

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

На правах рукописи

АЙРАПЕТОВА АЛЕКСАНДРА СЕРГЕЕВНА

**ГЕНДЕРНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ИНФАРКТОВ ГОЛОВНОГО МОЗГА
В БАССЕЙНЕ АРТЕРИЙ КАРОТИДНОЙ СИСТЕМЫ
У ПАЦИЕНТОВ СРЕДНЕГО И ПОЖИЛОГО ВОЗРАСТА**

14.01.11 – Нервные болезни

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор

М.Ю. Максимова

Москва – 2020

ОГЛАВЛЕНИЕ

| | |
|---|----|
| ОГЛАВЛЕНИЕ | 2 |
| ВВЕДЕНИЕ | 4 |
| ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ..... | 11 |
| ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ..... | 38 |
| 2.1. Общий дизайн и методология исследования..... | 38 |
| 2.2. Клиническое обследование пациентов..... | 40 |
| 2.3. Оценка анамнестических данных и факторов риска..... | 41 |
| 2.4. Нейровизуализационные методы обследования | 43 |
| 2.5. Ультразвуковые методы обследования..... | 45 |
| 2.6. Электрофизиологические методы обследования..... | 46 |
| 2.7. Лабораторные методы обследования..... | 47 |
| 2.8. Определение подтипа ишемического инсульта..... | 49 |
| 2.9. Статистическая обработка данных..... | 49 |
| ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ | 51 |
| 3.1. Общая характеристика пациентов и особенностей клинической картины инсульта с учетом возрастных и гендерных различий | 51 |
| 3.2. Характеристика результатов нейровизуализационного обследования пациентов с учетом гендерных различий..... | 61 |
| 3.3. Характеристика результатов ультразвуковых методов обследования пациентов с учетом гендерных различий..... | 63 |
| 3.4. Характеристика результатов лабораторных методов обследования пациентов с учетом гендерных различий..... | 65 |
| 3.5. Характеристика возрастных и гендерных особенностей факторов риска развития острых нарушений мозгового кровообращения | 70 |
| 3.6. Характеристика факторов, специфичных для женщин..... | 77 |
| 3.7. Характеристика возрастных и гендерных особенностей частоты подтипов ишемического инсульта у пациентов среднего и пожилого возраста.... | 79 |

| | |
|---|-----|
| 3.8. Гендерные особенности подтипов ишемического инсульта у пациентов среднего и пожилого возраста..... | 81 |
| 3.8.1. Атеротромботический инсульт..... | 81 |
| 3.8.2. Кардиоэмболический инсульт | 84 |
| 3.8.3. Лакунарный инсульт..... | 86 |
| 3.8.4. Гендерные особенности клинической тяжести подтипов ишемического инсульта в бассейне артерий каротидной системы | 88 |
| 3.9. Клинические примеры..... | 89 |
| ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ | 99 |
| ЗАКЛЮЧЕНИЕ..... | 113 |
| ВЫВОДЫ | 114 |
| ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ..... | 116 |
| СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ..... | 117 |
| СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ..... | 119 |
| ПРИЛОЖЕНИЯ..... | 152 |

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность и степень разработанности темы исследования

По данным мировой статистики, инсульт занимает 2 место среди ведущих причин смертельных исходов и 1 место среди причин преждевременной и стойкой инвалидизации населения [86; 105; 118]. Заболеваемость инсультом среди лиц моложе 65 лет в последние десятилетия возросла на 25% [121; 128], на долю инфарктов мозга приходится 65-87% случаев [28; 118; 217].

Согласно последним эпидемиологическим данным, риск развития инсульта у российских женщин является одним из наиболее высоких в мире и в значительной степени превышает риск мужчин [87].

Большинство факторов риска, встречающихся у пациентов среднего, пожилого и старческого возраста, являются неспецифичными для пола. К ним относятся: артериальная гипертензия, фибрилляция предсердий и другая кардиальная патология, нарушения углеводного и липидного обмена, избыточная масса тела, малоподвижный образ жизни, курение и чрезмерное потребление алкоголя [24; 49; 102]. Однако распространенность этих факторов, их влияние на риск развития инсульта и его прогноз у мужчин и женщин различаются [166; 228].

В настоящее время гендерные особенности клинической картины, тяжести течения инсульта и функционального восстановления пациентов привлекают особое внимание исследователей, однако единый взгляд на проблему отсутствует. Тяжесть инсульта является одним из основных факторов, определяющих исход заболевания [200].

Как правило, существование гендерных различий в выраженности клинических симптомов и прогнозе ишемического инсульта объясняется тем, что в момент развития инсульта женщины старше мужчин, имеют более тяжелую коморбидную патологию и сниженный функциональный статус. Другим объяснением являются различия в частоте проведения тромболитической терапии.

По данным M. Itzhaki (2016), T.E. Madsen, K.A. Baird, (2015), A. Nordanstig (2014), женщины лучше мужчин осведомлены об основных симптомах инсульта. Однако в пожилом и старческом возрасте женщины чаще проживают в одиночестве [75], что может приводить к их несвоевременному обращению за медицинской помощью, а также к потере информации о времени возникновения клинических симптомов инсульта. Одиноким пациентам в 1,5 раза реже поступают в стационар в течение первых 2,5 ч от дебюта заболевания, и им реже проводится тромболизис [192]. В ряде исследований было показано, что функциональное восстановление женщин через 3 и 12 мес. после ишемического инсульта хуже, чем мужчин, в том числе в группе пациентов моложе 50 лет [98; 115; 143].

В 2015 году L.D. Lisabeth и M.J. Reeves выделили ключевые факторы, лежащие в основе гендерных различий функционального восстановления после инсульта. К ним относились: тяжесть инсульта, предшествующие инсульту функциональный и когнитивный статус, наличие острых нарушений мозгового кровообращения в анамнезе, индекс массы тела и семейное положение. Однако было отмечено, что описанные факторы только частично объясняют существование гендерных различий в прогнозе заболевания.

Не вызывает сомнения, что применение дифференцированного гендерно-ориентированного подхода к профилактике острых нарушений мозгового кровообращения позволит увеличить ее эффективность и снизить показатели заболеваемости, а более глубокое изучение клинических особенностей острого периода инсульта с учетом гендерных различий поможет улучшить функциональный прогноз пациентов. Таким образом, тема диссертационной работы является актуальной.

Цель исследования

Изучить гендерные особенности факторов риска, клинической картины и раннего функционального восстановления при ишемическом инсульте в бассейне артерий каротидной системы у пациентов среднего и пожилого возраста.

Задачи исследования

1. Провести анализ гендерных особенностей факторов риска и основных причин возникновения инфарктов мозга у пациентов среднего и пожилого возраста.
2. Выявить гендерные различия подтипов ишемического инсульта.
3. Выявить различия в клинических симптомах и тяжести течения острого периода ишемического инсульта в бассейне артерий каротидной системы у мужчин и женщин.
4. Оценить выраженность функциональных неврологических нарушений к концу острого периода инсульта у мужчин и женщин.
5. Провести анализ показателей липидного, углеводного обменов и системы гемостаза у мужчин и женщин с инфарктами мозга.

Научная новизна

1. Уточнены и расширены представления о гендерных особенностях факторов риска, причин развития и частоты подтипов ишемического инсульта у пациентов среднего и пожилого возраста.
2. Раскрыты особенности клинической картины и течения острого периода ишемического инсульта в бассейне артерий каротидной системы у мужчин и женщин среднего и пожилого возраста.
3. Выявлены гендерные различия в тяжести течения атеротромботического инсульта. Выделены группы мужчин и женщин с неблагоприятным функциональным восстановлением в конце острого периода ишемического инсульта в зависимости от его подтипа.
4. Изучены и систематизированы инструментальные и лабораторные данные у пациентов с инфарктами мозга в бассейне артерий каротидной системы с применением гендерно-ориентированного подхода.

Теоретическая и практическая значимость

Полученные в результате исследования данные о гендерных особенностях факторов риска, частоты встречаемости подтипов, клинической картины и тяжести течения ишемического инсульта у пациентов среднего и пожилого возраста позволяют конкретизировать основные направления ведения пациентов в остром периоде заболевания, первичной и вторичной профилактики инсульта с учетом гендерно-ориентированного и персонализированного подходов.

Методология и методы исследования

Работа представляет собой обсервационное поперечное исследование. Объектом исследования являлись 264 пациента (168 мужчин и 96 женщин) с инфарктами мозга в бассейне артерий каротидной системы в возрасте от 45 до 74 лет. Пациенты были обследованы в остром периоде инсульта. Для решения поставленных задач в работе использовались клинический, инструментальный, лабораторный и статистический методы исследования. При клиническом обследовании пациентов проводились сбор анамнестических данных, оценка факторов риска развития инсульта, исследование соматического и неврологического статусов. Тяжесть симптомов инсульта (по шкале NIHSS) и выраженность функциональных неврологических нарушений (по модифицированной шкале Рэнкина, индексу Бартел и индексу мобильности Ривермид) оценивались на момент поступления пациентов в стационар и в конце острого периода. Инструментальное и лабораторное обследование проводилось однократно при поступлении пациентов в стационар. Инструментальные методы исследования включали магнитно-резонансную томографию головного мозга с МР-ангиографией интракраниальных артерий, дуплексное сканирование брахиоцефальных артерий, трансторакальную эхокардиографию, дуплексное сканирование вен нижних конечностей и электрокардиографию. Лабораторные методы включали исследование клинического анализа крови, показателей системы гемостаза и стандартных биохимических показателей. Определение подтипа ишемического инсульта проводилось в соответствии с международными

критериями TOAST и классификацией Научного центра неврологии. В случаях неустановленной причины инсульта проводились дополнительные инструментальные и лабораторные исследования. Для статистического анализа данных использовался пакет прикладных программ STATISTICA 12.0.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Высокий риск развития ишемического инсульта в группе женщин пожилого возраста определяется одновременным сочетанием артериальной гипертензии, сахарного диабета 2 типа и избыточного веса.
2. Факторами риска развития ишемического инсульта у женщин среднего возраста являются нарушение репродуктивной функции и ранняя менопауза.
3. Среди пациентов среднего и пожилого возраста у женщин чаще развивается кардиоэмболический инсульт, у мужчин – атеротромботический инсульт.
4. В момент ишемического инсульта у женщин, по сравнению с мужчинами, отмечается бóльшая частота поведенческих расстройств и дезориентации.
5. В возрастной группе от 60 до 74 лет лакунарный инсульт у женщин и инсульт с конкурирующими причинами у мужчин сопровождаются низкой способностью самообслуживания к концу острого периода.

Степень достоверности и апробация результатов исследования

Достоверность полученных результатов определяется достаточным объемом выборки пациентов, четкой постановкой цели и задач, использованием современных клинических, инструментальных и лабораторных методов исследования, применением корректных методов статистической обработки данных, соответствующих поставленным задачам.

Диссертация апробирована и рекомендована к защите на заседании сотрудников 1-го, 2-го, 3-го неврологических отделений, отделения

анестезиологии-реанимации с палатами реанимации и интенсивной терапии, отделения нейрореабилитации и физиотерапии, научно-консультативного отделения с лабораторией нейроурологии, лаборатории клинической нейрофизиологии, лаборатории ультразвуковых исследований Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научный центр неврологии» (Протокол № 8 от 04.09.2020 г.).

Материалы диссертационной работы были представлены на научно-практической конференции «Современные проблемы неврологии» ФГБНУ НЦН (г. Москва, 17 мая 2018 г.), III Национальном конгрессе «Кардионеврология» (г. Москва, 6-7 декабря 2018 г.), XI Всероссийском съезде неврологов и IV Конгрессе Национальной ассоциации по борьбе с инсультом (г. Санкт-Петербург, 15-19 июня 2019 г.).

Публикации

По теме диссертации опубликовано 5 работ, в том числе 3 статьи в научных рецензируемых изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией при Министерстве образования и науки Российской Федерации.

Внедрение результатов исследования

Результаты исследования внедрены в практическую работу 1-го, 2-го, 3-го неврологических отделений, научно-консультативного отделения с лабораторией нейроурологии ФГБНУ НЦН, а также в учебный процесс подготовки ординаторов, аспирантов и врачей неврологов, обучающихся на циклах повышения квалификации в ФГБНУ НЦН.

Личный вклад автора

Автору принадлежит основная роль в анализе состояния проблемы, разработке протокола исследования, постановке его целей и задач. Самостоятельно проведены анализ ретроспективных данных, сбор анамнеза, неврологический осмотр пациентов с оценкой по клиническим шкалам, анализ,

интерпретация и систематизация результатов лабораторных и инструментальных исследований, статистическая обработка данных. На основании полученных результатов сформулированы выводы и практические рекомендации, по материалам работы подготовлены статьи, опубликованные в научных журналах.

Структура и объём диссертации

Текст диссертации изложен на 158 листах машинописного текста, содержит 40 таблиц и 4 рисунка. Диссертация включает следующие разделы: оглавление, введение, обзор литературы, материал и методы исследования, результаты исследования, обсуждение результатов, заключение, выводы, практические рекомендации, список сокращений и условных обозначений, список литературы, приложения. Библиографический указатель содержит 45 отечественных и 205 зарубежных литературных источников, а также 5 собственных публикаций автора подготовленных по теме диссертационной работы.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Ежегодно в мире инсультом заболевают около 15 млн человек [118; 217]. В течение первого года после инсульта умирают от 40 до 50% больных [28; 217]. Среди выживших пациентов 30% остаются инвалидизированными, 20% больных нуждаются в помощи при передвижении, у 70% в той или иной степени снижается трудоспособность [34; 100].

На территории Российской Федерации регистрируется более 400 тыс. случаев инсульта в год. 14% функционально зависимых пациентов являются инвалидизированными по причине инсульта, ежегодная смертность от которого составляет 123,2 случая на 100 тыс. взрослого населения [33]. Согласно российским статистическим данным, более 300 тыс. человек, перенесших инсульт, являются лицами трудоспособного возраста [28]. Учитывая, что только 8-10% выживших после инсульта пациентов способны вернуться к полноценной профессиональной деятельности [34; 36], становится очевидным значительное социально-экономическое бремя заболевания.

Начиная с 80-х годов XX века в мировой литературе активно обсуждается проблема гендерных особенностей факторов риска, течения, прогноза и профилактики сердечно-сосудистых (ССЗ) и цереброваскулярных заболеваний (ЦВЗ). Одна из первых работ, в которой были обобщены накопленные знания о гендерных различиях острых нарушений мозгового кровообращения (ОНМК), была опубликована Т.В. Wyller в 1999 году. В статье сообщалось о высокой смертности женщин и более благоприятном прогнозе мужчин, перенесших инсульт [242].

В последующем в большом количестве исследований было показано, что женщины подвержены более тяжелому течению инсульта и постинсультного периода, менее благоприятному функциональному восстановлению и более выраженному снижению качества жизни после инсульта по сравнению с мужчинами [58; 182; 193; 206]. Полученные данные явились основой для

разработки отдельного руководства по профилактике инсульта у женщин, опубликованного С. Bushnell с соавт. в 2014 году [63].

Вместе с тем результаты работ, направленных на изучение проблемы гендерных особенностей ОНМК, противоречивы. Наиболее часто это объясняется неоднородностью групп обследуемых пациентов, различиями в расовой и этнической принадлежности, наследственной предрасположенности к тем или иным факторам риска, спектре и тяжести коморбидной патологии, а также влиянием географических и социально-экономических факторов.

Пол является отдельным немодифицируемым фактором риска ССЗ и ЦВЗ. Результаты эпидемиологических исследований свидетельствуют о том, что на протяжении большей части жизни заболеваемость инсультом у мужчин выше, чем у женщин [88], однако общая распространенность ОНМК преобладает в женской популяции.

По данным Глобального бремени болезней, количество лиц, перенесших инсульт, в 2016 году составило 41,1 млн среди женщин и 39 млн среди мужчин [118]. Как правило, такая статистика объясняется большей продолжительностью жизни женщин и высоким риском развития инсульта в старших возрастных группах, когда они имеют множественную соматическую патологию, сниженный функциональный и когнитивный статус, чаще являются социально изолированными и не приверженными к приему профилактической терапии.

В большом систематическом обзоре Р. Appelros и соавт., проведенном в 2009 году, сообщалось, что инсульт у женщин развивается примерно на 4-5 лет позже, чем у мужчин: средний возраст мужчин на момент первичного инсульта составил 69 лет, женщин – 73 года [51]. Подобные данные были получены позже в исследовании F. Irie с соавт. (2015), где среди пациентов в возрасте $70,2 \pm 12,1$ лет с впервые развившимся ишемическим инсультом (ИИ) женщины были в среднем на 5 лет старше мужчин [116].

Заболеваемость ИИ у женщин составляет 98,9, у мужчин – 132,8 на 100 тыс. населения [88]. По мнению большинства авторов, эти различия в значительной степени обусловлены протективным влиянием овариальных гормонов. Однако по

мере снижения уровня эстрогенов в период пери- и постменопаузы, риск развития ИИ у женщин возрастает [96; 144; 187].

По данным Л.М. Тибекиной (2018), соотношение частоты встречаемости первичного инсульта у мужчин и женщин среднего возраста составило 1,13:1, напротив, в группе лиц пожилого возраста – 1:1,15 [44]. В отдельных исследованиях сообщается, что риск развития инсульта у женщин начинает увеличиваться с 65-летнего возраста и значительно превышает мужской риск к 75 годам. Однако, по данным крупного проспективного исследования V.J. Howard и соавт., риск развития инсульта среди мужчин и женщин старше 75 лет не различался [114], а в 56-летнем проспективном исследовании Framingham Heart Study заболеваемость инсультом среди женщин преобладала только в возрастной группе старше 85 лет [180].

Противоречивость описанных данных может объясняться не только разным составом обследуемых, но и различиями в представленности сопутствующих заболеваний у пациентов, входящих в крупные эпидемиологические исследования. Так, в обзоре R.L. Girijala (2017) сообщается, что при отсутствии коморбидной патологии 10-летний риск развития инсульта у женщин ниже, чем у мужчин, однако он значительно превышает мужской риск при наличии четырех и более сопутствующих заболеваний [102].

В руководстве С. Bushnell с соавт. были выделены факторы риска ОНМК, наиболее характерные для мужчин и для женщин [63]. К факторам, характерным как для мужчин, так и для женщин относились возраст, метаболический синдром, ожирение, гиподинамия, курение, наличие первичной сердечно-сосудистой патологии. Факторами риска, наиболее распространенными среди женщин, являлись артериальная гипертензия (АГ), фибрилляция предсердий (ФП), сахарный диабет (СД), мигрень с аурой, эмоциональный стресс и депрессия. Исключительно для женщин свойственны такие факторы риска, как возраст наступления менархе и менопаузы (естественной или хирургической), беременность, гестационный СД, преэклампсия, прием комбинированных оральных контрацептивов и заместительной гормональной терапии.

В крупном международном исследовании INTERSTROKE, в которое вошли более 10 тыс. пациентов с ИИ, было показано, что наиболее значимыми факторами риска развития инсульта у женщин являлись АГ, абдоминальное ожирение и дислипидемия [166]. S. Трајкова и соавт. в 2017 году опубликовали результаты 11-летнего проспективного исследования с участием более 40 тыс. пациентов, не имеющих ССЗ на момент начала наблюдения. Наиболее значимыми предикторами инсульта у женщин оказались АГ и курение, у мужчин – курение и алкоголизм [228].

В последующих работах Т.Е. Madsen и V.J. Howard (2018, 2019) сообщалось, что риск развития ИИ у женщин в большей степени ассоциирован с ФП, СД и мигренью, у мужчин – с дислипидемией. Вместе с тем АГ в равной степени увеличивала риск развития ИИ у мужчин и женщин молодого возраста, а в возрасте старше 45 лет являлась более значимым фактором риска для женщин [114; 150]. Интересно, что в проспективном исследовании V.J. Howard описанные различия выявлялись только среди европеоидов, тогда как среди представителей негроидной расы гендерных различий во влиянии тех или иных факторов на риск развития инсульта установлено не было.

АГ является одним из наиболее значимых модифицируемых факторов риска развития инсульта, гендерные различия в распространенности которой изменяются в зависимости от возраста [89; 114]. В работе А.А. Samaї и S. Martin-Schild (2015) сообщалось, что среди лиц моложе 45 лет АГ чаще диагностируется у мужчин, в возрасте от 45 до 64 лет встречается у мужчин и женщин примерно с одинаковой частотой, а в возрастной группе старше 65 лет значительно чаще диагностируется у женщин [205]. S.S. Yoon с соавт. были представлены похожие данные, согласно которым распространенность АГ среди мужчин и женщин моложе 60 лет составила 8,4-34,6% и 6,1-29,9% соответственно, в группе лиц старше 60 лет АГ чаще страдали женщины: 66,5% против 63,1% [244].

АГ диагностируется у 77-78,2% больных, перенесших ОНМК [5; 110]. В систематическом обзоре S.A. Peters с соавт. (2013), собравшем результаты 124 проспективных исследований с участием более 1 млн человек, было показано, что

повышение систолического артериального давления (АД) на каждые 10 мм рт.ст. увеличивает риск развития инсульта на 25% как у мужчин, так и у женщин [176]. Тем не менее, в большом количестве работ сообщается, что среди пациентов с ИИ АГ значительно чаще диагностируется у женщин [97; 127; 245].

По данным исследования INTERSTROKE, в группе пациентов с показателями АД выше 160/90 мм рт.ст. женщины имели более высокую вероятность развития инсульта, чем мужчины. Отношение шансов у женщин составило 4,89 (99% доверительный интервал (ДИ): 3,79-6,32), у мужчин – 3,88 (99% ДИ: 3,22-4,68) [167]. В 2019 году были опубликованы результаты большого проспективного исследования Т.Е. Madsen с соавт., в которое вошли более 26 тыс. пациентов пожилого возраста. Было также установлено, что при повышении показателей АД риск развития ИИ в большей степени возрастает у женщин [153].

Следует отметить, что в приведенной ранее работе S.S. Yoon женщины чаще мужчин достигали целевых показателей АД в возрасте моложе 60 лет (56,3% против 50,6%), тогда как в возрастной группе старше 60 лет целевые показатели АД чаще регистрировались у мужчин (54,6% против 50,8%). Интересно, что если число пациентов с контролируемой АГ среди мужчин увеличивалось с возрастом (от 27,9% у молодых мужчин до 54,6% у лиц старше 60 лет), то среди женщин эти показатели были максимальными в возрасте 40-59 лет (64,9%) и наименьшими у пациенток пожилого и старческого возраста (50,8%) [244]. Учитывая, что АГ существенно увеличивает риск развития ИИ у женщин, особенно в пожилом и старческом возрасте, значимость представленных авторами данных не вызывает сомнения.

ФП является еще одним важным и, к сожалению, не всегда своевременно диагностируемым фактором риска развития ИИ. Согласно эпидемиологическим данным, в последние десятилетия распространенность заболевания возросла на 33%. В настоящее время ФП страдают 37,6 млн человек в мире (0,51% популяции) и более 3,7 млн жителей России [13; 141]. Наличие ФП в 3,3 раза увеличивает риск развития ИИ и в 2,6 раз увеличивает риск смерти больных [69].

Исследователи сообщают о более высокой заболеваемости ФП среди мужского населения. Распространенность заболевания составляет 596 случаев на 100 тыс. мужчин и 373 случая на 100 тыс. женщин [73]. Однако, ввиду большей продолжительности жизни женщин и роста заболеваемости в пожилом и старческом возрасте, абсолютное число женщин, страдающих ФП, превышает число мужчин [125]. Так, в исследовании Framingham Heart Study среди пациентов старше 70 лет ФП диагностировалась у 74% женщин и 58% мужчин [210].

В большом количестве проспективных исследований сообщается, что женщины, страдающие ФП, подвержены более высокому риску развития ИИ, особенно в возрасте старше 65 лет. В связи с этим в современных шкалах, прогнозирующих вероятность развития кардиоэмболического инсульта у пациентов с ФП, женский пол рассматривается как отдельный независимый фактор риска [70; 123; 155; 171]. Вместе с тем результаты большого популяционного исследования J.V. Olesen с соавт., представленные в 2011 году, свидетельствовали о том, что женский пол не является самостоятельным фактором риска инсульта и системных тромбоэмболических осложнений, но увеличивает вероятность их развития при сочетании с другими факторами [168]. В отдельных работах в качестве основной причины гендерных различий в заболеваемости ИИ у лиц с ФП рассматриваются возрастные гормональные изменения, происходящие в организме женщин, которые приводят к активации рецепторов фибриногена, повышению уровня фактора фон Виллебранда и развитию так называемого протромботического состояния [76].

