,69
АЧТВ (активированное частичное тромбопластиновое время), с	27,59 \pm 4,97	31,18 \pm 5,15	0,11
Гомоцистеин, мкмоль/л	15,8 \pm 3,1	10,1 \pm 2,3	0,048
Фактор Виллебранда, %	160,4 \pm 15,1	110,0 \pm 6,8	0,036

При исследовании кинетики агрегации и дезагрегации эритроцитов, а также деформируемости эритроцитов в группе женщин с ФСГ \geq 30 мМЕ/мл выявлены повышение амплитуды агрегации (10,62 усл. ед против 7,88 усл. ед; **p=0,046**), более низкий показатель времени образования трехмерных агрегатов (Ts) (11,30 с против 16,17 с; **p=0,046**) и более высокий показатель прочности эритроцитарных агрегатов (γ -dis) (402,13 с против 267,5 с; **p=0,038**) (таблица 24). Т.е. время образования трехмерных

агрегатов (Ts) короче, а прочность эритроцитарных агрегатов и амплитуда агрегации эритроцитов выше у женщин с уровнем ФСГ ≥ 30 мМЕ/мл.

Таблица 24. Реологические характеристики эритроцитов у женщин с атеротромботическим инсультом

Показатель	Группа женщин с АТИ и ФСГ ≥ 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	0,046
Ts (время образования трехмерных агрегатов), с	11,30 \pm 3,40	16,17 \pm 4,78	0,046
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
γ -dis (скорость дезагрегации, характеризующая прочность агрегатов), с ⁻¹	402,13 \pm 182,3	267,5 \pm 121,80	0,038
IDmax (деформируемость)	0,50 \pm 0,05	0,53 \pm 0,01	0,27

Показатели липидного обмена у женщин с АТИ в зависимости от уровня ФСГ не отличались (таблица 25).

Таблица 25. Показатели липидного обмена 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
Холестерин, ммоль/л	6,4 \pm 1,5	5,0 \pm 0,7	0,59
Лipoproteины низкой плотности, ммоль/л	2,3 \pm 0,7	1,8 \pm 0,3	0,95
Лipoproteины высокой плотности, ммоль/л	1,6 \pm 0,4	2,3 \pm 0,6	0,22
Триглицериды, ммоль/л	2,0 \pm 0,8	1,4 \pm 0,4	0,88

У женщин с АТИ и ФСГ \geq 30 мМЕ/мл выявлено статистически значимое снижение уровня прогестерона (2,19 нМ/л против 5,96 нМ/л; **p=0,03**) и повышение уровня тестостерона (1,95 нмоль/л против 1,46 нмоль/л; **p=0,04**) (таблица 26).

Таблица 26. Показатели гормонального статуса 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
ЛДГ, мМЕд/мл	17,44 \pm 10,39	22,70 \pm 11,06	0,20
Пролактин, нг/мл	247,20 \pm 101,73	264,38 \pm 93,78	0,61
Эстрадиол, пМ/л	126,61 \pm 35,29	137,30 \pm 61,58	0,48
Тестостерон, нмоль/л	1,95 \pm 0,75	1,46 \pm 0,65	0,04
Прогестерон, нМ/л	2,19 \pm 0,73	5,96 \pm 1,61	0,03

При исследовании показателей, характеризующих упруго-эластические свойства стенки ОСА, установлено, что у женщин с АТИ в период менопаузы показатели ТКИМ и жесткости стенки ОСА значительно выше (ТКИМ: 1,01 мм против 0,70 мм, $p=0,002$; Ер: 898,3 кПа против 575,6 кПа, $p=0,036$ и β : 8,4 усл. ед против 5,29 усл. ед, $p=0,019$), а растяжимости – ниже (DC: 0,020 кПа⁻¹ против 0,050 кПа⁻¹, $p=0,000$ и CS: 6,55% против 9,49%, $p=0,017$), по сравнению с группой женщин фертильного периода (таблица 27).

Таблица 27. 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	0,002
СС (коэффициент эластичности), мм ² \times кПа ⁻¹	1,09 \pm 0,03	1,43 \pm 0,11	0,131
DC (коэффициент растяжимости), кПа ⁻¹	0,020 \pm 0,001	0,050 \pm 0,003	0,000
Ер (модуль Петерсона), кПа	898,3 \pm 303,4	575,6 \pm 374,5	0,036
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	0,017
β (индекс жесткости), усл. ед	8,4 \pm 2,7	5,29 \pm 2,68	0,019

Исследование показало, что в группе женщин с ФСГ \geq 30 мМЕ/мл показатели пристеночного напряжения сдвига в фазу систолы статистически значимо ниже показателей в группе женщин с ФСГ $<$ 30 мМЕ/мл (SSps: 16,60 дин/см² против 20,67 дин/см², **p= 0,011**) (таблица 28).

Таблица 28. Ультразвуковые показатели пристеночного напряжения сдвига 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	0,009
μ (вязкость крови), сПз	4,29 \pm 0,67	5,29 \pm 0,69	0,000
SSps (пристеночное напряжение сдвига в фазу систолы), дин/см ²	16,60 \pm 6,06	20,67 \pm 8,03	0,011
SSed (пристеночное напряжение сдвига в фазу диастолы), дин/см ²	5,07 \pm 2,22	5,21 \pm 2,65	0,8

Таким образом, основные гемодинамические показатели оказались более неблагоприятными в группе женщин с высоким уровнем ФСГ (пристеночное напряжение сдвига в фазу систолы: 16,60 \pm 6,06 дин/см² против 20,67 \pm 8,03 дин/см², **p=0,011**; модуль

Петерсона: $898,3 \pm 303,4$ кПа^{-1} против $575,6 \pm 374,5$ кПа^{-1} , $p=0,036$; коэффициент растяжимости: $0,002 \pm 0,001$ кПа^{-1} против $0,005 \pm 0,003$ кПа^{-1} , $p=0,000$; индекс жесткости: $8,4 \pm 2,7$ усл. ед. против $5,29 \pm 2,68$ усл. ед.; $p=0,019$).

Результаты ультразвуковой «манжеточной» пробы на поток-зависимую вазодилатацию Пла представлены в таблице 29.

Таблица 29. Ультразвуковые показатели вазомоторной функции эндотелия у женщин с атеротромботическим инсультом

Показатель	Группа женщин с АТИ и ФСГ ≥ 30 мМЕ/мл (n=18)	Группа женщин с АТИ и ФСГ < 30 мМЕ/мл (n=11)	P
Прирост диаметра плечевой артерии, %	5,4 [4,3; 9,5]	8,7 [6,9; 10,6]	0,03

Полученные результаты свидетельствуют о более низких показателях вазомоторной функции эндотелия у женщин с перенесенным АТИ и ФСГ ≥ 30 мМЕ/мл (прирост диаметра Пла: 5,4% против 8,7%, $p=0,03$).

Заключение. Выявлены достоверные клинические различия перенесенного АТИ у женщин в зависимости от уровня ФСГ: при уровне ФСГ ≥ 30 мМЕ/мл отмечена тяжелая и умеренная степень неврологических нарушений, при уровне ФСГ < 30 мМЕ/мл – легкая степень и благоприятный функциональный прогноз. Установлено, что высокий уровень ФСГ у женщин ассоциируется с тяжелым течением АГ, ожирением и СД 2 типа. В группе женщин с высоким уровнем ФСГ выявлено увеличение фибриногена, гомоцистеина, фактора Виллебранда, амплитуды агрегации эритроцитов, ускоренное образование трехмерных агрегатов и увеличение прочности эритроцитарных агрегатов. В условиях недостаточной эстрогенпродуцирующей функции яичников (ФСГ ≥ 30 мМЕ/мл) показатели жесткости стенки ОСА оказались значительно выше (толщина КИМ, модуль Петерсона и индекс жесткости), а растяжимости – ниже; пристеночного напряжения сдвига в фазу систолы и вазомоторной функции эндотелия – ниже, по сравнению с группой женщин с сохраненной функцией яичников.

Оценка значимости курения при атеротромботическом инсульте у женщин.

Все курящие женщины (n=21) относились к группе атеротромботического инсульта. Количество сигарет, выкуриваемых в течение суток, колебалось от 12 и более. Индекс курящего человека (пачка/лет) составлял 224 и более (превышал 200). Все курящие женщины с атеротромботическим инсультом были отнесены к группе «злостных курильщиков» с высокой степенью зависимости от никотина.

Таблица 30. Значимость курения у женщин с атеротромботическим инсультом

Показатель	Группа женщин с АТИ и ФСГ \geq 30 мМЕ/мл: курящие женщины (n=10)	Группа женщин с АТИ и ФСГ $<$ 30 мМЕ/мл: курящие женщины (n=11)	P
ИМТ	28,41 \pm 4,94	30,60 \pm 7,00	0,31
Степень выраженности нарушений неврологических функций и функциональных возможностей			
Шкала инсульта NIHSS, баллы	4,85 \pm 4,07	5,91 \pm 4,66	0,44
Индекс Бартел, баллы	78,46 \pm 27,34	69,14 \pm 28,86	0,32
Модифицированная шкала Рэнкина, баллы	2,08 \pm 1,25	2,31 \pm 1,58	0,40
Показатели липидного обмена			
Холестерин, ммоль/л	7,01 \pm 1,17	6,09 \pm 1,39	0,041
ЛПНП, ммоль/л	2,69 \pm 0,79	2,13 \pm 0,59	0,012
ЛПВП, ммоль/л	1,71 \pm 0,30	1,73 \pm 0,51	0,89
Триглицериды, ммоль/л	2,12 \pm 1,11	1,81 \pm 0,59	0,22
Показатели гемостаза			
Фибриноген, г/л	4,11 \pm 1,26	3,71 \pm 0,81	0,20

МНО	0,94±0,09	1,13±0,70	0,33
АЧТВ, сек	26,78±4,49	28,63±5,21	0,26
Гемореологические характеристики эритроцитов			
Аmp (конечная амплитуда агрегации), усл. ед.	9,68±2,39	10,56±2,77	0,34
Ts (время образования трехмерных агрегатов), сек	10,31±6,49	12,20±4,54	0,29
Tf (время образования монетных столбиков), сек	2,91±0,52	2,51±0,68	0,61
AI (индекс агрегации)	70,19±10,99	71,16±5,91	0,66
γ-dis (скорость дезагрегации, характеризующая прочность агрегатов), сек ⁻¹	448,54±133,09	464,17±123,04	0,39
IDmax (деформируемость)	0,49±0,05	0,50±0,05	0,66
Показатели, характеризующие упруго-эластические свойства стенки ОСА			
ТКИМ, мм	0,95±0,25	0,99±0,21	0,63
СС (коэффициент эластичности), мм ² ×кПа ⁻¹	0,11±0,04	0,11±0,04	0,98
ДС (коэффициент растяжимости), кПа ⁻¹	0,003±0,001	0,003±0,001	0,49
Ер (модуль Петерсона), кПа	732,96±254,58	899,18±330,46	0,12
Е (модуль Юнга), кПа	774,83±255,44	928,97±312,81	0,13

CS(деформация просвета),%	7,16±2,16	6,70±2,71	0,60
β(индекс жесткости), усл.ед.	7,66±3,48	8,45±2,87	0,45
Сосудодвигательная функция эндотелия			
Прирост диаметра плечевой артерии, %	5,49±1,02	5,10±1,36	0,91
Показатели структурных изменений сердца и систолической функции левого желудочка			
ЧСС, уд/мин	67,54±8,95	67,87±12,30	0,93
Фракция выброса, %	63,61±4,35	64,61±5,64	0,57
КСО ЛЖ, мл	36,61±8,44	36,66±11,65	0,95
КДО ЛЖ, мл	99,77±19,59	105,31±23,51	0,99
Толщина стенки ЛЖ, мм	10,08±2,01	11,21±2,18	0,099

При атеротромботическом инсульте в группе курящих женщин с ФСГ \geq 30 мМЕ/мл выявлены более высокие показатели холестерина (7,01 ммоль/л против 6,09 ммоль/л; $p=0,041$) и ЛПНП (2,69 ммоль/л против 2,13 ммоль/л; $p=0,012$) (таблица 30).

Оценка значимости сахарного диабета 2 типа при атеротромботическом инсульте у женщин. Среди женщин с атеротромботическим инсультом в 21 случае диагностирован СД 2 типа. Диагноз СД устанавливали в соответствии с критериями ВОЗ (ВОЗ, 1999–2013 гг.).

Таблица 31. Значимость сахарного диабета 2 типа у женщин с атеротромботическим инсультом

Показатель	Группа женщин с АТИ и ФСГ\geq30 мМЕ/мл: женщины с сахарным диабетом 2 типа (n=16)	Группа женщин с АТИ и ФСГ$<$30 мМЕ/мл: женщины с сахарным диабетом 2 типа (n=5)	P
ИМТ	32,74 \pm 5,56	28,88 \pm 6,64	0,06
Степень выраженности нарушений неврологических функций и функциональных возможностей			
Шкала инсульта NIHSS, баллы	6,00 \pm 4,20	5,47 \pm 4,30	0,70
Индекс Бартел, баллы	67,50 \pm 22,50	73,38 \pm 30,74	0,52
Модифицированная шкала Рэнкина, баллы	2,50 \pm 1,20	2,30 \pm 1,50	0,65
Показатели липидного обмена			
Холестерин, ммоль/л	6,08 \pm 1,94	6,45 \pm 1,10	0,40
ЛПНП, ммоль/л	1,15 \pm 0,92	2,33 \pm 0,57	0,41
ЛПВП, ммоль/л	1,55 \pm 0,51	1,79 \pm 0,43	0,11
Триглицериды, ммоль/л	2,11 \pm 1,00	1,81 \pm 0,65	0,22
Показатели гемостаза			
Фибриноген, г/л	3,73 \pm 0,74	3,86 \pm 1,04	0,69
МНО	0,96 \pm 0,11	1,13 \pm 0,71	0,86
АЧТВ, сек	26,42 \pm 3,75	28,83 \pm 5,38	0,13

Гемореологические характеристики эритроцитов			
Аmp (конечная амплитуда агрегации), усл. ед.	10,23±2,11	10,45±2,90	0,80
Ts (время образования трехмерных агрегатов, с	11,23±3,97	10,85±5,67	0,72
Tf (время образования монетных столбиков), с	2,01±1,43	2,50±1,08	0,41
AI (индекс агрегации)	72,46±4,66	70,18±8,54	0,37
γ -dis (скорость дезагрегации, характеризующая прочность агрегатов), с ⁻¹	307,11±294,22	384,14±283,50	0,10
IDmax (деформируемость)	0,48±0,07	0,51±0,04	0,10
Показатели, характеризующие упруго-эластические свойства стенки ОСА			
ТКИМ, мм	1,02±0,19	0,97±0,05	0,48
СС (коэффициент эластичности), мм ² ×кПа ⁻¹	0,09±0,03	0,11±0,05	0,18
ДС (коэффициент растяжимости), кПа ⁻¹	0,002±0,001	0,003±0,002	0,12
Ер(модуль Петерсона),кПа	998,98±310,68	793,18±305,56	0,05
Е (модуль Юнга), кПа	987,49±297,65	845,57±301,06	0,15
CS (деформация просвета), %	6,22±2,06	7,09±2,74	0,29
β (индекс жесткости), усл. ед	9,45±2,75	7,71±3,02	0,07

Сосудодвигательная функция эндотелия			
Прирост диаметра плечевой артерии, %	5,77±0,61	4,95±1,36	0,60
Показатели структурных изменений сердца и систолической функции левого желудочка			
ЧСС, уд/мин	71,75±8,27	66,28±11,93	0,15
Фракция выброса, %	64,00±5,26	64,45±5,37	0,79
КСО ЛЖ, мл	40,25±14,31	35,33±9,02	0,18
КДО ЛЖ, мл	108,33±25,34	102,06±21,37	0,41
Толщина стенки ЛЖ, мм	11,85±0,99	10,51±2,31	0,05

Полученные результаты свидетельствуют о том, что у женщин с атеротромботическим инсультом и СД 2 типа клинические, биохимические, гемореологические, ультразвуковые показатели в зависимости от уровня ФСГ статистически значимо не отличаются (таблица 31).

3.4.2. Кардиогенный эмболический инсульт

В исследование было включено 18 женщин в первые 2-3 месяца после перенесенного КЭИ. В зависимости от уровня ФСГ женщины с КЭИ были разделены на две группы. Уровень ФСГ ≥ 30 мМЕ/мл выявлен в 11 случаях, уровень ФСГ < 30 мМЕ/мл – в 7 случаях.

Средний возраст в группе женщин с КЭИ и ФСГ ≥ 30 мМЕ/мл (n=11) составлял 71,18±9,86 лет, в группе женщин с КЭИ и ФСГ < 30 мМЕ/мл (n=7) – 49,40±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).

Во всех случаях клинически для перенесенного КЭИ было характерно внезапное появление значительно выраженной неврологической симптоматики в виде гемиплегии или гемипареза, афазии, чувствительных нарушений.

Таблица 32. Клинические, биохимические, гемореологические и ультразвуковые показатели у женщин с кардиогенным эмболическим инсультом

Показатель	Группа женщин с КЭИ и ФСГ\geq30 мМЕ/мл (n=11)	Группа женщин с КЭИ и ФСГ$<$30 мМЕ/мл (n=7)	P
Возраст, лет	71,18 \pm 9,86	49,40 \pm 5,07	0,03
ИМТ	33,50 \pm 7,18	28,97 \pm 6,04	0,04
Степень выраженности нарушений неврологических функций и функциональных возможностей			
Шкала инсульта NIHSS, баллы	6,00 \pm 4,67	5,51 \pm 4,14	0,74
Индекс Бартел, баллы	67,27 \pm 32,28	72,97 \pm 27,60	0,58
Модифицированная шкала Рэнкина, баллы	2,54 \pm 1,51	2,29 \pm 1,37	0,61
Показатели липидного обмена			
Холестерин, ммоль/л	6,36 \pm 1,30	6,33 \pm 1,72	0,95
ЛПНП, ммоль/л	2,39 \pm 0,79	2,24 \pm 0,66	0,52
ЛПВП, ммоль/л	1,65 \pm 0,32	1,74 \pm 0,50	0,59
Триглицериды, ммоль/л	1,62 \pm 0,38	1,97 \pm 0,84	0,69
Показатели гемостаза			
Фибриноген, г/л	3,72 \pm 0,76	3,85 \pm 1,0	0,69
МНО	1,42 \pm 0,13	0,98 \pm 0,11	0,03
АЧТВ, сек	29,73 \pm 6,53	27,65 \pm 4,52	0,23

Гемореологические характеристики эритроцитов			
Amr (конечная амплитуда агрегации), усл. ед.	11,41±2,91	9,96±2,52	0,13
Ts (время образования трехмерных агрегатов), с	12,33±3,41	11,45±5,63	0,64
Tf (время образования монетных столбиков), с	1,56±0,56	2,96±3,59	0,23
AI (индекс агрегации)	70,01±6,07	71,15±8,04	0,68
γ-dis (скорость дезагрегации, характеризующая прочность агрегатов), с ⁻¹	376,50±103,99	391,80±81,54	0,88
IDmax (деформируемость)	0,51±0,06	0,49±0,02	0,38
Показатели, характеризующие упруго-эластические свойства стенки ОСА			
ТКИМ, мм	1,7±0,17	0,95±0,26	0,16
СС (коэффициент эластичности), мм ² ×кПа ⁻¹	0,11±0,03	0,12±0,05	0,24
ДС (коэффициент растяжимости), кПа ⁻¹	0,002±0,001	0,003±0,001	0,45
Ер (модуль Петерсона), кПа	884,66±339,55	847,81±239,43	0,75
Е (модуль Юнга), кПа	856,51±242,24	897,72±321,44	0,71
СS (деформация просвета), %	6,25±2,75	6,99±1,73	0,42
β (индекс жесткости), усл.ед	8,85±2,06	8,07±3,24	0,48

Показатели пристеночного напряжения сдвига			
PS (пиковая систолическая скорость кровотока), см/с	77,3±20,9	77,7±20,6	0,72
ED (конечная диастолическая скорость кровотока), см/с	19,1±7,8	20,1±6,9	0,22
Dps (диаметр ОСА в фазу систолы), мм	8,22±1,23	8,01±0,97	0,35
Ded (диаметр ОСА в фазу диастолы), мм	7,52±0,84	7,44±0,95	0,27
H (гематокрит (%)/100)	0,40±0,04	0,44±0,04	0,14
μ (вязкость крови), сПз	4,6±0,8	4,4±0,7	0,05
SSps (пристеночное напряжение сдвига в фазу систолы), дин/см ²	20,7±8,2	20,1±7,0	0,66
SSed (пристеночное напряжение сдвига в фазу диастолы), дин/см ²	5,1±2,3	5,2±2,7	0,91
Сосудодвигательная функция эндотелия			
Прирост диаметра плечевой артерии, %	5,44±0,59	5,13±1,01	0,86
Показатели структурных изменений сердца и систолической функции левого желудочка			
ЧСС, уд/мин	71,18±16,00	66,64±9,18	0,25
Фракция выброса, %	62,91±5,68	64,77±5,16	0,31
КСО ЛЖ, мл	37,45±11,04	36,38±10,79	0,78
КДО ЛЖ, мл	108,18±26,57	102,29±21,09	0,45
Толщина стенки ЛЖ, мм	11,64±2,50	10,66±1,94	0,18
Масса миокарда ЛЖ, г	164,6±9,2	153,1±10,8	0,23

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 (таблица 32).