По данным систематического обзора и метаанализа 44 исследований I. Marzona и соавт. (2018), в котором были проанализированы около 1 млн случаев ИИ у пациентов с ФП, риск развития инсульта был существенно выше у женщин, чем у мужчин (отношение рисков 1,24; 95% ДИ: 1,14-1,36) [155]. В других крупных проспективных исследованиях гендерные различия в риске развития инсульта на фоне ФП были установлены только в группе пациентов старческого возраста и не выявлялись у лиц моложе 75 лет [55; 160]. В исследовании В. Li и Т.

Wang (2015) среди пациентов старческого возраста с ИИ ФП у женщин являлась фактором риска повторного инсульта (относительный риск 2,32; 95% ДИ: 1,31-4,12) и инвалидизации (относительный риск 7,68; 95% ДИ: 1,60-36,82), у мужчин – фактором риска смертельного исхода в течение 1 года после инсульта (относительный риск 2,12; 95% ДИ: 1,38-3,27) [136].

Следует отметить, что в некоторых работах гендерные различия в риске и частоте развития ИИ у пациентов с ФП оказались неподтвержденными. Противоречивость литературных данных многие ученые связывают не только с неоднородностью состава обследуемых пациентов, но и с гендерными различиями в частоте назначения, эффективности и приверженности к приему профилактической антикоагулянтной терапии.

В недавно проведенных исследованиях было установлено, что антикоагулянтная терапия реже назначается женщинам [72; 120; 224]. По данным N.A. Kassim с соавт. (2017), антикоагулянты назначались 76,8% женщин и 82,5% мужчин ($p < 0,001$), несмотря на наличие у обследованных женщин более высокого риска развития инсульта по шкале CHA₂DS₂-VASc. В проспективном исследовании E. Shantsila и соавт. (2015) женщины реже принимали антикоагулянтную терапию (52% против 47%, $p = 0,006$) из-за большего числа противопоказаний или самостоятельного отказа от лечения. Среди пациентов, которые не принимали антикоагулянты, частота развития инсульта и смертельных исходов у женщин была значительно выше, чем у мужчин, чего не было установлено среди пациентов, находящихся на терапии [212].

Другие исследователи опровергают существование гендерных различий в терапевтических подходах у пациентов с ФП. По данным наблюдения M. Mazurek с соавт. (2018), антикоагулянтная терапия назначалась 79,7% женщин и 80,2% мужчин с впервые выявленной ФП. Авторы обратили внимание, что гендерные различия выявлялись только среди пациентов с оценкой по шкале CHA₂DS₂-VASc, равной 1 (антикоагулянты получали 46,1% женщин и 69,8% мужчин), тогда как при оценке по шкале, равной 2 и более баллам, терапия назначалась 81,4% женщин и 83,0% мужчин [157]. В работе A.J. Camm (2017) также не было

выявлено гендерных различий в частоте назначения антикоагулянтов, однако риск развития инсульта и других тромбоэмболических осложнений на фоне лечения (по сравнению с его отсутствием) у мужчин снижался в большей степени, чем у женщин (отношение рисков 0,45; 95% ДИ: 0,33-0,61 и 0,77; 95% ДИ: 0,57-1,03 соответственно, $p=0,01$) [64].

Действительно, в некоторых работах сообщается, что высокий риск развития кардиогенного эмболического инсульта у женщин с ФП сохраняется даже на фоне проведения антикоагулянтной терапии [48; 172]. В отдельных исследованиях это подтверждалось только у тех женщин, которые получали лечение антагонистами витамина К. По данным R.M. Sullivan с соавт., женщины, находящиеся на терапии варфарином, реже мужчин достигают целевого диапазона показателей МНО [222]. Тем не менее, в метаанализе В.Н. Rassañ и соавт., опубликованном в 2018 году, было установлено, что женщины, получающие лечение новыми оральными антикоагулянтами, также имеют более высокий риск развития ИИ и других тромбоэмболических осложнений по сравнению с мужчинами (относительный риск 1,19; 95% ДИ: 1,04-1,35), однако риск развития больших кровотечений у женщин был ниже (относительный риск 0,86, 95% ДИ: 0,78-0,94) [191].

Риск тромбоэмболических осложнений в значительной степени увеличивает наличие у пациентов СД 2 типа, распространенность которого в мировой популяции достигает 9,3%. По данным З.А. Суслиной, инсулинозистентность и гиперинсулинемия приводят к увеличению активности протромботических факторов системы свертывания крови и нарушению процессов фибринолиза [37]. В России на 2018 год общее количество пациентов, страдающих СД, превысило 4,5 млн человек, у 92% из которых был диагностирован СД 2 типа [9; 204].

СД является независимым фактором риска ИИ, который увеличивает вероятность его развития в 1,5-6 раз [229]. Как было описано ранее, в руководстве С. Bushnell заболевание рассматривается как фактор риска, в большей степени распространенный среди женщин [63]. По некоторым данным, женщины менее привержены к контролю уровня гликированного гемоглобина и реже мужчин

достигают его целевых значений [90], в других работах эти различия не подтверждаются [241].

В исследовании Т.Е. Madsen с соавт. (2018) частота встречаемости СД у мужчин и женщин с ИИ была сопоставимой и составила 32,7% и 32,5% соответственно. Однако у женщин с СД инсульт развивался в более молодом возрасте, чем при его отсутствии, тогда как у мужчин подобных различий не выявлялось [152].

S.A. Peters с соавторами в 2014 году представили большой систематический обзор, в котором было установлено, что среди пациентов, страдающих СД 2 типа, риск развития инсульта у женщин на 27% выше, чем у мужчин [177]. В 2015 году группа итальянских ученых опубликовала результаты крупного исследования, где сообщалось, что СД увеличивает риск ИИ примерно на 50% как у мужчин, так и у женщин. Однако в возрасте от 55 до 74 лет риск инсульта при наличии СД у женщин становился наиболее высоким и существенно превышал риск мужчин: в возрастной группе от 55 до 64 лет отношение рисков у женщин составило 2,6 (95% ДИ: 2,3-2,8) против 1,9 (95% ДИ: 1,7-2,0) у мужчин, в возрасте от 65 до 74 лет – 1,7 (95% ДИ: 1,6-1,9) против 1,5 (95% ДИ: 1,4-1,5) соответственно ($p < 0,005$) [185]. Следует отметить, что в исследовании А.А. Laverty с соавт. (2017) были получены противоположные результаты. Наличие СД у мужчин увеличивало риск инсульта в 2,7 раз, у женщин – в 2,3 раза, вследствие чего женщины на 27% реже мужчин госпитализировались в стационар по причине инсульта [131].

Литературные данные, касающиеся гендерных различий в тяжести инсульта у мужчин и женщин с СД, ограничены. В работе M.S. Dhamoon (2018) среди более 25 тыс. пациентов с ИИ, страдающих СД 2 типа, преобладающее число смертельных исходов как в конце острого периода заболевания, так и в отдаленном прогнозе через 5 лет регистрировалось в группе женщин (совокупная доля составила 51,4% у женщин и 46,5% у мужчин, $p < 0,001$) [82]. Аналогичные результаты были получены в исследовании M.M. Soriano-Reixach с соавт. (2018), в котором женщины с СД имели более высокую 5-летнюю смертность после инсульта по сравнению с женщинами, не страдающими диабетом (отношение

рисков 1,72; 95% ДИ: 1,30-2,20, $p < 0,001$), чего не было установлено у мужчин (отношение рисков 1,22; 95% ДИ: 0,91-1,65, $p = 0,186$). Также авторами было показано, что наличие СД существенно усугубляло функциональный прогноз пациентов, перенесших ИИ, как в раннем, так и в позднем восстановительном периоде вне зависимости от пола [219].

Неблагоприятное восстановление пациентов после инсульта может быть связано не только с патофизиологическими изменениями, обусловленными длительным воздействием гиперинсулинемии и гипергликемии, но и наличием у них ожирения. Как известно, повышенная масса тела существенно ограничивает двигательные возможности и реабилитационный потенциал пациентов, а также увеличивает риск тромбоэмболических осложнений в остром периоде инсульта. Кроме того, ожирение зачастую самостоятельно становится причиной развития инсулинорезистентности и СД 2 типа.

Согласно последним оценкам Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), в мировой популяции более 1,9 млрд человек (38% мужчин и 40% женщин) имеют избыточную массу тела, 650 млн из которых страдают ожирением. В России совокупная доля населения с повышенной массой тела или ожирением достигает 46,5% среди мужчин и 51,7% среди женщин.

Увеличение массы тела и развитие ожирения у женщин наиболее часто происходит в среднем и пожилом возрасте, что, как правило, объясняется изменениями гормонального статуса в пери- и постменопаузальном периодах [77; 140]. В исследовании А. Rodríguez-Campello с соавт. (2017) абдоминальное ожирение являлось значимым фактором риска ИИ, в большей степени влияющим на шансы его развития у женщин; отношение шансов у женщин составило 6,16 (95% ДИ: 2,58-14,8), у мужчин – 4,41 (95% ДИ 1,98-9,81) [197]. По разным подсчетам, абдоминальное ожирение, ассоциированное с метаболическим синдромом, диагностируется у женщин до 2-10 раз чаще, чем у мужчин [156].

Как известно, помимо ожирения центрального типа, компонентами метаболического синдрома являются АГ, гиперинсулинемия и дислипидемия с повышением уровня триглицеридов и липопротеинов низкой плотности (ЛПНП),

снижением уровня липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) [42]. По данным L. Liberale, распространенность метаболического синдрома у женщин существенно нарастает после 50 лет, а среди лиц старше 60 лет увеличивается в 5 раз, тогда как у мужчин сопоставимого возраста – не более чем в 2 раза [140].

Результаты ряда исследований свидетельствуют о том, что женщины с метаболическим синдромом подвержены более высокому риску развития ИИ, чем мужчины. В работе L. Liu с соавт. (2015) сообщалось, что среди пациентов с ИИ метаболический синдром значительно чаще диагностируется у женщин – 70,3% против 49,7% у мужчин ($p < 0,001$) [145]. В метаанализе X. Li с соавт. (2017) относительный риск развития ИИ при наличии метаболического синдрома у женщин составил 1,83 (95% ДИ: 1,31-2,56), у мужчин – 1,47 (95% ДИ: 1,22-1,78) [138]. Напротив, в исследовании M.F. Yao с соавт. (2016) среди пациентов с метаболическим синдромом и СД 2 типа риск развития инсульта у женщин был на 1,7% ниже, чем у мужчин. У мужчин определялись более высокие показатели диастолического АД, гликированного гемоглобина и массы тела (что может являться объяснением полученных результатов), женщины имели более высокий уровень общего холестерина, триглицеридов, ЛПНП и ЛПВП [243].

Хорошо известно, что нарушения липидного обмена играют ведущую роль в процессе атерогенеза. Атеросклероз брахиоцефальных и интракраниальных церебральных артерий является одним из важнейших факторов риска ИИ. По данным З.А. Суслиной, наибольшее значение в развитии атеросклеротического поражения артерий у женщин имеет снижение уровня ЛПВП, тогда как у мужчин – повышение уровня ЛПНП [37]. Предполагается, что негативная роль ЛПНП обусловлена воздействием их окисленных форм на артериальную стенку и развитием дисфункции эндотелия.

Однако литературные данные, посвященные изучению влияния гиперхолестеринемии и гипертриглицеридемии на риск развития ИИ, также неоднозначны. В некоторых крупных эпидемиологических исследованиях сообщалось, что повышение уровня общего холестерина и триглицеридов увеличивает риск ИИ как у мужчин, так и у женщин, в других работах эта связь

опровергалась. Вместе с тем протекционная роль ЛПВП и неблагоприятное влияние ЛПНП на риск развития ИИ подтверждаются большинством ученых [103].

В 2016 году S.P. Glasser и соавторы опубликовали работу, основанную на данных проспективного исследования REGARDS. Исследование было посвящено оценке роли холестерина, ЛПНП, ЛПВП и триглицеридов в риске развития ИИ. Авторы сделали вывод, что только ЛПНП и липопротеины «не высокой» плотности (измеренные как разница между общим холестерином и ЛПВП) влияли на риск ИИ. При увеличении уровня ЛПНП риск инсульта возрастал на 8% (отношение рисков 1,07; 95% ДИ: 1,01-1,16) и на 10% – при повышении значений липопротеинов «не высокой» плотности (отношение рисков 1,10; 95% ДИ: 1,03-1,18) [103].

В большом систематическом обзоре и метаанализе S.A. Peters с соавт. (2016) ученые провели сравнение риска развития ИИ у пациентов с наиболее высокими и с наименьшими значениями общего холестерина. Гиперхолестеринемия увеличивала риск ИИ как у мужчин, так и у женщин, причем показатели относительного риска были выше у мужчин: 1,50 (95% ДИ: 1,17-1,94) против 1,27 (95% ДИ: 1,07-1,52) [179].

Следует отметить, что в большинстве исследований, направленных на изучение гендерных различий в распространенности нарушений липидного обмена у пациентов с инсультом, авторы используют общее определение «дислипидемия» или «гиперлипидемия». Так, С. Renoux с соавторами (2017) в своей работе показали, что среди пациентов с ИИ гиперлипидемия чаще диагностировалась у мужчин, чем у женщин (39,1% против 35,2%, $p=0,041$) [194]. Противоположные результаты были получены в исследовании В. Li с соавт. (2015), в котором дислипидемия чаще выявлялась у женщин: 27,2% против 18,9% ($p<0,004$) [136]. Полученные данные могли быть обусловлены тем, что включенные в исследование пациентки чаще страдали ожирением и СД. Однако в работе М.Ю. Максимовой с соавт. (2018) среди пациентов с ИИ значимых различий в показателях липидного спектра в группах мужчин и женщин

установлено не было, несмотря на то, что СД 2 типа и избыточная масса тела чаще выявлялись у женщин [24]. Важно отметить, что в приведенных исследованиях мужчины значительно чаще курили и злоупотребляли алкоголем, что, как известно, способствует прогрессированию нарушений липидного обмена.

Результаты больших систематических обзоров S.A. Peters (2013) и Y.L. Zheng (2015) свидетельствовали о том, что курение и умеренное или чрезмерное потребление алкоголя в одинаковой степени увеличивают риск развития ИИ как у мужчин, так и у женщин [178; 249]. Однако в большинстве работ, посвященных изучению гендерных особенностей ОНМК, сообщается о более высокой распространенности курения и злоупотребления алкоголем среди мужчин. Помимо влияния на обмен липидов, они отягощают нарушения углеводного обмена и АГ, что, наряду с такими немодифицируемыми факторами риска, как возраст и мужской пол, потенцирует развитие атеросклеротического поражения артерий [28]. Интересно, что и среди пациентов старческого возраста с ИИ мужчины чаще курят и злоупотребляют алкоголем, у них чаще выявляется атеростеноз интракраниальных артерий, несмотря на то, что женщины чаще страдают дислипидемией и ожирением [245].

По данным J. Fulcher с соавт. (2015), лечение статинами у мужчин и женщин является одинаково эффективным [92]. Вместе с тем во многих работах было показано, что именно мужчины чаще принимают гиполипидемическую терапию. Женщинам реже назначаются статины в рамках первичной и вторичной профилактики инсульта [101; 119; 164], они менее привержены к их приему и реже мужчин достигают целевых значений липидного спектра [95; 150]. Однако, несмотря на то, что мужчины чаще получают гиполипидемическую терапию, литературные данные свидетельствуют о менее благоприятном течении у них атеросклероза, что, вероятно, обуславливает более высокую распространенность атеротромботического подтипа инсульта среди мужчин.

Действительно, помимо различий в частоте встречаемости атеросклеротического поражения артерий у мужчин и женщин, ученые сообщают о существовании гендерных особенностей его патоморфологии. M. Skowronska с

соавт. (2018) по результатам многофакторного анализа установили, что мужской пол является фактором риска наличия 3 и более гипоэхогенных бляшек, ипсилатеральных инфаркту мозга [216]. В работах С. Wendorff (2015, 2016) у мужчин чаще обнаруживались нестабильные гипоэхогенные атеросклеротические бляшки с более выраженной воспалительной клеточной инфильтрацией и неоваскуляризацией [237; 238]. По данным других ученых, мужчины имеют более высокую вероятность кровоизлияния в атеросклеротическую бляшку. Вместе с тем гендерные различия становятся менее выраженными после 55 лет и наименьшими в группе пациентов старше 75 лет, что, по мнению авторов, может быть обусловлено снижением защитного влияния эстрогенов у женщин после наступления менопаузы [215].

В современной литературе именно возраст-зависимые изменения гормонального статуса не только у женщин, но и у мужчин рассматриваются многими исследователями в качестве основной причины существования гендерных различий в распространенности факторов риска, тяжести течения и прогнозе инсульта.

В 2018 году S.L. Demel с соавторами представили обзор, в котором были дополнены и уточнены специфичные для женщин факторы риска развития инсульта, выделенные ранее С. Bushnell. К ним были отнесены: наступление менархе до 10-летнего возраста и менопаузы – до 45 лет, беременность и перипродовый период, гестационный СД, гестационная АГ, преэклампсия, прием оральных контрацептивов, содержащих высокие дозы эстрогенов, заместительной гормональной терапии, низкий уровень дегидроэпиандростерона [80].

В настоящее время считается, что преждевременное (в возрасте моложе 40 лет) или раннее (в возрасте от 40 до 45 лет) наступление естественной или хирургической менопаузы существенно увеличивает риск развития ССЗ и ЦВЗ [63; 80]. Эстрогены модулируют воспалительный ответ организма, участвуют в процессах углеводного и липидного обменов, а также оказывают вазодилатирующий эффект за счет стимуляции выработки оксида азота и простаглицлина [80; 83]. Так, H.N. Holmegard с соавт. (2016) установили, что

низкая концентрация эстрадиола в крови у женщин, находящихся в репродуктивном периоде, ассоциирована с более высоким риском развития ИИ [112].

Одной из значимых работ, послужившей основой для изучения связи раннего наступления менопаузы с риском развития инсульта, стало исследование L.D. Lisabeth с соавт., опубликованное в 2009 году. В работе было показано, что риск развития ИИ у женщин, чей репродуктивный период завершился до 42 лет, был в 2 раза выше по сравнению с теми, у кого менопауза наступила в более позднем возрасте (отношение рисков 2,03; 95% ДИ: 1,16-3,56) [142].

В последующем многими авторами сообщалось, что преждевременное и раннее наступление менопаузы увеличивает риск ССЗ, однако влияние на риск развития инсульта было подтверждено не во всех исследованиях. В работе M. Wellons с соавт. (2012) наступление естественной или хирургической менопаузы до 46-летнего возраста являлось независимым предиктором развития инсульта и ишемической болезни сердца (ИБС) [236]. Позже, в проспективном исследовании S.H. Ley (2017) была установлена обратная зависимость между продолжительностью репродуктивного периода и риском развития инсульта. Риск инсульта был выше у женщин, чей репродуктивный период завершился в возрасте моложе 40 лет (против 50-55 лет), или его продолжительность составляла менее 30 лет (против 42 лет) [135].

Однако J.E. Roeters van Lennep с соавт. (2016) в своем систематическом обзоре и метаанализе показали, что наступление менопаузы в возрасте моложе 40 лет является независимым предиктором развития сердечно-сосудистой патологии, ИБС, но не инсульта [199]. В другом крупном систематическом обзоре M.H. Poorthuis с соавт. (2017) также не было доказано статистически значимого влияния как преждевременного, так и позднего (≥ 55 лет) наступления менопаузы на риск развития ИИ: относительные риски составили 0,90 (95% ДИ: 0,22-3,74) и 0,72 (95% ДИ: 0,46-1,12) соответственно [187].

Ввиду противоречивости имеющихся литературных данных единое мнение о необходимости назначения женщинам гормональной заместительной терапии

после наступления менопаузы с целью профилактики ССЗ и инсульта по-прежнему отсутствует. Результаты работ, свидетельствующих о пользе лечения, также неоднозначны, несмотря на то, что неблагоприятное влияние дефицита эстрогенов признается большинством исследователей. Кроме того, риск развития ИИ в значительной степени увеличивается при назначении гормональной заместительной терапии женщинам, имеющим дополнительные факторы риска [203], распространенность которых к моменту наступления менопаузы существенно возрастает.

Помимо дозы и формы препаратов, важное значение имеют такие факторы, как возраст и длительность менопаузы на момент начала лечения. Согласно литературным данным, гормональная заместительная терапия выполняет защитную функцию у женщин в перименопаузальном и в раннем менопаузальном периодах, но повышает риск развития ИИ при ее назначении в более поздние сроки [111; 209]. Кроме того, было показано, что высокая концентрация эндогенных эстрогенов у женщин пожилого и старческого возраста также приводит к увеличению риска развития ИИ и ассоциирована с его неблагоприятным прогнозом.

Так, в 2010 году было опубликовано исследование J.S. Lee и соавт., проведенное среди женщин в возрасте старше 65 лет. Вне зависимости от наличия других факторов риска, в группе пациенток с наиболее высокими значениями эндогенного эстрадиола регистрировалось двукратное повышение риска развития ИИ по сравнению с женщинами, имеющими наименьшую концентрацию гормона в крови [132]. Кроме того, в проспективном исследовании Т. Парра с соавт. (2012) повышенный уровень эндогенного эстрадиола у женщин с ИИ, находящихся в постменопаузе (средний возраст $73,6 \pm 12,9$ лет), был ассоциирован с более тяжелым течением инсульта и являлся независимым предиктором грубой инвалидизации или смертельного исхода в течение первого месяца заболевания (отношение шансов 2,3; 95% ДИ: 1,3-4,1 и 3,3; 95% ДИ: 1,6-6,9 соответственно) [173]. Как известно, адипоциты способны стимулировать выработку эндогенного эстрадиола, поэтому неблагоприятный прогноз инсульта мог быть обусловлен

именно наличием у пациенток ожирения. Однако статистически значимой связи между индексом массы тела и тяжестью течения инсульта у женщин, включенных в исследование, установлено не было.

Не вызывает сомнения, что гормональные изменения, происходящие в период пери- и постменопаузы, в сочетании с другими неспецифическими для пола факторами риска существенно повышают вероятность развития инсульта у женщин. Наряду с этим многие авторы убеждены, что факторы риска, встречающиеся у женщин в среднем, пожилом и старческом возрасте, являются отражением гормональных изменений, происходящих в их организме на протяжении всей жизни, начиная с детского и подросткового периодов.

Литературные данные свидетельствуют о неблагоприятном влиянии раннего наступления менархе на риск развития ССЗ и инсульта. Наиболее часто это объясняется наличием у девочек ожирения, которое приводит к увеличению уровня эстрогенов в крови и преждевременному половому созреванию. В исследованиях L. Zhai и С.Е. Elks было показано, что ожирение и дисметаболические нарушения, часто встречающиеся у девочек с ранним наступлением менархе, увеличивают риск развития инсулинорезистентности и СД 2 типа в отдаленном прогнозе [85; 246].

В 2015 году D. Canoy и соавт. представили результаты большого проспективного исследования «Million Women», в котором была установлена U-образная зависимость между возрастом наступления менархе и риском развития ЦВЗ и, в частности, инсульта. Наиболее высокий риск имели женщины, у которых половое созревание наступило до 10-летнего возраста (относительный риск 1,16; 95% ДИ: 1,09-1,23) или в возрасте старше 17 лет (относительный риск 1,13; 95% ДИ: 1,03-1,24) [65]. В приведенной ранее работе S.H. Ley с соавт. также сообщалось о наличии связи между ранним (в возрасте до 10 лет) половым созреванием и риском развития инсульта, однако этой связи не было установлено у женщин с наступлением менархе после 16 лет [135].

Еще одним значимым периодом, влияющим на представленность факторов риска развития инсульта в отдаленном прогнозе, является беременность.

Показано, что наличие гестационного СД, гестационной АГ и преэклампсии увеличивает риск развития ИИ не только во время беременности и в раннем послеродовом периоде, но и в более поздние сроки, даже при нормализации показателей АД и уровня гликемии [50; 63; 119; 187].

Таким образом, в течение жизни женщины подвержены более выраженным изменениям гормонального статуса, которые в последующем могут влиять на распространенность у них основных факторов риска развития инсульта. Наряду с этим не исключается тот факт, что изменение показателей заболеваемости инсультом у мужчин и женщин в среднем и пожилом возрасте может быть обусловлено не только ослаблением защитного действия эстрогенов у женщин, но и уменьшением неблагоприятного влияния высоких концентраций андрогенов у мужчин. Так, в проспективных исследованиях V. Soisson (2013) и M.M. Shores (2014) было установлено, что у мужчин пожилого и старческого возраста как низкий, так и высокий уровни андрогенов в крови ассоциированы с увеличением риска развития атеросклеротического поражения артерий и ИИ [214; 218].

В литературе отсутствует единое мнение о влиянии тестостерона и дигидротестостерона на риск развития ИИ у мужчин, некоторые авторы высказывают предположение о существовании их возраст-зависимой связи. Вместе с тем большинство исследований свидетельствуют о неблагоприятном влиянии дефицита андрогенов на риск развития инсульта. Сообщается, что снижение уровня тестостерона и дигидротестостерона способствует развитию у мужчин ожирения, СД, дислипидемии и атеросклероза [214]. В работе М.Ю. Максимовой с соавт. (2017) среди мужчин среднего и пожилого возраста с атеротромботическим инсультом снижение уровня тестостерона диагностировалось у 72% пациентов. Авторами была установлена связь дефицита андрогенов с наличием СД 2 типа, ожирения и синдрома множественных метаболических нарушений [18].

В 2016 году были опубликованы результаты крупного проспективного исследования H.N. Holmegard с соавт., согласно которым риск ИИ у мужчин среднего и пожилого возраста с низким уровнем тестостерона возрастал на 33%, а

при сочетании дефицита андрогенов с АГ и ожирением – на 46% [112]. Подобные данные были представлены в работе М.Н. Poorthuis с соавт. (2017), где относительный риск развития ИИ у мужчин, получающих андрогенсупрессивную терапию составил 1,19, а у перенесших орхиэктомию – 1,21 [187].

Несмотря на отрицательное влияние дефицита андрогенов, R. Vigen с соавт. было показано, что проведение гормональной заместительной терапии у мужчин среднего и пожилого возраста не снижает, а, напротив, увеличивает риск развития ИИ и инфаркта миокарда [231]. Авторы предположили, что это может объясняться влиянием экзогенного тестостерона на агрегационную активность тромбоцитов, а также его участием в процессах атерогенеза.

Таким образом, окончательный вывод о связи половых гормонов с риском развития инсульта сделать достаточно сложно, однако их влияние на распространенность факторов риска у мужчин и женщин не вызывает сомнения.

Выраженность клинических симптомов ИИ во многом определяется его патогенетическим подтипом, величиной и локализацией инфаркта мозга. Не исключено, что гендерные различия в тяжести заболевания могут быть обусловлены разной представленностью факторов риска и, соответственно, разной частотой встречаемости отдельных подтипов ИИ у мужчин и женщин.

В приведенном ранее систематическом обзоре P. Appelros сообщалось, что у женщин чаще диагностируется инсульт, вызванный кардиогенной тромбоэмболией, у мужчин чаще встречается атеротромботический инсульт [51]. Позже, в большом метаанализе 45 исследований D. Giralt и соавт. была подтверждена более высокая распространенность кардиоэмболического инсульта у женщин и атеротромботического инсульта у мужчин, однако гендерных различий в клинической тяжести заболевания в зависимости от пола установлено не было [101].

Наряду с этим результаты крупных исследований G. Saposnik (2013) и C. Lang (2017) свидетельствуют о том, что инсульт, развившийся на фоне ФП, протекает тяжелее остальных подтипов ИИ и в большинстве случаев приводит к грубой инвалидизации пациентов или является фатальным [129; 207]. В

исследовании С. Lang среди более 74 тыс. пациентов с инфарктами мозга гендерные различия в тяжести клинических симптомов были выявлены только у пациентов с кардиоэмболическим инсультом. Медианы баллов по шкале инсульта Национальных институтов здоровья США (NIHSS) составили 6 баллов у мужчин и 9 баллов у женщин ($p < 0,001$). Интересно, что в работе С. Yu с соавт. выраженность неврологического дефицита по шкале NIHSS также была выше у женщин, несмотря на отсутствие гендерных различий в представленности подтипов ИИ [245].

Противоречивость данных литературы о гендерных различиях в тяжести течения ОНМК некоторые ученые объясняют использованием в исследованиях разных диагностических шкал. Вместе с тем, согласно результатам крупного исследования С. Dehlendorff с соавт. (2015), в котором тяжесть инсульта оценивалась по Скандинавской шкале, женщины также были подвержены более тяжелому течению заболевания. Однако авторами не выделялись отдельные подтипы ИИ, а различия в его тяжести были выявлены только среди мужчин и женщин старше 60 лет [79].

Данные о гендерных особенностях преимущественного вовлечения в патологический процесс каротидного или вертебрально-базилярного артериальных бассейнов ограничены. В метаанализе D. Giralt инфаркты в бассейне артерий вертебрально-базилярной системы чаще выявлялись у мужчин, однако значимых различий в частоте вовлечения артерий каротидной системы установлено не было [101]. По данным F. Irie, среди более 6 тыс. пациентов с ИИ инфаркты мозга в бассейне артерий каротидной системы чаще встречались у женщин (72,6% против 69,4%, $p = 0,008$) [116]. T. Gattringer (2014) и E. Stróżyńska (2016) были представлены аналогичные результаты: инфаркты в бассейне артерий вертебрально-базилярной системы чаще визуализировались у мужчин, у женщин они чаще выявлялись в каротидном бассейне [97; 221].

По данным M. Wiszniewska (2011), ИИ в бассейне артерий каротидной системы клинически протекает тяжелее и чаще сопровождается нарушением сознания [240], что может являться причиной гендерных различий в оценках

тяжести инсульта по международным шкалам. Помимо этого, локализация и величина инфаркта во многом определяют клиническую картину заболевания, в связи с чем симптомы инсульта у мужчин и женщин также могут отличаться.

В работах A. Berglund (2017), R.L. Girijala (2017) и C.L. Gibson (2013) было показано, что симптомами инсульта, наиболее характерными для мужчин, являются: головокружение, слабость мимической мускулатуры, нистагм, дизартрия, чувствительные и координаторные нарушения. К клиническим симптомам, наиболее характерным для женщин, относятся: нарушение сознания, общая слабость, головная боль, афазия, дисфагия, двигательные нарушения и нарушение функций тазовых органов в виде недержания мочи. У женщин чаще встречаются нетипичные для инсульта соматические симптомы, такие как боль в груди, учащенное сердцебиение и одышка. Гендерные различия в частоте возникновения зрительных нарушений и диплопии в дебюте инсульта остаются предметом дискуссий [58; 99; 102]. Нетипичные клинические проявления ОНМК, которые чаще встречаются у женщин, могут являться причиной их несвоевременного обращения за медицинской помощью.

По мнению некоторых авторов, невозможность проведения тромболизиса из-за более длительных задержек на догоспитальном этапе может частично объяснять менее благоприятный прогноз инсульта у женщин. Действительно, в нескольких крупных исследованиях было показано, что тромболизис реже проводится женщинам [56; 60; 78; 101; 227]. Помимо временных задержек, гендерные различия в частоте выполнения тромболизиса, как правило, объясняются более тяжелыми симптомами инсульта и наличием выраженной соматической отягощенности у женщин, что определяет противопоказания к проведению терапии. В работе A. Towfighi у женщин чаще диагностировались ФП, АГ, выраженные двигательные и когнитивные нарушения. Однако у мужчин чаще выявлялись заболевания печени, почек, злокачественные новообразования, СД и инфаркт миокарда в анамнезе. Вместе с тем тромболизис реже проводился женщинам [188; 227].

Согласно результатам исследования T.E. Madsen и соавт. (2015), число мужчин и женщин, поступивших в стационар в пределах «терапевтического окна», было сопоставимым. Однако у женщин чаще определялись нецелевые показатели АД ($>185/110$ мм рт.ст.) и высокая тяжесть неврологических нарушений (>25 баллов по шкале NIHSS). Старше 80 лет были 35% женщин и 17,4% мужчин ($p<0,001$) [148].

Возраст пациентов является важным фактором, влияющим на тактику лечения. В исследовании PRACTISE среди 5,5 тыс. пациентов с инсультом количество женщин старше 80 лет также существенно превышало количество мужчин (41% против 22%). По данным M. Fredwall (2016), женщинам этой возрастной группы тромболизис проводится в 2 раза реже, чем мужчинам сопоставимого возраста. Следует отметить, что в описанных исследованиях авторами не было установлено значимых гендерных различий в представленности у пациентов противопоказаний к проведению тромболитической терапии [78; 91].

В работе A. Lasek-Bal и соавт. (2014) несмотря на более выраженные неврологические нарушения на момент поступления в стационар, женщины значительно чаще достигали уменьшения тяжести симптомов на 3 и более баллов по шкале NIHSS в течение 24 ч после проведения тромболизиса (72,2% против 50,8%, $p=0,02$) [130].

Причины, лежащие в основе полученных различий, не ясны. Ученые высказывают предположения, что эффективность тромболизиса при кардиоэмболическом инсульте, который чаще встречается у женщин, выше, чем при атеротромботическом инсульте, более распространенном среди мужчин. Это было подтверждено в большом исследовании D. Vaclavik и соавт. (2018), в котором прогноз после проведения тромболизиса у пациентов с кардиоэмболическим инсультом был благоприятнее, чем при атеротромботическом инсульте [230]. Обсуждается, что причиной таких различий может являться более высокое содержание фибрина в эмболе кардиального происхождения, о чем свидетельствуют гистологические исследования [59]. С другой стороны, гендерные различия в эффективности тромболизиса могут быть

обусловлены связанными с полом особенностями фибринолитической активности [202]. Вместе с тем результаты исследований, посвященных изучению гендерных различий в выраженности клинического эффекта, частоте осложнений и функциональном прогнозе после тромболизиса, неоднозначны [74; 97; 108; 162; 220]. Однако предполагается, что польза от проведения тромболизиса у женщин выше, чем у мужчин, ввиду наличия у первых более выраженных неврологических нарушений до начала лечения.

Так, в исследовании S.J. Lee и соавт. (2018) среди пациентов, которым не проводился системный тромболизис, женщины реже мужчин достигали функциональной независимости через 3 мес. после инсульта (оценка по модифицированной шкале Рэнкина (mRS) <3 баллов). Умеренно или тяжело инвалидизированными оставались 55,1% женщин и 40,1% мужчин ($p < 0,001$). Интересно, что в группе мужчин прогноз после проведения тромболизиса был менее благоприятным, чем при его отсутствии. Мужчины, которым проводилась тромболитическая терапия, реже выписывались из стационара домой (49,6% против 62,7% без тромболизиса, $p = 0,013$) и чаще оставались инвалидизированными через 3 мес. после инсульта (59,9% против 49,6% без тромболизиса, $p = 0,052$) [133].

По данным большого исследования SITS-ISTR, мужчины подвержены более высокому риску развития гематом мозга и летального исхода после проведения тромболизиса (отношение шансов 1,25; 95%, ДИ: 1,04-1,51 и 1,19; 95% ДИ: 1,10-1,29 соответственно) [146]. Однако в других работах значимых гендерных различий в частоте возникновения гематом мозга выявлено не было [108; 133; 220].

В литературе встречаются данные, свидетельствующие о существовании гендерных различий в эффективности и частоте осложнений оперативного лечения пациентов с ИИ. В проспективном исследовании T.E. Madsen (2019) женщины реже достигали функциональной независимости через 3 мес. после механической тромбэкстракции, что могло объясняться более тяжелыми симптомами инсульта (оценка по NIHSS $18,2 \pm 7,5$ баллов против $16,0 \pm 7,1$ баллов у

мужчин, $p=0,02$), а также тем фактом, что женщины были старше мужчин в среднем на 10 лет [151]. Напротив, в работах M. Goyal (2016), A. Carvalho (2018), V. Chalos (2019), S.A. Sheth (2019) было продемонстрировано отсутствие гендерных различий в эффективности и безопасности механической тромбоэкстракции [66; 68; 106; 213].

По данным A. Dua с соавт. (2016), женщины имеют более высокий риск развития периоперационного инсульта и смерти при проведении стентирования каротидных артерий, чем мужчины [84]. Однако в обзоре 170 исследований E. Touzé (2013) женский пол был ассоциирован с высоким риском развития инсульта и смертельного исхода только при проведении каротидной эндартерэктомии [225]. Вместе с тем в исследовании CREST при сравнении безопасности двух методов лечения женщины имели более высокий риск развития осложнений после стентирования сонных артерий, чем после каротидной эндартерэктомии. У мужчин значимых различий установлено не было [113]. Таким образом, литературные данные не позволяют сделать окончательных выводов о предпочтительной тактике оперативного лечения стеноза каротидных артерий у женщин. Вероятно, мужчины имеют более благоприятный прогноз вне зависимости от вида хирургического вмешательства.

В ряде исследований было показано, что женщины с ОНМК дольше мужчин остаются в стационаре [206], а после выписки они чаще нуждаются в пребывании в специализированных учреждениях длительного ухода или в реабилитационных центрах [97; 133]. Известно, что такие факторы, как тяжесть инсульта, преморбидный функциональный и соматический статус, наличие или отсутствие осложнений, а также возраст пациентов, в совокупности определяют сроки госпитализации и прогноз заболевания. Предполагается, что пожилой и старческий возраст, выраженность неврологических нарушений и соматическая отягощенность становятся основной причиной неблагоприятного восстановления женщин в остром периоде инсульта. Кроме того, они могут в значительной степени ограничивать возможность проведения реперфузионной терапии, ранней реабилитации и назначения отдельных лекарственных препаратов.

В исследованиях D. Giralt (2012) и M. McDermott (2017) сообщалось, что среди пациентов, госпитализированных в стационар с ИИ, женщинам реже назначается антиагрегантная терапия [101; 158] и, по данным M. McDermott, реже проводится профилактика венозных тромбоэмболических осложнений в первые 48 ч от момента госпитализации.

Гендерные различия в лечебной тактике могут быть обусловлены наличием у женщин большего числа противопоказаний к назначению антитромботической терапии, связанных с высоким риском геморрагических осложнений. Так, в исследовании C. Tanislav (2014) был проведен анализ частоты назначения пероральных антикоагулянтов в рамках вторичной профилактики инсульта у пациентов с ФП. Было установлено, что наряду с такими факторами, как возраст, сниженный функциональный статус и деменция, женский пол являлся независимым фактором, ассоциированным с отказом от назначения терапии [223]. Однако в большом исследовании T. Gattringer и соавт. (2014) значимых гендерных различий в частоте назначения антиагрегантов и антикоагулянтов пациентам с ИИ установлено не было [97].

По данным Национального реестра США, среди 600 тыс. пациентов с ИИ у женщин чаще выявлялись заболевания соединительной ткани и выраженные когнитивные нарушения, соответствующие деменции [227]. Не вызывает сомнения, что, помимо сопутствующей соматической патологии, когнитивные нарушения и заболевания опорно-двигательной системы могут существенно усугублять реабилитационный потенциал и степень функционального восстановления женщин после инсульта.

Несмотря на то, что со времени публикации статьи T.B. Wyller прошло свыше 20 лет, литературные данные по-прежнему свидетельствуют о менее благоприятном восстановлении и высокой частоте постинсультной инвалидизации женщин [94; 182; 184]. В некоторых работах было установлено, что женский пол является независимым фактором риска инвалидизации после инсульта [98; 116]. Однако в исследовании K.H. Hung и соавт. (2018) женский пол не являлся предиктором инвалидизации, несмотря на менее благоприятное

восстановление нарушенных функций у женщин. Ведущую роль имели такие факторы, как тяжесть инсульта (≥ 8 баллов по NIHSS) и его патогенетический подтип, возраст старше 75 лет, а также социальная изоляция пациентов [115].

Роль демографических и социально-экономических факторов активно обсуждается в литературе наряду с известными клиническими предикторами неблагоприятного восстановления больных, перенесших инсульт. Действительно, их значение в отдаленном прогнозе инсульта сложно переоценить. Социальная изоляция существенно ограничивает реабилитационные возможности пациентов, увеличивает риск их травматизации, а также оказывает негативное влияние на психоэмоциональный статус больных. В пожилом и старческом возрасте женщины почти в 2 раза чаще мужчин проживают в одиночестве [192]. Предполагается, что ввиду более выраженных неврологических нарушений, потребности в периодической или постоянной посторонней помощи, женщины в большей степени, чем мужчины, склонны к развитию постинсультной депрессии [94; 184; 196; 226]. Наличие депрессии усугубляет качество жизни пациентов и, в свою очередь, затрудняет процесс реабилитации.

В исследовании Z. Wang и соавт. (2017) у женщин чаще, чем у мужчин, диагностировались депрессивные расстройства как в остром периоде инсульта (31% против 22%), так и в отдаленном прогнозе заболевания (15% против 11%). Независимыми факторами риска развития постинсультной депрессии являлись женский пол, тяжесть инсульта и проживание в одиночестве [234]. Следует отметить, что, по последним данным, депрессия развивается примерно у 31-33% больных, перенесших инсульт, и ассоциирована с высокими показателями летальности [196; 232].

Имеющиеся в литературе данные, посвященные анализу гендерных различий выживаемости и смертности после инсульта, также неоднозначны. В большом эпидемиологическом обзоре M.J. Reeves с соавт., опубликованном в 2008 году, сообщалось, что гендерные различия в показателях постинсультной смертности зависят от возрастной группы пациентов. Так, в возрасте от 45 до 74

лет мужчины умирали на 20-35% чаще женщин, а в возрастной группе старше 85 лет женская смертность превышала мужскую на 12-14% [193].

Согласно американским статистическим данным 2020 года и данным Международного исследования INSTRUCT (2017), женщины умирают от инсульта чаще мужчин [183; 232]. Как правило, это объясняется тем, что среди пациентов пожилого и старческого возраста число женщин превышает число мужчин. В исследовании INSTRUCT основными причинами более высокой смертности женщин являлись их возраст, тяжесть инсульта, сниженный преморбидный функциональный статус и ФП. Однако по последним данным Глобального бремени болезней, в 2016 году от инсульта умерли 2,9 млн мужчин и 2,6 млн женщин [118]. При этом, по подсчетам Всемирной организации по борьбе с инсультом, от ИИ умерли 49% мужчин и 51% женщин [104].

В исследованиях T.S. Olsen (2012), T. Gattringer (2014) и C. Renoux (2017) мужчины имели более высокие скорректированные показатели смертности, несмотря на то, что тяжесть инсульта была выше у женщин [97; 169; 194]. На основании полученных результатов T.S. Olsen было выдвинуто предположение, что высокие показатели постинсультной инвалидизации среди женщин могут быть обусловлены более высокими показателями их выживаемости.

Таким образом, на сегодняшний день накоплено большое количество данных, свидетельствующих о существовании гендерных различий в факторах риска, причинах развития и тяжести течения ИИ. Активно изучаются предикторы его неблагоприятного прогноза у мужчин и женщин, обсуждаются причины, лежащие в основе описанных различий. Вместе с тем результаты проводимых исследований противоречивы и не могут в достаточной мере использоваться на практике в рамках гендерно-ориентированного подхода к лечению и профилактике ОНМК.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Основой научно-исследовательской работы явилась комплексная оценка гендерных особенностей факторов риска и частоты подтипов ИИ у пациентов среднего и пожилого возраста, выраженности клинических проявлений и функциональных неврологических нарушений в остром периоде заболевания.

В исследовании проводился ретроспективный и проспективный анализ анамнестических данных, результатов клинического, лабораторного, инструментального, в том числе нейровизуализационного, обследования, а также медикаментозного лечения пациентов.

Научно-исследовательская работа выполнялась в ФГБНУ «Научный центр неврологии» (г. Москва). Клиническое обследование пациентов проводилось на базе 2-го неврологического отделения (руководитель – д.м.н., профессор М.Ю. Максимова). Лабораторные исследования выполнялись в лаборатории гемореологии, гемостаза и фармакокинетики (с клинической лабораторной диагностикой) (руководитель – к.м.н. А.А. Шабалина). Ультразвуковая диагностика проводилась в лаборатории ультразвуковых исследований (руководитель – д.м.н. А.О. Чечёткин). Нейровизуализационное обследование проводилось на базе отделения лучевой диагностики (руководитель – д.м.н. М.В. Кротенкова).

2.1. Общий дизайн и методология исследования

Объектом исследования являлись 264 пациента среднего и пожилого возраста с ИИ в бассейне артерий каротидной системы. Все пациенты проходили лечение во 2-м неврологическом отделении Научного центра неврологии (НЦН) с 2014 г. по 2019 г. и были обследованы в остром периоде заболевания.

В исследование включались пациенты с наличием подписанного добровольного информированного согласия на проведение обследования и лечения, обработку персональных данных. Исследование было одобрено Этическим комитетом ФГБНУ «Научный центр неврологии» (протокол №1-2/18 от 07.02.18).

Критерии включения пациентов в исследование:

1. Возраст от 45 лет до 74 лет;
2. Наличие подтвержденного нейровизуализационными данными острого инфаркта мозга в бассейне артерий каротидной системы;
3. Острейший и острый периоды инсульта (≤ 21 суток от дебюта симптомов) [8];
4. Наличие подписанного добровольного информированного согласия.

Критерии невключения пациентов в исследование:

1. Наличие изолированного острого инфаркта (инфарктов) мозга в бассейне артерий вертебрально-базилярной;
2. Преходящее нарушение мозгового кровообращения;
3. Геморрагический инсульт.

Критерии исключения пациентов из исследования:

1. Отказ от обследования и лечения.

Диагноз ИИ устанавливался на основании результатов клинического и нейровизуализационного обследования. Для определения причины инсульта и уточнения его патогенетического подтипа проводились комплексная лабораторная и ультразвуковая диагностика, электрокардиографическое (ЭКГ) обследование. Наличие патологии интракраниальных артерий определялось с помощью МР-ангиографии. При необходимости применялись дополнительные методы функциональной диагностики: холтеровское мониторирование ЭКГ и суточное мониторирование АД. Исследования проводились однократно.

Клиническая оценка тяжести симптомов инсульта и степени нарушений функционального статуса проводилась в динамике на момент поступления пациентов в стационар и в конце острого периода заболевания.

2.2. Клиническое обследование пациентов

Клиническое обследование пациентов включало подробный сбор жалоб, данных общего и семейного анамнеза с установлением основных факторов риска развития инсульта, сопутствующей соматической патологии, приверженности к профилактической терапии и ее эффективности, исследование соматического и неврологического статусов. Для объективизации клинической тяжести инсульта и выраженности функциональных неврологических нарушений применялись специализированные шкалы и опросники.

Уровень сознания оценивался по шкале комы Глазго (Glasgow Coma Scale); ясному сознанию соответствовали суммарные 15 баллов, умеренному оглушению – 14-13 баллов, сопору – 12-9 баллов, коме – 8 и менее баллов (приложение А).

Тяжесть инсульта оценивалась по шкале NIHSS (National Institutes of Health Stroke Scale, приложение Б). Легкая степень тяжести соответствовала суммарным 1-4 баллам, средняя степень – 5-15 баллам, тяжелый инсульт соответствовал 16-20 баллам, инсульт крайней степени тяжести – 21-42 баллам [93].

Для оценки степени инвалидизации и функциональной независимости пациентов, в том числе до развития настоящего инсульта, использовалась модифицированная шкала Рэнкина (Modified Rankin Scale, mRS, приложение В).

Степень нарушения повседневной активности оценивалась с помощью индекса Бартел (Barthel Index for Activities of Daily Living), который состоит из 10 пунктов, относящихся к сфере мобильности и самообслуживания (приложение Г). Суммарный показатель, равный 100 баллам, соответствует отсутствию нарушений повседневной активности, 91-99 баллов – легкой зависимости пациента в повседневной жизни, 61-90 баллов – умеренной зависимости, 21-60 баллов – выраженной зависимости, 0-20 баллов – полной зависимости в повседневной жизни [211].

Для клинической оценки уровня двигательной активности пациентов использовался индекс мобильности Ривермид (Rivermead Mobility Index), состоящий из расположенных последовательно по мере усложнения 15

самостоятельных действий, каждое из которых соответствует 1 баллу (приложение Д).

2.3. Оценка анамнестических данных и факторов риска

1. *Артериальная гипертония.* Наличие и степень АГ определялись в соответствии с рекомендациями Европейского общества кардиологов и Европейского общества артериальной гипертонии (ESC/ESH, 2018): 1 степень соответствовала показателям АД 140-159/90-99 мм рт.ст., 2 степень – 160-179/100-109 мм рт.ст., 3 степень – 180/110 и более мм рт.ст. [239].