Женщины с КЭИ и ФСГ \geq 30 мМЕ/мл были статистически значимо старше (71,18 год против 49,40 лет; **p= 0,03**), имели более высокий ИМТ (33,50 против 28,97; **p= 0,04**), уровень тестостерона (1,74 нмоль/л против 1,21 нмоль/л; **p=0,044**) и сниженный уровень прогестерона (2,01 нМ/л против 5,56 нМ/л; **p=0,033**).

3.4.3. Лакунарный инсульт

В исследование было включено 9 женщин в первые 2-3 месяца после перенесенного ЛИ. 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.

Во всех случаях перенесенный лакунарный инсульт имел характерные клинические признаки – повышение АД до 180/110 мм рт. ст. и более, постепенное развитие неврологической симптоматики в виде лакунарных синдромов («чисто двигательный гемипарез», «чисто чувствительный синдром», сенсомоторный синдром, синдром «дизартрии и неловкой руки»). Клинической особенностью лакунарного подтипа инсульта у женщин являлось отсутствие стеноза на 50% и более сонных артерий. Клинические, биохимические, гемореологические и ультразвуковые показатели у женщин с ЛИ в зависимости от уровня ФСГ представлены в таблице 33.

Таблица 33. Клинические, биохимические, гемореологические и ультразвуковые показатели у женщин с лакунарным эмболическим инсультом

Показатель	Группа женщин с ЛИ и ФСГ\geq30 мМЕ/мл (n=5)	Группа женщин с ЛИ и ФСГ$<$30 мМЕ/мл (n=4)	P
Возраст, лет	68,36 \pm 10,58	50,40 \pm 10,52	0,01
ИМТ	30,63 \pm 5,79	29,87 \pm 7,55	0,70
Степень выраженности нарушений неврологических функций и функциональных возможностей			
Шкала инсульта NIHSS, баллы	5,73 \pm 3,79	5,69 \pm 4,24	0,97
Индекс Бартел, баллы	69,00 \pm 29,18	76,88 \pm 28,28	0,38
Модифицированная шкала Рэнкина, баллы	2,47 \pm 1,36	2,06 \pm 1,18	1,48
Показатели липидного обмена			
Холестерин, ммоль/л	6,31 \pm 1,43	6,44 \pm 1,41	0,76
ЛПНП, ммоль/л	2,15 \pm 0,65	2,55 \pm 0,69	0,06
ЛПВП, ммоль/л	1,72 \pm 0,40	1,57 \pm 0,30	0,21
Триглицериды, ммоль/л	1,98 \pm 0,86	1,82 \pm 0,58	0,51
Показатели гемостаза			
Фибриноген, г/л	4,17 \pm 1,33	3,62 \pm 0,63	0,06
МНО	0,98 \pm 0,11	1,28 \pm 0,10	0,11
АЧТВ, с	27,34 \pm 4,50	29,72 \pm 6,05	0,14
Гемореологические характеристики эритроцитов			

Amr (конечная амплитуда агрегации), усл. ед.	10,31±2,82	10,52±2,56	0,82
Ts (время образования трехмерных агрегатов), с	11,75±4,98	11,00±5,26	0,66
Tf (время образования монетных столбиков), с	2,71±0,56	2,50±0,64	0,85
AI (индекс агрегации)	71,06±5,57	71,75±9,66	0,77
γ -dis (скорость дезагрегации, характеризующая прочность агрегатов), с ⁻¹	515,00±214,83	322,50±242,04	0,039
IDmax (деформируемость)	0,49±0,06	0,52±0,03	0,08
Показатели, характеризующие упруго-эластические свойства стенки ОСА			
ТКИМ, мм	1,04±0,23	0,96±0,20	0,20
СС (коэффициент эластичности), мм ² ×кПа ⁻¹	0,10±0,03	0,12±0,06	0,29
ДС (коэффициент растяжимости), кПа ⁻¹	0,002±0,001	0,003±0,001	0,11
Ер (модуль Петерсона), кПа	937,96±329,15	764,93±243,11	0,07
Е (модуль Юнга), кПа	919,37±286,55	818,68±286,86	0,71
CS (деформация просвета), %	6,53±2,39	7,08±2,68	0,42
β (индекс жесткости), усл.ед	9,05±3,25	7,18±1,96	0,04

Показатели пристеночного напряжения сдвига			
PS (пиковая систолическая скорость кровотока), см/с	75,9±30,1	76,8±28,5	0,95
ED (конечная диастолическая скорость кровотока), см/с	20,1±7,7	20,8±7,2	0,58
Dps (диаметр ОСА в фазу систолы), мм	8,4±1,0	8,2±0,8	0,63
Ded (диаметр ОСА в фазу диастолы), мм	7,8±0,9	7,7±1,2	0,49
H (гематокрит (%)/100)	0,42±0,05	0,40±0,04	0,32
μ (вязкость крови), сПз	4,9±0,7	4,8±0,6	0,55
SSps (пристеночное напряжение сдвига в фазу систолы), дин/см ²	19,9±9,6	19,1±7,2	0,66
SSed (пристеночное напряжение сдвига в фазу диастолы), дин/см ²	5,2±2,8	5,0±2,7	0,85
Сосудодвигательная функция эндотелия			
Прирост диаметра плечевой артерии, %	5,33±2,39	4,48±1,86	0,54
Показатели структурных изменений сердца и систолической функции левого желудочка			
ЧСС, уд/мин	71,18±16,00	66,64±9,18	0,25
Фракция выброса, %	65,24±5,46	62,53±4,96	0,12
КСО ЛЖ, мл	36,60±11,28	37,60±10,45	0,78
КДО ЛЖ, мл	104,39±21,26	104,93±25,49	0,94
Толщина стенки ЛЖ, мм	11,28±1,75	10,53±2,50	0,26

При лакунарном инсульте в группе женщин с ФСГ \geq 30 мМЕ/мл выявлены более высокие показатели прочности эритроцитарных агрегатов (γ -dis) (515,0 с⁻¹ против 322,5 с⁻¹; **p=0,039**) и индекса жесткости стенки ОСА (9,05 усл.ед против 7,18 усл.ед; **p=0,04**), а также снижение уровня прогестерона (2,70 нМ/л против 5,16 нМ/л; **p=0,046**) (таблица 33).

3.5. Ишемический инсульт в период менопаузы у женщин

Сравнительный анализ гормонального статуса, основных факторов риска развития НМК и степень выраженности нарушений неврологических функций и функциональных возможностей у женщин с ИИ в пременопаузальный период и период менопаузы представлен в таблицах 34-36.

Таблица 34. Показатели гормонального статуса 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
Возраст, лет	66 (61–70)	43 (36–49)	0,000
ФСГ, мМЕ/мл	35,80 (30,45–41,65)	5,25 (4,34–9,04)	0,0046
Эстрадиол, пМ/л	122,5 (105,5–141,5)	192,0 (172,0–216,0)	0,033
Прогестерон, нМ/л	2,22 (1,85–2,58)	3,60 (1,72–9,42)	0,003
Тестостерон, нмоль/л	1,44 (1,01–2,00)	1,94 (1,59–2,73)	0,08
ЛГ, мМЕд/мл	18,35 (7,10–25,70)	7,47 (6,06–22,75)	0,54
Пролактин, нг/мл	224 (180,5–262,5)	289,0 (242,0–324,5)	0,55

У женщин с ИИ в период менопаузы выявлено статистически значимое повышение уровня ФСГ (35,8 мМЕ/мл против 5,25 мМЕ/мл; **p=0,0046**), снижение уровней эстрадиола

(122,5 пМ/л против 192,0 пМ/л; $p=0,033$) и прогестерона (2,22 нМ/л против 3,60 нМ/л; $p=0,003$), без значимых различий уровней тестостерона, ЛГ и пролактина (таблица 34).

Таблица 35. Частота основных факторов риска развития ишемического инсульта у женщин

Показатель	Группа женщин с ИИ в период менопаузы (n=24)	Группа женщин с ИИ в пременопаузальный период (n=12)	P
Возраст, лет	66 (61–70)	43 (36–49)	0,000
Курение, n (%)	6 (32,2%)	12 (50,0%)	0,471
Избыточная масса тела (более 25 кг/м ²), n (%)	23 (95,8%)	8 (66,7%)	0,034
Индекс массы тела, кг/см ²	29,2 (27,0–35,1)	25,9 (22,5–27,4)	0,038
Артериальная гипертензия II и III степени, n (%)	21 (87,5%)	6 (50,0%)	0,036
Сахарный диабет 2 типа, n (%)	16 (66,7%)	3 (25,0%)	0,033
Фибрилляция предсердий, n (%)	7 (29,2%)	4 (33,3%)	1,000
Ишемическая болезнь сердца n (%)	6 (25,0%)	0 (0%)	0,079
Хроническая сердечная недостаточность, n (%)	5 (20,8%)	3 (25,0%)	1,000

Среди факторов риска в период менопаузы у женщин чаще встречались (таблица 35) АГ II и III степени (87,5% против 50,0%; $p=0,036$), избыточная масса тела (95,8% против 66,7%; $p=0,034$), СД 2 типа (66,7% против 25,0%; $p=0,033$).

Таблица 36. Степень выраженности нарушений неврологических функций и функциональных возможностей 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
Шкала инсульта NIHSS, баллы	5,50 (3,0–7,0)	3,5 (1,0–4,0)	0,09
Индекс Бартел, баллы	85 (50–90)	88 (85–100)	0,09
Модифицированная шкала Рэнкина, баллы	2,0 (1,0–3,0)	1,0 (1,0–2,0)	0,07

Исследование неврологического статуса не выявило существенных различий степени выраженности нарушений неврологических функций и функциональных возможностей в период менопаузы и пременопаузальный период у женщин (таблица 36).

При анализе показателей гемостаза и функции эндотелия (таблица 37) уровень фактора Виллебранда в группе женщин с ИИ в период менопаузы статистически значимо отличался от показателей группы контроля (147% против 120%; $p=0,04$). Указанные изменения могут свидетельствовать о дисфункции эндотелия.

Таблица 37. Показатели гемостаза и функции эндотелия сосудистой стенки 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
Фибриноген, г/л	3,79 (3,44–4,30)	2,79 (2,51–3,67)	0,17
МНО (международное нормализованное отношение)	0,99 (0,92–1,1)	0,99 (0,92–1,01)	0,69
АЧТВ (активированное частичное тромбопластиновое время), с	27,25 (24,20–30,60)	30,25 (27,10–32,70)	0,10
Гомоцистеин, мкмоль/л	21,0 (19,2–23,4)	21,5 (16,3–35,8)	0,34
Фактор Виллебранда, %	147 (110–190)	120 (105–137)	0,04

При исследовании показателей кинетики агрегации, дезагрегации и

деформируемости эритроцитов в группе женщин с ИИ в период менопаузы выявлены повышение амплитуды агрегации (10,72 усл.ед против 7,99 усл.ед; $p=0,048$), более низкий показатель времени образования трехмерных агрегатов (T_s) (10,90 с против 15,93 с; $p=0,049$) и более высокий показатель прочности эритроцитарных агрегатов (γ -dis) (250,0 с против 110,0 с; $p=0,038$) (таблица 38).

Таблица 38. Реологические характеристики эритроцитов 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
Amr (конечная амплитуда агрегации), усл. ед.	10,72 (8,49–12,37)	7,99 (6,21–9,55)	0,048
T_s (время образования трехмерных агрегатов), с	10,90 (8,83–14,82)	15,93 (12,16–20,18)	0,049
T_f (время образования монетных столбиков), с	1,40 (1,16–2,03)	2,99 (1,99–4,56)	0,63
AI (индекс агрегации)	72,65 (68,70–76,09)	66,94 (57,99–73,78)	0,09
γ -dis (скорость дезагрегации, характеризующая прочность агрегатов), s^{-1}	250,0 (185,0–400,0)	110 (90,0–135,0)	0,038
IDmax (деформируемость)	0,516 (0,483–0,525)	0,527 (0,523–0,532)	0,27

В группе женщин с ИИ в пременопаузальный период определялись более низкие показатели амплитуды, времени образования трехмерных агрегатов и скорости дезагрегации эритроцитов. Т.е. время образования трехмерных агрегатов (T_s) короче, а прочность эритроцитарных агрегатов и амплитуда агрегации эритроцитов выше при ИИ

в период менопаузы у женщин. 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 (таблица 39).

Таблица 39. Показатели липидного обмена 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
Холестерин, ммоль/л	6,5 (5,3–7,0)	5,9 (5,5–6,6)	0,59
Липопротеины низкой плотности, ммоль/л	2,15 (1,79–2,79)	2,34 (2,04–2,66)	0,95
Липопротеины высокой плотности, ммоль/л	1,52 (1,35–1,87)	1,82 (1,62–2,18)	0,20
Триглицериды, ммоль/л	1,8 (1,54–2,24)	1,65 (1,04–1,92)	0,076

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 (ТКИМ: 1,0 мм против 0,7 мм, $p=0,002$; Ер: 933,33 кПа против 522,00 кПа, $p=0,035$; β : 8,98 усл. ед. против 5,66 усл. ед., $p=0,020$), а растяжимости – ниже (DC: 0,0021 кПа⁻¹ против 0,0036 кПа⁻¹, $p=0,000$; CS: 5,95% против 8,33%, $p=0,020$), по сравнению с группой женщин с ИИ в пременопаузальный период (таблица 40).

Таблица 40. 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)	0,002
СС (коэффициент эластичности), мм ² ×кПа ¹	1,10 (0,92–1,13)	1,14 (0,93–1,21)	0,15
ДС (коэффициент растяжимости), кПа ⁻¹	0,0021 (0,0019–0,0030)	0,0036 (0,0025–0,0082)	0,000
Ер (модуль Петерсона), кПа	933,33 (651,43–1031,25)	552,00 (244,29–805,00)	0,035
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)	0,020
β (индекс жесткости), усл.ед	8,98 (6,37–10,20)	5,66 (2,61–7,44)	0,020

Показатели пристеночного напряжения сдвига у женщин с ИИ в период менопаузы не отличались от группы контроля (таблица 41).

Таблица 41. Показатели пристеночного напряжения сдвига 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
Показатели пристеночного напряжения сдвига			
PS (пиковая систолическая скорость кровотока), см/с	75,9±30,1	76,8±28,5	0,95
ED (конечная диастолическая скорость кровотока), см/с	20,1±7,7	20,8±7,2	0,58
Dps (диаметр ОСА в фазу систолы), мм	8,4±1,0	8,2±0,8	0,63
Ded (диаметр ОСА в фазу диастолы), мм	7,8±0,9	7,7±1,2	0,49
H (гематокрит (%)/100)	0,42±0,05	0,40±0,04	0,32
μ (вязкость крови), сПз	4,9±0,7	4,8±0,6	0,55
SSps (пристеночное напряжение сдвига в фазу систолы), дин/см ²	19,9±9,6	19,1±7,2	0,66
SSed (пристеночное напряжение сдвига в фазу диастолы), дин/см ²	5,2±2,8	5,0±2,7	0,85

Более низкие показатели прироста диаметра Пла (4,6% против 7,8%, **p=0,046**) при проведении ультразвуковой пробы на поток-зависимую вазодилатацию у женщин с ИИ в период менопаузы свидетельствуют об ухудшении вазомоторной функции эндотелия (таблица 42).

Таблица 42. Вазомоторная функция эндотелия 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)	0,046

Как следует из таблицы 43, статистически значимые различия в частоте сердечных сокращений, фракции выброса, конечного систолического и конечного диастолического объемов левого желудочка между группами женщин с ИИ отсутствуют. В группе женщин с ИИ в период менопаузы выявлено увеличение толщины стенки левого желудочка (11 мм против 9 мм, $p=0,03$) и массы миокарда левого желудочка (172,5 г против 144,5 г, $p=0,04$). Большая толщина миокарда стенки ЛЖ и масса миокарда, 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 (см. таблицу 35).

Таблица 43. Показатели структурных изменений сердца и систолической функции левого желудочка 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
ЧСС, уд/мин	67 (61–75)	60 (56–74)	0,37
Фракция выброса, %	64 (60–68)	66 (63–69)	0,54
КСО ЛЖ, мл	37 (29–45)	35 (30–38)	0,56
КДО ЛЖ, мл	105 (82–121)	96 (93–116)	0,67
Толщина стенки ЛЖ, мм	11 (10–13)	9 (8–10)	0,03
Масса миокарда ЛЖ, г	182,5 (170,5–194,0)	144,5 (132,6–150,9)	0,04

При построении модели бинарной логистической регрессии установлены показатели, позволяющие выделить группу женщин с ИИ в период менопаузы (таблица 44). К этим показателям относятся: изменения гормонального статуса (повышение уровня

ФСГ, снижение уровней эстрадиола и прогестерона); повышение индекса массы тела; реологические нарушения (увеличение амплитуды агрегации и укорочение времени образования трехмерных агрегатов); увеличение толщины КИМ, индекса жесткости, а также уменьшение растяжимости стенки ОСА.

Таблица 44. 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 ²	p < 0.05
Аmp (конечная амплитуда агрегации), усл. ед.	p < 0.05
Ts (время образования трехмерных агрегатов), с	p < 0.05
Толщина КИМ, мм	p < 0.001
СС (коэффициент эластичности), мм ² ×кПа ⁻¹	p = 0.14
ДС (коэффициент растяжимости), кПа ⁻¹	p < 0.005
СS (деформация просвета), %	p < 0.05
β (индекс жесткости), усл. ед.	p < 0.05

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

ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Проблема сохранения, поддержания здоровья и качества жизни женщин в последние годы приобретает все большее медицинское и социально-экономическое значение.