2. *Структурная кардиальная патология и нарушения сердечного ритма.* При оценке наличия в анамнезе пациентов структурной кардиальной патологии и нарушений ритма сердца выделялись источники кардиогенной эмболии (КЭ) высокого и низкого риска. В качестве источников КЭ высокого риска рассматривались: механические и биологические протезы клапанов сердца, клапанная и неклапанная ФП, тромбоз ушка левого предсердия, инфаркт миокарда давностью менее 4 недель, тромбированная постинфарктная аневризма левого желудочка, дилатационная кардиомиопатия, глобальная патология движения стенки миокарда, инфекционный эндокардит, миксома, атерома дуги аорты. К кардиальным источникам эмболии низкого риска относились: эффект спонтанного эхоконтрастирования (при отсутствии ФП), инфаркт миокарда давностью более 4 недель, нетромбированная постинфарктная аневризма левого желудочка, пролапс митрального клапана, митральный стеноз, кальцификация митрального кольца, кальцифицирующий стеноз устья аорты, аневризма межпредсердной перегородки, дефект межпредсердной перегородки, открытое овальное окно [47; 208].

При наличии у пациентов ФП оценивались длительность и форма заболевания. В соответствии с рекомендациями Европейского общества кардиологов по ведению пациентов с ФП (ESC, 2016) выделялись: впервые диагностированная ФП, пароксизмальная, персистирующая, длительно

персистирующая и постоянная формы ФП [123]. У всех пациентов с ФП проводилась оценка совокупности факторов риска, имеющих до развития инсульта, по международной шкале CHA₂DS₂-VASc.

3. *Нарушения углеводного обмена.* У пациентов с наличием в анамнезе СД 2 типа или преддиабетических состояний исследовались уровень гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) и суточный гликемический профиль. По показателям HbA_{1c} и гликемического профиля определялась степень компенсации СД. У лиц с отсутствием в анамнезе нарушений углеводного обмена нормальным значениям соответствовал уровень глюкозы венозной крови натощак менее 6,1 ммоль/л, через 2 ч после еды – менее 7,8 ммоль/л. При выявлении гипергликемии в острейшем периоде инсульта у пациентов, не имеющих нарушений углеводного обмена в анамнезе, проводилось повторное исследование уровня глюкозы крови натощак и через 2 ч после еды. СД 2 типа, нарушение толерантности к глюкозе и нарушение гликемии натощак диагностировались в соответствии с критериями ВОЗ [9].

4. *Нарушения липидного обмена.* Наличие у пациентов нарушений липидного обмена определялось на основании критериев ВОЗ. Повышенному уровню общего холестерина соответствовали показатели более 5,2 ммоль/л, триглицеридов – более 1,7 ммоль/л. Оценка уровня ЛПНП проводилась в соответствии с рекомендациями по лечению дислипидемии Европейского общества кардиологов и Европейского общества атеросклероза (ESC/EAS, 2016): у пациентов с очень высоким риском сердечно-сосудистых осложнений до настоящего инсульта повышенным считался уровень ЛПНП более 1,8 ммоль/л; у пациентов группы высокого риска – более 2,6 ммоль/л; у пациентов умеренного и низкого риска – более 3,0 ммоль/л [67].

5. *Повышенная масса тела.* Наличие у пациентов избыточной массы тела и ожирения определялось путем расчета индекса массы тела (ИМТ), вычисляемого как отношение массы тела в килограммах к квадрату роста в метрах. Согласно классификации ВОЗ, значения ИМТ 25,0-29,9 кг/м²

соответствовали избыточной массе тела; 30,0-34,9 кг/м² – ожирению 1 степени; 35,0-39,9 кг/м² – ожирению 2 степени; 40,0 кг/м² и более – ожирению 3 степени.

6. *Курение и злоупотребление алкоголем* (критерии ВОЗ, 2014) оценивались качественно по наличию или отсутствию на момент развития инсульта и в анамнезе.

7. *ОНМК в анамнезе.* Определялось наличие в анамнезе пациентов ОНМК, в том числе транзиторных ишемических атак (ТИА).

8. *Семейный анамнез.* Анализировались данные семейного анамнеза пациентов: наличие у родителей ССЗ и перенесенных ОНМК.

У женщин уточнялись гендерно-специфичные факторы: возраст менархе, количество беременностей и родов, наличие в анамнезе гестационной АГ, гестационного СД, преэклампсии, приема комбинированных оральных контрацептивов, возраст наступления менопаузы.

2.4. Нейровизуализационные методы обследования

Оценка величины, локализации и характера очаговых и диффузных изменений вещества головного мозга проводилась с помощью нейровизуализационного обследования.

Всем пациентам выполнялась магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга на аппаратах Magnetom Verio (Siemens), Magnetom Symphony (Siemens), Magnetom Avanto (Siemens) или Panorama (Philips) с величиной магнитной индукции 3, 1,5, 1,5 и 1 Тесла соответственно. Исследование проводилось в сагиттальной, аксиальной и коронарной плоскостях в режимах T1-, T2- и диффузионно-взвешенных изображений (ДВИ), T2 d-f (FLAIR), T2* и/или SWI с толщиной среза 1, 2, 3, 4 и 5 мм. Для выявления патологии интракраниальных артерий проводилась МР-ангиография в режиме 3D-TOF, при которой визуализировались артерии основания мозга и Виллизиева круга.

Острый инфаркт определялся как очаг повышенной интенсивности МР-сигнала в режимах T2 ВИ, T2 d-f и ДВИ, пониженной интенсивности – в режиме T1, с пониженным исчисляемым коэффициентом диффузии (ИКД) на ИКД-карте.

Локализация инфарктов мозга оценивалась по их расположению относительно бассейна артерий каротидной системы (бассейн внутренней сонной артерии (ВСА), средней мозговой артерии (СМА) или передней мозговой артерии (ПМА)) и относительно коры головного мозга (корковые, подкорковые, корково-подкорковые и глубинные инфаркты).

Оценка величины инфарктов проводилась в соответствии с классификацией ишемических очагов супратенториальной локализации Н.В. Верещагина следующим образом: *обширный инфаркт* (очаг ишемии, распространяющийся на весь бассейн интракраниального сегмента ВСА); *большой инфаркт* (очаг ишемии, занимающий бассейн кровоснабжения корковых ветвей СМА или ПМА); *средний инфаркт* (очаг ишемии, занимающий бассейн кровоснабжения глубоких ветвей СМА или ПМА); *малый инфаркт* (очаг ишемии, занимающий бассейн кровоснабжения артерий, отходящих от СМА или ПМА, диаметр которого не превышает 15 мм) [3]. Дополнительно при локализации в бассейне СМА большим считался инфаркт, занимающий более 2/3 бассейна ее кровоснабжения или занимающий одну долю мозга и более; средним – инфаркт, занимающий 1/3-2/3 бассейна кровоснабжения СМА. По классификации, принятой в НЦН, среди малых инфарктов выделялись малые поверхностные инфаркты, локализующиеся в коре или прилежащем белом веществе полушарий мозга, и малые глубинные инфаркты [7].

При анализе МР-картины учитывалось наличие множественных острых очагов ишемии (в том числе в бассейне артерий вертебрально-базилярной системы), постинфарктных изменений вещества головного мозга, расширения ликворных и периваскулярных пространств, гиперинтенсивности перивентрикулярного белого вещества, очагов сосудистого генеза и микрокровоизлияний.

После сопоставления клинических и анамнестических данных, результатов неврологического осмотра и нейровизуализационной картины диагноз ИИ в бассейне артерий каротидной системы считался достоверным.

2.5. Ультразвуковые методы обследования

Ультразвуковые методы обследования пациентов включали дуплексное сканирование (ДС) брахиоцефальных артерий (БЦА), трансторакальную эхокардиографию (ЭХО-КГ), ДС вен нижних конечностей. При необходимости выполнялись чреспищеводная ЭХО-КГ и транскраниальное ДС интракраниальных артерий.

Исследования проводились на ультразвуковых аппаратах Philips iU22 и Philips iE33 (Нидерланды) по стандартным протоколам в В-режиме, цветовом и спектральном доплеровских режимах. Для ДС БЦА и вен нижних конечностей использовались линейный датчик L9-3 с частотой 3,0-9,0 МГц, микроконвексный датчик С8-5 с частотой 5,0-8,0 МГц, конвексный датчик С5-2 с частотой 2,0-5,0 МГц. Для трансторакальной ЭХО-КГ и транскраниального ДС интракраниальных артерий применялся секторальный датчик S5-1 с частотой 1,0-5,0 МГц, для чреспищеводной ЭХО-КГ – чреспищеводный датчик X7-2T с частотой 2,0-7,0 МГц.

При ультразвуковом исследовании БЦА оценивались толщина комплекса интима-медиа (КИМ), наличие атеросклеротических бляшек, их протяженность и эмбологенность, уровень и степень стеноза ипсилатеральных и контралатеральных пораженному полушарию каротидных артерий.

В соответствии с Национальными рекомендациями по ведению пациентов с заболеваниями БЦА (2013) для оценки структурных особенностей атеросклеротических бляшек по данным ДС применялась классификация А.С. Gray-Weale в модификации G. Geroulakos с соавт., согласно которой выделялись: однородные эхонегативные, преимущественно эхонегативные, преимущественно эхопозитивные, однородные эхопозитивные и неклассифицируемые вследствие

выраженного кальциноза, формирующего акустическую тень, атеросклеротические бляшки. Дополнительно рассматривались атеросклеротические бляшки средней эхогенности: однородные изоэхогенные и преимущественно изоэхогенные бляшки.

Выраженность стеноза просвета артерий определялась в процентах по методу ECST (European Carotid Surgery Trial). Стеноз менее 50% рассматривался как легкий, 50-69% – умеренный, 70-99% – выраженный. Гемодинамически значимым считался стеноз, превышающий 70% просвета артерии.

При ЭХО-КГ в одномерном (М), двухмерном (В) и доплеровском (Д) режимах оценивалось наличие атеросклеротических изменений и расширения стенок аорты, дилатации камер сердца, внутрикамерных образований, патологических изменений межпредсердной перегородки, клапанного аппарата, гипертрофии миокарда левого желудочка и межжелудочковой перегородки, локальной и глобальной патологии движения стенок миокарда, снижения фракции выброса левого желудочка. В соответствии с рекомендациями Европейского общества кардиологов (ESC, 2016) фракция выброса $\geq 50\%$ считалась нормальной, 40-49% – промежуточной, менее 40% – сниженной [186].

При ДС вен нижних конечностей оценивалось наличие или отсутствие тромботических изменений.

2.6. Электрофизиологические методы обследования

Электрокардиографическое обследование выполнялось на электрокардиографе CARDIOVIT AT-2 plus (Schiller AG, Швейцария) в соответствии с общепринятой методикой в 12 отведениях: 3 стандартных, 3 усиленных и 6 грудных. При обследовании проводился анализ частоты и регулярности сердечных сокращений, определялся источник сердечного ритма, оценивались функция сердечной проводимости, морфология предсердного зубца Р и комплекса QRST, определялось положение электрической оси сердца.

2.7. Лабораторные методы обследования

Лабораторная диагностика включала исследование клинического анализа крови, показателей системы гемостаза и ряда биохимических показателей.

Получение крови для исследований проводилось при поступлении пациентов в стационар путем пункции кубитальной вены и набора крови в вакуумные пробирки с крышками с цветовой кодировкой для взятия, обработки, транспортировки и хранения крови. Выбор пробирки осуществлялся в соответствии с предполагаемым методом исследования, используемыми тест-системами и оборудованием.

У всех пациентов исследовались:

1) *клинический анализ крови.* Уровень гемоглобина, гематокрита, эритроцитов, лейкоцитов и тромбоцитов определялся на автоматическом гематологическом анализаторе Nihon MEK-7222 (Япония). Подсчет лейкоцитарной формулы проводился мануальным методом в мазке крови с использованием светового микроскопа Olympus. Измерение скорости оседания эритроцитов (СОЭ) осуществлялось методом Панченкова;

2) *показатели системы гемостаза.* Определение уровня фибриногена (методом Клауса), протромбинового времени (ПТВ), протромбинового индекса, МНО, активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ), Д-димеров проводилось на автоматических коагулометрах ACL 9000 и ACL Elite Pro (Instrumentation Laboratory, США) с использованием реагентов фирмы Instrumentation Laboratory. Оценка фибринолитической активности и индекса фибринолиза проводилась ручным методом. Контроль качества исследований осуществлялся путем применения контрольных плазм двух уровней значимости;

3) *биохимический анализ крови.* Исследование биохимических показателей крови проводилось на автоматическом биохимическом анализаторе Konelab Prime 30i (Thermo Fisher Scientific, США) с электродным блоком с применением реактивов фирмы Randox (Великобритания). Уровень глюкозы определялся гексокиназным методом, общего холестерина –

колориметрическим энзиматическим методом Илька. Для исследования уровня ЛПНП и ЛПВП применялся колориметрический метод прямой энзиматической элиминации. Триглицериды измеряли энзиматическим методом, основанном на реакции гидролитического расщепления под действием липазы. Уровень креатинина определялся по реакции Яффе, уровень мочевины – уреазным методом. Ферменты аланин- и аспаратаминотрансфераза определялись кинетическим методом, билирубин – по методу Иендрашека, общий белок – по биуретовой реакции. Определение калия и натрия крови проводилось путем ионоселективного анализа на электродном блоке с использованием калий-натриевых электродов фирмы Thermo Fisher Scientific. Для контроля качества проводимых исследований применялись специфические сыворотки двух и трех уровней значимости.

При необходимости исследовались:

- 1) HbA1c, C-реактивный белок, ревматоидный фактор – иммунотурбидиметрическим методом на биохимическом анализаторе Konelab Prime 30i с использованием реактивов фирмы Randox;
- 2) гомоцистеин – на иммунохемилюминесцентном анализаторе Immulite 2000 (Siemens) с применением реагентов фирмы Siemens;
- 3) антитела к кардиолипину IgG и IgM – твердофазным иммуноферментным анализом (ИФА) с использованием реагентов фирмы Orgentec (Германия) и плащечного ИФА-ридера PerkinElmer Victor 2 (США);
- 4) волчаночный антикоагулянт, антиген к фактору Виллебранда, протеин S, пламиноген, ингибитор плазмينا – на коагулометрах ACL 9000 и ACL Elite Pro с реагентами фирмы Instrumentation Laboratory;
- 5) плазменные факторы свертывания крови V, VII, VIII, XII, протеин C, антитромбин III – путем применения дефицитных по факторам плазм фирмы Ренам (Россия);
- 6) генетические маркеры тромбофилии – по технологии выявления и идентификации SNP методом полимеразной цепной реакции с использованием

наборов реагентов «Кардиогенетика тромбофилия» и «Генетика метаболизма фолатов» компании ДНК-Технология (Россия).

2.8. Определение подтипа ишемического инсульта

На основании совокупного анализа клинико-анамнестических данных и результатов обследования, в соответствии с международными критериями TOAST (Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment) и классификацией Научного центра неврологии, определялся патогенетический подтип ИИ [28; 47]. Исследование проводилось в рамках основных подтипов ИИ: атеротромботического, кардиоэмболического, лакунарного, инсульта другой установленной этиологии и инсульта неуточненной этиологии. ИИ неуточненной этиологии диагностировался у пациентов с неустановленной причиной инсульта (при полном обследовании или вследствие недостаточного обследования), а также у пациентов с наличием двух и более конкурирующих причин развития ИИ.

2.9. Статистическая обработка данных

Накопление, систематизация, первичный анализ исходных данных проводились в электронных таблицах Microsoft Office Excel 2016. Для выполнения статистического анализа использовался пакет прикладных программ STATISTICA 12.0 (TIBCO Software Inc.). Статистическая обработка материалов исследования проводилась методами параметрического и непараметрического анализа.

Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению, для чего использовались критерии Шапиро-Уилка и Колмогорова-Смирнова, а также показатели асимметрии и эксцесса. В случае нормального распределения количественных данных проводился расчет средних арифметических величин и стандартных отклонений ($M \pm SD$). Количественные

показатели, распределение которых отличалось от нормального, описывались при помощи значений медианы и межквартильного интервала ($Me (Q_1-Q_3)$).

Анализ качественных данных проводился путем вычисления абсолютных частот и процентных долей.

Сравнение средних величин количественных данных в нормально распределенных совокупностях выполнялось с помощью t-критерия Стьюдента. С целью сравнения независимых совокупностей при отсутствии признаков нормального распределения данных применялся U-критерий Манна-Уитни.

Для сравнения нескольких выборок количественных показателей, имеющих распределение, отличное от нормального, использовался критерий Краскела-Уоллиса. В случае обнаружения статистически значимых различий между группами дополнительно проводилось парное сравнение совокупностей с помощью апостериорного критерия Данна.

При сравнении частот номинальных данных в двух независимых группах использовался точный критерий Фишера. Сравнение двух групп порядковых данных проводилось путем построения таблиц сопряженности и расчета критерия χ^2 Пирсона. В случаях, когда число ожидаемых частот в любой из ячеек таблицы было менее 5, для оценки значимости различий проводилась группировка данных и вычислялся точный критерий Фишера.

С целью изучения связи между количественными показателями, имеющими нормальное распределение, использовался параметрический корреляционный метод Пирсона (R_p). Для оценки связи между количественными данными, распределение которых отличалось от нормального, проводился расчет коэффициента ранговой корреляции Спирмена (R_s). Значения коэффициента корреляции интерпретировались в соответствии со шкалой Чеддока.

За уровень статистической значимости принимали $p < 0,05$.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

3.1. Общая характеристика пациентов и особенностей клинической картины инсульта с учетом возрастных и гендерных различий

Были обследованы 264 пациента (168 мужчин и 96 женщин) с острым ИИ в бассейне артерий каротидной системы в возрасте от 45 до 74 лет (Me 63,5 года; Q_1 57; Q_3 68). Соотношение количества пациентов среднего возраста к количеству пожилых пациентов составило 1:2 (88 и 176 соответственно).

В общей когорте больных женщины были старше мужчин: 65 лет (59–71) против 62 лет (57–67); аналогично в группе лиц с первичным инсультом медиана возраста женщин составила 65 лет, мужчин – 62 года ($p=0,001$).

Характеристика возрастного состава пациентов с учетом гендерных различий, а также соотношение количества мужчин и женщин в отдельных возрастных группах представлены в таблице 1.

Таблица 1 - Характеристика возрастного состава пациентов с ИИ в бассейне артерий каротидной системы с учетом гендерных различий

| Возрастная группа | Возраст, годы | | p |
|---------------------------------------|----------------------|------------|-------|
| | Мужчины | Женщины | |
| | Me (Q_1 – Q_3) | | |
| Все пациенты (n=264, Ж: М – 1:1,8) | 62 (57–67) | 65 (59–71) | 0,001 |
| Средний возраст (n=88, Ж: М – 1:2,4) | 54 (50–57) | 56 (53–58) | 0,487 |
| Пожилый возраст (n=176, Ж: М – 1:1,5) | 65 (63–68) | 68 (65–72) | 0,001 |

Все пациенты были госпитализированы в остром периоде инсульта, медиана количества дней от возникновения первых симптомов до момента госпитализации составила 2 дня (1–6); статистически значимых различий между мужчинами и женщинами установлено не было. В первые сутки заболевания были госпитализированы 67 (25,4%) пациентов: 47 (28%) мужчин и 20 (20,8%) женщин ($p=0,24$).

В таблице 2 представлено количество пациентов, поступивших в стационар в острейшем и остром периодах инсульта, с учетом гендерных различий.

Таблица 2 - Частота поступления пациентов в стационар в острейшем и остром периодах инсульта с учетом гендерных различий

| Сроки от возникновения симптомов инсульта | Частота (%), n=264 | | p |
|---|--------------------|----------------|-------|
| | Мужчины (n=168) | Женщины (n=96) | |
| 0-72 часа | 100 (59,5%) | 58 (60,4%) | 0,897 |
| 3-7 сутки | 37 (22%) | 18 (18,8%) | 0,637 |
| 8-21 сутки | 31 (18,5%) | 20 (20,8%) | 0,631 |

Анамнестическая оценка симптомов дебюта инсульта показала, что наиболее часто в качестве первых симптомов у пациентов развивались двигательные (61,4%), речевые (44,7%) и чувствительные (14%) нарушения, а также неспецифические симптомы в виде головокружения несистемного характера и шаткости походки (10,6%), общей слабости (7,6%).

При анализе клинико-анамнестических данных с учетом гендерных различий было установлено, что в момент инсульта у женщин чаще, чем у мужчин, развивались поведенческие расстройства и дезориентация (12,5% против 3,6%, $p=0,009$). Частота неизвестного дебюта, когда пациенты проживали одни и были обнаружены родственниками, также была выше у женщин, однако уровень статистической значимости различий превышал критический ($p=0,058$).

В таблице 3 представлена характеристика симптомов дебюта ИИ в бассейне артерий каротидной системы с учетом гендерных различий.

На момент поступления пациентов в стационар клиническая картина ИИ наиболее часто была представлена парезом нижней порции мимической мускулатуры контралатеральной пораженному полушарию половины лица (79,5%), снижением мышечной силы в конечностях (72%), речевыми нарушениями в виде дизартрии (49,6%) и афазии (33,7%), а также чувствительными нарушениями (29,5%).

Таблица 3 - Характеристика симптомов дебюта ИИ в бассейне артерий каротидной системы с учетом гендерных различий

| Симптомы | Частота (%), n=264 | | p |
|---|--------------------|-------------------|--------|
| | Мужчины (n=168) | Женщины (n=96) | |
| Снижение силы в конечностях | 110 (65,5%) | 52 (54,2%) | 0,087 |
| Трудности при подборе слов и/или понимании речи | 42 (25%) | 25 (26%) | 0,884 |
| Нечеткость речи | 34 (20,2%) | 17 (17,7%) | 0,746 |
| Нарушение чувствительности | 25 (14,9%) | 12 (12,5%) | 0,713 |
| Головокружение, шаткость походки | 20 (11,9%) | 8 (8,3%) | 0,413 |
| Общая слабость | 12 (7,1%) | 8 (8,3%) | 0,81 |
| Поведенческие расстройства, дезориентация | 6 (3,6%) | 12 (12,5%) | 0,009 |
| Асимметрия лица | 7 (4,2%) | 7 (7,3%) | 0,392 |
| Головная боль | 7 (4,2%) | 6 (6,3%) | 0,556 |
| Зрительные нарушения | 9 (5,4%) | 3 (3,1%) | 0,545 |
| Нарушение сознания | 5 (3%) | 2 (2,1%) | >0,999 |
| Дебют неизвестен (обнаружены родственниками) | 6 (3,6%) | 9 (9,4%) | 0,058 |

Двигательные нарушения в 75,8% случаев были представлены контралатеральным пораженному полушарию гемипарезом, у остальных 24,2% пациентов выявлялся контралатеральный монопарез.

Нарушения речи в виде эфферентной моторной, комплексной моторной, моторно-сенсорной, сенсорной, акустико-мнестической, семантической или тотальной афазии имели 33,7% пациентов. Среди пациентов с речевыми нарушениями в большинстве случаев (74,2%) диагностировалась афазия тяжелой или умеренной степени выраженности.

Другие нарушения высших корковых функций встречались реже и включали агнозию (в 9,1% случаев), представленную истинным астереогнозом, оптико-пространственными нарушениями, в том числе гемиигнорированием, аутоагнозией, анозогнозией; динамическую, кинестетическую или пространственную апраксию (6,8% случаев); дисграфию, дислексию, акалькулию.

Дизартрия у большинства пациентов (81,7%) была представлена легким снижением четкости речи, у 17 (13%) пациентов диагностировалась умеренная и у 7 (5,3%) пациентов – тяжелая дизартрия. Наличие умеренной или тяжелой дизартрии, а также дисфагии, не столь характерных для инфарктов, локализующихся в бассейне артерий каротидной системы, выявлялось у пациентов с множественными острыми очагами ишемии, в том числе в стволе

мозга или в мозжечке, у пациентов с инфарктами большой и средней величины корково-подкорковой локализации, а также у пациентов с лакунарными инфарктами, расположенными в глубоком белом веществе полушарий мозга.

Чувствительные нарушения в виде контралатеральной пораженному полушарию гемигипестезии поверхностной или поверхностной и глубокой чувствительности, как было отмечено выше, имели 29,5% пациентов.

Частичный или полный контралатеральный парез зрения выявлялся у 26 (9,8%) больных, при этом в большинстве случаев его выраженность уменьшалась к концу острого периода инсульта. Гемиянопсия, связанная с поражением волокон зрительной лучистости на уровне теменной или височной долей, а также с наличием острых инфарктов в затылочной доле мозга, диагностировалась у 17 (6,4%) пациентов.

Общемозговая неврологическая симптоматика наиболее часто (в 12,1% случаев) была представлена цефалгическим синдромом, различающимся по локализации боли, ее характеру и интенсивности. Головная боль умеренной или выраженной интенсивности носила преимущественно диффузный характер, реже имела одностороннюю височную и/или теменную локализацию. Снижение уровня сознания до 14-13 баллов по шкале комы Глазго определялось у 26 (9,8%) пациентов в острейшем периоде инсульта. 12 (4,5%) пациентов на момент поступления в стационар были частично или полностью дезориентированы в пространстве и во времени, у 12 (4,5%) пациентов отмечалось психомоторное возбуждение. Менингеальный синдром выявлялся в 13 (4,9%) случаях.