Доказано, что ИИ у женщин развивается на 10-15 лет позже, чем у мужчин, чаще имеет более тяжелое течение [6; 32; 82; 129; 151]. Все больше данных свидетельствует о том, что менопаузу у женщин можно рассматривать как триггер по отношению к риску развития НМК в будущем [103; 186; 212].

В настоящее время катастрофический рост ожирения превратился в глобальную проблему. В период менопаузы у женщин отмечается увеличение индекса массы тела, чему способствуют низкая физическая активность и уменьшение скорости метаболических процессов. Избыточная масса тела более 25 кг/м² повышает риск развития инсульта в связи с увеличением частоты АГ и СД [125; 137; 253].

Высокий уровень систолического АД и повышенная вариабельность АД после наступления менопаузы являются основной причиной гипертрофии левого желудочка, сердечной недостаточности и инсульта [31]. По данным исследования NHANES III, распространенность АГ у женщин в постменопаузе составляет 46-53%, при этом у женщин в возрасте 65 лет и старше – 68% [3].

Механизмы, ответственные за повышение уровня АД у женщин в период менопаузы, не только сложны и многообразны, но и способны взаимно потенцировать эффекты дефицита гормонов яичников и возрастных изменений.

При СД, который является фактором риска развития ИИ, вероятность развития последнего увеличивается в 5 раз у женщин. Помимо этого, показана неблагоприятная роль инсулинорезистентности, которая наблюдается при снижении реакции чувствительных к инсулину органов и тканей (печень, мышечная, жировая ткань) на действие инсулина при его достаточной концентрации. Инсулинорезистентность приводит к снижению усвоения глюкозы тканями, в результате чего развивается гипергликемия [2].

В проведенном исследовании факторами риска развития ИИ в артериях каротидной системы у женщин в возрасте Me 67,0 (58,5-78) лет являются АГ (89,3%),

избыточная масса тела (87,5%), гиперлипидемия (55,4%), фибрилляция предсердий (37,5%), СД (28,6%), ишемическая болезнь сердца (26,7%), курение (25%), хроническая сердечная недостаточность (41,1%). Представленность факторов риска развития НМК в каротидной системе у мужчин и женщин в различных возрастных группах существенно не различалась.

К основным подтипам ИИ уточненного генеза при АГ и атеросклерозе у женщин относятся атеротромботический инсульт, наблюдающийся в 51,8%, кардиогенный эмболический инсульт – в 32,1% и лакунарный инсульт – в 16,1 %.

Согласно данным, полученным в ходе исследования, были получены доказательства патогенетической роли менопаузы в развитии реологических нарушений, активации гемостаза, структурных и функциональных изменений сосудистой стенки при ИИ у женщин. Реологические нарушения у женщин с ИИ в период менопаузы включают увеличение амплитуды агрегации эритроцитов и прочности эритроцитарных агрегатов, а также укорочение времени образования трехмерных агрегатов. Это также может быть значимым фактором повышения тромбогенного потенциала крови и нарушения кровотока в микроциркуляторном русле.

Как известно, способность эритроцитов образовывать агрегаты обусловлена прежде всего гемодинамическими факторами. Показано, что низкие скорости сдвига ($0,1-1 \text{ c}^{-1}$) потенцируют агрегацию, что связано с увеличением числа межклеточных столкновений, а скорости сдвига порядка 10 c^{-1} и более приводят к дезагрегации эритроцитов. Согласно теории «мостикового механизма», на поверхности эритроцита адсорбируются мостики из фибриногена и других крупномолекулярных белков, которые при уменьшении пристеночного напряжения сдвига способствуют агрегации тромбоцитов [36; 188].

В ходе проведенного исследования выявлены клинические различия перенесенного АТИ у женщин в зависимости от уровня ФСГ: при уровне $\text{ФСГ} \geq 30 \text{ мМЕ/мл}$ отмечена тяжелая и умеренная степень неврологических и функциональных нарушений, при уровне $\text{ФСГ} < 30 \text{ мМЕ/мл}$ – легкая степень.

Полученные результаты подтверждают большую распространенность курения, АГ, СД 2 типа среди женщин с перенесенным АТИ. Установлено, что высокий уровень ФСГ у женщин ассоциируется с частым развитием ожирения и тяжелым течением АГ.

В группе женщин с перенесенным АТИ в условиях недостаточной эстрогенпродуцирующей функции яичников ($\text{ФСГ} \geq 30$ мМЕ/мл) показатели фибриногена, гомоцистеина и фактора Виллебранда были статистически значимо выше, чем в группе с нормальной функцией яичников ($\text{ФСГ} < 30$ мМЕ/мл). Полученные результаты согласуются с мнением авторов, подчеркивающих значение менопаузы в развитии гемостатической активации и дисфункции эндотелия. При сопоставительном анализе реологических характеристик эритроцитов в группах с уровнем $\text{ФСГ} \geq 30$ мМЕ/мл и $\text{ФСГ} < 30$ мМЕ/мл выявлено статистически значимое различие в показателях кинетики агрегации и дезагрегации эритроцитов. В группе женщин с высоким уровнем ФСГ выявлено увеличение амплитуды агрегации, ускоренное образование трехмерных агрегатов (Ts) и увеличение прочности эритроцитарных агрегатов (γ -dis) в условиях постоянно меняющихся сдвиговых напряжений.

В нашей работе при построении модели бинарной логистической регрессии у женщин с ИИ в период менопаузы было выявлено увеличение толщины комплекса интима-медиа ($p < 0,001$), индекса жесткости ($p < 0,05$), а также уменьшение растяжимости стенки ОСА ($p < 0,005$). Вероятно, что изменение гормонального фона (повышение уровня ФСГ , снижение уровней эстрадиола и прогестерона), повышение индекса массы тела, возрастные изменения повлияли на повышение ригидности артериальной стенки.

Отдельного обсуждения требуют данные, полученные при ультразвуковых исследованиях. Увеличение ТКИМ ассоциируется с увеличением частоты сердечно-сосудистых событий, что подтверждает необходимость оценки данного показателя [105]. Известно, что возрастные изменения, развитие атеросклероза сопровождаются прогрессирующим уплотнением стенки артерий, т.е. повышением жесткости. Гистологическими и гистохимическими методами установлены определенные закономерности в трансформации структурных компонентов артериальной стенки с возрастом. Увеличение толщины стенки эластических артерий определяется в основном утолщением и разрастанием эластических пластин средней оболочки. Этот процесс заканчивается с наступлением зрелости, и далее он незаметно «сливается» с гистологическими изменениями другого типа, которые обычно относят к дегенеративным. Со временем именно эластические элементы сосудистой стенки начинают фрагментироваться и могут подвергаться обызвествлению. При этом

увеличивается количество коллагеновых волокон, которые замещают гладкомышечные клетки в одних слоях стенки и разрастаются в других. В целом указанные процессы приводят к увеличению диаметра сосудов, утолщению их стенки, которое может еще больше усиливаться за счет повышения трансмурального давления, в результате чего стенка становится значительно менее растяжимой, т. е. снижается относительный прирост диаметра сосуда в ответ на колебания пульсового давления. Подобное повышение жесткости затрагивает как крупные артерии, так и артерии среднего калибра [24].

В 2008 г. китайскими учеными были опубликованы результаты исследования эластических свойств сонных артерий в популяции здоровых добровольцев [148]. Исследуемая группа насчитывала 4812 человек (1971 мужчина и 2841 женщина в возрасте от 5 до 80 лет, средний возраст — $33,7 \pm 10,8$ года). Результаты исследования показали, что такие параметры, как индекс жесткости β увеличивался с возрастом, а коэффициент $СС$, наоборот, имеет тенденцию к снижению, что объясняется возрастным «старением» сосудистой стенки.

Считается, что повышение жесткости ОСА является ключевым элементом в патогенезе инсульта. Предполагается, что повышенная ригидность сонных артерий ухудшает их амортизирующую функцию, увеличивая пульсационное давление потока крови на сосуды головного мозга. Эта повышенная нагрузка воздействует в дистальном направлении на церебральную микроциркуляцию и может вызывать ишемию и кровоизлияния [169; 176; 185; 239]. Кроме того, повышенная пульсирующая нагрузка может быть причиной гипертрофической реакции ремоделирования мелких мозговых артерий, что, в свою очередь, может способствовать развитию хронической ишемии мозга [33]. Есть предположение, что жесткость сонных артерий также может приводить к инсульту вследствие развития нестабильных, склонных к разрыву АСБ [208; 255].

Однако результаты исследований, оценивающих связь между жесткостью сонных артерий и инсультом, противоречивы. В одних исследованиях [66; 252] сообщалось о статистически значимой связи между жесткостью ОСА и инсультом, в других — аналогичных результатов получено не было [108; 181; 239].

Рассмотрим несколько работ, где не получено взаимосвязи локальной ригидности ОСА с инсультом. Так, J. Dijk с соавт. [108] изучили, связана ли жесткость артерий с

риском возникновения сосудистых событий у пациентов с дебютом «артериального заболевания» или сердечно-сосудистыми факторами риска. В исследование вошло 2183 пациентов, средний возраст которых составлял 59,7 лет (82% пациентов в возрасте ≥ 50). В течение периода наблюдения 2,8 года (диапазон: 0,1–6,5 года) у 192 пациентов произошел повторный сосудистый эпизод, в 107 случаях из которых наблюдался летальный исход от сосудистой причины. Во всей когорте ни один из параметров жесткости сонной артерии не был связан с возникновением сосудистых событий. Тем не менее, снижение жесткости было связано с уменьшением сосудистого риска у лиц с низким исходным систолическим АД. Связь жесткости сонной артерии с сосудистыми событиями достоверно не выявлялась. Это позволило авторам сделать вывод о том, что жесткость сонной артерии не является независимым фактором риска сосудистых событий у пациентов с патологией артериальной системы. Однако у пациентов с низким систолическим АД снижение жесткости сонной артерии может свидетельствовать о снижении риска сосудистых событий.

В другом популяционном исследовании среди 2835 практически здоровых лиц изучалось, является ли артериальная жесткость предиктором ИБС и инсульта [181]. У 63 пациентов развился инсульт при среднем сроке наблюдения 4,1 года. Анализ результатов показал, что растяжимость сонных артерий не была связана с сердечно-сосудистыми заболеваниями.

В то же время в отечественных и зарубежных исследованиях есть подтверждения тому, что повышенная ригидность сонных артерий имеет взаимосвязь с ОНМК. О повышении жесткости сонных артерий при ИИ сообщается в исследовании, выполненном А.А. Фудашкиным [66]. В его работе было обследовано 96 больных с АГ в возрасте 42–65 лет (средний возраст $47,7 \pm 6,6$ года). Все больные были разделены на три группы. В I контрольную группу вошли 20 сопоставимых по возрасту практически здоровых лиц. II группу составили 42 пациента с неосложненным течением АГ (средний возраст $45,9 \pm 6,7$ года), а III группу – 54 пациента с перенесенным ИИ на фоне АГ. У больных с АГ и перенесенным ИИ отмечалось значительное снижение эластичности сонных артерий в сравнении с контрольной группой и группой больных с АГ без ИИ, о чем свидетельствовало большее увеличение эластического модуля упругости Юнга и модуля Петерсона, а также утолщение сосудистой стенки, что характеризует истинное

увеличении жесткости артериального русла. Помимо атеросклероза у пациентов отмечалась АГ, которая также является одним из наиболее значимых факторов риска артериальной ригидности [12].

Е. Yang с соавт. [252] в исследовании ARIC (Atherosclerosis Risk in Communities) оценили ассоциацию жесткости сонных артерий с ИБС и ИИ в США. Деформация и эластичность сонных артерий, показатели растяжимости и жесткости, деформация давления и модуль упругости Юнга были измерены у 10 407 человек (средний возраст составил 55,3 года) с помощью ультразвука высокого разрешения. За средний срок наблюдения 13,8 года было зарегистрировано 1267 случаев ИБС и 383 - ИИ. После корректировки с учетом факторов риска и толщины КИМ сонных артерий все параметры артериальной жесткости (коэффициент деформации сонных артерий ОР 1,14 [95% ДИ, 1,02–1,28]; коэффициент растяжимости ОР 1,19 [1,02–1,39]; жесткость ОР 1,14 [1,04 – 1,25]; эластический модуль Юнга ОР 1,13 [1,03–1,24]), кроме коэффициента эластичности (ОР 1,02 [0,90 – 1,16]), были достоверно связаны с инсультом, но не с ИБС, несмотря на то, что 2 исхода имеют сходные факторы риска. В этой работе количество пациентов было больше, а срок наблюдения более длительным, чем в представленных выше исследованиях, где такой взаимосвязи обнаружено не было [108; 181].

В систематическом обзоре с мета-анализом когортных исследований, представленным Т. van Sloten с соавт. [240], изучалась ассоциация между жесткостью ОСА и инсультом. Также была оценена связь между жесткостью сонной артерии и другими сердечно-сосудистыми осложнениями, помимо инсульта, включая ИБС, нефатальные и летальные сердечно-сосудистые события и общую смертность от всех причин. Для этого были отобраны 4 из 10 исследований [108; 181; 239; 252], в которых оценивали артериальную ригидность сонных артерий и инсульт (n=17 662 с 898 инсультами). Эластические свойства ОСА измеряли с помощью ультразвукового исследования с расчетом коэффициента растяжимости, модуля упругости Юнга, коэффициента эластичности, индекса жесткости.

Значительная жесткость ОСА была связана с более высокой частотой инсульта (ОР: 1,18; ДИ 95%: от 1,05 до 1,33), независимо от жесткости аорты, подтверждая концепцию, что жесткость сонной артерии играет важную роль в патогенезе инсульта [239]. Эта связь не зависела от пола, возраста, АГ или СД и других факторов риска

сердечно-сосудистых заболеваний, что позволило авторам сделать вывод, что жесткость сонных артерий определяет риск инсульта и становится потенциальной целью терапии, снижающей риск острых церебральных событий. Кроме того, более высокая жесткость сонной артерии была связана с более высокой частотой сердечно-сосудистых событий, большей смертностью от сердечно-сосудистых заболеваний и общей смертностью, но не с ИБС. По мнению авторов, это говорит о том, что жесткость сонной артерии дополнительно увеличивает риск других заболеваний, помимо инсульта. Возможно, что это связано с риском застойной сердечной недостаточности, так как жесткость сонной артерии может выступать в качестве маркера повышения жесткости проксимального эластического сегмента аорты, что увеличивает сердечную постнагрузку и повышает риск развития сердечной недостаточности [98; 224]. Жесткость сонной артерии также может быть маркером биологического старения и, таким образом, связана со смертностью от связанных с возрастом заболеваний, помимо сердечно-сосудистых заболеваний [239].

Следует отметить, что на сегодняшний день остается открытым вопрос о взаимоотношении жесткости сосудистой стенки и атеросклеротического процесса. С одной стороны, наличие атеросклеротических изменений, безусловно, способствует повышению жесткости сосудистой стенки, с другой - первичным является повреждение сосудистой стенки под действием различных факторов (гиперхолестеринемия, курение и др.), увеличение артериальной жесткости с последующей фенотипической трансформацией эндотелиоцитов, что в свою очередь запускает каскад атерогенеза. Возможно, жесткость стенки артерии и атеросклеротические изменения в ней являются независимыми процессами без какой-либо причинно-зависимой связи [24; 52; 161].

В ряде работ показано, что ригидность сонных артерий повышена при их атеросклеротическом поражении. Так, в исследовании В.В. Генкель с соавт. [11] у пациентов с каротидным атеросклерозом ($n=57$) по сравнению с контрольной группой без каротидного атеросклероза ($n=30$) выявлены достоверно большие значения модуля эластичности Петерсона и индекса жесткости β при отсутствии значимых различий в значениях деформации сонной артерии и модуля упругости Юнга, а также отмечалось значимое снижение показателей растяжимости стенки ОСА, коэффициентов растяжимости и ее податливости. Результаты популяционного Роттердамского исследования, проведенного у лиц в возрасте 60–101 год, свидетельствуют о наличии

связи между жесткостью стенки артерии и атеросклеротическим процессом различной локализации [238].

В нашем исследовании атеросклеротические изменения в виде утолщения КИМ или АСБ в сонных артериях встречались у всех пациентов с ИИ в каротидном бассейне как в группе мужчин, так и женщин. Причем у мужчин атеростеноз артерий каротидной системы выявлялся чаще (85,7% против 55,4%; $p=0,043$) и только у мужчин встречались стенозы высокой степени – более 70%. О том, что гемодинамически значимые стенозы чаще встречаются в общей популяции у мужчин, подчеркивается в работе M. Weerd с соавт. [104]. Авторами обзора проведен мета-анализ 4 популяционных исследований, в который вошли 23 706 участника. Распространенность умеренного бессимптомного стеноза ($\geq 50\%$) сонных артерий варьировала от 0,2% (0,0% до 0,4%) у мужчин в возрасте <50 лет до 7,5% (от 5,2% до 10,5%) у мужчин в возрасте ≥ 80 лет. Для женщин эта распространенность увеличилась от 0% (0% до 0,2%) до 5,0% (от 3,1% до 7,5%). Распространенность тяжелого бессимптомного стеноза артерий ($\geq 70\%$) каротидного синуса варьировала от 0,1% (0,0–0,3%) у мужчин в возрасте до 50 лет до 3,1% (от 1,7 до 5,3%) у мужчин в возрасте ≥ 80 . Для женщин эта распространенность увеличилась от 0% (0,0% до 0,2%) до 0,9% (от 0,3% до 2,4%).

Несмотря на большую выраженность атеросклеротического поражения артерий каротидного синуса в нашем исследовании, гендерных различий всех показателей, характеризующих упруго-эластические свойства ОСА, у пациентов с ИИ выявлено не было (таблица 18). Аналогичный результат был получен в работе T. van Sloten с соавт. [240], которые не обнаружили взаимосвязи между жесткостью сонных артерий и инсультом у включенных в анализ пациентов в зависимости от пола. Кроме того, после дополнительной корректировки с учетом АСБ в сонных артериях результаты существенно не изменились.

В нашем исследовании не было найдено достоверных различий в показателях ригидности стенки ОСА при атеротромботическом и кардиоэмболическом подтипах ИИ при сравнении групп пациенток с уровнем ФСГ ≥ 30 мМЕ/мл и ФСГ < 30 мМЕ/мл. Однако у женщин с лакунарным инфарктом головного мозга индекс жесткости β был выше в группе с более высоким уровнем ФСГ: $9,05 \pm 3,25$ против $7,18 \pm 1,96$ ($p < 0,05$). Таким образом, повышение ригидности стенки ОСА у женщин с уровнем ФСГ ≥ 30 мМЕ/мл

больше предрасполагает к развитию лакунарного инсульта, при котором поражаются мелкие артерии мозга. Наши результаты сопоставимы с результатами J. Singer с соавт. [214], которые предположили возможную связь артериальной жесткости с болезнью малых сосудов и снижением когнитивных функций. В обзоре, где было рассмотрено 13 перекрестных исследований, посвященных изучению артериальной ригидности и гиперинтенсивности белого вещества полушарий мозга и/или лакунарных инфарктов, показана положительная связь между повышенной артериальной жесткостью и нейровизуализационными признаками болезни мелких сосудов.