Анализ гендерных особенностей клинической картины ИИ в бассейне артерий каротидной системы показал, что у мужчин чаще, чем у женщин, выявлялись двигательные нарушения и менингеальный синдром, у женщин чаще встречались нарушения праксиса и цефалгический синдром.

В таблице 4 представлена клиническая характеристика симптомов ИИ в бассейне артерий каротидной системы с учетом гендерных различий.

Таблица 4 - Клиническая характеристика симптомов ИИ в бассейне артерий каротидной системы с учетом гендерных различий

| Неврологические симптомы | Частота (%), n=264 | | p |
|--|--------------------|----------------|--------|
| | Мужчины (n=168) | Женщины (n=96) | |
| <i>Очаговые неврологические симптомы</i> | | | |
| Парез мимической мускулатуры | 138 (82,1%) | 72 (75%) | 0,204 |
| Снижение силы в конечностях | 130 (77,4%) | 60 (62,5%) | 0,011 |
| Гемипарез | 102/130 (78,5%) | 42/60 (70%) | 0,209 |
| Монопарез | 28/130 (21,5%) | 18/60 (30%) | |
| Дизартрия | 88 (52,4%) | 43 (44,8%) | 0,252 |
| Легкая | 71/88 (80,7%) | 36/43 (83,7%) | 0,178 |
| Умеренная | 14/88 (15,9%) | 3/43 (7%) | |
| Тяжелая | 3/88 (3,4%) | 4/43 (9,3%) | |
| Афазия | 57 (33,9%) | 32 (33,3%) | >0,999 |
| Легкая | 13/57 (22,8%) | 10/32 (31,3%) | 0,529 |
| Умеренная | 17/57 (29,8%) | 12/32 (37,5%) | |
| Тяжелая | 27/57 (47,4%) | 10/32 (31,3%) | |
| Нарушение чувствительности | 54 (32,1%) | 24 (25%) | 0,262 |
| Координаторные нарушения | 16 (9,5%) | 14 (14,6%) | 0,23 |
| Дисфагия | 19 (11,3%) | 9 (9,4%) | 0,683 |
| Контралатеральный парез взора | 14 (8,3%) | 12 (12,5%) | 0,289 |
| Агнозия | 14 (8,3%) | 10 (10,4%) | 0,657 |
| Апраксия | 7 (4,2%) | 11 (11,5%) | 0,039 |
| Гемипарез | 9 (5,4%) | 8 (8,3%) | 0,435 |
| <i>Общемозговые неврологические симптомы</i> | | | |
| Головная боль | 13 (7,7%) | 19 (19,8%) | 0,006 |
| Нарушение сознания | 20 (11,9%) | 6 (6,3%) | 0,197 |
| Психомоторное возбуждение | 9 (5,4%) | 3 (3,1%) | 0,545 |
| Дезориентация | 7 (4,2%) | 5 (5,2%) | 0,762 |
| Тошнота и рвота | 1 (0,6%) | 2 (2,1%) | - |
| <i>Менингеальные симптомы</i> | 12 (7,1%) | 1 (1%) | 0,036 |

При анализе особенностей локализации и выраженности двигательных нарушений в зависимости от пола было установлено, что частота и тяжесть пареза в мышцах руки преобладали у мужчин. Проксимальный и дистальный парез руки от легкой степени выраженности до пареза у мужчин выявлялся в 70,2% и 75% случаев соответственно, у женщин – в 54,2% и 59,4% случаев (таблица 5).

Таблица 5 - Частота наличия пареза в мышцах руки у мужчин и женщин

| Локализация пареза | Частота (%), n=264 | | p |
|---------------------------------|--------------------|----------------|-------|
| | Мужчины (n=168) | Женщины (n=96) | |
| Проксимальный парез руки | | | |
| Отсутствие пареза | 50 (29,8%) | 44 (45,8%) | 0,011 |
| Наличие пареза | 118 (70,2%) | 52 (54,2%) | |
| Дистальный парез руки | | | |
| Отсутствие пареза | 42 (25%) | 39 (40,6%) | 0,012 |
| Наличие пареза | 126 (75%) | 57 (59,4%) | |

Большинство пациентов, поступивших в первые 7 суток от возникновения симптомов инсульта, не получали какого-либо лечения и не обращались за медицинской помощью до госпитализации в НЦН, остальные пациенты проходили лечение в специализированных стационарах.

До поступления в НЦН одному пациенту был проведен системный тромболизис, одному пациенту выполнялась тромбоэкстракция из левой СМА. Среди пациентов, поступивших в НЦН в первые сутки заболевания, системный тромболизис был выполнен 8 мужчинам, одному пациенту была проведена каротидная эндартерэктомия. Учитывая тот факт, что большинству пациентов, включенных в исследование, не выполнялись тромболизис или оперативное лечение, сравнение тяжести симптомов инсульта по шкале NIHSS и выраженности функциональных неврологических нарушений по шкале mRS, индексу Бартел и индексу Ривермид проводилось только у пациентов, не получавших специфическое лечение в острейшем периоде заболевания.

В таблице 6 представлены показатели тяжести симптомов и выраженности функциональных неврологических нарушений на момент поступления пациентов в стационар и в конце острого периода инсульта в общей группе больных.

Следует отметить, что 25% обследованных имели сниженный преморбидный функциональный статус вследствие ранее перенесенных ОНМК или наличия сопутствующих соматических и неврологических заболеваний. Медиана баллов по шкале mRS до развития инсульта составила 1 балл (1–2). Поиск корреляций не выявил значимой связи между степенью снижения

функционального статуса до инсульта и степени инвалидизации в конце острого периода заболевания в общей группе больных.

Таблица 6 - Тяжесть симптомов и выраженность функциональных неврологических нарушений на момент поступления пациентов в стационар и в конце острого периода ИИ

| Сроки оценки | | Поступление | 21 сутки от дебюта |
|---|---------------|-----------------|--------------------|
| Шкалы оценки, показатели | | | |
| <i>NIHSS</i> | | | |
| Баллы, Ме (Q ₁ -Q ₃) | | 5 (3-9) | 3 (1-5) |
| ≤4 баллов | Частота/n (%) | 118/262 (45%) | 176/252 (69,8%) |
| 5-15 баллов | | 127/262 (48,5%) | 71/252 (28,2%) |
| 16-20 баллов | | 15/262 (5,7%) | 5/252 (2%) |
| ≥21 балла | | 2/262 (0,8%) | 0/252 (0%) |
| <i>mRS</i> | | | |
| Баллы, Ме (Q ₁ -Q ₃) | | 3 (2-4) | 2 (1-3) |
| ≥3 баллов | Частота/n (%) | 155/262 (59,2%) | 92/253 (36,4%) |
| <i>Индекс Бартел</i> | | | |
| Баллы, Ме (Q ₁ -Q ₃) | | 80 (30-90) | 90 (70-100) |
| ≤75 баллов | Частота/n (%) | 128/262 (48,9%) | 76/253 (30%) |
| <i>Индекс Ривермид</i> | | | |
| Баллы, Ме (Q ₁ -Q ₃) | | 11 (3-14) | 14 (7-15) |
| ≤10 баллов | Частота/n (%) | 120/262 (45,8%) | 70/253 (27,7%) |

За время госпитализации у большинства пациентов, включенных в исследование, наблюдалось уменьшение выраженности неврологических нарушений. Ухудшение состояния к концу острого периода инсульта отмечалось у 4 пациентов пожилого возраста. У пациента 67 лет с повторными ОНМК в анамнезе, выраженным атеросклеротическим поражением БЦА, наличием пароксизмальной формы ФП, хронической сердечной недостаточности, АГ 3 степени течение заболевания осложнилось развитием двусторонней полисегментарной пневмонии, тромбоза глубоких вен обеих ног, рецидивирующей тромбоэмболией мелких ветвей легочной артерии. У другой пациентки 66 лет с длительно текущей АГ, атеросклерозом БЦА и коронарных артерий, инфарктом миокарда в анамнезе, хронической сердечной недостаточностью, впервые выявленным СД 2 типа острый период инсульта осложнился развитием односторонней нижнедолевой пневмонии и вторичным инфекционным эндокардитом. Смертельный исход наступил у одного мужчины

74 лет с лакунарным инсультом, прогрессирующей сосудистой лейкоэнцефалопатией и тяжелой неконтролируемой АГ вследствие развития острой сердечно-сосудистой недостаточности на 3 сутки от дебюта заболевания.

При сравнении тяжести ИИ в группах пациентов среднего и пожилого возраста было установлено, что выраженность неврологических нарушений в конце острого периода заболевания у пожилых пациентов была выше, чем у больных среднего возраста (таблица 7), несмотря на отсутствие различий в тяжести инсульта на момент поступления в стационар. Следует отметить, что количество пациентов со сниженным функциональным статусом и степень его снижения до инсульта в обеих возрастных группах значимо не различались.

Таблица 7 - Различия в тяжести симптомов и выраженности функциональных неврологических нарушений у пациентов среднего и пожилого возраста в конце острого периода ИИ

| Шкалы оценки | Возрастная группа | | p |
|------------------------|--------------------------------------|-------------|-------|
| | 45-59 лет | 60-74 года | |
| | Me (Q ₁ -Q ₃) | | |
| NIHSS, баллы | 2 (1-4) | 3 (2-6) | 0,022 |
| mRS, баллы | 1 (0-3) | 2 (1-3) | 0,007 |
| Индекс Бартел, баллы | 95 (73-100) | 90 (60-100) | 0,011 |
| Индекс Ривермид, баллы | 15 (11-15) | 14 (7-15) | 0,014 |

Анализ гендерных особенностей тяжести течения инсульта показал, что мужчины имели более выраженные нарушения функционального статуса по шкале mRS на момент поступления в стационар, чем женщины ($p=0,03$), несмотря на отсутствие значимых гендерных различий в функциональном статусе до инсульта. Функциональные неврологические нарушения, соответствующие ≥ 3 баллам по шкале mRS, имели 63,9% мужчин и 51% женщин ($p=0,051$). Медиана индекса Бартел при поступлении у мужчин составила 75 баллов (25-90), у женщин – 85 баллов (40-95) ($p=0,034$). Показатели индекса Ривермид у мужчин и женщин не различались. Инсульт средней степени тяжести и тяжелый инсульт на момент поступления диагностировались у 57,2% мужчин и 51% женщин.

В конце острого периода инсульта неврологические нарушения, соответствующие ≥ 5 баллам по шкале NIHSS, сохранялись у 32,7% мужчин и

26,4% женщин ($p=0,323$). Восстановление на 4 и более баллов по NIHSS в течение острого периода было достигнуто у 12,2% мужчин и 19,8% женщин ($p=0,107$).

Значимых гендерных различий в выраженности функциональных нарушений к концу острого периода инсульта в общей когорте больных выявлено не было. В группе пациентов трудоспособного возраста (мужчины в возрасте 45-64 года, женщины в возрасте 45-59 лет) функциональной независимости с возможностью возвращения к труду достигли 51% мужчин и 69,2% женщин. Среди лиц нетрудоспособного возраста доля социально адаптированных пациентов на момент завершения острого периода инсульта среди мужчин составила 36,1%, среди женщин – 50% (таблица 8).

Таблица 8 - Доля пациентов трудоспособного и нетрудоспособного возраста, достигших функциональной независимости (0-1 балл по mRS) к концу острого периода инсульта

| Группа пациентов | Частота/n (%) | | p |
|-------------------------------------|---------------|---------------|-------|
| | Мужчины | Женщины | |
| Пациенты трудоспособного возраста | 49/96 (51%) | 18/26 (69,2%) | 0,122 |
| Пациенты нетрудоспособного возраста | 22/61 (36,1%) | 35/70 (50%) | 0,116 |

При сравнении тяжести течения инсульта у мужчин и женщин среднего возраста были выявлены статистически значимые различия. Выраженность нарушений функционального статуса на момент поступления в стационар у мужчин была выше, чем у женщин, однако в конце острого периода инсульта, как и в общей группе больных, значимых различий установлено не было (таблица 9).

Таблица 9 - Различия в тяжести симптомов и выраженности функциональных неврологических нарушений в течение острого периода ИИ у мужчин и женщин среднего возраста

| Сроки оценки Шкалы оценки | Поступление | | | 21 сутки от дебюта | | |
|------------------------------|--------------------------------------|-------------|-------|--------------------------------------|--------------|-------|
| | Мужчины | Женщины | p | Мужчины | Женщины | p |
| | Me (Q ₁ -Q ₃) | | | Me (Q ₁ -Q ₃) | | |
| NIHSS, баллы | 5 (3-8) | 3 (1-6) | 0,093 | 2 (1-4) | 2 (1-4) | 0,45 |
| mRS, баллы | 3 (2-4) | 2 (1-3) | 0,041 | 1 (1-3) | 1 (0-3) | 0,127 |
| ИБ, баллы | 75 (30-90) | 90 (55-100) | 0,025 | 95 (70-100) | 100 (75-100) | 0,161 |
| ИР, баллы | 11 (3-14) | 14 (7-15) | 0,036 | 15 (9-15) | 15 (12-15) | 0,307 |

Примечание - ИБ – индекс Бартел, ИР – индекс Ривермид.

Следует отметить, что статистически значимых различий в количестве пациентов со сниженным преморбидным функциональным статусом и в степени его снижения до инсульта в группе мужчин и женщин среднего возраста не выявлялось. В связи с этим полученные данные могли свидетельствовать о более благоприятном восстановлении мужчин, по сравнению с женщинами. Однако корреляционный анализ показал, что у женщин в возрасте от 45 до 59 лет, в отличие от мужчин, имелась связь между степенью снижения функционального статуса до инсульта и степенью инвалидизации как на момент поступления, так и в конце острого периода заболевания (таблица 10).

Таблица 10 - Связь между степенью снижения функционального статуса до инсульта (mRS-0) и тяжестью функциональных неврологических нарушений у женщин среднего возраста

| Шкалы оценки | | Сроки оценки | Rs | p |
|--------------|-----------------|--------------------|-------|-------|
| mRS-0 | mRS | Поступление | 0,40 | 0,041 |
| | | 21 сутки от дебюта | 0,50 | 0,01 |
| | Индекс Бартел | Поступление | -0,38 | 0,054 |
| | | 21 сутки от дебюта | -0,42 | 0,034 |
| | Индекс Ривермид | Поступление | -0,38 | 0,059 |
| | | 21 сутки от дебюта | -0,45 | 0,021 |

Среди пациентов среднего возраста без предшествующих инсульту функциональных нарушений степень клинического улучшения по шкале NIHSS, индексу Бартел и индексу Ривермид за время госпитализации у женщин была ниже, чем у мужчин (таблица 11).

Таблица 11 - Различия в степени клинического улучшения в течение острого периода ИИ у мужчин и женщин среднего возраста без преморбидных функциональных нарушений

| Шкалы оценки | Мужчины | Женщины | p |
|---------------------------------|--------------------------------------|----------|-------|
| | Me (Q ₁ -Q ₃) | | |
| NIHSS, разница баллов | 2 (1-3) | 1 (0-2) | 0,01 |
| mRS, разница баллов | 1 (0-1) | 1 (0-1) | 0,469 |
| Индекс Бартел, разница баллов | 10 (5-25) | 0 (0-10) | 0,02 |
| Индекс Ривермид, разница баллов | 2 (1-4) | 1 (0-2) | 0,051 |

Между мужчинами и женщинами пожилого возраста значимых различий в тяжести ИИ и выраженности функциональных неврологических нарушений

выявлено не было. Предшествующий инсульту функциональный статус также не различался и не коррелировал с тяжестью симптомов и инвалидизации пациентов. На момент завершения острого периода инсульта умеренно или тяжело инвалидизированными ($mRS \geq 3$ баллов) оставались 42,7% мужчин и 32,9% женщин пожилого возраста ($p=0,207$).

3.2. Характеристика результатов нейровизуализационного обследования пациентов с учетом гендерных различий

В общей когорте больных наиболее часто (в 97,7% случаев) инфаркты мозга локализовались в бассейне СМА, у 3 пациентов расположение инфарктов соответствовало бассейну кровоснабжения ПМА, у 2 пациентов выявлялись обширные инфаркты, распространяющиеся на весь бассейн интракраниального сегмента ВСА. Соотношение частоты локализации инфарктов в правом и левом полушариях большого мозга составило 1:1,3 (42,8% и 57,2% соответственно).

У 38,3% пациентов в пораженном полушарии выявлялись множественные острые очаги ишемии различной величины и локализации. Как описывалось выше, обширная зона инфаркта была выявлена в 2 случаях, большие инфаркты визуализировались у 36 (13,6%) пациентов, инфаркты средней величины – у 77 (29,2%), малые инфаркты – у 157 (59,5%) пациентов. В 50% случаев расположение инфарктов соответствовало глубоким отделам белого вещества полушарий мозга, у 33,3% пациентов инфаркты имели корково-подкорковую локализацию, в 25,8% случаев визуализировались острые корковые инфаркты и в 22,3% – инфаркты подкорковой локализации. Наличие геморрагического компонента в зоне инфаркта определялось у 11,4% пациентов.

У 23 (8,7%) больных острые инфаркты выявлялись в двух полушариях большого мозга. В полушарии, не соответствующем клинической картине инсульта, наиболее часто визуализировались малые инфаркты корковой, подкорковой или глубинной локализации. Острые инфаркты в каротидном и

вертебрально-базилярном бассейнах визуализировались у 17 (6,4%) пациентов: у 10 – в затылочной доле мозга, у 4 – в мозжечке и у 3 пациентов – в стволе мозга.

Постинфарктные изменения вещества головного мозга выявлялись у 96 (36,4%) пациентов: у 79 (29,9%) пациентов они определялись в бассейне артерий каротидной системы, у 44 (16,7%) – в бассейне артерий вертебрально-базилярной системы. Очаговые изменения белого вещества, характерные для микроангиопатии, выявлялись у 64,8% больных, расширение периваскулярных пространств – у 54 (20,5%), гиперинтенсивность перивентрикулярного белого вещества – у 31 (11,7%) пациента, микрокровоизлияния и лакунарные инфаркты – у 23 (8,7%) и 19 (7,2%) пациентов соответственно.

При анализе гендерных особенностей локализации и величины инфарктов мозга в бассейне артерий каротидной системы статистически значимых различий получено не было. Как у мужчин, так и у женщин острые инфаркты несколько чаще визуализировались в левом полушарии большого мозга, чем в правом, соотношение частот составило 1:1,4 у мужчин и 1:1,3 у женщин. При сравнительной оценке тяжести инсульта и выраженности функциональных неврологических нарушений у мужчин и женщин в зависимости от стороны пораженного полушария статистически значимых различий установлено не было.

Наличие геморрагического компонента в зоне инфаркта выявлялось у 24 (14,3%) мужчин и 6 (6,3%) женщин ($p=0,068$). Острые инфаркты в двух полушариях большого мозга визуализировались у 16 (9,5%) мужчин и 7 (7,3%) женщин, частота наличия острых инфарктов в двух артериальных бассейнах у мужчин и женщин была сопоставимой.

Сравнение нейровизуализационных данных, свидетельствующих о хронических изменениях вещества головного мозга, также не выявило значимых гендерных различий. Очаговые изменения сосудистого генеза визуализировались у 61,9% мужчин и 69,8% женщин, гиперинтенсивность перивентрикулярного белого вещества – у 10,1% мужчин и 14,6% женщин, расширение периваскулярных пространств – у 19,6% мужчин и 21,9% женщин, микрокровоизлияния и лакунарные инфаркты – у 14,3% мужчин и 18,8% женщин.

По данным МР-ангиографии интракраниальных артерий снижение или отсутствие кровотока по ипсилатеральным инфаркту ВСА и/или СМА было выявлено у 77 (29,2%) пациентов. В 40 (51,9%) случаях выявлялось полное отсутствие кровотока, у 37 (48,1%) пациентов – стеноз просвета артерий. Оклюзия или стеноз контралатеральных инфаркту мозга артерий каротидной системы определялись у 23 (8,7%) пациентов. Значимых гендерных различий в частоте представленности патологических изменений артерий каротидной системы на интракраниальном уровне установлено не было.

3.3. Характеристика результатов ультразвуковых методов обследования пациентов с учетом гендерных различий

При ДС БЦА в общей группе больных у 47 (17,8%) пациентов определялись начальные признаки атеросклероза в виде утолщения КИМ. У 183 (69,3%) пациентов были выявлены стенозы ипсилатеральных пораженному полушарию общей сонной артерии (ОСА) и/или ВСА. Медианы процентов стеноза ОСА и ВСА составили 35% (25–40) и 40% (30–65) соответственно. Гемодинамически значимый стеноз или окклюзия каротидных артерий на стороне инфаркта выявлялись у 20,2% пациентов, тандемный стеноз ВСА и СМА – в 24% случаев, протяженная атеросклеротическая окклюзия экстра- и интракраниальных сегментов ВСА – в 10,4% случаев.

В группе пациентов с наличием стеноза ипсилатеральных инфаркту мозга каротидных артерий наиболее часто (в 53,5% случаев) определялись однородные средней эхогенности или неоднородные с преобладанием компонента средней эхогенности атеросклеротические бляшки. У 35% пациентов выявлялись однородные гиперэхогенные или преимущественно гиперэхогенные бляшки, у 11,5% пациентов – гипозэхогенные атеросклеротические бляшки.

Анализ результатов ультразвукового обследования БЦА с учетом гендерных различий показал, что среди пациентов с отсутствием атеросклеротических бляшек в артериях у женщин чаще, чем у мужчин,

выявлялись начальные признаки атеросклероза в виде утолщения КИМ (27,1% против 12,5%, $p=0,004$). Напротив, у мужчин чаще определялся стеноз ипсилатеральных инфаркту мозга ОСА и/или ВСА (77,4% против 55,2%, $p<0,001$).

При сравнении структуры пациентов по наличию и степени выраженности атеросклеротического поражения артерий в зависимости от пола были выявлены статистически значимые различия ($p=0,001$). У женщин чаще встречались случаи гемодинамически незначимого стеноза или отсутствия атеросклероза артерий, совокупная доля которых составила 83,3% (у мужчин – 68,5%). Среди мужчин чаще встречались случаи стеноза, превышающего 50% просвета каротидных артерий на стороне инфаркта (31,5% против 16,7%). Неоднородные по структуре атеросклеротические бляшки выявлялись у 40% мужчин и 41,5% женщин, гипохолестериновые бляшки – у 10,8% мужчин и 13,2% женщин.

В таблице 12 представлена характеристика атеросклеротических изменений в ипсилатеральных пораженному полушарию артериях каротидной системы у обследованных пациентов с учетом гендерных различий.

Таблица 12 - Характеристика атеросклеротических изменений в ипсилатеральных пораженному полушарию артериях каротидной системы с учетом гендерных различий

| Характер патологических изменений | Частота (%), n=264 | | P |
|-----------------------------------|--------------------|----------------|--------|
| | Мужчины (n=168) | Женщины (n=96) | |
| Утолщение КИМ | 21 (12,5%) | 26 (27,1%) | 0,004 |
| Стеноз ОСА и/или ВСА | 130 (77,4%) | 53 (55,2%) | <0,001 |
| Стеноз <50% | 77/130 (59,2%) | 37/53 (69,8%) | 0,001 |
| Стеноз 50-69% | 24/130 (18,5%) | 8/53 (15,1%) | |
| Стеноз ≥70% | 29/130 (22,3%) | 8/53 (15,1%) | |
| Тандемный стеноз ВСА и СМА | 32/130 (24,6%) | 12/53 (22,6%) | 0,85 |
| Протяженная окклюзия ВСА | 16/130 (12,3%) | 3/53 (5,7%) | 0,194 |

При ЭХО-КГ у пациентов, включенных в исследование, наиболее часто выявлялось наличие дилатации левого предсердия и гипертрофии миокарда левого желудочка. Патологические изменения межпредсердной перегородки у 7 пациентов были представлены наличием открытого овального окна, у 3 пациентов – аневризмы межпредсердной перегородки величиной от 8 до 9 мм, у 1 пациента был выявлен дефект межпредсердной перегородки величиной 10 мм.

При анализе гендерных различий в представленности структурной кардиальной патологии было установлено, что у мужчин чаще, чем у женщин, диагностировалась гипертрофия миокарда левого желудочка (50% против 33,3%, $p=0,01$), у женщин чаще выявлялась дилатация левого предсердия (65,6% против 51,8%, $p=0,039$). Изменения клапанного аппарата сердца в виде кальцифицирующего стеноза устья аорты и кальцификации фиброзного кольца митрального клапана также чаще диагностировались у женщин, однако частота встречаемости патологии была невысокой.