В нашем исследовании пристеночное напряжение сдвига в фазу систолы (SSps) в ОСА было ниже у женщин по сравнению с мужчинами: 15,63 дин/см² против 21,07 дин/см² ($p=0,011$). Этот результат был получен за счет разницы в показателях вязкости крови, которая у женщин была достоверно ниже (4,05 сПз) по сравнению с мужчинами (5,40 сПз; $p<0,000$). При этом диаметры и скорости кровотока в ОСА статистически значимо не различались. Подобная закономерность была получена при сравнении женщин с атеротромботическим инсультом в зависимости от уровня ФСГ. У женщин с АТИ и ФСГ ≥ 30 мМЕ/мл SSps составило $16,60\pm 6,06$ дин/см², в то время как при уровне ФСГ ниже 30 мМЕ/мл показатель SSps был $20,67\pm 8,03$ дин/см² ($p=0,011$). Эта разница также выявлена за счет более низких показателей вязкости крови у женщин с повышенным уровнем ФСГ: $4,29\pm 0,67$ сПз против $5,29\pm 0,69$ сПз ($p<0,000$) при уровне ФСГ менее 30 мМЕ/мл. Таким образом, у женщин напряжение сдвига сосудистой стенки достоверно ниже по сравнению с лицами мужского пола, и особенно это касается женщин с повышенным уровнем ФСГ, что может свидетельствовать о большей подверженности их риску развития как первичного, так и повторного инсульта.

О том, что ИИ ассоциирован с более низким напряжением сдвига сосудистой стенки и его частота выше, чем у лиц контрольной группы, говорит целый ряд исследований. Так, о связи низкого напряжения сдвига сонной артерии с атеротромботическим инсультом, особенно на ипсилатеральной стороне, сообщалось С. Carallo с соавт. [90].

Данные о том, что лакунарный инфаркт связан со снижением напряжения сдвига сонной артерии по данным дуплексного сканирования получили S. Jeong с соавт. [147] при обследовании 17 пациентов с лакунарными инфарктами и 20 лиц контрольной

группы. В обеих ОСА напряжения сдвига для фазы систолы и диастолы были значительно ниже у пациентов с лакунарными инфарктами, по сравнению с контрольной группой, в многомерных моделях, которые включали возраст, пол и другие основные факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний.

Этой же группой авторов позднее оценивалось напряжение сдвига сосудистой стенки ОСА у 122 пациентов с ИИ (не более 2 недель от начала заболевания) без стеноза ВСА или со стенозом $< 50\%$ и у 143 лиц контрольной группы с факторами сосудистого риска, но не имеющих в анамнезе сосудистых событий, таких как инфаркт миокарда, инсульт или заболевание периферических артерий [146]. В данное исследование включались только пациенты с атеротромботическим и лакунарным подтипами ИИ. Среди них выделили группу пациентов ($n=15$; 12,3%) с повторным инсультом, то есть при возникновении более одного случая ИИ в период > 21 дня после развития предыдущего инсульта.

Средние значения пикового систолического и конечного диастолического напряжения сдвига были значительно ниже у пациентов с ИИ по сравнению с лицами контрольной группы после поправки на возраст, пол и основные сердечно-сосудистые факторы риска ($p<0,05$). При различных подтипах ИИ напряжение сдвига сонной артерии было значительно ниже при лакунарном, по сравнению с атеротромботическим инсультом. Среди пациентов, перенесших инсульт, напряжение сдвига было наиболее низким у пациентов с повторным инсультом и лакунарным инсультом.

В отечественной и зарубежной литературе появляется все больше доказательств значимости эндотелиальной дисфункции как фактора риска развития болезней системы кровообращения (АГ, атеросклероза, ИБС, СД) и ее ключевой роли в развитии сердечно-сосудистых осложнений и последующих неблагоприятных исходов [4; 5; 7; 9; 17; 55; 65; 182; 200; 209; 250]. Это связано с тем, что эндотелий обеспечивает баланс регуляторных субстанций, контролирующих циркуляторный гомеостаз, адекватный кровоток, метаболизм и его участие в регуляции сосудистого тонуса, гемостаза, воспаления, барьерно-транспортной функции сосудистой стенки, системного иммунного ответа, ремоделирования сосудов.

Принято считать нормальной реакцией ПЛА в пробе с реактивной гиперемией ее дилатацию более чем на 10% от исходного диаметра; вазодилатация менее 10% или вазоконстрикция считаются патологическими ответами [164].

В нашей работе как в группе женщин, так и в группе мужчин с ИИ, показатели дилатации ПЛА после проведения ультразвуковой «манжеточной» пробы существенно не отличались между группами, однако были снижены до 5,55% (3,43–8,28%) и 5,78% (4,17–7,21%) соответственно, что указывало на эндотелиальную дисфункцию. При рассмотрении группы, которую составили только лица женского пола, разделенные по уровню ФСГ \geq 30 мМЕ/мл (соответствует постменопаузе) и ФСГ<30 мМЕ/мл (соответствует пременопаузе), не было выявлено различий в показателях ПЗВД при КЭИ и ЛИ, в то время как при АТИ вазодилатация была ниже у женщин в постменопаузальном периоде (прирост диаметра ПЛА составил 5,4 против 8,7%, $p=0,03$).

Наши результаты согласуются с данными отечественной и зарубежной литературы: эндотелиальная дисфункция наблюдалась у пациентов с НМК и была связана с подтипом инсульта, клинической тяжестью и исходом [200]. Однако данные о выраженности эндотелиальной дисфункции при различных подтипах ИИ расходятся.

Так в работе А.А. Шутова с соавт. [69] вазомоторная функция эндотелия оценивалась у 57 больных с ИИ при помощи ультразвука по реакции ПЛА на реактивную гиперемию. Практически у половины больных ($n=24$, 42%) выявлено нарушение эндотелий-зависимой вазодилатации. Эндотелиальная дисфункция была связана с уровнем холестерина в крови и с курением. Возраст, наследственная отягощенность и АГ не влияли на этот параметр. Степень вазомоторной дисфункции коррелировала с величиной КИМ, наличием АСБ в сонных артериях и окклюзией внутренней сонной артерии. Нарушение эндотелий-зависимой вазодилатации чаще наблюдалось при атеротромботическом инсульте, чем при лакунарном, и у больных с тяжелым течением инсульта.

В двух других исследованиях при обследовании одной и той же когорты больных (60 пациентов с ИИ на фоне ИБС и АГ, поступивших в первые 48 часов после возникновения неврологических нарушений), было показано, что у пациентов с ОНМК имеются ультразвуковые признаки эндотелиальной дисфункции, которые наиболее

выражены у больных с ИИ на фоне ИБС в сочетании с АГ. Показатели ПЗВД были достоверно ниже, чем в группе без ИИ [47; 48].

В работе М.А. Домашенко с соавт. [16] изучалось состояние функции эндотелия у больных с острыми ишемическими НМК при проведении ультразвуковой «манжеточной» пробы с компрессией ПЛА. Степень максимального расширения ПЛА в группе больных с инсультом (n=27) была достоверно ниже, чем у пациентов в группе сравнения (n=27) с дисциркуляторной энцефалопатией и остаточными явлениями перенесенных НМК и составила в среднем 5,4% и 8,5% соответственно (p=0,035). У пациентов с АТИ и КЭИ подтипами инсульта увеличение диаметра ПЛА было меньшим, чем у пациентов с лакунарным подтипом (p=0,033 и p=0,037 соответственно). Кроме того, была выявлена прямая корреляционная связь выраженности эндотелиальной дисфункции с тяжестью неврологической симптоматики.

В исследовании Р. Chen с соавт. [92] проспективно оценивали ПЗВД у 143 пациентов с острым ИИ и 40 лиц контрольной группы. В целом у пациентов с инсультом (атеротромботический, кардиоэмболический, лакунарный и неизвестной этиологии) наблюдалось ухудшение показателей ПЗВД, но только при лакунарном инфаркте ПЗВД была значительно ниже по сравнению с контролем (p<0,003). Это позволило авторам сделать вывод, что ИИ связан с эндотелиальной дисфункцией, которая наиболее выражена при лакунарном инфаркте.

Ж. Kim с соавт. [157] исследовали эндотелиальную дисфункцию у пациентов с лакунарными инфарктами (n=44), которые диагностировали по клиническим характеристикам и результатам МРТ. Контрольную группу (n=45) составили пациенты с АГ сопоставимые по возрасту и полу, у которых в анамнезе не было инсульта, ишемической болезни сердца или перемежающейся хромоты. Эндотелиальную функцию оценивали, используя «манжеточную» пробу на ПЗВД ПЛА. Показатели ультразвуковой пробы были значительно ниже в группе больных с лакунарными инфарктами ($6,6 \pm 4,5\%$) по сравнению с контрольной группой ($12,2 \pm 4,6\%$) (p=0,000).

В проспективном исследовании сосудистой системы у пожилых людей (The Prospective Investigation of the Vasculature in Uppsala Seniors – PIVUS), проведенном в Швеции на 1016 пациентов в возрасте старше 70 лет, проводилось изучение взаимосвязи между показателями ПЗВД ПЛА при проведении ультразвукового исследования и

появлением корковых и лакунарных инфарктов головного мозга [171]. ПЗВД была снижена как у мужчин, так и у женщин: 4–6% (0–10%) и 3–6% (0–9,2%) соответственно. Через 6–7 лет у 407 случайно выбранных пациентов была повторно выполнена МРТ головного мозга на предмет распространенности корковых и лакунарных инфарктов. Лакунарные инфаркты были обнаружены у 22%, а корковые – у 5,9% пациентов. Показатели ПЗВД были в значительной степени связаны с возникновением корковых, но не лакунарных инфарктов. ПЗВД была независимым предиктором корковых инфарктов ($p=0,008$) независимо от таких факторов риска, как пол, окружность талии, индекс массы тела, уровень глюкозы в крови, систолическое и диастолическое артериальное давление, уровень холестерина, ЛПВП и ЛПНП, триглицеридов, курение, антигипертензивное лечение и применение статинов.

На взаимосвязь нарушения вазомоторной функции эндотелия с ИИ указывают и A. Tuttolomondo с соавт. [234]. Исследование включало 98 пациентов с ИИ и 105 госпитализированных пациентов без диагноза ИИ. Пациенты с ИИ имели значительно более низкие значения ПЗВД, оцененные при проведении ультразвуковой компрессионной «манжеточной» пробы на ПЛА, по сравнению с контрольной группой ($p=0,0001$). Кроме того, у пациентов с атеротромботическим подтипом инсульта эндотелиальная дисфункция была более выражена, чем у пациентов с лакунарным и кардиоэмболическим подтипами инсульта ($p=0,0001$).

Сходные данные были получены U. Adachi с соавт. [71], которые обследовали 62 больных с инсультом и 13 контрольных пациентов, соответствующего пола и возраста. Более низкие показатели ПЗВЗ при проведении ультразвуковой компрессионной пробы ПЛА были получены у больных с различными подтипами ИИ (атеротромботический – $3,75 \pm 2.02\%$, кардиоэмболический – $4,85 \pm 2.98\%$, лакунарный – $5,68 \pm 3.28\%$) по сравнению с контролем ($8.16 \pm 3.39\%$), причем эндотелиальная дисфункция была более выражена у больных с атеротромботическим и кардиоэмболическим подтипами инсульта независимо от наличия или отсутствия сопутствующих сосудистых факторов риска.

Довольно интересные результаты были недавно опубликованы Y. Shirai с соавт. [213], которые свидетельствуют о том, что эндотелиальная функция нарушена у пациентов с эмболическим инсультом и неизвестным источником эмболии (основная причина криптогенного инсульта). ПЗВД при проведении «манжеточной»

компрессионной ультразвуковой пробы на Пла составила $3,55 \pm 1,42\%$ против $7,03 \pm 2,14\%$ у пациентов без инсульта.

D. Santos-García с соавт. [205] изучили взаимосвязь между ПЗВД и прогнозом у пациентов с ИИ. Ультразвуковое исследование высокого разрешения с проведением «манжеточной» компрессионной пробы Пла было выполнено у 120 пациентов (58,3% мужчин, средний возраст 73 года) с ИИ в течение первых 48 часов от начала инсульта. Неблагоприятный функциональный исход был определен по модифицированной шкале Рэнкина через 3 месяца > 2 баллов. Медиана величины ПЗВД для всех пациентов составила 9,12%. ПЗВД отрицательно коррелировала с тяжестью инсульта ($p=0,045$). Медиана ПЗВД для пациентов с неблагоприятным исходом ($n=38$) была значительно ниже - [4,5 (2,3–10,3) против 9,4 (5,6–15,1), $p=0,003$]. Это позволило авторам работы сделать вывод о том, что низкие значения ПЗВД, отражающие тяжесть эндотелиальной дисфункции, у пациентов с важнейшим патогенетическим фактором ИИ важнейшим патогенетическим фактором ИИ ассоциируются с неблагоприятным исходом.

Кроме того, этой же группой авторов в дальнейшем на этой же когорте пациентов было показано, что эндотелиальная дисфункция была связана с летальным исходом после инсульта, нефатальным инфарктом миокарда, нефатальным повторным инсультом, перемежающей хромотой или тромбозом артерий нижних конечностей, ангиопластикой или шунтированием коронарных артерий после перенесенного инсульта [206]. У 32 из 120 пациентов (26,7%) было выявлено 34 неблагоприятных сосудистых события: 21 (61,8%) нефатальный рецидивирующий инсульт, 5 (14,7%) летальный исход, 5 (14,7%) случаев инфаркта миокарда и 3 (8,8%) перемежающей хромоты или тромбоза периферических артерий. Величина ПЗВД ($7,48 \pm 5,30$ против $10,54 \pm 7,02$; $p = 0,001$) была связана с повторными сосудистыми событиями. Показатель ПЗВД $\leq 4,5\%$ был независимым предиктором повторных сосудистых событий (отношение рисков 3,48; доверительный интервал 95% 1,26–9,63; $p=0,01$).

Таким образом, из полученных результатов в нашей работе и данных литературы совершенно определенно можно отметить нарушение эндотелиальной дисфункции у больных с ИИ, что могло способствовать его развитию. У женщин в постменопаузальном периоде (уровень ФСГ ≥ 30 мМЕ/мл) вазомоторная функция Пла была достоверно ниже

при АТИ по сравнению с больными с уровнем ФСГ < 30 мМЕ/мл ($p < 0,05$), в отличие от КЭИ и ЛИ. Это находит свое подтверждение в отечественных и зарубежных работах о более низких значениях ПЗВД при АТИ [16; 69; 71; 234].

Мы не выявили отличий в сниженных показателях ПЗВД у женщин с уровнем ФСГ ≥ 30 мМЕ/мл при различных подтипах ИИ: 5,4% при АТИ, 5,4% при КЭИ и 5,3% при ЛИ. Среди женщин с уровнем ФСГ < 30 мМЕ/мл вазомоторная функция эндотелия была наиболее низкой при ЛИ (4,5%), затем при КЭИ (5,1%) и наиболее высокой при АТИ (8,7%). На значительно выраженную эндотелиальную дисфункцию при ЛИ указывают ряд зарубежных исследователей, работы которых приведены выше [92; 157].

Безусловно подобная ситуация с нарушенной функцией эндотелия требует коррекции всех факторов риска развития инсульта, особенно АГ, которая встречалась у подавляющего большинства (89,3%) наших пациенток. О положительном влиянии гипотензивной терапии на вазомоторную функцию эндотелия указывает работа М. Modena с соавт. [186]. В этом исследовании оценивали является ли антигипертензивное лечение эффективным, улучшающим показатели ПЗВД и, как следствие, может ли привести к восстановлению функции эндотелия, предсказать более благоприятный прогноз у женщин в постменопаузе. Для достижения этой цели было обследовано 400 женщин в постменопаузе с легкой и умеренной АГ и нарушениями ПЗВД Пла. Ультразвуковое исследование с высоким разрешением проводилось в начале исследования и через 6 месяцев антигипертензивной терапии, при которой был достигнут оптимальный уровень артериального давления. Затем пациенты наблюдались в течение 67 месяцев (от 57 до 78 месяцев). Через 6 месяцев лечения показатели ПЗВД не изменились (менее или равно 10% относительно исходного уровня) у 150 (37,5%) из 400 женщин (группа 1) и значительно улучшились (более 10% относительно исходного уровня) у других 250 женщин (62,5%) (группа 2). В период наблюдения зарегистрированы 32 события (3,50 на 100 человеко-лет) в группе 1 и 15 событий (0,51 на 100 человеко-лет) в группе 2 ($p < 0,0001$). Таким образом, авторами было установлено значительное улучшение эндотелиальной функции спустя 6 месяцев антигипертензивной терапии и определена группа женщин с благоприятным прогнозом.

Построение модели бинарной логистической регрессии подтверждает связь менопаузы с такими предикторами ИИ как повышение индекса массы тела; реологические нарушения; увеличение толщины комплекса интима-медиа и индекса жесткости сосудистой стенки.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Изучение проблемы цереброваскулярных заболеваний, в том числе ИИ, остается актуальным. В последнее время внимание исследователей всего мира привлекают гендерные особенности сосудистой патологии мозга. Помимо различий, связанных с биологическими и социальными особенностями, значение имеют факторы риска, изменения гормонального статуса, течение атеросклероза и артериальной гипертензии. Учитывая высокую распространенность НМК среди лиц женского пола, участие женщин в научных исследованиях является необходимым и обоснованным.

В представленной работе изучены факторы риска и причины развития ИИ в артериях каротидной системы у женщин. Установлены гемореологические и ультразвуковые изменения при ИИ в зависимости от гормонального статуса у женщин. Уточнены особенности структурных и функциональных изменений сосудистой стенки по данным ультразвукового исследования.

Уникальностью выполненного исследования является оценка гормонального статуса, показателей тромбогенной активности крови и структурно-функциональных изменений сосудистой стенки при различных подтипах ИИ у женщин, что позволило с позиций системного подхода выявить их взаимосвязь и выделить период повышенного риска развития НМК у женщин – менопаузу.

Полученные результаты могут стать основой интегративного подхода в экспертной оценке диагностических, лечебных и профилактических стратегий при ИИ, направленных на повышение эффективности применения их у женщин.

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 агрегатов, увеличение толщины комплекса интима-медиа, индекса жесткости, а также уменьшение растяжимости стенки общей сонной артерии.

4. В группе женщин с перенесенным атеротромботическим инсультом и высоким уровнем фолликулостимулирующего гормона (≥ 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 СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АГ	– артериальная гипертензия
АД	– артериальное давление
АСБ	– атеросклеротическая бляшка
АТИ	– атеротромботический инсульт
АЧТВ	– активированное частичное тромбопластиновое время
ВАК	– Высшая аттестационная комиссия
ВОЗ	– Всемирная организация здравоохранения
ВСА	– внутренняя сонная артерия
ДИ	– доверительный интервал
ДС	– дуплексное сканирование
ИБС	– ишемическая болезнь сердца
ИИ	– ишемический инсульт
ИМ	– инфаркт миокарда
ИМТ	– индекс массы тела
КДО ЛЖ	– конечный диастолический объем левого желудочка
КДР	– конечный диастолический размер левого желудочка
КИМ	– комплекс интима-медиа
КСО ЛЖ	– конечный систолический объем левого желудочка
КТ	– компьютерная томография
КЭИ	– кардиоэмболический инсульт
ЛГ	– лютеинизирующий гормон
ЛЖ	– левый желудочек
ЛИ	– лакунарный инсульт
ЛПВП	– липопротеины высокой плотности
ЛПНП	– липопротеины низкой плотности
МАГ	– магистральные артерии головы
ММ ЛЖ	– масса миокарда левого желудочка
МНО	– международное нормализованное отношение
МП	– «манжеточная» проба
МР-ангиография	– магнитно-резонансная ангиография
МРТ	– магнитно-резонансная томография

НМК	– нарушения мозгового кровообращения
ОНМК	– острые нарушения мозгового кровообращения
ОСА	– общая сонная артерия
ПЗВД	– поток-зависимая вазодилатация
Пла	– плечевая артерия
СД	– сахарный диабет
СПВ	– скорость пульсовой волны
тЗСЛЖ	– толщина задней стенки левого желудочка
ТИА	– транзиторная ишемическая атака
тМЖП	– толщина межжелудочковой перегородки
ФВ ЛЖ	– фракция выброса левого желудочка
ФГБНУ	– Федеральное государственное бюджетное научное учреждение
НЦН	«Научный центр неврологии»
ФСГ	– фолликулостимулирующий гормон
ХИМ	– хроническая ишемия мозга
ЦВР	– цереброваскулярная реактивность
ЧСС	– частота сердечных сокращений
ЭКГ	– электрокардиограмма
AI	– индекс агрегации
Amp	– конечная амплитуда агрегации
μ	– вязкость крови
CC	– compliance coefficient
CS	– circumferential strain
D	– диаметр ОСА в фазу систолы и диастолы
DC	– distensibility coefficient
Dd	– минимальный диаметр в диастолу
Ded	– диаметр ОСА в фазу диастолы
Dps	– диаметр ОСА в фазу систолы
E	– Young's modulus
ED	– end-diastolic velocity
Ep	– Peterson's elastic modulus
FLAIR	– fluid-attenuated inversion recovery
H	– толщина стенки сосуда

IDmax	– деформируемость
mRS	– Modified Rencin scale
NIHSS	– National Institutes of Health stroke scale
Pd	– диастолической артериальное давление
PS	– пиковая систолическая скорость кровотока
Ps	– систолическое артериальное давление
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
V	– максимальная скорость (в систолу и в диастолу), предполагающая параболическое распределение скорости по артериальному просвету
Vd	– velocity diastolic
Vs	– velocity systolic
B	– stiffness index
γ -dis	– скорость дезагрегации, характеризующая прочность агрегатов
ΔD	– разница макс. систолического и мин. диастолического диаметров
ΔP	– величина пульсового давления, рассчитываемая как разность систолического и диастолического артериального давления
π	– константа, 3,14

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Адильбеков, Е.Б. Открытое овальное окно как возможный этиологический фактор криптогенного инсульта и мигрени / Е.Б. Адильбеков, З.Б. Ахметжанова, С.Г. Медуханова, Н.А. Жаркинбекова, М.Ж. Исмаилова, М.Б. Мартазанов // Нейрохирургия и неврология Казахстана. – 2018. – № 1 (50). – С. 54–59.
2. Александров, А.А. Сахарный диабет: болезнь «взрывающихся» бляшек / А.А. Александров // Консилиум медиум. – 2001. – № 10.1. – С. 464–468.
3. Архипова, Л.В. Особенности патогенеза и лечения артериальной гипертензии у женщин / Л.В. Архипова, М.А. Гуревич // Российский медицинский журнал. – 2015. – № 15. – С. 870.
4. Балахонова, Т.В. Ультразвуковое исследование артерий у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук: / Т.В. Балахонова. – М., 2002. – 40 с.
5. Балахонова, Т.В. Ультразвуковая оценка атеросклероза сонных артерий и функции эндотелия у мужчин молодого и среднего возраста с ишемической болезнью сердца / Т.В. Балахонова и др. // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2009. – Т. 8. – № 5. – С. 11–15.
6. Бельская, Г.Н. Нейрогенная постинсультная дисфагия: актуальность проблемы, возможности диагностики / Г.Н. Бельская и др. // ACTA NEUROLOGICA DAGHESTANICA Сборник статей к 110-летию со дня рождения В.А. Лихтенштейна. – Махачкала: ПБОЮЛ «Зулумханова», 2019. – С. 83–98.
7. Боровкова, Н.Ю. Состояние вазодилатирующей функции эндотелия при артериальной гипертензии у больных хроническим гломерулонефритом с сохранной функцией почек / Н.Ю. Боровкова, Н.Н. Боровков, Н.О. Теплова // Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье». – 2009. – № 4. – С. 57–61.
8. Варакин, Ю.Я. Гиполипидемическая терапия в профилактике ишемического инсульта / Ю.Я. Варакин // Нервные болезни. – 2006. – № 3. – С. 2–7.
9. Варакин, Ю.Я. Функция эндотелия у больных с начальными клиническими проявлениями хронической цереброваскулярной патологии при артериальной

- гипертонии / Ю.Я. Варакин и др. // *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. – 2013. – Том 7. – № 4. – С. 10–15.
10. Верещагин, Н.В. Гетерогенность инсульта в клинической практике / Н.В. Верещагин // *Атмосфера. Нервные болезни*. – 2004. – № 1. – С. 19–20.
11. Генкель, В.В. Комплексная оценка сосудистой жесткости у больных с атеросклерозом периферических артерий / В.В. Генкель, А.О. Салашенко, О.А. Алексеева, И.И. Шапашник // *Атеросклероз и дислипидемии*. – 2016. – № 4. С. 49–56.
12. Гераскина, Л.А. Артериальная ригидность и церебро-вазкулярные нарушения / Л.А. Гераскина, А.В. Фоякин, А.Р. Магомедова // *Артериальная гипертензия* – 2011. – Т. 17. – № 2. С. 175–181.
13. Глезер М.Г. Артериальная гипертензия: особенности течения и лечения у женщин / М.Г. Глезер // *Лечебное дело*. – 2013. – № 1. – С. 33–40.
14. Глобальное резюме по гипертензии / ВОЗ: WHO/DCO/WHD/2013.2. – URL: https://www.who.int/cardiovascular_diseases/publications/global_brief_hypertension/ru/.
15. Гулевская, Т.С. Предикторы массивных кровоизлияний в головной мозг при артериальной гипертензии / Т.С. Гулевская, М.Ю. Максимова, А.В. Романова // *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. – 2013. – № 7 (3). – С. 17–25.
16. Домашенко, М.А. Ультразвуковая оценка дисфункции эндотелия у пациентов в остром периоде ишемического инсульта / М.А. Домашенко, А.О. Четкин, З.А. Суслина // *Ультразвуковая и функциональная диагностика*. – 2007. – № 2. – С. 73–80.
17. Иванова, О.В. Состояние эндотелий-зависимой вазодилатации плечевой артерии у больных гипертонической болезнью, оцениваемое с помощью ультразвука высокого разрешения / О.В. Иванова и др. // *Кардиология*. – 1997. – № 7. – С. 41–46.
18. Инсульт: современные технологии диагностики и лечения / Под ред. М.А. Пирадова, М.М. Танашян, М.Ю. Максимовой. – 3-е издание. – М.: МЕДпресс-информ, 2018. – 360 с.

19. Кадыков, А.С. Хронические заболевания головного мозга. Дисциркуляторная энцефалопатия / А.С. Кадыков, Л.С. Манвелов, Н.В. Шахпаронова. – 4-е изд., перераб. и доп. – М: ГЭОТАР-Медиа, 2020. – 288 с.
20. Каменская, О.В. Половые особенности развития атеросклероза и нарушений кислородного обеспечения мозга при избыточной массе тела / О.В. Каменская, Е.Н. Левичева, И.Ю. Логинова, А.А. Карпенко, В.Б. Стародубцев, А.М. Волков, Е.Э. Кливер // Кардиология. – 2012. – № 8. – С. 48–53.
21. Кок, Г.В. Артериальная гипертензия и патологическая извитость сонных артерий / Г.В. Кок, П.В. Агафонов, Б.Б. Кок, Я.Б. Кок, Ю.Е. Рубцов // Вестник российской военно-медицинской академии. – 2016. – № 1 (53). – С. 47–49.
22. Концепция биомаркеров в неврологии: возможности ранней диагностики и прогнозирования индивидуального риска // В кн. «Неврология XXI века: диагностические, лечебные и исследовательские технологии: Руководство для врачей»: в 3 т. Т. I. Современные технологии диагностики заболеваний нервной системы. / С.Н. Иллариошкин, М.М. Танащян, М.Ю. Максимова и др. Под ред. М.А. Пирадова, С.Н. Иллариошкина, М.М. Танащян. – М.: ООО «АТМО», 2015. – С. 363–424.
23. Кулаков, В.И. Руководство по климактерию / В.И. Кулаков, В.П. Сметник. – М.: Медицинское информационное агентство, 2001. – 685 с.
24. Кунцевич, Г.И. Эластичность стенки артерий / В кн. Кунцевич Г.И. Ультразвуковые методы исследования ветвей дуги аорты. Минск: Аверсэв, 2006. – С. 66–72.
25. Лелюк, В.Г. Методические аспекты ультразвуковых ангиологических исследований / В.Г. Лелюк, С.Э. Лелюк. – М., 2002. – 24 с.
26. Лелюк, В.Г. Ультразвуковая ангиология / В.Г. Лелюк, С.Э. Лелюк. – 3-е изд., доп. и перераб. – М.: Реальное Время, 2007. – 398 с.
27. Леонтьева, С.И. Первичная профилактика инсультов. Учебное пособие для студентов / С.И. Леонтьева, А.А. Ярута. – Иркутск: ИГМУ, 2017. – 54 с.
28. Лукьянчикова, Л.В. Современный взгляд на проблему качества жизни больных, перенесших ишемический инсульт / Л.В. Лукьянчикова // Вестник ЮУрГУ. Серия: Психология. – 2016. – № 4. – С. 64–72.

29. Лукьянчикова, Л.В. Влияние качества жизни на реабилитационный потенциал больных, перенесших ишемический инсульт: дис. ... канд. мед. наук под руководством д.м.н., профессора Бельской Г.Н.: 14.00.11 / Лариса Владимировна Лукьянчикова. – Пермь, 2018. – 183 с.
30. Максимова, М.Ю. Гемореология и гемостаз в острейшем периоде лакунарного инсульта / М.Ю. Максимова, З.А. Суслина, В.Г. Ионова // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2007. – № 107 (12). – С. 4–7.
31. Максимова, М.Ю. Гендерные особенности нарушений мозгового кровообращения в различных возрастных группах /. М.Ю. Максимова, В.Ю. Сазонова, А.С. Айрапетова // Анналы клинической и экспериментальной неврологии. – 2019. – № 13 (3). – С. 11–19. DOI: 10.25692/ACEN.2019.3.2.
32. Максимова, М.Ю. Гендерные особенности течения и прогноза ишемического инсульта / М.Ю. Максимова, А.С. Айрапетова. – М.: Consilium Medicum. – 2019. – № 21 (9). – С. 9–15. – DOI: 10.26442/20751753.2019.9.190463
33. Максимова, М.Ю. Лакунарный инсульт: современное состояние проблемы / М.Ю. Максимова, Т.С. Гулевская // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2019. – Т. 119. – № 8. – С. 27–41. –DOI: 10.17116/ jnevro 201911908227.
34. Максимова, М.Ю. Малые глубинные (лакунарные) инфаркты головного мозга при артериальной гипертензии и атеросклерозе: дис. ... д-ра мед. наук: 14.00.13 / Марина Юрьевна Максимова. – М., 2002.
35. Максимова, М.Ю. Методы диагностики атеросклероза артерий головного мозга в клинической практике / М.Ю. Максимова, Д.З. Коробкова, М.В. Кротенкова // Вестник рентгенологии и радиологии. – 2012. – № 6. – С. 35–41.
36. Максимова, М.Ю. Стратегии антитромботической терапии при ишемическом инсульте / М.Ю. Максимова, А.В. Фонякин, Л.А. Гераскина // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2017. – № 2. – С. 58–64.
37. Максимова, М.Ю. Факторы межклеточного взаимодействия при ишемическом инсульте / М.Ю. Максимова Л.В. Комелькова, Ф.Р. Охтова // Журн. неврологии и психиатрии. – 2014. – № 2. – С. 15–20.

38. Максимова, М.Ю. Патогенетические аспекты ишемического инсульта: профилактика повторного инсульта у пациентов с мерцательной аритмией / М.Ю. Максимова, М.А. Домашенко // *Medica mente. Неврология.* – 2016. – № 1. – С. 36–44.
39. Мельникова, Л.В. Снижение скорости пристеночного кровотока в общих сонных артериях как предиктор атеросклероза у больных с эссенциальной артериальной гипертензией / Л.В. Мельникова, Л.Ф. Бартош, О.А. Гречишкина // *Медицинские науки. Клиническая медицина.* – 2010. – № 2 (14) – С. 69–75.
40. Моисеев, В.С. Внутренние болезни: учебник: в 2 т. / В.С. Моисеев, А.И. Мартынов, Н.А. Мухина – 3-е изд., испр. и доп. – М.: ГЭОТАР – Медиа. – 2012. – Т. 1. – 960 с.
41. Нарушения мозгового кровообращения: диагностика, лечение, профилактика / З.А. Суслина, Т.С. Гулевская, М.Ю. Максимова, В.А. Моргунов. – М.: МЕДпресс-информ, 2016. – 536 с.
42. Неверовский, Д.В. Курение и ишемический инсульт // *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика* / Д.В. Неверовский. – 2010. – № 4. – С. 42–46.
43. Никулин, Д.А. Новый кандидатный ген rs1333049 в развитии острого нарушения мозгового кровообращения / Д.А. Никулин, С.Ю. Никулина, В.А. Шульман, А.А. Чернова, С.С. Третьякова, И.М. Платунова // *Медицина в Кузбассе.* – 2015. – Т. 14. – № 3. – С. 9–13.
44. Оганов, Р.Г. Гендерные различия кардиоваскулярной патологии / Р.Г. Оганов, Г.Я. Масленникова // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* – 2012. – № 11 (4). – С. 101–104.
45. Особенности морфологии атеросклеротических бляшек внутренней сонной артерии у больных сахарным диабетом по данным ультразвуковой доплерографии и патогистологического исследования / Р.Ю. Юсупов, А.А. Иваненко, В.Ю. Михайличенко, С.А. Самарин, А.А. Древетняк [Электронный ресурс] // *Современные проблемы науки и образования.* – 2020. – № 2. – URL: <http://science-education.ru/ru/article/view?id=29602> (дата обращения: 16.04.2020).

46. Пирадов, М.А. Инсульт: пошаговая инструкция. Руководство для врачей / М.А. Пирадов, М.Ю. Максимова, М.М. Танашян. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2019. – 272 с. – DOI: 10.33029/9704-4910-3-ins-2019-1-272. ISBN 978-5-9704-4910-3.
47. Прибылова, Н.Н. Эндотелиальная дисфункция у больных гипертонической болезнью в остром периоде ишемического инсульта / Н.Н. Прибылова и др. // Трудный пациент. – 2016. – Т. 14. – № 6–7. – С. 17–20.
48. Прибылов, С.А. Необходимость контроля эндотелиальной дисфункции с целью ранней диагностики и профилактики ишемического инсульта, как важной медико-социальной проблемы / С.А. Прибылов и др. // Современные исследования социальных проблем (электронный научный журнал). – 2012. – № 12 (20).
49. Полуэктов, М.Г. Возможности лечения ишемического инсульта в неврологическом стационаре / М.Г. Полуэктов, С.Л. Центерадзе // Эффективная фармакотерапия. Неврология. – 2014. – № 49. – С. 32–39.
50. Рогоза, А.Н. Современные методы оценки состояния сосудов у больных артериальной гипертонией. Пособие для практикующих врачей / А.Н. Рогоза, Т.В. Балахонова, Н.М. Чихладзе и др. – М.: Атмосфера, 2008. – 71 с.
51. Смирнова, И.П. Современное состояние проблемы атеросклероза: факторы риска, роль курения в атерогенезе / И.П. Смирнова, Т.Т. Коновалова // Сибирский медицинский журнал. – 2006. – № 1. – С. 15–22.
52. Согласованное мнение российских экспертов по оценке артериальной жесткости в клинической практике / Васюк Ю.А. и др. // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2016. – Т. 15. – № 2. – С. 4–19.
53. Суслина, З.А. Артериальная гипертония, сосудистая патология мозга и антигипертензивное лечение / З.А. Суслина, Л.А. Гераскина, А.В. Фонякин. – М., 2006. – 200 с.
54. Суслина, З.А. Дисрегуляция гемореологии и гемостаза при артериальной гипертензии / З.А. Суслина, М.Ю. Максимова, В.Г. Ионова и др. // КВТиП. – 2003. – № 2 (4). – С. 54–57.
55. Суслина, З.А. Дисфункция эндотелия при ишемических нарушениях мозгового кровообращения / З.А. Суслина и др. // Анналы клинической и экспериментальной неврологии. – 2008. – Т. 2. – № 1. – С. 4–11.

56. Суслина, З.А. Сосудистые заболевания головного мозга: эпидемиология, патогенетические механизмы, профилактика / З.А. Суслина, Ю.Я. Варакин, Н.В. Верещагин. – М: МЕДпресс-информ, 2015. – 440 с.
57. Суслина, З.А. Частная неврология / З.А. Суслина, М.Ю. Максимова. – М.: Практика, 2012. – 272 с.
58. Танащян, М.М. Диагностические технологии, основанные на исследовании крови. В кн. Неврология XXI века: диагностические, лечебные и исследовательские технологии: Руководство для врачей. В 3-х т. – Т. I. Современные технологии диагностики заболеваний нервной системы / М.М. Танащян и др. Под ред. М.А. Пирадова, С.Н. Иллариошкина, М.М. Танащян. – М.: ООО «АТМО», 2015. – С. 304–328.
59. Танащян, М.М. Состояние функции эндотелия у больных с ишемическим инсультом при различной степени атеросклеротического поражения сонных артерий / М.М. Танащян и др. // Неврологический вестник. – 2007. – Т. 39. – № 1. – С. 12–16.
60. Терещенко, С.Н. Женские половые гормоны как модуляторы гендерных различий в ответе на фармакотерапию сердечно-сосудистых заболеваний / С.Н. Терещенко, И.В. Жиров, Е.С. Красильникова, Е.Э. Казанцева // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2007. – № 5. – С. 83–87.
61. Трипотень, М.И. Сравнительная оценка ультразвуковых методов определения жесткости сонных артерий (М-режим и эхо-трекинг метод) / М.И. Трипотень, Т.В. Балахонова, А.Н. Рогоза // Ультразвуковая и функциональная диагностика. – 2011. – № 6. – С. 50–56.
62. Ультразвуковая диагностика сосудистых заболеваний. Руководство для врачей. 2-е издание; под ред. В.П. Куликова. – М.: ООО "Фирма СТРОМ", 2011. – 512 с.
63. Унанян, А.Л. Менопаузальная терапия: преимущества и риски применения / А.Л. Унанян, Н.Н. Кузенкова, И.С. Сидорова, Н.А. Никитина, Ю.В. Чушков, Е.А. Кудрина, А.А. Сиordia, И.В. Гадаева, Д.В. Бабурин // РМЖ. Мать и дитя. – 2017. – № 15. – С. 1128–1134.
64. Филиппов, Е.В. Распространенность артериальной гипертонии и особенности ведения больных с артериальной гипертонией и различным риском сердечно-

- сосудистых осложнений / Е.В. Филиппов, С.С. Якушин // Медицинский совет. – 2013. – № 9. – С. 65–69.
65. Федулов, В.К. Структурно-функциональное состояние сосудистой стенки у больных ишемической болезнью сердца, артериальной гипертонией и их сочетанием / В.К. Федулов и др. // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2011. – № 10 (1). – С. 73–79.
66. Фудашкин, А.А. Оценка жесткости артериальной стенки у больных артериальной гипертензией, осложненной ишемическим инсультом / А.А. Фудашкин // Вестник КРСУ, 2015. – Том 15. – № 4. – С. 170–172.
67. Чазова, И.Е. Диагностика и лечение артериальной гипертонии. Клинические рекомендации / И.Е. Чазова, Е.В. Ощепкова, Ю.В. Жернакова // Кардиологический вестник. – 2015. – № 1. – С. 3–30.
68. Чечеткин, А.О. Технологии нейросонографии / А.О. Чечеткин, Н.Б. Вуйцик // Неврология XXI века: диагностические, лечебные и исследовательские технологии: Руководство для врачей. В 3-х т. Под ред. М.А. Пирадова, С.Н. Иллариошкина, М.М. Танащян. Т. I. Современные технологии диагностики заболеваний нервной системы. – М.: ООО «АТМО», 2015. – С. 104–160.
69. Шутов, А.А. Дисфункция эндотелия у больных с ишемическим инсультом / А.А. Шутов и др. // Журн. неврол. и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2005. – № 14. – С. 42–45.
70. Acciarresi, M. Acute Stroke Symptoms: Do Differences Exist between Sexes / M. Acciarresi et al. // J Stroke Cerebrovasc Dis. – 2014. – V. 23. P. 2928–2933. – URL: [https://www.strokejournal.org/article/S1052-3057\(14\)00374-7/fulltext](https://www.strokejournal.org/article/S1052-3057(14)00374-7/fulltext).
71. Adachi, U. Differences in Endothelial Function between Ischemic Stroke Subtypes / U. Adachi et al. // Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases. – 2015. – N 12. – P. 2781–2786.
72. Adams, H.P. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment / H.P. Adams et al. // Stroke. – 1993. – V. 24. – P. 35–41.