В таблице 13 представлена характеристика патологических изменений, выявленных у пациентов при ЭХО-КГ, с учетом гендерных различий.

Таблица 13 - Характеристика патологических изменений, выявленных при ЭХО-КГ у пациентов с ИИ в бассейне артерий каротидной системы, с учетом гендерных различий

| Характер патологических изменений | Частота (%), n=264 | | P |
|--|--------------------|----------------|-------|
| | Мужчины (n=168) | Женщины (n=96) | |
| Дилатация левого предсердия | 87 (51,8%) | 63 (65,6%) | 0,039 |
| Гипертрофия миокарда левого желудочка | 84 (50%) | 32 (33,3%) | 0,01 |
| Постинфарктный кардиосклероз | 20 (11,9%) | 10 (10,4%) | 0,841 |
| Патология движения стенок миокарда | 20 (11,9%) | 6 (6,3%) | 0,197 |
| Снижение фракции выброса | 20 (11,9%) | 5 (5,2%) | 0,083 |
| Кальцифицирующий стеноз устья аорты | 5 (3%) | 9 (9,4%) | 0,042 |
| Кальцификация митрального кольца | 4 (2,4%) | 9 (9,4%) | 0,017 |
| Патология межпредсердной перегородки | 6 (3,6%) | 5 (5,2%) | 0,535 |
| Дилатация левого желудочка | 8 (4,8%) | 2 (2,1%) | 0,336 |
| Митральный стеноз | 0 (0%) | 4 (4,2%) | - |
| Протезированные клапаны сердца | 2 (1,2%) | 1 (1%) | - |
| Постинфарктная аневризма стенки левого желудочка | 3 (1,8%) | 0 (0%) | - |
| Пролапс митрального клапана | 1 (0,6%) | 2 (2,1%) | - |
| Инфекционный эндокардит | 1 (0,6%) | 1 (1%) | - |

3.4. Характеристика результатов лабораторных методов обследования пациентов с учетом гендерных различий

В общей когорте больных медианы показателей клинического анализа крови и коагулограммы соответствовали референсным значениям. По данным биохимического анализа крови, медиана уровня глюкозы при поступлении

пациентов в стационар составила 5,7 ммоль/л (5,1–6,8). Дислипидемия выявлялась в 84,5% случаев.

При сравнительном анализе результатов лабораторного обследования у мужчин и женщин медианы показателей клинического анализа крови в обеих группах находились в границах нормальных значений, за исключением значений СОЭ. Более высокие уровни гемоглобина и эритроцитов у мужчин, по сравнению с женщинами, соответствовали физиологическим различиям нормы (таблица 14).

Таблица 14 - Показатели клинического анализа крови пациентов с ИИ в бассейне артерий каротидной системы с учетом гендерных различий

| Показатели | Мужчины | Женщины | p |
|----------------------------------|--------------------------------------|---------------|--------|
| | Me (Q ₁ –Q ₃) | | |
| Гемоглобин, г/л | 149 (139–160) | 136 (127–146) | <0,001 |
| Эритроциты, *10 ¹² /л | 4,9 (4,5–5,2) | 4,6 (4,3–4,9) | <0,001 |
| Тромбоциты, *10 ⁹ /л | 201 (169–239) | 200 (176–230) | 0,952 |
| Лейкоциты, *10 ⁹ /л | 7,8 (6,6–9,4) | 6,6 (5,1–8,7) | <0,001 |
| СОЭ, мм/ч | 14 (7–22) | 18 (10–25) | 0,005 |

В показателях системы гемостаза уровень фибриногена у мужчин превышал референсные значения и был выше, чем у женщин: 4,1 г/л против 3,8 г/л (p=0,027). Медианы остальных показателей коагулограммы у мужчин и женщин соответствовали норме, с более высокими уровнями гематокрита и АЧТВ у мужчин (таблица 15).

Таблица 15 - Показатели коагулограммы пациентов с ИИ в бассейне артерий каротидной системы с учетом гендерных различий

| Показатели | Мужчины | Женщины | p |
|-----------------|--------------------------------------|---------------------|--------|
| | Me (Q ₁ –Q ₃) | | |
| Фибриноген, г/л | 4,1 (3,5–5,1) | 3,8 (3,3–4,4) | 0,027 |
| Гематокрит, % | 42 (40–46) | 39 (36–42) | <0,001 |
| МНО | 1,052 (0,992–1,137) | 1,034 (0,975–1,117) | 0,173 |
| АЧТВ, сек | 27,4 (25,9–29,6) | 26,9 (23,4–28,6) | 0,007 |
| ПТВ, сек | 11,9 (11,0–12,8) | 11,6 (10,7–12,7) | 0,092 |

В биохимическом анализе крови дислипидемия выявлялась у 83,9% мужчин и 85,4% женщин ($p=0,86$). Гиперхолестеринемия определялась у 66,7% мужчин и 76% женщин ($p=0,125$), гипертриглицеридемия – у 44,6% мужчин и 40,6% женщин ($p=0,606$). При сравнительной оценке показателей липидного спектра медианы значений общего холестерина, ЛПНП и триглицеридов у мужчин и женщин не различались. Однако уровень ЛПВП у мужчин был существенно ниже, чем у женщин: 1,6 ммоль/л (1,3–1,9) против 1,9 ммоль/л (1,5–2,4) ($p<0,001$).

Медианы остальных показателей биохимического анализа крови у мужчин и женщин соответствовали референсным значениям. Уровень креатинина у мужчин был выше, чем у женщин, что соответствовало физиологическим различиям нормы (таблица 16).

Таблица 16 - Показатели биохимического анализа крови пациентов с ИИ в бассейне артерий каротидной системы с учетом гендерных различий

| Показатели | Мужчины | Женщины | p |
|---------------------------|--------------------------------------|---------------|--------|
| | Me (Q ₁ –Q ₃) | | |
| Глюкоза, ммоль/л | 5,6 (5,1–6,6) | 5,9 (5,2–7,3) | 0,245 |
| Холестерин общий, ммоль/л | 6,0 (4,8–7,1) | 6,3 (3,4–7,4) | 0,107 |
| ЛПНП, ммоль/л | 2,4 (1,8–2,9) | 2,6 (1,9–3,3) | 0,426 |
| ЛПВП, ммоль/л | 1,6 (1,3–1,9) | 1,9 (1,5–2,4) | <0,001 |
| Триглицериды, ммоль/л | 1,6 (1,1–2,2) | 1,5 (1,1–2,3) | 0,467 |
| Мочевина, ммоль/л | 5,7 (4,6–7,1) | 5,4 (4,2–6,4) | 0,084 |
| Креатинин, мкмоль/л | 95 (83–106) | 76 (67–87) | <0,001 |
| Калий, ммоль/л | 4,2 (4,0–4,5) | 4,2 (3,9–4,4) | 0,367 |
| Натрий, ммоль/л | 139 (137–141) | 140 (138–142) | 0,036 |

В группе пациентов с дислипидемией, как и в общей когорте пациентов, отмечались статистически значимые различия в наличии и степени выраженности атеросклероза ипсилатеральных пораженному полушарию каротидных артерий в зависимости от пола ($p=0,005$). У мужчин чаще, чем у женщин, диагностировался стеноз, превышающий 50% просвета артерий: 33,3% против 18,3%, (точный критерий Фишера, $p=0,02$) (таблица 17).

Таблица 17 - Наличие и степень выраженности атеросклероза ипсилатеральных пораженному полушарию каротидных артерий у пациентов с дислипидемией в зависимости от пола

| Наличие/степень выраженности атеросклероза | Частота (%), n=223 | | P |
|--|--------------------|----------------|-------|
| | Мужчины (n=141) | Женщины (n=82) | |
| Атеросклероз отсутствует | 29 (20,6%) | 34 (41,5%) | 0,005 |
| Стеноз <50% просвета артерии | 65 (46,1%) | 33 (40,2%) | |
| Стеноз 50-69% просвета артерии | 20 (14,2%) | 8 (9,8%) | |
| Стеноз \geq 70% просвета артерии | 27 (19,1%) | 7 (8,5%) | |

Значимых различий в частоте представленности тандемного стеноза ипсилатеральных пораженному полушарию артерий каротидной системы у мужчин и женщин с наличием дислипидемии получено не было ($p=0,196$). Однако в группе пациентов с тандемным стенозом ВСА и СМА на стороне инфаркта у женщин определялись более высокие показатели уровня триглицеридов, чем у мужчин: 2,2 ммоль/л (1,5–2,5) против 1,5 ммоль/л (1,1–2,0) ($p=0,045$), чего не было выявлено в отношении остальных показателей липидного спектра.

Следует отметить, что значения ЛПВП у мужчин были ниже, чем у женщин, в обеих возрастных группах. Поиск корреляций не выявил наличия связи между уровнем ЛПВП и степенью атеростеноза ипсилатеральных пораженному полушарию каротидных артерий. При сравнении значений ЛПВП в зависимости от степени стеноза артерий с помощью критерия Краскела-Уоллиса статистически значимых различий в группах мужчин и женщин также установлено не было.

В таблицах 18 и 19 представлены показатели биохимического анализа крови пациентов среднего и пожилого возраста с учетом гендерных различий.

Таблица 18 - Показатели биохимического анализа крови пациентов среднего возраста с ИИ в бассейне артерий каротидной системы с учетом гендерных различий

| Показатели | Мужчины | Женщины | p |
|---------------------------|--------------------------------------|---------------|--------|
| | Me (Q ₁ –Q ₃) | | |
| Глюкоза, ммоль/л | 5,6 (5,0–6,7) | 5,4 (5,0–6,1) | 0,448 |
| Холестерин общий, ммоль/л | 6,6 (5,5–7,5) | 5,9 (4,9–7,3) | 0,114 |
| ЛПНП, ммоль/л | 2,8 (2,2–3,4) | 2,7 (2,1–3,1) | 0,43 |
| ЛПВП, ммоль/л | 1,5 (1,3–1,9) | 1,8 (1,4–2,1) | <0,001 |
| Триглицериды, ммоль/л | 2,0 (1,4–2,5) | 1,4 (1,1–2,4) | 0,084 |

Таблица 19 - Показатели биохимического анализа крови пациентов пожилого возраста с ИИ в бассейне артерий каротидной системы с учетом гендерных различий

| Показатели | Мужчины | Женщины | p |
|---------------------------|--------------------------------------|---------------|--------|
| | Me (Q ₁ -Q ₃) | | |
| Глюкоза, ммоль/л | 5,7 (5,1-6,5) | 6,2 (5,3-7,5) | 0,059 |
| Холестерин общий, ммоль/л | 5,7 (4,6-6,8) | 6,4 (5,4-7,7) | 0,008 |
| ЛПНП, ммоль/л | 2,2 (1,7-2,8) | 2,4 (1,8-3,3) | 0,075 |
| ЛПВП, ммоль/л | 1,7 (1,3-2,0) | 1,9 (1,6-2,5) | <0,001 |
| Триглицериды, ммоль/л | 1,5 (1,1-2,0) | 1,5 (1,1-2,3) | 0,628 |

В возрастной группе от 45 до 59 лет дислипидемия выявлялась у 91,9% мужчин и 76,9% женщин (p=0,076). Гиперхолестеринемия диагностировалась в 80,6% случаев у мужчин и в 69,2% случаев у женщин (p=0,272). У мужчин чаще выявлялась гипертриглицеридемия: 59,7% против 34,6% (p=0,038). При проведении корреляционного анализа статистически значимой связи между уровнем триглицеридов и степенью выраженности атеросклероза БЦА у мужчин и женщин установлено не было.

В группе пациентов пожилого возраста нарушения липидного обмена выявлялись у 79,2% мужчин и 88,6% женщин (p=0,151). Гипертриглицеридемия диагностировалась у 35,8% мужчин и 42,9% женщин (p=0,429). У женщин чаще, чем у мужчин, выявлялась гиперхолестеринемия: 78,6% против 58,5% (p=0,006). При корреляционном анализе у женщин пожилого возраста была выявлена положительная связь показателей общего холестерина и ЛПНП с выраженностью стеноза ипсилатеральных инфаркту мозга ОСА и ВСА (таблица 20).

Таблица 20 - Связь между показателями липидного обмена и процентом стеноза ипсилатеральных инфаркту мозга каротидных артерий у женщин пожилого возраста

| Показатели | | Rs | p |
|------------------|---------------------|------|--------|
| Холестерин общий | процент стеноза ВСА | 0,30 | 0,011 |
| | процент стеноза ОСА | 0,37 | 0,002 |
| ЛПНП | процент стеноза ВСА | 0,38 | 0,001 |
| | процент стеноза ОСА | 0,39 | <0,001 |

Кроме того, в группе пожилых пациентов со стенозом $\geq 50\%$ просвета ипсилатеральных пораженному полушарию каротидных артерий показатели общего холестерина, ЛПНП и триглицеридов у женщин были существенно выше, чем у мужчин, тогда как значения ЛПВП не различались (таблица 21).

Таблица 21 - Показатели липидного обмена у пациентов пожилого возраста со стенозом $\geq 50\%$ просвета ипсилатеральных инфаркту мозга каротидных артерий с учетом гендерных различий

| Показатели | Мужчины | Женщины | p |
|---------------------------|--------------------------------------|---------------|-------|
| | Me (Q ₁ -Q ₃) | | |
| Холестерин общий, ммоль/л | 6,0 (4,6–6,8) | 7,4 (6,7–8,1) | 0,007 |
| ЛПНП, ммоль/л | 2,0 (1,5–3,0) | 3,1 (2,6–3,5) | 0,032 |
| ЛПВП, ммоль/л | 1,8 (1,3–2,0) | 2,0 (1,5–2,2) | 0,209 |
| Триглицериды, ммоль/л | 1,5 (1,1–1,9) | 2,0 (1,7–2,5) | 0,023 |

У пожилых женщин определялись более высокие значения гликемии на момент поступления в стационар, чем у мужчин сопоставимого возраста: 6,2 ммоль/л (5,3–7,5) и 5,7 ммоль/л (5,1–6,5) соответственно, однако уровень статистической значимости различий превышал критический ($p=0,059$).

Показатели гомоцистеина были исследованы у 26 пациентов: 19 мужчин и 7 женщин. У 15 пациентов (14 мужчин и 1 женщины), обследованных на наличие гипергомоцистеинемии, выявлялось повышение уровня гомоцистеина в крови более 15 мкмоль/л. Медианы показателей гомоцистеина у мужчин составили 20,3 мкмоль/л (13,0–24,1), у женщин – 13,3 мкмоль/л (8,1–14,3), различия были статистически значимыми ($p=0,035$).

3.5. Характеристика возрастных и гендерных особенностей факторов риска развития острых нарушений мозгового кровообращения

Наиболее распространенным фактором риска развития ИИ у обследованных пациентов являлась АГ, которая диагностировалась в 95,8% случаев. АГ 2 и 3 степени страдали 86,2% больных. В 92,2% случаев пациенты имели длительный анамнез заболевания, средняя продолжительность которого составила $11,4 \pm 8,9$ лет. У остальных пациентов АГ была диагностирована впервые.

При оценке показателей АД на момент поступления пациентов в стационар медианы систолического АД (САД) и диастолического АД (ДАД) составили 145 мм рт.ст. (130–160) и 90 мм рт.ст. (80–90) соответственно.

В группе пациентов среднего возраста у мужчин регистрировались более высокие значения САД и ДАД, чем у женщин (таблица 22), в группе пожилых пациентов показатели АД у мужчин и женщин не различались.

Таблица 22 - Значения АД на момент поступления в стационар у пациентов среднего возраста с учетом гендерных различий

| Артериальное давление | Мужчины | Женщины | p |
|-----------------------|--------------------------------------|---------------|-------|
| | Me (Q ₁ –Q ₃) | | |
| САД, мм рт.ст. | 150 (140–160) | 138 (125–150) | 0,005 |
| ДАД, мм рт.ст. | 90 (80–100) | 80 (80–90) | 0,001 |

Источники КЭ высокого риска выявлялись у 77 (29,2%) пациентов и были представлены ФП, недавно перенесенным инфарктом миокарда, наличием протезированных клапанов сердца, тромбированных постинфарктных аневризм левого желудочка, диффузного гипокинеза миокарда левого желудочка, инфекционным эндокардитом, о которых было описано выше.

ФП страдали 73 (27,7%) пациента, у 20 из которых (27,4%) заболевание было диагностировано впервые. Медиана баллов по шкале CHA₂DS₂-VASc до развития инсульта составила 4 балла (3–5), а длительность анамнеза заболевания у пациентов с ранее диагностированной ФП – 5 лет (3–10).

Нарушения углеводного обмена выявлялись у 84 (31,8%) пациентов и наиболее часто были представлены СД 2 типа (28,8%), в 8 (3%) случаях диагностировались преддиабетические состояния. У 15 (19,7%) пациентов СД был выявлен впервые, остальные 80,3% больных имели длительный анамнез заболевания (медиана – 10 лет (5–12)). В 53,9% случаев показатели гликемии соответствовали стадии декомпенсации СД.

Повышение массы тела выявлялось у 68,5% больных. Наиболее часто ИМТ соответствовал избыточной массе и ожирению 1 степени – 46,1% и 37,2% соответственно. Средние значения ИМТ составили $29,6 \pm 5,3$ кг/м².

Наличие курения и чрезмерного потребления алкоголя выявлялось у 38,3% пациентов: 31,8% курили (средняя длительность анамнеза – $32,8 \pm 13,2$ лет), 12,5% пациентов злоупотребляли алкоголем.

Несмотря на высокую частоту представленности факторов риска НМК среди пациентов, включенных в исследование, только 47,7% были привержены к приему профилактической терапии. Инсульт в анамнезе перенесли 60 пациентов (22,7%), ТИА – 52 пациента (19,7%). 38,6% пациентов имели отягощенный по ССЗ семейный анамнез, 15,9% сообщали о перенесенном инсульте у родителей.

Анализ представленности факторов риска с учетом возрастных различий показал, что ФП чаще встречалась в группе пациентов пожилого возраста (35,8% против 11,4%, $p < 0,001$), курение – в группе среднего возраста (46,6% против 24,4%, $p < 0,001$). Различий в частоте встречаемости остальных факторов риска между пациентами среднего и пожилого возраста выявлено не было (таблица 23).

Таблица 23 - Представленность факторов риска у пациентов с ИИ в бассейне артерий каротидной системы с учетом возрастных различий

| Факторы риска | Частота (%), n=264 | | P |
|------------------------------|--------------------|--------------------|--------|
| | 45-59 лет (n=88) | 60-74 года (n=176) | |
| Артериальная гипертония | 82 (98,4%) | 171 (97,2%) | 0,188 |
| АГ 1 степени | 16/82 (19,5%) | 19/171 (11,1%) | 0,085 |
| АГ 2 степени | 32/82 (39%) | 62/171 (36,3%) | |
| АГ 3 степени | 34/82 (41,5%) | 90/171 (52,6%) | |
| Источники КЭ высокого риска | 13 (14,8%) | 64 (36,4%) | <0,001 |
| Фибрилляция предсердий | 10 (11,4%) | 63 (35,8%) | <0,001 |
| Постинфарктный кардиосклероз | 6 (6,8%) | 24 (13,6%) | 0,149 |
| Сахарный диабет 2 типа | 21 (23,9%) | 55 (31,3%) | 0,249 |
| Повышенная масса тела | 66 (75%) | 125 (71%) | 0,56 |
| Дислипидемия | 77 (87,5%) | 146 (83%) | 0,373 |
| Курение | 41 (46,6%) | 43 (24,4%) | <0,001 |
| Злоупотребление алкоголем | 12 (13,6%) | 21 (11,9%) | 0,697 |
| ТИА в анамнезе | 20 (22,7%) | 32 (18,2%) | 0,414 |
| Инсульт в анамнезе | 24 (27,3%) | 36 (20,5%) | 0,217 |

В общей когорте больных представленность большинства факторов риска развития инсульта у мужчин и женщин была сопоставимой (таблице 24).

Вместе с тем при сравнении структуры пациентов по наличию и степени повышения массы тела в зависимости от пола были выявлены статистически

значимые различия ($p=0,009$): наличие ожирения 3 степени чаще встречалось в группе женщин (точный критерий Фишера, $p=0,002$).

Таблица 24 - Представленность факторов риска у пациентов с ИИ в бассейне артерий каротидной системы с учетом гендерных различий

| Факторы риска | Частота (%), n=264 | | P |
|--------------------------------|--------------------|----------------|--------|
| | Мужчины (n=168) | Женщины (n=96) | |
| Артериальная гипертония | 162 (96,4%) | 91 (94,8%) | 0,535 |
| АГ 1 степени | 23/162 (14,2%) | 12/91 (13,2%) | 0,849 |
| АГ 2 степени | 62/162 (38,3%) | 32/91 (35,2%) | |
| АГ 3 степени | 77/162 (47,5%) | 47/91 (51,6%) | |
| Источники КЭ высокого риска | 46 (27,4%) | 31 (32,3%) | 0,402 |
| Фибрилляция предсердий | 43 (25,6%) | 30 (31,3%) | 0,391 |
| Впервые выявленная ФП | 13/43 (30,2%) | 7/30 (23,3%) | 0,6 |
| Постоянная форма ФП | 16/43 (37,2%) | 10/30 (33,3%) | 0,807 |
| Пароксизмальная форма ФП | 10/43 (23,3%) | 10/30 (33,3%) | 0,426 |
| Персистирующая форма ФП | 4/43 (9,3%) | 3/30 (10%) | - |
| Постинфарктный кардиосклероз | 20 (11,9%) | 10 (10,4%) | 0,841 |
| Сахарный диабет 2 типа | 46 (27,4%) | 30 (31,3%) | 0,572 |
| Инсулинопотребный СД | 15/46 (32,6%) | 9/30 (30%) | >0,999 |
| Неинсулинопотребный СД | 31/46 (67,4%) | 21/30 (70%) | >0,999 |
| Повышенная масса тела | 115 (68,5%) | 76 (79,2%) | 0,065 |
| Избыточная масса тела | 54/115 (47%) | 34/76 (44,7%) | 0,009 |
| Ожирение 1 степени | 45/115 (39,1%) | 26/76 (34,2%) | |
| Ожирение 2 степени | 15/115 (13%) | 8/76 (10,5%) | |
| Ожирение 3 степени | 1/115 (0,9%) | 8/76 (10,5%) | |
| Дислипидемия | 141 (83,9%) | 82 (85,4%) | 0,86 |
| Гиперхолестеринемия | 112 (66,7%) | 73 (76%) | 0,125 |
| Гипертриглицеридемия | 75 (44,6%) | 39 (40,6%) | 0,606 |
| Курение | 68 (40,5%) | 16 (16,7%) | <0,001 |
| Злоупотребление алкоголем | 31 (18,5%) | 2 (2,1%) | <0,001 |
| ТИА в анамнезе | 33 (19,6%) | 19 (19,8%) | >0,999 |
| Инсульт в анамнезе | 45 (26,8%) | 15 (15,6%) | 0,047 |
| ССЗ у родителей | 59 (35,1%) | 43 (44,8%) | 0,148 |
| Инсульт у родителей | 24 (14,3%) | 18 (18,8%) | 0,383 |
| ≥3 корригируемых фактора риска | 162 (96,4%) | 88 (91,7%) | 0,151 |

При сравнении ИМТ у пациенток с разной степенью АГ (критерий Краскела-Уоллиса) были выявлены статистически значимые различия в значениях ИМТ у женщин с 3 и 1 степенью заболевания: 31,6 кг/м² (27,7–37,1) и 26,5 кг/м² (23,4–28,2) соответственно ($p=0,008$). Также у женщин была установлена положительная корреляционная связь между показателями ИМТ и степенью АГ ($R_s=0,41$, $p<0,001$), что не выявлялось у мужчин.

Сочетание факторов риска, соответствующее критериям диагностики метаболического синдрома, встречалось в 48 (28,6%) случаях у мужчин и в 33 (34,4%) случаях у женщин ($p=0,335$). Среди компонентов метаболического синдрома наличие нарушений углеводного обмена являлось более характерным для женщин (таблица 25).

Таблица 25 - Представленность компонентов метаболического синдрома у пациентов с ИИ в бассейне артерий каротидной системы с учетом гендерных различий

| Компоненты метаболического синдрома | Частота (%), n=81 | | p |
|-------------------------------------|-------------------|----------------|-------|
| | Мужчины (n=48) | Женщины (n=33) | |
| Ожирение | 48 (100%) | 33 (100%) | - |
| Артериальная гипертензия | 48 (100%) | 33 (100%) | - |
| Нарушения углеводного обмена* | 24 (50%) | 25 (75,8%) | 0,023 |
| Триглицериды $\geq 1,7$ ммоль/л** | 40 (83,3%) | 24 (72,7%) | 0,278 |
| ЛПНП >3 ммоль/л** | 15 (31,3%) | 13 (39,4%) | 0,483 |
| ЛПВП $<1,0$ ммоль/л (мужчины)** | 3 (6,3%) | 3 (9,1%) | 0,683 |
| ЛПВП $<1,2$ ммоль/л (женщины)** | | | |

* СД 2 типа и нарушение толерантности к глюкозе.