73. Almdal, T. The independent effect of type 2 diabetes mellitus on ischemic heart disease, stroke, and death: a population-based study of 13,000 men and women with 20 years of follow-up / T. Almdal et al. // *Arch Intern Med.* – 2004. – V. 164. – P. 1422–26.
74. Araki, T. Stroke Risk Stratification and its Validation using Ultrasonic Echolucent Carotid Wall Plaque Morphology: A Machine Learning Paradigm / T. Araki, P.K. Jain, H.S. Suri, N.D. Londhe, N. Ikeda, A. El-Baz, V.K. Shrivastava, J.S. Suri et al. // *Computers in Biology and Medicine.* – 2017. – V.80. – P. 77–96.
75. Arboix, A. Acute cerebrovascular disease in women / A. Arboix et al. // *Eur Neurol.* – 2001. – V. 45. – P. 199–205.
76. Arboix, A. Gender differences and woman-specific trends in acute stroke: Results from a hospital-based registry (1986–2009) / A. Arboix et al. // *Clinical Neurology and Neurosurgery.* – 2014. – V. 127. – P. 19–24.
77. Association between obesity and self-reported diseases: Population-based study among adults in southern Brazil / Frederico Manoel Marques, Marco Aurélio Peres, Giana Zarbato Longo, Patricia Alves de Souza // *Health.* – 2013. – V. 5. – N 12.
78. Autret, A. Stroke Risk in Patients With Carotid Stenosis / A. Autret et al. // *Lancet.* – 1987. – N 1 (8538). – P. 888–890. – Doi: 10.1016/s0140-6736(87)92861-3.
79. Ayala, C. Sex differences in US mortality rates for stroke and stroke subtypes by race/ethnicity and age, 1995–1998 / C. Ayala et al. // *Stroke.* – 2002. – V. 33. – P. 1197–1201.
80. Ban, L. Incidence of First Stroke in Pregnant and Nonpregnant Women of Childbearing Age: A Population-Based Cohort Study From England / L. Ban et al. // *Journal of the American Heart Association.* – 2017. – V. 6. – P. 1–9.
81. Barr, J. Patient recognition of and response to symptoms of TIA or stroke / J. Barr et al. // *Neuroepidemiology.* – 2006. – V. 26 – P. 168–75.
82. Barrett, K. Sex differences in stroke severity, symptoms, and deficits after first-ever ischemic stroke / K. Barret et al. // *J Stroke Cerebrovasc Dis.* – 2007. – V. 16. – P. 34–39.
83. Beal, C.C. Gender and stroke symptoms: a review of the current literature / C.C. Beal // *J Neurosci Nurs.* – 2010. – V. 42 (2). – P. 80–87.

84. Bejot, Y. Epidemiology of stroke and transient ischemic attacks: Current knowledge and perspectives / Y. Bejot, B. Daubail, M. Giroud // *Rev. Neurol. (Paris)*. – 2016. – V. 172 (1). – P. 59–68.
85. Boden-Albala, B. Metabolic syndrome and ischemic stroke risk: Northern Manhattan Study / B. Boden-Albala et al. // *Stroke*. – 2008. – V. 39. – P. 30–35.
86. Brenner, B. Haemostatic changes in pregnancy / B. Brenner // *Thromb Res*. – 2004. – V. 114. – P. 409–414.
87. Brott, T.G. 2011 ASA/ACCF/AHA/AANN/AANS/ACR/ASNR/CNS/SAIP/SCAI/SIR/SNIS/SVM/SVS guideline on the management of patients with extracranial carotid and vertebral artery disease: executive summary. A report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, and the American Stroke Association, American Association of Neuroscience Nurses, American Association of Neurological Surgeons, American College of Radiology, American Society of Neuroradiology, Congress of Neurological Surgeons, Society of Atherosclerosis Imaging and Prevention, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Interventional Radiology, Society of NeuroInterventional Surgery, Society for Vascular Medicine, and Society for Vascular Surgery // *Circulation*. – 2011. – V. 124 (4). – P. 489–532.
88. Buldassare, D. Common carotid intima-media thickness measurement: a method to improve accuracy and precision / D. Buldassare, J. Werba, B. Sci et al. // *Stroke*. – 1995. – V. 15. – P. 1588–1592.
89. Bushnell, C. Guidelines for the Prevention of Stroke in Women / C. Bushnell et al. // *A Statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association*. – 2014. – P. 1545–1588.
90. Carallo, C. Wall shear stress is lower in the carotid artery responsible for a unilateral ischemic stroke / C. Carallo et al. // *Atherosclerosis*. – 2006. – N 185. – P. 108 P. 113
91. Chandratheva, A. ABCD2 Score Predicts Severity Rather Than Risk of Early Recurrent Events After Transient Ischemic Attack / A. Chandratheva, O.C. Geraghty, R. Luengo-Fernandez, P.M. Rothwell and for the Oxford Vascular Study // *Stroke*. – 2010. – V. 41. – P. 851–856.

92. Chen, P.L. Changes of brachial flow-mediated vasodilation in different ischemic stroke subtypes / P.L. Chen et al. // *Neurology*. – 2006. – N 67 (6). – P. 1056–8. – DOI: 10.1212/01.wnl.0000237526.32692.67.
93. Cheng, C. Atherosclerotic lesion size and vulnerability are determined by patterns of fluid shear stress / C. Cheng et al. // *Circulation*. – 2006. – N 113 (23). – P. 2744–53
94. Chironi, G.N. Correction of carotid intima-media thickness for adaptive dependence on tensile stress: implication for cardiovascular risk assessment / G.N. Chironi, A. Simon, P. Bokov, J. Levenson // *J Clin Ultrasound*. – 2009. – V. 37 (5). – P. 270–275.
95. Chobanian, A.V. Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure / A.V. Chobanian, G.L. Bakris, H.R. Black, W.C. Cushman, L.A. Green, J.L. Izzo, D.W. Jones, B.J. Materson, S. Oparil, J.T. Wright, E.J. Roccella and the National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee // *Hypertension*. – 2003. – V. 42. – N 6. – P. 1206–1252.
96. Celermajer D.S., Sorensen K.E., Gooch V.M. et al. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis // *Lancet*. – 1992. – Vol.340 (8828). – P.1111–1115.
97. Corretti, M.C. Guidelines for the ultrasound assessment of endothelial-dependent flow-mediated vasodilation of the brachial artery: a report of the International Brachial Artery Reactivity Task Force / M.C. Corretti, T.J. Anderson, E.J. Benjamin, D. Celermajer, F. Charbonneau, M.A. Creager, J. Deanfield, H. Drexler, M. Gerhard-Herman, D. Herrington, P. Vallance, J. Vita, R. Vogel; International Brachial Artery Reactivity Task Force // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2002. – V. 39. – I. 2. – P. 257–265.
98. Coutinho, T. Sex differences in arterial stiffness and ventricular-arterial interactions / T. Coutinho et al. // *J Am Coll Cardiol*. – 2013. – N 61. – P. 96–103.
99. Cuadrado-Godia, E. Sex differences in the prognostic value of the lipid profile after the first ischemic stroke / E. Cuadrado-Godia, J. Jimenez-Conde, A. Ois, A. Rodriguez-Campello, E. Garcia-Ramallo, J. Roquer // *J Neurol*. – 2009. – V. 256. – P.989–995.
100. Cunningham, K.S. The role of shear stress in the pathogenesis of atherosclerosis / K.S. Cunningham, A.I. Gotlieb // *Lab Invest*. – 2005. – N 85. – P. 9–23.

101. Dallongeville, J. The association of metabolic disorders with the metabolic syndrome is different in men and women / J. Dallongeville et al. // *Ann Nutr Metab.* – 2004. – V. 48. – P. 43–50.
102. De Giuli, V. Association Between Migraine and Cervical Artery Dissection: The Italian Project on Stroke in Young Adults / V. De Giuli, M. Grassi, C. Lodigiani, et al. // *JAMA Neurol.* – 2017. – N 74 (5). – P. 512–518. – Doi: 10.1001/jamaneurol.2016.5704.
103. De Villiers, T.J. Updated 2013 International Menopause Society recommendations on menopausal hormone therapy and preventive strategies for midlife health / T.J. De Villiers, A. Pines, N. Panay, M. Gambacciani, D.F. Archer, R.J. Baber, S.R. Davis, A.A. Gompel, V.W. Henderson, R. Langer, R.A. Lobo, G. Plu-Bureau, D.W. Sturdee; International Menopause Society // *Climacteric.* – 2013. – N 16 (3). – P. 316–37. – Doi: 10.3109/13697137.2013.795683.
104. De Weerd, M. Prevalence of asymptomatic carotid artery stenosis in the general population: an individual participant data meta-analysis / M. de Weerd et al. // *Stroke.* 2010 Jun; 41(6):1294-7. doi: 10.1161/STROKEAHA.110.581058.
105. DeLoach, S.S. Vascular stiffness: Its Measurements and Significance for Epidemiologic and Outcome Studies / S.S. DeLoach, R.R. Townsend // *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* – 2008. – Vol. 3. – P. 184–192.
106. Del Zoppo, G.J. Virchow's triad: the vascular basis of cerebral injury. *Rev Neurol Dis* / G.J. Del Zoppo. – 2008. – N 5. Suppl. 1. – P. 12–21. PMID: 18645567 PMCID: PMC2693906.
107. Di Carlo, A. Sex differences in the clinical presentation, resource use, and 3-month outcome of acute stroke in Europe: data from a multicenter multinational hospital-based registry / A. Di Carlo et al. // *Stroke.* – 2003. – V. 34. – P. 1114–19.
108. Dijk, J.M. Carotid stiffness and the risk of new vascular events in patients with manifest cardiovascular disease. The SMART study / J.M. Dijk et al. // *Eur Heart.* – 2005. – N 26. – P. 1213–1220.
109. Eskurza, I. Pharmacologic versus flow-mediated assessments of peripheral vascular endothelial vasodilatory function in humans / I. Eskurza, D.R. Seals, C.A. DeSouza, H. Tanaka // *Am J Cardiol.* – 2001. – V. 88. – P. 1067–1069.

110. Etminan, M. Risk of ischaemic stroke in people with migraine: systematic review and meta-analysis of observational studies / M. Etminan et al. // *BMJ*. – 2005. – V. 330. – P. 63.
111. Everson, S.A. Depressive symptoms and increased risk of stroke mortality over a 29-year period / S.A. Everson et al. // *Arch Intern Med*. – 1998. – V. 158. – P. 1133–1138.
112. Everson-Rose, S. Depressive Symptoms and Mortality Risk in a National Sample: Confounding Effects of Health Status / S. Everson-Rose, J. House, R. Mero // *Psychosomatic Medicine*. – 2004. – V. 66 (6). – P. 823–830.
113. Falk, E. Angina pectoris and disease progression / E. Falk, V. Fuster // *Circulation*. – 1995. – V. 92. – P. 2033–2035.
114. Fang, H. Intracranial Collateral Flow Estimated by Color Velocity Imaging Quantification Ultrasound: A Protector of Recurrent Stroke in Patient with Carotid Stenosis? / H. Fang, X.Y. Chen, B. Song, B. Cheng, Y.M. Xu, K.S Wong., S.S. Ho // *Current Neurovascular Research*. – 2016. – V. 13. – I. 4. – P. 283–288.
115. Feigin, V.L. Global and regional burden of stroke during 1990–2010: findings from the Global Burden of Disease Study 2010 / V.L. Feigin, M.H. Forouzanfar, R. Krishnamurthy, G.A. Mensah, M. Connor, D.A. Bennett, A.E. Moran, R.L. Sacco, L. Anderson, T. Truelsen, M. O'Donnell, N. Venketasubramanian, S. Barker-Collo, C.M. M Lawes, W. Wang, Yu. Shinohara, E. Witt, M. Ezzati, M. Naghavi, Ch. Murray, on behalf of the Global Burden of Diseases, Injuries, and Risk Factors Study 2010 (GBD 2010) and the GBD Stroke Experts Group // *Lancet*. – 2014. – V. 383. – P. 245–255.
116. Finkle, W.D. Increased risk of non-fatal myocardial infarction following testosterone therapy prescription in men / W.D. Finkle, S. Greenland, G.K. Ridgeway, J.L. Adams, M.A. Frasco, M.B. Cook, J.F. Jr. Fraumeni, R.N. Hoover // *Plos One*. – 2014. – V. 9. – I. 1. – P. 9–16.
117. Flossmann, E. Systematic review of methods and results of studies of the genetic epidemiology of ischemic stroke / E. Flossmann, U.G. Schulz, P.M. Rothwell // *Stroke*. – 2004. – V. 35. – P. 212–27.
118. Foerch, C. Sex disparity in the access of elderly patients to acute stroke care / C. Foerch et al. // *Stroke*. – 2007. – V. 38. – P. 2123–2126.

119. Ford, E.S. Prevalence of the metabolic syndrome among US adults: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey / E.S. Ford, W.H. Giles, W.H. Dietz // *JAMA*. – 2002. – V. 287. – P. 356–59.
120. Förster, A. Gender Differences in Acute Ischemic Stroke Etiology, Stroke Patterns and Response to Thrombolysis / A. Förster et al. // *Stroke*. – 2009. – V. 40. – P. 2428–2432.
121. Frankel, M. Prehospital and hospital delays after stroke onset – United States, 2005–2006 / M. Frankel et al. // *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. – 2007. – V. 56. – P. 474–478.
122. Furie, K.L. Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke or transient ischemic attack: a guideline for healthcare professionals from the american heart association/american stroke association / K.L. Furie, S.E. Kasner, R.J. Adams, G.W. Albers, R.L. Bush, S.C. Fagan, J.L. Halperin, S.C. Johnston, I. Katzan, W.N. Kernan, P.H. Mitchell, B. Ovbiagele, Y.Y. Palesch, R.L. Sacco, L.H. Schwamm, S. Wassertheil-Smoller, T.N. Turan, D. Wentworth; American Heart Association Stroke Council, Council on Cardiovascular Nursing, Council on Clinical Cardiology, and Interdisciplinary Council on Quality of Care and Outcomes Research // *Stroke*. – 2011. – V. 42 (1). – P. 227–276.
123. Galassi, A. Metabolic syndrome and risk of cardiovascular disease: a meta-analysis / A. Galassi, K. Reynolds, J. He // *Am J Med*. – 2006. – V. 119. – P. 812–19.
124. Gamble, G. Estimation of arterial stiffness, compliance, and distensibility from M-mode ultrasound measurements of the common carotid artery / G. Gamble, J. Zorn, G. Sanders, S. MacMahon, N. Sharpe // *Stroke*. – 1994. – V. 25. – P. 11–16.
125. García, N.H. Risk of vascular disease in premenopausal women with diabetes mellitus / N.H. García, H.A. Perez, J.D. Spence, L.J. Armando // *Clinical Therapeutics*. – 2014. – V. 36. – I. 12. – P. 1924–1934.
126. Gargano, J.W. Do presenting symptoms explain sex differences in emergency department delays among patients with acute stroke? / J.W. Gargano, S. Wehner, M.J. Reeves // *Stroke*. – 2009. – V. 40. – P. 1114–1120.
127. Gebara, O.C. Association between increased estrogen status and increased fibrinolytic potential in the Framingham Offspring Study / O.C. Gebara, M.A. Mittleman,

- P. Sutherland, I. Lipinska, T. Matheney, P. Xu et al. // *Circulation*. – 1995. – V. 91. – P. 1952–1958.
128. Ghiadoni, L. Evaluation of Endothelial Function by Flow Mediated Dilation: Methodological Issues and Clinical Importance / L. Ghiadoni et al. // *High Blood Press Cardiovasc Prev*. – 2015. – N 22(1). – P. 17–22. – Doi: 10.1007/s40292-014-0047-2.
129. Glader, E.L. Sex differences in management and outcome after stroke: a Swedish national perspective / E.L. Glader et al. // *Stroke*. – 2003. – V. 34. – P. 1970–1975.
130. Global, regional, and national age–sex specific all-cause and cause-specific mortality for 240 causes of death, 1990–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013 / GBD 2013 Mortality and Causes of Death Collaborators // *The Lancet*. – 2015. V. 385. – I. 9963. – P. 117–171.
131. Go Red for Women® American Heart Association – URL: <https://www.goredforwomen.org/en>.
132. Goldstein, L.B. Primary prevention of ischemic stroke: a guideline from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council / L.B. Goldstein et al. // *Circulation*. – 2006. – V. 113. – P. 873–923.
133. Gray, L.J. Sex differences in quality of life in stroke survivors: data from the tinzaparin in Acute Ischaemic Stroke Trial (TAIST) / L.J. Gray et al. // *Stroke*. – 2007. – V. 38. – P. 2960–64.
134. Grundy, S.M. Clinical Management of Metabolic Syndrome / S.M. Grundy, B. Hansen, S.C. Smith // *Circulation*. – 2004. – V. 109. – P. 551–556.
135. Haeusler, K.G. Detection of Atrial Fibrillation in Cryptogenic Stroke / K.G. Haeusler, S. Tütüncü, R.B. Schnabel // *Curr Neurol Neurosci Rep*. – 2018. – N 18 (10). – P. 66. – Doi: 10.1007/s11910-018-0871-1.
136. Hajdarević, D.S. Carotid artery wall stiffness is increased in patients with small vessel disease: A case-control study / D.S. Hajdarević, A.M. Pavlović, D. Smajlović, A. Podgorac, Z. Jovanović, T.S. Medjedović, N.C. Sternić // *Srp Arh Celok Lek*. – 2016. – V. 144 (1–2). – P. 6–9.
137. Hanefeld, M. Impact of the individual components of the metabolic syndrome and their different combinations on the prevalence of atherosclerotic vascular disease in type

- 2 diabetes: the Diabetes in Germany (DIG) study / M. Hanefeld et al. // *Cardiovasc Diabetol.* – 2007. – V. 6. – P. 13.
138. Henley, S. Prevention of stroke in patients with nonvalvular atrial fibrillation / S. Henley, S. Pettit, Todd-Pokkoper et al. // *Neurology.* – 1998. – V. 9. – P. 674–681.
139. Henninger, N. Leukoaraiosis and Sex Predict the Hyperacute Ischemic Core Volume / N. Henninger et al. // *Stroke.* – 2013. – V. 44. – P. 61–67.
140. Hering-Hanit, R. Evidence for activation of the coagulation system in migraine with aura / R. Hering-Hanit et al. // *Cephalalgia.* – 2001. – V. 21. – N 2. – P. 137–139.
141. Heuschmann, P.U. Stroke mortality and morbidity attributable to passive smoking in Germany / P.U. Heuschmann, J. Heidrich, J. Wellmann, K. Kramwinkel, U. Keil // *European Journal of Preventive Cardiology.* – 2007. – V. 14. – I. 6. – P. 793–795.
142. Himburg, H.A. Spatial comparison between wall shear stress measures and porcine arterial endothelial permeability / H.A. Himburg et al. // *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* – 2004. – V. 286 (5). – P. 1916–1922.
143. Iglseder, B. The metabolic syndrome is a stronger risk factor for early carotid atherosclerosis in women than in men / B. Iglseder et al. // *Stroke.* – 2005. – V. 36. – P. 1212–17.
144. Irace, C. Wall shear stress is associated with intima-media thickness and carotid atherosclerosis in subjects at low coronary heart disease risk / C. Irace, C. Cortese, E. Fiaschi, C. Carallo, E. Farinaro, A. Gnasso // *Stroke.* – 2004. – V. 35 (2). – P. 464–468.
145. James, A.H. Incidence and risk factors for stroke in pregnancy and the puerperium / A.H. James et al. // *Obstet Gynecol.* – 2005. – V. 106. – P. 509–516.
146. Jeong, S.K. Association between Ischemic Stroke and Vascular Shear Stress in the Carotid Artery. / S.K. Jeong, J.Y. Lee, RS. Rosenson // *J Clin Neurol.* – 2014. – V. 10 (2). – P. 133–9. – DOI: 10.3988/jcn.2014.10.2.133.
147. Jeong, S. Shear rate specific blood viscosity and shear stress of carotid artery duplex ultrasonography in patients with lacunar infarction / S. Jeong, R. Rosenson // *BMC Neurol.* – 2013. – V. 18. – P. 13–36.
148. Jiang, B. Measurement of pulse wave velocity using pulse wave Doppler ultrasound: comparison with arterial tonometry / B. Jiang, B. Liu, K.L. McNeill, P.J. Chowienczyk // *Ultrasound Med. Biol.* – 2008. – Vol. 34. – P. 509–512. Jiang, Y.

- Association between risk factors for atherosclerosis and mechanical forces in carotid artery / Y. Jiang, K. Kohara, K. Hiwada // *Stroke* – 2000. – N 31. – P. 2319–2324.
149. Jungehulsing, G.J. Emergency department delays in acute stroke: analysis of time between ED arrival and imaging / G.J. Jungehulsing et al. // *Eur J Neurol.* – 2006. – V. 13. – P. 225–232.
150. Kannel, W.B. Diabetes and cardiovascular disease. The Framingham study / W.B. Kannel, D.L. McGee // *JAMA.* – 1979. – V. 241. – P. 2035–38.
151. Kapral, M.K. Sex differences in stroke care and outcomes: results from the Registry of the Canadian Stroke Network / M.K. Kapral et al. // *Stroke.* – 2005. – V. 36. – P. 809–814.
152. Katsarava, Z. From migraine to stroke / Z. Katsarava, K. Rabe, H.C. Diener // *Intern Emerg Med.* – 2008. – V. 3 (Suppl 1). – P. 9–16.
153. Katsnelson, M. Stroke Prevention in Atrial Fibrillation / M. Katsnelson, S. Koch, T. Rundek // *J. Atr. Fibrillation.* – 2010. – V. 3. – I. 3. – P. 53–64.
154. Khatri, J. Vascular oxidant stress enhances progression and angiogenesis of experimental atheroma / J. Khatri et al. // *Circulation.* – 2004. – N 109. – P. 520–525.
155. Kimberly, W.T. Sex differences and hemoglobin levels in relation to stroke outcomes / W.T. Kimberly et al. // *Neurology.* – 2013. – V. 80. – P. 719–724.
156. Kitchens, C.S. Consultative hemostasis and thrombosis / C.S. Kitchens, B.A. Konkle, C.M. Kessler – 3-rd ed. – Philadelphia: Elsevier/ Saunders – 2013. – 840 p.
157. Kim, J.S. Endothelial function in lacunar infarction: a comparison of lacunar infarction, cerebral atherosclerosis and control group / J.S. Kim et al. // *Cerebrovasc Dis.* – 2009. – N 28. – P. 166–170. – DOI: 10.1159/000226115.
158. Kittner, S.J. Pregnancy and the risk of stroke / S.J. Kittner et al. // *N Engl J Med.* – 1996. – V. 335. – P. 768–774.
159. Knebel, F. Modern imaging as a "biomarker": no patient without echocardiography? / F. Knebel // *Med Klin Intensivmed Notfmed.* – 2019. – Doi: 10.1007/s00063-019-0568-5.
160. Kohn, J.C. Cooperative Effects of Matrix Stiffness and Fluid Shear Stress on Endothelial Cell Behavior / J.C. Kohn et al. // *Biophys J.* – 2015. – N 108 (3). – P. 471–478. – Doi: 10.1016/j.bpj.2014.12.023.

161. Kolominsky-Rabas, P.L. Epidemiology of ischemic stroke subtypes according to TOAST criteria—incidence, recurrence, and long-term survival in ischemic stroke subtypes: a population-based study / P.L. Kolominsky-Rabas et al. // *Stroke*. – 2001. – V. 32. – P. 2735–2740.
162. Krause, D.N. Influence of sex steroid hormones on cerebrovascular function / D.N. Krause, S.P. Duckles, D.A. Pelligrino // *J Appl Physiol* (1985). – 2006. – N 101. – P. 1252–1261. – DOI: 10.1152/jappphysiol.01095.2005.
163. Kurth, T. Lipid levels and the risk of ischemic stroke in women / T. Kurth et al. // *Neurology*. – 2007. – V. 68. – P. 556–562.
164. Kuvin, J.T. Clinical utility of endothelial function testing. Ready for prime time? / J.T. Kuvin, R.H. Karas // *Circulation*. – 2003. – Vol.107. – P.3243–3247.
165. Labiche, L.A. Sex and acute stroke presentation / L.A. Labiche et al. // *Ann Emerg Med*. – 2002. – V. 40. – P. 453–460.
166. Lai, S.M. Sex differences in stroke recovery / S.M Lai et al. // *Prev Chronic Dis*. – 2005. – V. 2 – P. A13.
167. Lang, R.M. Recommendations for Cardiac Chamber Quantification by Echocardiography in Adults: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging / R.M. Lang et al. // *J Am SocEchocardiogr*. – 2015. – V. 28 (1). – P. 1–39.
168. Levesque, M.J. Correlation of endothelial cell shape and wall shear stress in a stenosed dog aorta / M.J. Levesque et al. // *Arteriosclerosis*. – 1986. – N 6. – P. 220–229.
169. Laurent, S. Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications / S. Laurent et al. // *Eur Heart J*. – 2006. – N 27. – P. 2588–2605.
170. Li, Z.Y. The Impact of Wall Shear Stress and Pressure Drop on the Stability of the Atherosclerotic Plaque / Z.Y. Li, V. Taviani, J.H. Gillard // *Conf Proc IEEE Eng Med Biol. Soc*. – 2008. – N 2008. – P. 1373–6. – Doi: 10.1109/IEMBS.2008.4649420.
171. Lind, L. Endothelium-dependent vasodilation is related to the occurrence of cortical brain infarcts at MR imaging: The Prospective Investigation of the Vasculature in Uppsala Seniors (PIVUS) study / L. Lind et al. // *Clin Physiol Funct Imaging*. – 2017. – N 37 (2). – P. 194–197. – Doi: 10.1111/cpf.12285.

172. Liu, Q.-Y. Wall shear stress can improve prediction accuracy for transient ischemic attack / Q.-Y. Liu et al. // *World J Clin Cases*. – 2019. – N 7 (18). – P. 2722–2733.
173. Lisabeth, L.D. Acute Stroke Symptoms Comparing Women and Men / L.D. Lisabeth et al. // *Stroke*. – 2009. – V. 40. – P. 2031–2036.
174. Maan, A. Stroke and Death Prediction with the Impact of Vascular Disease in Patients with Atrial Fibrillation / A. Maan, A.Y. Shaikh, M. Mansour, J.N. Ruskin, E.K. Heist // *J Atr Fibrillation*. – 2012. – V. 5. – I. 1. – P. 26–34.
175. Maas, A.H. Gender differences in coronary heart disease / A.H. Maas, Y.E. Appelman // *Netherlands heart journal*. – 2010. – V. 18 (12). – P. 598–602. – Doi: 10.1007/s12471-010-0841.
176. Macaskill, P. A comparison of methods to detect publication bias in metaanalysis / P. Macaskill, S.D. Walter, L. Irwig // *Stat Med*. – 2001. – N 20. – P. 641–54.
177. Mackay, J. The Atlas of Heart Disease and Stroke / J. Mackay, G. Mensah // *World Health Organization*. – 2004.
178. Malek, A.M. Hemodynamic shear stress and its role in atherosclerosis / A.M. Malek, S.L. Alper, S. Izumo // *JAMA*. – 1999. – N 282. – P. 2035–2042.
179. Mandelzweig, L. Preceptual, social, and behavioral factors associated with delays in seeking medical care in patients with symptoms of acute care / L. Mandelzweig et al. // *Stroke*. – 2006. – V. 37. – P. 1248–1253.
180. Marini, C. Contribution of atrial fibrillation to incidence and outcome of ischemic stroke: results from a population-based study / C. Marini et al. // *Stroke*. – 2005. – V. 36. – P. 1115–19.
181. Mattace-Raso, F.U. Arterial stiffness and risk of coronary heart disease and stroke: the Rotterdam Study / F.U. Mattace-Raso et al. // *Circulation*. – 2006. – N 113. – P. 657–663.
182. Matsuzawa, Y. Prognostic Value of Flow-Mediated Vasodilation in Brachial Artery and Fingertip Artery for Cardiovascular Events: A Systematic Review and Meta-Analysis / Y. Matsuzawa et al. // *J Am Heart Assoc*. – 2015. – N 13. – Doi: 10.1161/JAHA.115.002270.

183. Merrill H. Stewart. Role of Transesophageal Echocardiography in Patients with Ischemic Stroke / Merrill H. Stewart, Yvonne Gilliland // *Progress in Cardiovascular Diseases*. 2018. – V. 61. – I. 5–6. – P. 456–467. – Doi: 10.1016/j.pcad.2018.11.007.
184. Mosca, L. Effectiveness-based guidelines for the prevention of cardiovascular disease in women – 2011 update: a guideline from the American Heart Association / L. Mosca et al. // *Circulation*. – 2011. – V. 123 (11). – P. 1243–62.
185. Mitchell, G.F. Effects of central arterial aging on the structure and function of the peripheral vasculature: implications for end-organ damage / G.F. Mitchell // *J Appl Physiol*. – 2008. – N 105. – P. 1652–60.
186. Modena, M.G. Prognostic role of reversible endothelial dysfunction in hypertensive postmenopausal women / M.G. Modena et al. // *J Am Coll Cardiol*. – 2002. – N 40 (3). – P. 505–510.
187. Naghavi, M. From vulnerable plaque to vulnerable patient: a call for new definitions and risk assessment strategies: part I / M. Naghavi, P. Libby, E. Falk, S.W. Casscells, S. Litovsky, J. Rumberger et al. // *Circulation*. – 2003. – V. 108. – P. 1664–1672.
188. Nesbitt, W.S. A shear gradient-dependent platelet aggregation mechanism drives thrombus formation / W.S. Nesbitt et al. // *Nat Med*. – 2009. – N 15. – P. 665–673.
189. Nezu, T. Greater Severity of Neurological Defects in Women Admitted With Atrial Fibrillation-Related Stroke / T. Nezu, N. Hosomi, K. Kondo, S. Aoki, M. Matsumoto, S. Kobayashi; Japan Standard Stroke Registry Study Group // *Circ J*. – 2016. – V. 80 (1). – P. 250–5. – Doi: 10.1253/circj.CJ-15-0873.
190. Niewada, M. Influence of gender on baseline features and clinical outcomes among 17,370 patients with confirmed ischaemic stroke in the international stroke trial / M. Niewada et al. // *Neuroepidemiology*. – 2005. – V. 24. – P. 123–128.
191. North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial. Methods, patient characteristics, and progress // *Stroke*. – 1991. – V. 22 (6). – P. 711–720. – DOI: 10.1161/01.str.22.6.711.
192. Papaioannou, Th. Vascular Wall Shear Stress: Basic Principles and Methods / Th. Papaioannou, Ch. Stefanadis // *Hellenic J Cardiol*. – 2005. – N 46. – P. 9–15.

193. Park, T.H. Identifying Target Risk Factors Using Population Attributable Risks of Ischemic Stroke by Age and Sex / T.H. Park, Y. Ko, S.J. Lee, K.B. Lee, J. Lee, M.K. Han, J.M. Park, Y.J. Cho, K.S. Hong, D.H. Kim, J.K. Cha, M.S. Oh, K.H. Yu, B.C. Lee, B.W. Yoon, J.S. Lee, J. Lee, H.J. Bae // *Journal of Stroke*. – 2015. – V. 17 (3). – P. 302–311.
194. Patel, A.K. A Review on Atherosclerotic Biology, Wall Stiffness, Physics of Elasticity and Its Ultrasound-Based Measurement / A.K. Patel, H.S. Suri, J. Singh, D. Kumar, S. Shafique, A. Nicolaidis, S.K. Jain, L. Saba, A. Gupta, J.R. Laird et al. // *Curr Atheroscler Rep*. – 2016. – V. 18(12). – P. 83–87.
195. Pencina, M.J. Predicting the 30-Year Risk of Cardiovascular Disease: The Framingham Heart Study / M.J. Pencina, R.B. Sr. D'Agostino, M.G. Larson, J.M. Massaro, R.S. Vasan // *Circulation*. – 2009. – V. 119. – P. 3078–3084.
196. Pezzini, A. History of migraine and the risk of spontaneous cervical artery dissection / A. Pezzini et al. // *Cephalalgia*. – 2005. – V. 25. – P. 575–80.
197. Poorthuis, M.H. Female- and Male-Specific Risk Factors for Stroke: A Systematic Review and Meta-analysis / M.H. Poorthuis, A.M Algra., A. Algra, L.J. Kappelle, C.J. Klijn // *JAMA Neurol*. – 2017. – V. 74 (1). – P.75–81.
198. Pullicino, P.M. Blood Pressure And Stroke In Heart Failure In The Regards Study / P.M. Pullicino, L.A. McClure, V.G. Wadley, A. Ahmed, V.G. Howard, G. Howard, M.M. Safford // *Stroke*. – 2009. – V. 40 (12). – P. 3706–3710.
199. Roquer, J. Sex differences in first-ever acute stroke / J. Roquer et al. // *Stroke*. – 2003. – V. 34. – P. 1581–1585.
200. Roquer, J. Endothelial dysfunction, vascular disease and stroke: the ARTICO study / J. Roquer et al. // *Cerebrovasc Dis*. – 2009. – N 27. – Suppl. 1. – P. 25–37. – Doi: 10.1159/000200439.
201. Sacco, R.L. Guidelines for prevention of stroke in patients with ischemic stroke or transient ischemic attack: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association Council on Stroke: Co-sponsored by the Council on Cardiovascular Radiology and Intervention: The American Academy of Neurology affirms the value of this guideline / R.L. Sacco et al. // *Stroke*. – 2006. – V. 37. – P. 577–617.

202. Salisbury, M. Stroke in Young Women / M. Salisbury, G. Pfeffer, S. Yip // *Can. J. Neurol. Sci.* – 2011. – V. 38. – P. 404–410.
203. Salonen Ros, H. Increased risks of circulatory diseases in late pregnancy and puerperium / H. Salonen Ros et al. // *Epidemiology.* – 2001. – V. 12. – P. 456–460.
204. Samady, H. Risk stratification of coronary plaques using physiologic characteristics by CCTA: Focus on shear stress / H. Samady, D.S. Molony, A.U. Coskun, A.S. Varshney, B. De Bruyne, P.H. Stone // *J Cardiovasc Comput Tomogr.* – Pub Date: 2019–12–04. – Doi: 10.1016/j.jcct.2019.11.012.
205. Santos-García, D. Brachial arterial flow mediated dilation in acute ischemic stroke / D. Santos-García et al. // *Eur J Neurol.* – 2009. – N 16(6). –P. 684–690. – Doi: 10.1111/j.1468-1331.2009.02564.
206. Santos-García, D. Impaired brachial flow-mediated dilation is a predictor of a new-onset vascular event after stroke / D. Santos-García et al. // *Cerebrovasc Dis.* – 2011. – N 32 (2). – P. 155–162. – Doi: 10.1159/000328651
207. Sattelmair, J.R. Physical activity and risk of stroke in women / J.R. Sattelmair, T. Kurth, J.E. Buring, I.M. Lee // *Stroke.* – 2010. – V. 41 (6). – P. 1243–1250.
208. Selwaness, M. Arterial stiffness is associated with carotid intraplaque hemorrhage in the general population: the Rotterdam study / M. Selwaness et al. // *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* – 2014. – N 34. – P. 927–32.
209. Shechter, M. Usefulness of brachial artery flow-mediated dilation to predict long-term cardiovascular events in subjects without heart disease / M. Shechter et al. // *Am J Cardiol* 2014. – N 113 (1). – H. 162–167. – Doi: 10.1016/j.amjcard.2013.08.051.
210. Sheikh, S. Exposure to fluid shear stress modulates the ability of endothelial cells to recruit neutrophils in response to tumor necrosis factor-alpha: a basis for local variations in vascular sensitivity to inflammation / S. Sheikh et al. // *Blood.* – 2003. – N 102. – P. 2828–2834.
211. Sheikh K. Effect of measurement on sex difference in stroke mortality / K. Sheikh, C.M. Bullock // *Stroke.* – 2007. – V. 38. – P. 1085–1087.
212. Shekhar, S. Menopause and Ischemic Stroke: A Brief Review / S. Shekhar, O.K. Travis, X. He, R.J. Roman, F. Fan // *MOJ Toxicol.* – 2017. – V. 3 (4). – P. 1–8.