** Или прием гиполипидемической терапии.

Анализ гендерных различий в частоте курения и чрезмерного потребления алкоголя выявил значительное преобладание представленности этих факторов риска у мужчин (40,5% против 16,7% и 18,5% против 2,1% соответственно). Частота наличия перенесенного инсульта в анамнезе также была выше у мужчин.

Следует отметить, что сочетание 3-х и более корригируемых факторов риска развития ОНМК встречалось у 96,4% мужчин и 91,7% женщин ($p=0,151$). Вместе с тем приверженными к профилактической терапии до развития инсульта были только 43,5% мужчин и 55,2% женщин ($p=0,074$).

При проведении сравнительного анализа гендерных особенностей представленности факторов риска в группе пациентов среднего возраста было установлено, что мужчины чаще страдали АГ (98,4% против 80,8%, $p=0,008$), и у них чаще встречались случаи АГ 2 и 3 степени, совокупная доля которых составила 82,3%, у женщин – 57,7% (точный критерий Фишера, $p=0,029$).

Как было описано выше, в группе пациентов среднего возраста у мужчин чаще диагностировалась гипертриглицеридемия; частота курения и злоупотребления алкоголем также преобладала среди мужчин (таблица 26).

Таблица 26 - Представленность факторов риска у пациентов среднего возраста с ИИ в бассейне артерий каротидной системы с учетом гендерных различий

| Факторы риска | Частота (%), n=88 | | P |
|------------------------------|-------------------|----------------|-------|
| | Мужчины (n=62) | Женщины (n=26) | |
| Артериальная гипертония | 61 (98,4%) | 21 (80,8%) | 0,008 |
| АГ 1 степени | 10/61 (16,4%) | 6/21 (28,6%) | 0,016 |
| АГ 2 степени | 25/61 (41%) | 7/21 (33,3%) | |
| АГ 3 степени | 26/61 (42,6%) | 8/21 (38,1%) | |
| Источники КЭ высокого риска | 8 (12,9%) | 5 (19,2%) | 0,515 |
| Фибрилляция предсердий | 6 (9,7%) | 4 (15,4%) | 0,473 |
| Постинфарктный кардиосклероз | 5 (8,1%) | 1 (3,8%) | 0,667 |
| Сахарный диабет 2 типа | 16 (25,8%) | 5 (19,2%) | 0,593 |
| Повышенная масса тела | 44 (71%) | 22 (84,6%) | 0,28 |
| Избыточная масса тела | 21/44 (47,7%) | 13/22 (59,1%) | 0,093 |
| Ожирение 1 степени | 19/44 (43,2%) | 6/22 (27,3%) | |
| Ожирение 2 степени | 4/44 (9,1%) | 1/22 (4,5%) | |
| Ожирение 3 степени | 0/44 (0%) | 2/22 (9,1%) | |
| Дислипидемия | 57 (91,9%) | 20 (76,9%) | 0,076 |
| Гиперхолестеринемия | 50 (80,6%) | 18 (69,2%) | 0,272 |
| Гипертриглицеридемия | 37 (59,7%) | 9 (34,6%) | 0,038 |
| Курение | 35 (56,5%) | 6 (23,1%) | 0,005 |
| Злоупотребление алкоголем | 12 (19,4%) | 0 (0%) | 0,015 |
| ТИА в анамнезе | 13 (21%) | 7 (26,9%) | 0,583 |
| Инсульт в анамнезе | 18 (20%) | 6 (23,1%) | 0,612 |

Анализ гендерных различий в представленности факторов риска в группе пациентов пожилого возраста выявил преобладание частоты гиперхолестеринемии у женщин, курения и чрезмерного потребления алкоголя – у мужчин (таблица 27). Несмотря на то, что количество пациентов с повышенной массой тела в группах мужчин и женщин пожилого возраста значимо не различалось, средние показатели ИМТ у женщин были выше, чем у мужчин: $31,1 \pm 6,2$ кг/м² против $29,1 \pm 5$ кг/м² (p=0,043).

Частота приверженности мужчин и женщин к приему профилактической терапии в обеих возрастных группах была сопоставимой.

Таблица 27 - Представленность факторов риска у пациентов пожилого возраста с ИИ в бассейне артерий каротидной системы с учетом гендерных различий

| Факторы риска | Частота (%), n=176 | | p |
|------------------------------|--------------------|----------------|--------|
| | Мужчины (n=106) | Женщины (n=70) | |
| Артериальная гипертония | 101 (95,3%) | 70 (100%) | 0,159 |
| АГ 1 степени | 13/101 (12,9%) | 6/70 (8,6%) | 0,229 |
| АГ 2 степени | 37/101 (36,6%) | 25/70 (35,7%) | |
| АГ 3 степени | 51/101 (50,5%) | 39/70 (55,7%) | |
| Источники КЭ высокого риска | 38 (35,8%) | 26 (37,1%) | 0,874 |
| Фибрилляция предсердий | 37 (34,9%) | 26 (37,1%) | 0,873 |
| Постинфарктный кардиосклероз | 15 (14,2%) | 9 (12,9%) | >0,999 |
| Сахарный диабет 2 типа | 30 (28,3%) | 25 (35,7%) | 0,322 |
| Повышенная масса тела | 71 (67%) | 54 (77,1%) | 0,176 |
| Избыточная масса тела | 33/71 (46,5%) | 21/54 (38,9%) | 0,093 |
| Ожирение 1 степени | 26/71 (36,6%) | 20/54 (37%) | |
| Ожирение 2 степени | 11/71 (15,5%) | 7/54 (13%) | |
| Ожирение 3 степени | 1/71 (1,4%) | 6/54 (11,1%) | |
| Дислипидемия | 84 (79,2%) | 62 (88,6%) | 0,151 |
| Гиперхолестеринемия | 62 (58,5%) | 55 (78,6%) | 0,006 |
| Гипертриглицеридемия | 38 (35,8%) | 30 (42,9%) | 0,429 |
| Курение | 33 (31,1%) | 10 (14,3%) | 0,012 |
| Злоупотребление алкоголем | 19 (17,9%) | 2 (2,9%) | 0,002 |
| ТИА в анамнезе | 20 (18,9%) | 12 (17,1%) | 0,843 |
| Инсульт в анамнезе | 27 (25,5%) | 9 (12,9%) | 0,056 |

При анализе гендерных различий в представленности коморбидной патологии у пациентов среднего и пожилого возраста было установлено, что мужчины чаще имели хронические бронхолегочные заболевания, у женщин чаще выявлялась патология мочеполовой и эндокринной систем (таблица 28).

Таблица 28 - Представленность коморбидной патологии у пациентов среднего и пожилого возраста с ИИ в бассейне артерий каротидной системы с учетом гендерных различий

| Патология системы органов и тканей | Частота (%), n=264 | | p |
|--|--------------------|----------------|--------|
| | Мужчины (n=168) | Женщины (n=96) | |
| Дыхательная система | 72 (42,9%) | 24 (25%) | 0,005 |
| Пищеварительная система | 77 (45,8%) | 52 (54,2%) | 0,203 |
| Мочевыделительная и половая система | 53 (31,5%) | 63 (65,6%) | <0,001 |
| Эндокринная система | 7 (4,2%) | 27 (28,1%) | <0,001 |
| Опорно-двигательная система | 24 (14,3%) | 20 (20,8%) | 0,174 |
| Кожа | 6 (3,6%) | 2 (2,1%) | 0,715 |
| Кровь | 24 (14,3%) | 10 (10,4%) | 0,447 |
| Системные заболевания соединительной ткани | 12 (7,1%) | 5 (5,2%) | 0,612 |
| Нервная система | 17 (10,1%) | 16 (16,7%) | 0,127 |
| Онкологические заболевания в анамнезе | 8 (4,8%) | 5 (5,2%) | >0,999 |

3.6. Характеристика факторов, специфичных для женщин

На основании имеющихся литературных данных у всех пациенток, включенных в исследование, был проведен анализ специфичных для женского пола факторов риска (таблица 29).

Таблица 29 - Представленность факторов, специфичных для женского пола, у пациенток с ИИ в бассейне артерий каротидной системы

| Факторы | Частота (%), n=96 |
|--|-------------------|
| Наличие менопаузы | 91 (94,8%) |
| Гистерэктомия или овариоэктомия в анамнезе | 12 (12,5%) |
| Гестационная артериальная гипертония в анамнезе | 3 (3,1%) |
| Гестационный сахарный диабет в анамнезе | 0 (0%) |
| Преэклампсия в анамнезе | 6 (6,3%) |
| Прием гормональных контрацептивов на момент инсульта | 0 (0%) |

Наиболее ранний возраст менархе у обследованных женщин составил 11 лет, наиболее поздний – 18 лет, медиана соответствовала 13 годам (12–14).

Среди 9 пациенток с гестационной АГ или преэклампсией в анамнезе на момент развития инсульта АГ выявлялась у всех женщин, у 7 из которых показатели АД соответствовали 2 или 3 степени заболевания.

1 пациентка имела длительный анамнез приема комбинированных оральных контрацептивов, однако на момент развития инсульта препараты не принимала.

В постменопаузальном периоде находились 94,8% женщин. Наиболее раннее наступление менопаузы отмечалось в возрасте 34 лет, наиболее позднее – в 60 лет. Медиана возраста наступления менопаузы составила 50 лет (48–54), а средняя продолжительность постменопаузального периода на момент развития инсульта – $14,6 \pm 7,2$ года. В группе женщин среднего возраста менопауза наступила у 21 из 26 пациенток (80,8%).

О преждевременном наступлении менопаузы в возрасте моложе 40 лет сообщали 2 пациентки, раннем (в 40–45 лет) – 10 пациенток, в возрасте 55 лет и старше менопауза наступила у 14 женщин (таблица 30).

Продолжительность репродуктивного периода у обследованных пациенток составила 37 лет (33–40), у 3 женщин репродуктивный период длился менее 30 лет.

Таблица 30 - Количество пациенток с преждевременным или ранним и своевременным или поздним [39] наступлением менопаузы

| Возраст наступления менопаузы | Частота (%), n=91 |
|-------------------------------|-------------------|
| <40 лет | 2 (2,2%) |
| 40-45 лет | 10 (11%) |
| 46-54 года | 34 (37,4%) |
| ≥55 лет | 14 (15,4%) |
| Возраст неизвестен | 31 (34,1%) |

Поиск корреляций между возрастом наступления менопаузы и показателями липидного обмена, степенью повышения массы тела и степенью АГ не выявил какой-либо взаимосвязи. Также не было установлено связи между длительностью менопаузы и клинической тяжестью инсульта у женщин.

Нами была проанализирована частота факторов риска, подтипов ИИ, лабораторные и инструментальные данные в группах пациенток с наступлением менопаузы до 46-летнего возраста и после 46 лет. Значимых различий выявлено не было. Несмотря на это, в группе пациенток с преждевременным или ранним наступлением менопаузы первичный ИИ развивался на 5 лет раньше, чем у женщин со своевременным или поздним ее началом (таблица 31).

Таблица 31 - Возраст пациенток с преждевременным или ранним и своевременным или поздним [39] наступлением менопаузы на момент первичного ИИ

| | Женщины с наступлением менопаузы до 46 лет | Женщины с наступлением менопаузы в 46 лет и позже | p |
|---------------|--|---|-------|
| | Me (Q ₁ –Q ₃) | | |
| Возраст, годы | 60 (56–66) | 65,5 (60–71) | 0,024 |

В группе пациенток с преждевременной или ранней менопаузой также была выявлена положительная корреляционная связь между длительностью менопаузы и степенью стеноза ипсилатеральной пораженному полушарию ОСА ($R_s=0,60$, $p=0,018$), однако количество женщин в этой группе было небольшим ($n=12$).

3.7. Характеристика возрастных и гендерных особенностей частоты подтипов ишемического инсульта у пациентов среднего и пожилого возраста

Комплексный анализ факторов риска, выявленных в результате обследования пациентов, позволил определить представленность основных подтипов ИИ.

В группе пациентов среднего возраста наиболее часто диагностировались лакунарный и атеротромботический инсульт (31,8% и 29,5% соответственно). Кардиоэмболический инсульт у пациентов этой возрастной группы встречался реже – в 11,4% случаев: у 2 пациенток ИИ был обусловлен парадоксальной тромбоэмболией вследствие наличия открытого овального окна, у 1 пациентки – инфекционным эндокардитом, 1 пациент имел механический клапан в аортальной позиции, у 1 пациента была выявлена дилатационная кардиомиопатия с диффузным гипокинезом миокарда и снижением фракции выброса до 35% по Simpson, у 5 пациентов (3 мужчин и 2 женщин) причиной КЭ являлась ФП.

У 6 (6,7%) пациентов среднего возраста ИИ был обусловлен редкими причинами: 2 пациента имели повышение уровня гомоцистеина в крови до 38,1 и 56,5 мкмоль/л, 1 пациент – генетически обусловленную тромбофилию, у 1 пациентки инсульт развился на фоне рецидива аутоиммунной гемолитической анемии, 1 пациентка страдала мигренью со зрительной аурой, у 1 пациента ИИ развился вследствие диссекции стенки ВСА.

В возрастной группе от 60 до 74 лет частота основных подтипов ИИ была сопоставимой: у 26,7% пациентов диагностировался кардиоэмболический инсульт, у 21,6% – лакунарный, у 21% – атеротромботический инсульт. Основной причиной КЭ у 46 из 47 пациентов являлось наличие ФП, в том числе в сочетании с другими источниками КЭ высокого риска, о которых было описано выше.

При сравнительной оценке частоты подтипов ИИ у мужчин и женщин в общей когорте пациентов было установлено, что у мужчин чаще диагностировался атеротромботический инсульт (28,6% против 15,6%, $p=0,024$), у

женщин – кардиоэмболический инсульт (29,2% против 17,3%, $p=0,029$).
Лакунарный инсульт встречался у 22% мужчин и 30,2% женщин ($p=0,143$).

В таблице 32 представлена частота подтипов ИИ у пациентов среднего и пожилого возраста с учетом гендерных различий.

Таблица 32 - Представленность подтипов ИИ у пациентов среднего и пожилого возраста с учетом гендерных различий

| Подтипы ишемического инсульта по TOAST | Частота (%) | | p |
|--|--------------|-------------|--------|
| | Мужчины | Женщины | |
| <i>45-74 года</i> | <i>n=168</i> | <i>n=96</i> | |
| Атеротромботический | 48 (28,6%) | 15 (15,6%) | 0,024 |
| Кардиоэмболический | 29 (17,3%) | 28 (29,2%) | 0,029 |
| Лакунарный | 37 (22%) | 29 (30,2%) | 0,143 |
| ИИ другой установленной этиологии | | | |
| Тромбофилии, гипергомоцистеинемия, другие заболевания крови | 4 (2,4%) | 1 (1%) | - |
| Мигрень с аурой | 0 (0%) | 1 (1%) | - |
| Диссекция стенки ВСА | 1 (0,6%) | 0 (0%) | - |
| ИИ неуточненной этиологии | | | |
| Обусловленный ≥ 2 причинами | 24 (14,3%) | 6 (6,2%) | 0,068 |
| Неустановленной этиологии | 25 (14,9%) | 16 (16,7%) | 0,726 |
| <i>45-59 лет</i> | <i>n=62</i> | <i>n=26</i> | |
| Атеротромботический | 21 (33,9%) | 5 (19,2%) | 0,207 |
| Кардиоэмболический | 5 (8,1%) | 5 (19,2%) | 0,153 |
| Лакунарный | 21 (33,9%) | 7 (26,9%) | 0,62 |
| ИИ другой установленной этиологии | | | |
| Тромбофилии, гипергомоцистеинемия, другие заболевания крови | 3 (4,8%) | 1 (3,8%) | - |
| Мигрень с аурой | 0 (0%) | 1 (3,8%) | - |
| Диссекция стенки ВСА | 1 (1,6%) | 0 (0%) | - |
| ИИ неуточненной этиологии | | | |
| Обусловленный ≥ 2 причинами | 5 (8,1%) | 2 (7,7%) | >0,999 |
| Неустановленной этиологии | 6 (9,7%) | 5 (19,2%) | 0,29 |
| <i>60-74 года</i> | <i>n=106</i> | <i>n=70</i> | |
| Атеротромботический | 27 (25,5%) | 10 (14,3%) | 0,09 |
| Кардиоэмболический | 24 (22,6%) | 23 (32,9%) | 0,164 |
| Лакунарный | 16 (15,1%) | 22 (31,4%) | 0,014 |
| ИИ другой установленной этиологии | | | |
| Гипергомоцистеинемия | 1 (0,9%) | 0 (0%) | - |
| Мигрень с аурой | 0 (0%) | 0 (0%) | - |
| Диссекция стенки ВСА | 0 (0%) | 0 (0%) | - |
| ИИ неуточненной этиологии | | | |
| Обусловленный ≥ 2 причинами | 19 (17,9%) | 4 (5,7%) | 0,022 |
| Неустановленной этиологии | 19 (17,9%) | 11 (15,7%) | 0,838 |

В группе пациентов среднего возраста статистически значимых гендерных различий в представленности подтипов ИИ выявлено не было.

В возрастной группе от 60 до 74 лет у мужчин чаще встречался инсульт, обусловленный конкурирующими причинами (17,9% против 5,7%, $p=0,022$), у женщин – лакунарный инсульт (31,4% против 15,1%, $p=0,014$).

Как описывалось ранее, в группе пациентов пожилого возраста нами не было выявлено статистически значимых гендерных различий в представленности основных факторов риска, за исключением курения и злоупотребления алкоголем у мужчин и гиперхолестеринемии у женщин. Это позволило предположить, что преобладание частоты лакунарного инсульта у женщин пожилого возраста может быть обусловлено более высокой представленностью сочетания отдельных факторов риска. Было установлено, что сочетание АГ, СД 2 типа и ожирения у женщин пожилого возраста встречалось в 2 раза чаще, чем у мужчин (таблица 33).

Таблица 33 - Частота сочетания факторов риска развития лакунарного инсульта у пациентов пожилого возраста с учетом гендерных различий

| Факторы риска | Частота (%), n=176 | | P |
|---------------------------|--------------------|----------------|-------|
| | Мужчины (n=106) | Женщины (n=70) | |
| АГ + СД 2 типа | 29 (27,4%) | 25 (35,7%) | 0,248 |
| АГ + Ожирение | 37 (34,9%) | 33 (47,1%) | 0,117 |
| СД 2 типа + Ожирение | 15 (14,2%) | 20 (28,6%) | 0,022 |
| АГ + СД 2 типа + Ожирение | 15 (14,2%) | 20 (28,6%) | 0,022 |

3.8. Гендерные особенности подтипов ишемического инсульта у пациентов среднего и пожилого возраста

3.8.1. Атеротромботический инсульт

В группе пациентов с атеротромботическим инсультом среди мужчин преобладало количество пациентов пожилого возраста (56,2%, средний возраст – $60,3 \pm 7,1$ лет), среди женщин – среднего возраста (66,7%, средний возраст – $61,9 \pm 8,4$ лет). Статистически значимых различий в возрасте мужчин и женщин с атеротромботическим инсультом установлено не было ($p=0,461$).

Как у мужчин, так и у женщин в пораженном полушарии наиболее часто визуализировались множественные острые инфаркты средней или малой величины, различной локализации, преимущественно – корковые, подкорковые и корково-подкорковые. Обширный корково-подкорковый инфаркт был выявлен у 1 мужчины, большие инфаркты корково-подкорковой локализации визуализировались также у 9 мужчин и не выявлялись у женщин (рисунок 1). Постинфарктные изменения вещества мозга чаще определялись у мужчин: 56,3% против 20% ($p=0,019$).

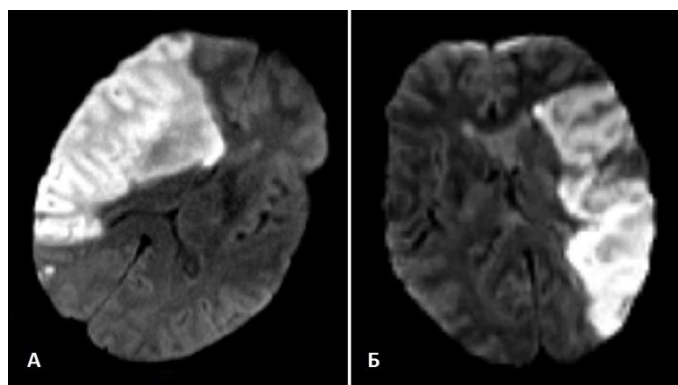


Рисунок 1 - МРТ головного мозга в режиме ДВИ. Большие корково-подкорковые инфаркты у пациентов с атеротромботической окклюзией правых ВСА и СМА (А) и левой СМА (Б).

При МР-ангиографии интракраниальных артерий стеноз или окклюзия ипсилатеральных пораженному полушарию артерий каротидной системы выявлялись у 72,9% мужчин и 73,3% женщин, контралатеральных артерий – у 18,8% мужчин и 26,7% женщин ($p=0,489$).

В таблице 34 представлена характеристика атеросклеротического поражения артерий каротидной системы у мужчин и женщин с атеротромботическим инсультом.

Следует отметить, что сочетанный стеноз ипсилатеральных инфаркту ОСА и ВСА чаще диагностировался у мужчин (91,3% против 66,7%, $p=0,033$), наличие гипеохогенных атеросклеротических бляшек являлось более характерным для женщин (46,7% против 17,4%, $p=0,037$).

Таблица 34 - Характеристика атеросклеротического поражения артерий каротидной системы у пациентов с атеротромботическим инсультом с учетом гендерных различий

| Характер патологических изменений | Частота (%), n=63 | | p |
|---|-------------------|----------------|--------|
| | Мужчины (n=48) | Женщины (n=15) | |
| Стеноз ипсилатеральных инфаркту ОСА или ВСА | 46 (95,8%) | 15 (100%) | >0,999 |
| Стеноз <50% | 9/46 (19,6%) | 3/15 (20%) | >0,999 |
| Стеноз 50-69% | 14/46 (30,4%) | 5/15 (33,3%) | >0,999 |
| Стеноз ≥70% | 23/46 (50%) | 7/15 (46,7%) | >0,999 |
| Тандемный стеноз ВСА и СМА | 25/46 (54,3%) | 7/15 (46,7%) | 0,767 |
| Протяженная окклюзия ВСА | 12/46 (26,1%) | 2/15 (13,3%) | 0,483 |
| Стеноз ипсилатеральных инфаркту ОСА и ВСА | 42/46 (91,3%) | 10/15 (66,7%) | 0,033 |
| Гипоэхогенные атеросклеротические бляшки | 8/46 (17,4%) | 7/15 (46,7%) | 0,037 |
| Стеноз контралатеральных ОСА и/или ВСА | 44 (91,7%) | 13 (86,7%) | 0,622 |
| Стеноз <70% | 37/44 (84,1%) | 7/13 (53,8%) | 0,054 |
| Стеноз ≥70% | 7/44 (15,9%) | 6/13 (46,2%) | |

При оценке факторов риска в группе пациентов с атеротромботическим инсультом статистически значимых гендерных различий получено не было (таблица 35). Дислипидемия выявлялась у 89,6% мужчин и 93,3% женщин, показатели липидного обмена у мужчин и женщин не различались. Как и в общей когорте пациентов, средние значения ЛПВП у мужчин были ниже, чем у женщин ($1,6 \pm 0,4$ ммоль/л и $1,9 \pm 0,6$ ммоль/л соответственно), однако уровень статистической значимости различий превышал критический ($p=0,058$).