213. Shirai, Y. Impaired Endothelial Function in Embolic Stroke of Undetermined Source / Y. Shirai, S. Toi, U. Adachi, K. Kitagawa // *J Stroke Cerebrovasc Dis.* – 2020. – N 29 (1): 104489. – Doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.
214. Singer, J. Arterial Stiffness, the Brain and Cognition: A Systematic Review / J. Singer et al. // *Ageing Res Rev.* – 2014. – N 15. – P. 16–27. – Doi: 10.1016/j.arr.2014.02.002.
215. Smith, D.B. Gender Differences in the Colorado Stroke Registry / D.B. Smith et al. // *Stroke.* – 2009. – V. 40. – P. 1078–1081.
216. Smith, M.A. Gender comparisons of diagnostic evaluation for ischemic stroke patients / M.A. Smith et al. // *Neurology.* – 2005. – V. 65. – P. 855–858.
217. Sonni, S. Transient ischemic attack: omen and opportunity / S. Sonni, D.E. Thaler // *Cleve Clin J Med.* – 2013. – V. 80. – I. 9. – P. 566–576.
218. Srtandberg, M. Transoesophageal echocardiography in selecting patients for anticoagulation after ischaemic stroke or transient ischaemic attack / M. Srtandberg et al. // *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* – 2002. – N 73 (1). – P. 29–33.
219. Stenborg, A. Endotheliumdependent vasodilatation in forearm is impaired in stroke patients / A. Stenborg, A. Terent, L. Lind // *J Intern Med.* – 2006. – N 259. – P. 569–575. – DOI: 10.1111 / j.1365-2796.2006.01635.x
220. Stróżyńska, E. The Impact of Risk Burden Differences between Men and Women on the Clinical Course of Ischemic Stroke / E. Stróżyńska, U. Fiszer, D. Ryglewicz, J. Zaborski // *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases.* – 2016. – V. 25. – I. 4. – P. 843–847.
221. Stuart-Shor, E.M. Gender differences in presenting and prodromal stroke symptoms / E.M. Stuart-Shor et al. // *Stroke.* – 2009. – V. 40. – P. 1121–1126.
222. Suarez, J.I. Symptomatic vasospasm diagnosis after subarachnoid hemorrhage: evaluation of transcranial Doppler ultrasound and cerebral angiography as related to compromised vascular distribution / J.I. Suarez, A.I. Qureshi, A.B. Yahia, P.D. Parekh, R.J. Tamargo, M.A. Williams, J.A. Ulatowski, D.F. Hanley, A.Y. Razumovsky // *Crit Care Med.* – 2002. – V. 30 (6). – P. 1348–1355.

223. Targonski, P.V. Coronary endothelial dysfunction is associated with an increased risk of cerebrovascular events / P.V. Targonski et al. // *Circulation*. – 2003. – N 107. – P. 2805–9.
224. Tartiere-Kesri, L. Increased proximal arterial stiffness and cardiac response with moderate exercise in patients with heart failure and preserved ejection fraction / L. Tartiere-Kesri et al. // *J Am Coll Cardiol*. – 2012. – N 59. – P. 455–, G.E. Migraine and Ischemic Stroke in Women. A Narrative Review / G.E.
225. Tietjen, E.F. Maly // *Headache*. – 2020. – Apr 4. – Doi: 10.1111/head.13796.
226. Timmis, A. European Society of Cardiology: Cardiovascular Disease Statistics 2019 / Adam Timmis et al. // *European Heart Journal*. – 2020. – V. 41. – I. 1. – P. 12–85. – Doi: 10.1093/eurheartj/ehz859.
227. Touboul, P-J. Mannheim Intima-Media Thickness Consensus Review / P-J. Touboul et al. // *Cerebrovasc Dis*. – 2004. N 18 (4). – P. 346–9. – DOI: 10.1159/000081812.
228. Touze, E. Heritability of ischaemic stroke in women compared with men: a genetic epidemiological study / E. Touze, P.M. Rothwell // *Lancet Neurol*. – 2007. – V. 6. – P. 125–133.
229. Touze, E. Sex differences in heritability of ischemic stroke: a systematic review and meta-analysis / E. Touze, P.M. Rothwell // *Stroke*. – 2008. – V. 39. – P. 16–23.
230. Towfighi, A. Sex-Specific Trends in Midlife Coronary Heart Disease Risk and Prevalence / A. Towfighi, L.Zeng, B. Ovbiagele // *Archives of internal medicine*. – 2009. – V. 169. – P. 1762–1766.
231. Townsend, R.R. Recommendations for Improving and Standardizing Vascular Research on Arterial Stiffness: A Scientific Statement from the American Heart Association / R.R. Townsend, I.B. Wilkinson, E.L. Schiffrin, A.P. Avolio, J.A. Chirinos, J.R. Cockcroft, K.S. Heffernan, E.G. Lakatta, C.M. McEniery, G.F. Mitchell, S.S. Najjar, W.W. Nichols, E.M. Urbina, T. Weber American Heart Association Council on Hypertension // *Hypertension*. – 2015. – V. 66 (3). – P. 698–722.
232. Tsivgoulis, G. Recent Advances in Primary and Secondary Prevention of Atherosclerotic Stroke / G. Tsivgoulis, A. Safouris, D.E. Kim, A.V. Alexandrov // *J Stroke*. – 2018. – V. 20 (2). – P. 145–166.

233. Tsivgoulis, G. Ultrasound in Neurology / G. Tsivgoulis, A.V. Alexandrov // Neuroimaging. – 2016. – V. 22. – N 5. – P. 1655–1677.
234. Tuttolomondo, A. Endothelial function and arterial stiffness indexes in subjects with acute ischemic stroke: Relationship with TOAST subtype / A. Tuttolomondo et al. // Atherosclerosis. – 2017. – N 256. – P. 94–99. – Doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2016.10.044.
235. Urbanus, R.T. Antiphospholipid antibodies and risk of myocardial infarction and ischaemic stroke in young women in the RATIO study: a case-control study / R.T. Urbanus et al. // Lancet Neurol. – 2009. – V. 8. – P. 998–1005.
236. Ustrell, X. Cardiac workup of ischemic stroke / X. Ustrell, A. Pellisé // Curr Cardiol Rev. – 2010. – V. 6 (3). – P. 175–183.
237. Van den Wijngaard, I.R. Treatment and imaging of intracranial atherosclerotic stenosis: current perspectives and future directions / I.R. Van den Wijngaard, G. Holswilder, M.A. van Walderveen, A. Algra, M.J. Wermer, O.O. Zaidat, J. Boiten // Brain Behav. – 2016. – V. 6 (11) : e00536.
238. Van Popele, N.M. Association between arterial stiffness and atherosclerosis: the Rotterdam Study / N.M. van Popele et al. // Stroke. – 2001. – Vol. 32. – P. 454–460.
239. Van Sloten, T.T. Local stiffness of the carotid and femoral artery is associated with incident cardiovascular events and all-cause mortality: the Hoorn study / T.T. van Sloten et al. // J Am Coll Cardiol. – 2014. – N 63. – P. 1739–1747.
240. Van Sloten, T.T. Carotid Stiffness Is Associated With Incident Stroke: A Systematic Review and Individual Participant Data Meta-Analysis / T.T. Van Sloten, S. Sedaghat, S. Laurent, G.M. London, B. Pannier, M. ArfanIkram, M. Kavousi, F. Mattace-Raso, O.H. Franco, P. Boutouyrie, C.D.A. Stehouwer // Journal of the American College of Cardiology. – 2015. – V. 66. – I. 19. – P. 2116–2125.
241. Vigen, R. Association of testosterone therapy with mortality, myocardial infarction, and stroke in men with low testosterone levels / R. Vigen, C.I. O'Donnell, A.E. Barón et al. // JAMA. – 2013. – V. 310 (17). – P. 1829–1836.
242. Vita, J.A. Endothelial function / J.A. Vita, J.F. Keaney // Circulation. – 2011. – V. 124. – N 25. – P. 906–912.

243. Wilcox, J.N. Expression of multiple isoforms of nitric oxide synthase in normal and atherosclerotic vessels / J.N. Wilcox et al. // *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* – 1997. – N 17. – P. 2479–2488.
244. Wiszniewska, M. Sex differences in risk factor distribution, severity, and outcome of ischemic stroke / M. Wiszniewska, M. Niewada, A. Czlonkowska // *Acta Clin Croat.* – 2011. – V. 50 (1) – P. 21–28.
245. Wolf, P.A. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study / P.A. Wolf, R.D. Abbott, W.B. Kannel // *Stroke.* – 1991. – V. 22. – P. 983–988.
246. Wolf, P.A. Impact of atrial fibrillation on mortality, stroke, and medical costs / P.A. Wolf et al. // *Arch Intern Med.* – 1998. – V. 158. – P. 229–234.
247. Women at Heart // European Society of Cardiology – URL: <https://www.escardio.org/The-ESC/What-we-do/Initiatives/Women-at-heart/Women-at-Heart>.
248. Women's Health Initiative (WHI) // NATIONAL HEART, LUNG, AND BLOOD INSTITUTE – URL: <https://www.nhlbi.nih.gov/science/womens-health>.
249. Xian, Y. Association of Preceding Antithrombotic Treatment With Acute Ischemic Stroke Severity and In-Hospital Outcomes Among Patients With Atrial Fibrillation / Y. Xian, E.C. O'Brien, L. Liang et al. // *JAMA.* – 2017. – V. 317 (10). – P. 1057–1067. – Doi: 10.1001/jama.2017.1371.
250. Xu, Y. Transcriptional regulation of endothelial dysfunction in atherosclerosis: an epigenetic perspective / Y. Xu // *J Biomed Res.* – 2014. – N 28 (1). – P. 47–52. – Doi: 10.7555/JBR.27.20130055.
251. Yamatani, H. Sex hormones and physiological function / H. Yamatani, K. Takahashi, S. Nagase // *Nihon Rinsho.* – 2015. – V. 73 (4). – P. 565–70. – PMID : 25936142.
252. Yang, E.Y. Carotid arterial wall characteristics are associated with incident ischemic stroke but not coronary heart disease in the Atherosclerosis Risk In Communities (ARIC) study / E.Y. Yang et al. // *Stroke.* – 2012. – N 43. – P. 103–108.

253. Zhu, C.H. Low shear stress regulates monocyte adhesion to oxidized lipid-induced endothelial cells via an I κ B α dependent pathway / C.H. Zhu et al. // *Biorheology*. – 2004. – N 41. – P. 127–137.
254. Zhou, H. Prevalence of cardiovascular risk factors in non-menopausal and postmenopausal inpatients with type 2 diabetes mellitus in China / H. Zhou, C. Zhang, J. Ni, X. Han // *BMC Endocr Disord*. – 2019. – V. 19 (1). – P. 98. – Doi: 10.1186/s12902-019-0427-7.
255. Zureik, M. Carotid plaques, but not common carotid intima-media thickness, are independently associated with aortic stiffness / M. Zureik et al. // *J. Hypertens*. – 2002. – N 20. – P. 85–93.

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. Чечеткин, А.С. Москвичева, А.А. Шабалина // **Анналы клинической и экспериментальной неврологии**. – 2020. – № 14 (1). – С. 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. Чечеткин // **Анналы клинической и экспериментальной неврологии**. – 2018. – № 12 (1). – С. 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). С. 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). – С. 57–61.

ПРИЛОЖЕНИЯ

Приложение 1. Шкала Рэнкина

Шкала Рэнкина позволяет оценить степень инвалидизации после инсульта и включает пять степеней инвалидизации после инсульта

- | | |
|---|---|
| 0 | Нет симптомов |
| 1 | Отсутствие существенных нарушений жизнедеятельности, несмотря на наличие некоторых симптомов: способен выполнять все повседневные обязанности. |
| 2 | Легкое нарушение жизнедеятельности: не способен выполнять некоторые прежние обязанности, однако справляется с собственными делами без посторонней помощи. |
| 3 | Умеренное нарушение жизнедеятельности: требуется некоторая помощь, однако способен ходить без посторонней помощи. |
| 4 | Выраженное нарушение жизнедеятельности: не способен ходить без посторонней помощи, не способен справиться со своими физическими потребностями без посторонней помощи. |
| 5 | Тяжелое нарушение жизнедеятельности: прикован к постели, недержание мочи и кала, требует постоянной помощи и присмотра персонала. |
1. Первая степень предполагает отсутствие признаков инвалидности, больной в состоянии выполнять без посторонней помощи все действия по уходу за собой. Однако это не исключает у больного наличия мышечной слабости, расстройств чувствительности, нарушений речи или других неврологических функций. Эти нарушения выражены в незначительной степени и не ведут к ограничению активности.
 2. Вторая степень инвалидизации по Рэнкину предполагает наличие легких признаков инвалидности, но больной в состоянии ухаживать за собой без посторонней помощи.

Например, не может вернуться к прежней работе, но способен обслуживать себя без постороннего присмотра.

3. Третья степень умеренно выраженные признаки инвалидности, больной нуждается в некоторой посторонней помощи при одевании, гигиеническом уходе за собой; больной не в состоянии внятно читать или свободно общаться с окружающими. Больной может пользоваться ортопедическими приспособлениями или тростью.
4. Четвертая степень предполагает наличие выраженных признаков инвалидности. Больной не в состоянии ходить и ухаживать за собой без посторонней помощи, он нуждается в круглосуточном присмотре и в ежедневной посторонней помощи. При этом он в состоянии самостоятельно или при минимальной помощи со стороны выполнять какую-то часть мероприятий по уходу за собой.
5. Пятая степень сильно выраженные признаки инвалидности. Больной прикован к постели, неопрятен и нуждается в постоянном уходе и наблюдении.

Приложение 2. Индекс Бартела

При заполнении индекса Бартела необходимо придерживаться следующих правил:

- Индекс отражает реальные действия больного, а не предполагаемые.
- Необходимость присмотра означает, что больной не относится к категории тех, кто не нуждается в помощи (больной не независим).
- Уровень функционирования определяется наиболее оптимальным для конкретной ситуации путем расспроса больного, его друзей/родственников, однако важны непосредственное наблюдение и здравый смысл. Прямое тестирование не требуется.
- Обычно оценивается функционирование больного в период предшествовавших 24-48 часов, однако иногда обоснован и более продолжительный период оценки.
- Средние категории означают, что больной осуществляет более 50% необходимых для выполнения той или иной функции усилий.
- Категория «независим» допускает использование вспомогательных средств.

Баллы по шкале Бартела начисляются следующим образом:

Прием пищи

- 10 — не нуждаюсь в помощи, способен самостоятельно пользоваться всеми необходимыми столовыми приборами
- 5 — частично нуждаюсь в помощи, например, при разрезании пищи
- 0 — полностью зависим от окружающих (необходимо кормление с посторонней помощью)

Персональный туалет (умывание лица, причесывание, чистка зубов, бритье)

- 5 — не нуждаюсь в помощи
- 0 — нуждаюсь в помощи

Одевание

- 10 — не нуждаюсь в посторонней помощи
- 5 — частично нуждаюсь в помощи, например, при одевании обуви, застегивании пуговиц и т.д.
- 0 — полностью нуждаюсь в посторонней помощи

Прием ванны

- 5 — принимаю ванну без посторонней помощи
- 0 — нуждаюсь в посторонней помощи

Контроль тазовых функций (мочеиспускания, дефекации)

- 20 — не нуждаюсь в помощи
- 10 — частично нуждаюсь в помощи (при использовании клизмы, свечей, катетера)
- 0 — постоянно нуждаюсь в помощи в связи с грубым нарушением тазовых функций

Посещение туалета

- 10 — не нуждаюсь в помощи
- 5 — частично нуждаюсь в помощи (удержание равновесия, использование туалетной бумаги, снятие и одевание брюк и т.д.)
- 0 — нуждаюсь в использовании судна, утки

Вставание с постели

- 15 — не нуждаюсь в помощи
- 10 — нуждаюсь в наблюдении или минимальной поддержке
- 5 — могу сесть в постели, но для того, чтобы встать, нужна существенная поддержка
- 0 — не способен встать с постели даже с посторонней помощью

Передвижение

- 15 — могу передвигаться без посторонней помощи в пределах 500 м
- 10 — могу передвигаться с посторонней помощью в пределах 500 м
- 5 — могу передвигаться с помощью инвалидной коляски
- 0 — не способен к передвижению

Подъем по лестнице

- 10 — не нуждаюсь в помощи
- 5 — нуждаюсь в наблюдении или поддержке
- 0 — не способен подниматься по лестнице даже с поддержкой

Приложение 3. Шкала NIHSS

Признак	Определение значений баллов шкалы
Сознание: уровень бодрствования	0 – Ясное 1 – Оглушение (заторможен, сонлив, но реагирует даже на незначительный стимул – команду, вопрос) 2 – Сопор (требует повторной, сильной или болезненной стимуляции для того, чтобы совершить движение или стать на время доступным контакту) 3 – Кома (речевому контакту недоступен, отвечает на раздражения лишь рефлекторными двигательными или вегетативными реакциями)
Сознание: ответы на вопросы (просят больного назвать месяц года и свой возраст)	0 – Правильные ответы на оба вопроса 1 – Правильный ответ на один вопрос 2 – Неправильные ответы на оба вопроса
Сознание: выполнение инструкций (просят больного закрыть и открыть глаза, сжать пальцы в кулак и разжать)	0 – Выполняет обе команды правильно 1 – Выполняет одну команду правильно 2 – Выполняет обе команды неправильно
Движения глазных яблок (слежение за движением пальца)	0 – Норма 1 – Частичный паралич взора (но нет фиксированной девиации глазных яблок) 2 – Фиксированная девиация глазных яблок
Поля зрения (исследуют с помощью движений пальцами, которые исследователь выполняет одновременно с обеих сторон)	0 – Нет нарушений 1 – Частичная гемианопсия 2 – Полная гемианопсия
Лицевой мускулатуры	0 – Нет

	<p>1 – Легкий (асимметрия)</p> <p>2 – Умеренно выраженный (полный или почти полный паралич нижней группы мимических мышц)</p> <p>3 – Полный (отсутствие движений в верхней и нижней группах мимических мышц)</p>
<p>Движения в руке на стороне пареза. Руку просят удержать в течение 10 с в положении 90° в плечевом суставе, если больной сидит, и в положении сгибания 45°, если больной лежит</p>	<p>0 – Рука не опускается</p> <p>1 – Больной вначале удерживает руку в заданном положении, затем рука начинает опускаться</p> <p>2 – Рука начинает падать сразу, но больной все же несколько удерживает ее против силы тяжести</p> <p>3 – Рука сразу падает, больной совершенно не может преодолеть силу тяжести</p> <p>4 – Нет активных движений</p>
<p>Движения в ноге на стороне пареза. Лежащего на спине больного просят удержать в течение 5 с согнутую в тазобедренном суставе ногу, поднятую под углом 30°</p>	<p>0 – Нога в течение 5 секунд не опускается</p> <p>1 – Больной вначале удерживает ногу в заданном положении, затем нога начинает опускаться</p> <p>2 – Нога начинает падать сразу, но больной все же несколько удерживает ее против силы тяжести</p> <p>3 – Нога сразу падает, больной совершенно не может преодолеть силу тяжести</p> <p>4 – Нет активных движений</p>
<p>Атаксия в конечностях ПНП и ПКП (атаксия оценивается в баллах лишь в том случае, когда она</p>	<p>0 – Нет</p> <p>1 – Имеется или в верхней, или в нижней конечности</p>

непропорциональна степени пареза; при полном параличе кодируется буквой "Н")	2 – Имеется и в верхней, и в нижней конечности
Чувствительность Исследуется при помощи булавки, учитываются только нарушения	0 – Норма 1 – Незначительно снижена 2 – Значительно снижена
Игнорирование (neglect, англ.)	0 – Не игнорирует 1 – Частично игнорирует зрительные, тактильные или слуховые раздражения 2 – Полностью игнорирует раздражения более одной модальности
Дизартрия	0 – Нормальная артикуляция 1 – Легкая или умеренная дизартрия (произносит невнятно некоторые слова) 2 – Выраженная дизартрия (произносит слова почти невразумительно или хуже)
Афазия	0 – Нет 1 – Легкая или умеренная (ошибки в названии, парафазии) 2 – Грубая 3 – Тотальная