Таблица 35 - Представленность факторов риска у пациентов с атеротромботическим инсультом с учетом гендерных различий

| Факторы риска | Частота (%), n=63 | | p |
|------------------------------|-------------------|----------------|--------|
| | Мужчины (n=48) | Женщины (n=15) | |
| Артериальная гипертония | 47 (97,9%) | 14 (93,3%) | 0,422 |
| Источники КЭ высокого риска | 0 (0%) | 0 (0%) | - |
| Постинфарктный кардиосклероз | 4 (8,3%) | 1 (6,7%) | - |
| Сахарный диабет 2 типа | 14 (29,2%) | 3 (20%) | 0,74 |
| Повышенная масса тела | 27 (56,3%) | 11 (73,3%) | 0,366 |
| Дислипидемия | 43 (89,6%) | 14 (93,3%) | >0,999 |
| Гиперхолестеринемия | 35 (72,9%) | 12 (80%) | 0,741 |
| Гипертриглицеридемия | 16 (33,3%) | 9 (60%) | 0,078 |
| Курение | 22 (45,8%) | 5 (33,3%) | 0,552 |
| Злоупотребление алкоголем | 12 (25%) | 1 (6,7%) | 0,162 |
| ТИА в анамнезе | 16 (33,3%) | 9 (60%) | 0,078 |
| Инсульт в анамнезе | 20 (41,7%) | 3 (20%) | 0,219 |

Приверженными к приему профилактической, преимущественно антигипертензивной, терапии были 50% мужчин и 46,7% женщин ($p>0,999$). Антиагрегантную и/или гиполипидемическую терапию принимали только $\frac{1}{4}$ часть пациентов в обеих группах.

При анализе гендерных различий в тяжести атеротромботического инсульта было установлено, что выраженность симптомов и функциональных неврологических нарушений у мужчин была выше, чем у женщин, как на момент поступления в стационар, так и в конце острого периода инсульта (таблица 36).

На момент поступления в стационар у 26,7% женщин и 70,8% мужчин тяжесть инсульта соответствовала 5 и более баллам по шкале NIHSS ($p=0,005$), функциональные неврологические нарушения с оценкой по шкале mRS ≥ 3 баллов выявлялись у 40% женщин и 75% мужчин ($p=0,025$).

Таблица 36 - Тяжесть атеротромботического инсульта и выраженность функциональных нарушений на момент поступления и в конце острого периода с учетом гендерных различий

| Шкалы оценки | Сроки оценки | Мужчины | Женщины | p |
|------------------------|--------------------|--------------------------------------|-------------|-------|
| | | Me (Q ₁ -Q ₃) | | |
| NIHSS, баллы | Поступление | 6 (4-12) | 3 (2-5) | 0,009 |
| | 21 сутки от дебюта | 4 (2-6) | 1 (1-3) | 0,006 |
| mRS, баллы | Поступление | 3 (3-5) | 2 (1-3) | 0,012 |
| | 21 сутки от дебюта | 2 (1-4) | 1 (0-1) | 0,001 |
| Индекс Бартел, баллы | Поступление | 70 (20-80) | 85 (75-95) | 0,021 |
| | 21 сутки от дебюта | 88 (45-95) | 95 (90-100) | 0,013 |
| Индекс Ривермид, баллы | Поступление | 8 (1-12) | 12 (10-14) | 0,016 |
| | 21 сутки от дебюта | 13 (6-15) | 15 (14-15) | 0,02 |

3.8.2. Кардиоэмболический инсульт

В группе пациентов с кардиоэмболическим инсультом женщины были старше мужчин: 69 лет (60-73) против 64 лет (60-66) ($p=0,024$).

При МРТ головного мозга у мужчин и у женщин наиболее часто визуализировались большие или средней величины корково-подкорковые инфаркты. Острые инфаркты в двух полушариях большого мозга выявлялись у 4 пациентов (2 мужчин и 2 женщин); у 3 мужчин и 2 женщин определялось наличие

острых инфарктов в бассейнах артерий каротидной и вертебрально-базилярной систем. Инфаркты с геморрагическим компонентом визуализировались у 7 (24,1%) мужчин и 4 (14,3%) женщин ($p=0,505$). Постинфарктные изменения в полушариях мозга определялись у 17,2% мужчин и 39,3% женщин ($p=0,082$).

В преобладающем числе случаев причиной КЭ являлась пароксизмальная форма ФП. Согласно данным ЭХО-КГ, наличие постинфарктного кардиосклероза с зонами гипо- и/или акинеза миокарда у мужчин встречалось в 3 раза чаще, чем у женщин (34,5% против 10,7%, $p=0,056$). Снижение фракции выброса левого желудочка также чаще выявлялось у мужчин: 41,4% против 10,7% ($p=0,015$). Значимых гендерных различий в представленности остальных факторов риска развития инсульта у пациентов выявлено не было (таблица 37).

Таблица 37 - Представленность факторов риска у пациентов с кардиоэмболическим инсультом с учетом гендерных различий

| Факторы риска | Частота (%), n=57 | | P |
|------------------------------|-------------------|----------------|--------|
| | Мужчины (n=29) | Женщины (n=28) | |
| Артериальная гипертония | 28 (96,6%) | 26 (92,9%) | 0,612 |
| Источники КЭ высокого риска | 29 (100%) | 26 (92,9%) | 0,237 |
| Фибрилляция предсердий | 26 (89,7%) | 25 (89,3%) | >0,999 |
| Впервые выявленная | 6/26 (23,1%) | 6/25 (24%) | >0,999 |
| Постоянная форма | 7/26 (26,9%) | 7/25 (28%) | >0,999 |
| Пароксизмальная форма | 10/26 (38,5%) | 9/25 (36%) | >0,999 |
| Персистирующая форма | 3/26 (11,5%) | 3/25 (12%) | - |
| Постинфарктный кардиосклероз | 10 (34,5%) | 3 (10,7%) | 0,056 |
| Сахарный диабет 2 типа | 5 (17,2%) | 6 (21,4%) | 0,747 |
| Повышенная масса тела | 21 (80,8%) | 22 (78,6%) | 0,76 |
| Дислипидемия | 22 (75,9%) | 24 (85,7%) | 0,505 |
| Курение | 7 (24,1%) | 2 (7,1%) | 0,144 |
| Злоупотребление алкоголем | 5 (17,2%) | 0 (0%) | 0,052 |
| Атеросклероз БЦА | 18 (62,1%) | 12 (42,9%) | 0,189 |
| ТИА в анамнезе | 3 (10,3%) | 6 (21,4%) | 0,297 |
| Инсульт в анамнезе | 2 (6,9%) | 2 (7,1%) | - |

Гендерных различий в приверженности к приему профилактической терапии у пациентов с кардиоэмболическим инсультом также установлено не было. Профилактическую антикоагулянтную терапию принимали только 6 мужчин и 6 женщин.

При сравнительной оценке показателей гемостаза у мужчин определялись более высокие значения фибриногена, чем у женщин, медианы составили 4,4 г/л (3,6–5,7) и 3,8 г/л (3,3–4,4) соответственно ($p=0,038$).

Гендерных различий в клинической тяжести кардиоэмболического инсульта установлено не было.

3.8.3. Лакунарный инсульт

В группе пациентов с лакунарным инсультом женщины были старше мужчин, средний возраст женщин составил $64,4 \pm 6,6$ лет, мужчин – $57,9 \pm 6,9$ лет ($p=0,001$). 75,9% женщин с лакунарным инсультом находились в возрасте от 60 до 74 лет, тогда как среди мужчин преобладало количество пациентов среднего возраста (56,8%).

При нейровизуализационном обследовании у всех пациентов выявлялись инфаркты малой величины в глубоком белом веществе полушарий мозга. У части пациентов с лакунарным инсультом МР-картина соответствовала признакам церебральной микроангиопатии, частота встречаемости которых у мужчин и женщин значимо не различалась (таблица 38).

Таблица 38 - Представленность нейровизуализационных маркеров церебральной микроангиопатии у пациентов с лакунарным инсультом с учетом гендерных различий

| Нейровизуализационные маркеры | Частота (%), n=66 | | p |
|---|-------------------|----------------|--------|
| | Мужчины (n=37) | Женщины (n=29) | |
| Лакунарные инфаркты | 5 (13,5%) | 4 (13,8%) | >0,999 |
| Расширение периваскулярных пространств | 9 (24,3%) | 10 (34,5%) | 0,419 |
| Гиперинтенсивность перивентрикулярного белого вещества | 5 (13,5%) | 7 (24,1%) | 0,341 |
| Очаговые изменения сосудистого генеза | 26 (70,3%) | 23 (79,3%) | 0,572 |
| Микрокровоизлияния | 3 (8,1%) | 6 (20,7%) | 0,166 |
| Расширение желудочков мозга и субарахноидальных пространств | 14 (37,8%) | 13 (44,8%) | 0,62 |

При анализе частоты факторов риска с учетом гендерных различий было установлено, что, как и в общей когорте пациентов, мужчины чаще курили, и у них чаще выявлялось атеросклеротическое поражение БЦА. Статистически

значимых различий в представленности остальных факторов риска у мужчин и женщин с лакунарным инсультом выявлено не было, однако ожирение 3 степени диагностировалось только у женщин. Совокупная доля ожирения 2 и 3 степени у женщин составила 20,7%, у мужчин – 10,8% (таблица 39).

Таблица 39 - Представленность факторов риска у пациентов с лакунарным инсультом с учетом гендерных различий

| Факторы риска | Частота (%), n=66 | | p |
|------------------------------|-------------------|----------------|--------|
| | Мужчины (n=37) | Женщины (n=29) | |
| Артериальная гипертония | 37 (100%) | 29 (100%) | 0,535 |
| АГ 1 степени | 1/37 (2,7%) | 1/29 (3,4%) | 0,548 |
| АГ 2 степени | 15/37 (40,5%) | 8/29 (27,6%) | |
| АГ 3 степени | 21/37 (56,8%) | 20/29 (69%) | |
| Источники КЭ высокого риска | 0 (0%) | 0 (0%) | - |
| Постинфарктный кардиосклероз | 1 (2,7%) | 2 (6,9%) | - |
| Сахарный диабет 2 типа | 13 (35,1%) | 10 (34,5%) | >0,999 |
| Инсулинопотребный СД | 5/13 (38,5%) | 3/10 (30%) | 0,402 |
| Неинсулинопотребный СД | 6/13 (46,2%) | 7/10 (70%) | 0,402 |
| Повышенная масса тела | 28 (75,7%) | 25 (86,2%) | 0,359 |
| Избыточная масса тела | 12/28 (42,9%) | 9/25 (36%) | 0,075 |
| Ожирение 1 степени | 12/28 (42,9%) | 10/25 (40%) | |
| Ожирение 2 степени | 4/28 (14,3%) | 1/25 (4%) | |
| Ожирение 3 степени | 0/28 (0%) | 5/25 (20%) | |
| Дислипидемия | 33 (89,2%) | 24 (82,8%) | 0,491 |
| Гиперхолестеринемия | 28 (75,7%) | 20 (69%) | 0,587 |
| Гипертриглицеридемия | 23 (62,2%) | 13 (44,8%) | 0,215 |
| Курение | 15 (40,5%) | 4 (13,8%) | 0,027 |
| Злоупотребление алкоголем | 5 (13,5%) | 0 (0%) | 0,062 |
| Атеросклероз БЦА | 29 (78,4%) | 15 (51,7%) | 0,035 |
| ТИА в анамнезе | 6 (16,2%) | 3 (10,3%) | 0,72 |
| Инсульт в анамнезе | 7 (18,9%) | 6 (20,7%) | >0,999 |

Значимых гендерных различий в приверженности к профилактической терапии между мужчинами и женщинами выявлено не было, вместе с тем женщины чаще принимали антигипертензивную терапию: 82,8% против 54,1% (p=0,019). Гипогликемические препараты принимали 61,5% мужчин и 80% женщин, страдающих СД, антиагрегантную и гиполипидемическую терапию – около четверти пациентов.

Клиническая тяжесть лакунарного инсульта и степень снижения функционального статуса у мужчин и женщин не различались.

3.8.4. Гендерные особенности клинической тяжести подтипов ишемического инсульта в бассейне артерий каротидной системы

При сравнении тяжести ИИ в зависимости от его подтипа с помощью критерия Краскела-Уоллиса у мужчин были выявлены статистически значимые различия в оценках по шкале NIHSS на момент поступления в стационар ($p=0,031$). При попарном сравнении групп было установлено, что тяжесть симптомов при атеротромботическом инсульте была выше, чем при лакунарном инсульте ($p=0,048$): медианы баллов составили 6 (4–12) и 4 (2–6) соответственно. В группе женщин значимых различий получено не было.

Сравнительная оценка выраженности функциональных неврологических нарушений у мужчин и женщин в зависимости от подтипа ИИ позволила установить, что среди мужчин наибольшее количество функционально зависимых пациентов с оценкой по mRS ≥ 3 баллов при поступлении в стационар приходилось на группу с атеротромботическим инсультом (75%), к концу острого периода – на группу с конкурирующими причинами инсульта (45,8%).

В группе женщин наиболее часто функциональные нарушения, соответствующие умеренной или тяжелой инвалидизации, как на момент поступления (62,1%), так и в конце острого периода инсульта (48,3%) выявлялись у пациенток с лакунарным инсультом.

В таблице 40 представлена сравнительная характеристика количества пациентов с умеренной и тяжелой инвалидизацией в группах мужчин и женщин в течение острого периода ИИ в зависимости от его подтипа.

Таблица 40 - Доля пациентов с умеренной и тяжелой инвалидизацией на момент поступления в стационар (mRS-1) и в конце острого периода (mRS-2) ИИ в зависимости от подтипа

| Подтипы ишемического инсульта по TOAST | Сроки оценки | Частота/n (%) | |
|--|----------------|---------------|---------------|
| | | Мужчины | Женщины |
| Атеротромботический | mRS-1 ≥ 3 | 36/48 (75%) | 6/15 (40%) |
| | mRS-2 ≥ 3 | 17/42 (40,5%) | 2/15 (13,3%) |
| Кардиоэмболический | mRS-1 ≥ 3 | 19/27 (70,4%) | 16/28 (57,1%) |
| | mRS-2 ≥ 3 | 11/26 (42,3%) | 9/28 (32,1%) |
| Лакунарный | mRS-1 ≥ 3 | 16/37 (43,2%) | 18/29 (62,1%) |
| | mRS-2 ≥ 3 | 12/37 (32,4%) | 14/29 (48,3%) |
| ИИ другой установленной этиологии | mRS-1 ≥ 3 | 2/5 (40%) | 0/2 (0%) |
| | mRS-2 ≥ 3 | 0/4 (0%) | 0/2 (0%) |
| ИИ, обусловленный ≥ 2 причинами | mRS-1 ≥ 3 | 16/24 (66,7%) | 2/6 (33,3%) |
| | mRS-2 ≥ 3 | 11/24 (45,8%) | 2/6 (33,3%) |
| ИИ неустановленной этиологии | mRS-1 ≥ 3 | 17/25 (68%) | 7/16 (43,8%) |
| | mRS-2 ≥ 3 | 10/24 (41,7%) | 4/16 (25%) |

3.9. Клинические примеры

В качестве клинических примеров приводим описание случаев ИИ у пациенток с ранним и поздним наступлением менопаузы.

Клинический пример 1 (лакунарный инсульт у пациентки с ранней менопаузой)

Пациентка С. 53 лет поступила с жалобами на асимметрию лица, неловкость в левой кисти, общую слабость.

Анамнез заболевания: в течение длительного времени страдает АГ с максимальным повышением показателей АД до 160/100 мм рт.ст. Систематически антигипертензивную терапию не принимала. 06.06.16 г. после физической нагрузки на фоне повышения АД до 160/110 мм рт.ст. развились головная боль, общая слабость, неловкость в левой кисти. За медицинской помощью не обращалась. 08.06.16 г. в утренние часы заметила появление асимметрии лица и опущение левого уголка рта. Бригадой скорой медицинской помощи была доставлена в ФГБНУ НЦН. При проведении МРТ головного мозга в колоне и заднем бедре внутренней капсулы с распространением на медиальные отделы лентикулярного ядра правого полушария большого мозга был выявлен острый

инфаркт (рисунок 2). При МР-ангиографии интракраниальных артерий: кровотоков по визуализируемым артериям адекватный, данных за наличие артериовенозных мальформаций и аневризм не получено. В порядке оказания неотложной медицинской помощи пациентка была госпитализирована в НЦН.

Общий анамнез: хроническая сердечная недостаточность 2 функциональный класс (ФК), ожирение 3 степени. Оперативные вмешательства отрицает. Курение в анамнезе в течение 20 лет. На момент развития инсульта курение отрицает.

Гинекологический анамнез: возраст менархе – 12 лет. Беременностей – 5, родов – 2, абортов – 3 (медицинские). Осложнения гестационного периода отрицает. Возраст наступления менопаузы – 43 года. Гормональная заместительная терапия не проводилась.

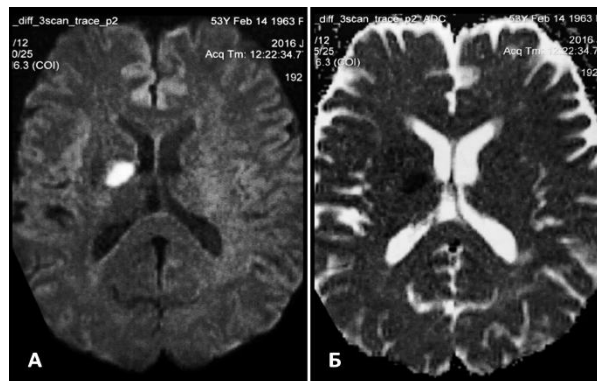


Рисунок 2 - МРТ-картина острого инфаркта в глубоких отделах белого вещества правого полушария большого мозга. Визуализируется очаг повышенной интенсивности МР-сигнала в режиме ДВИ (А) с пониженным коэффициентом диффузии на ИКД-карте (Б).

Соматический статус: состояние средней степени тяжести. ИМТ 41,8 кг/м². Частота дыхания (ЧД) 16 в минуту. Тоны сердца приглушены, ритмичны, Частота сердечных сокращений (ЧСС) 72 удара в минуту. АД 120/80 мм рт.ст.

Неврологический статус: сознание ясное. Контактна, в месте, времени и собственной личности ориентирована правильно. Менингеальных симптомов нет. Сглажена левая носогубная складка, опущен левый уголок рта. Хоботковый рефлекс. Небольшая неловкость в левой кисти при выполнении мелких движений.

Оценка по шкале комы Глазго – 15 баллов, по шкале NIHSS – 1 балл, по шкале mRS – 1 балл, индекс Бартел – 100 баллов, индекс Ривермид – 14 баллов.

По данным обследования:

Общий анализ крови: лейкоцитоз до $9,8 \times 10^9/\text{л}$, повышение СОЭ до 19 мм/ч.

Коагулограмма: повышение фибриногена до 4,125 г/л, снижение АЧТВ до 19,6 сек.

Биохимический анализ крови: глюкоза 6,1 ммоль/л (контроль натощак – 4,7 ммоль/л), холестерин 7,8 ммоль/л, ЛПНП 3,07 ммоль/л, триглицериды 2,41 ммоль/л, креатинин 67 мкмоль/л, гликированный гемоглобин 5,5%.

ЭКГ: синусовый ритм, ЧСС 53 удара в минуту.

ДС БЦА: начальные проявления атеросклероза в виде утолщения КИМ обеих ОСА и устья правой подключичной артерии.

ЭХО-КГ: признаки атеросклероза восходящего отдела аорты. Размеры полостей сердца, толщина миокарда левого желудочка, сократительная функция левого желудочка в норме. Диастолическая функция нарушена по 1 типу. Зон нарушения локальной сократимости не выявлено.

На фоне проведенного лечения состояние пациентки улучшилось, уменьшилась асимметрия лица, регрессировала неловкость в левой кисти. Больная была выписана с рекомендациями по снижению массы тела и диете, приему антиагрегантной, антигипертензивной, гиполипидемической терапии.

Клинический пример 2 (инсульт неустановленной этиологии у пациентки с ранней менопаузой)

Пациентка Ш. 45 лет поступила с жалобами на нечеткость речи и неловкость в правой руке.

Анамнез заболевания: около 2 лет назад впервые было зарегистрировано повышение АД до 180/100 мм рт.ст. Систематически принимала антигипертензивную терапию, была адаптирована к целевым показателям АД с его редкими повышениями до 150/90 мм рт.ст. 10.08.14 г. почувствовала боль в эпигастральной области, после чего развились двукратная рвота и диарея.

Симптомы связала с пищевым отравлением. 11.08.14 г. в вечерние часы внезапно появилась нечеткость речи, за медицинской помощью в течение часа не обращалась. В связи с отсутствием положительной динамики вызвала бригаду скорой медицинской помощи, зарегистрировано повышение АД до 180/90 мм рт.ст. и ЧСС до 120 ударов в минуту. Была доставлена в ФГБНУ НЦН, где при МРТ головного мозга в сером веществе лобной и теменной долей левого полушария большого мозга были выявлены острые ишемические очаги. При МР-ангиографии интракраниальных артерий определялись правосторонняя задняя трифуркация, асимметрия диаметров сигнала от кровотока по сегментам А1 ПМА (D>S). В порядке оказания неотложной медицинской помощи пациентка была госпитализирована в НЦН.

Общий анамнез: эмфизема легких, пневмосклероз, хронический гастрит. Оперативные вмешательства отрицает. Курит в течение 30 лет.

Гинекологический анамнез: возраст менархе – 13 лет. Беременностей – 12, родов – 2, абортов – 10 (медицинские). Осложнения гестационного периода отрицает. Длительный прием комбинированных оральных контрацептивов в анамнезе. Возраст наступления менопаузы – 43 года. Гормональная заместительная терапия не проводилась.

Соматический статус: состояние средней степени тяжести. Повышенного питания. ЧД 17 в минуту. Тоны сердца приглушены, ритм правильный, ЧСС 84 удара в минуту. АД 135/80 мм рт.ст.

Неврологический статус: сознание ясное. Ориентирована в месте, времени и собственной личности. Менингеальных симптомов нет. Сглажена правая носогубная складка. Дизартрия и дисфония легкой степени выраженности. Замедленность при выполнении мелких движений правой кистью. Легкое повышение мышечного тонуса в пронаторах правых предплечья и кисти. Сухожильные рефлексы оживлены, D>S. Оценка по шкале комы Глазго – 15 баллов, по шкале NIHSS – 2 балла, по шкале mRS – 1 балл, индекс Бартел – 100 баллов, индекс Ривермид – 15 баллов.

По данным обследования:

Общий анализ крови: повышение СОЭ до 25 мм/ч.

Коагулограмма: повышение фибриногена до 5,262 г/л.

Биохимический анализ крови: глюкоза 4,7 ммоль/л, холестерин 8,6 ммоль/л, ЛПВП 1,95 ммоль/л, ЛПНП 4,12 ммоль/л, триглицериды 2,90 ммоль/л, креатинин 78 мкмоль/л.

ЭКГ: синусовый ритм, ЧСС 88 ударов в минуту. Нормальное положение электрической оси сердца (ЭОС). Неполная блокада правой ножки пучка Гиса.

ДС БЦА: атеросклероз, стеноз правой подключичной артерии 30-35%.

ЭХО-КГ: уплотнение стенок аорты, створок аортального клапана. Размеры полостей сердца и толщина миокарда левого желудочка в норме. Диастолическая функция нарушена по 1 типу. Зон нарушения локальной сократимости не выявлено. Сократительная функция левого желудочка не нарушена.

Холтеровское мониторирование ЭКГ (24 часа): синусовый ритм с ЧСС от 55 до 127 ударов в минуту (средняя ЧСС – 72 удара в минуту) в течение всего времени наблюдения.

На фоне лечения дизартрия и неловкость в правой кисти регрессировали, были достигнуты целевые показатели АД и ЧСС. Пациентка была выписана с рекомендациями по приему антиагрегантной, антигипертензивной, гиполипидемической терапии и дообследованию для уточнения причины инсульта.

Клинический пример 3 (кардиоэмболический инсульт у пациентки с поздней менопаузой)

Пациентка Г. 73 лет поступила с жалобами на эпизод внезапного нарушения речи.

Анамнез заболевания: в течение 23 лет страдает АГ с максимальным повышением показателей АД до 180/100 мм рт.ст. 12 лет назад диагностирован СД 2 типа. Систематически принимала антигипертензивную и гипогликемическую терапию, однако целевые показатели АД и гликемии

достигнуты не были. В течение последних 3 месяцев появились эпизоды учащенного сердцебиения до 140 ударов в минуту длительностью до 15-20 минут. Около 1 месяца назад внезапно развились онемение и слабость в левой кисти, которые полностью регрессировали в течение 15-20 минут. За медицинской помощью не обращалась. 28.12.14 г. в вечерние часы внезапно нарушилась собственная речь, обращенную речь пациентка понимала. Через 15 минут симптоматика полностью регрессировала. 30.12.14 г. с целью обследования обратилась в ФГБНУ НЦН. При проведении МРТ головного мозга в сером и прилежащем белом веществе лобной доли левого полушария большого мозга был выявлен острый инфаркт (рисунок 3). При МР-ангиографии интракраниальных артерий патологии выявлено не было. В порядке оказания неотложной медицинской помощи пациентка была госпитализирована в НЦН.

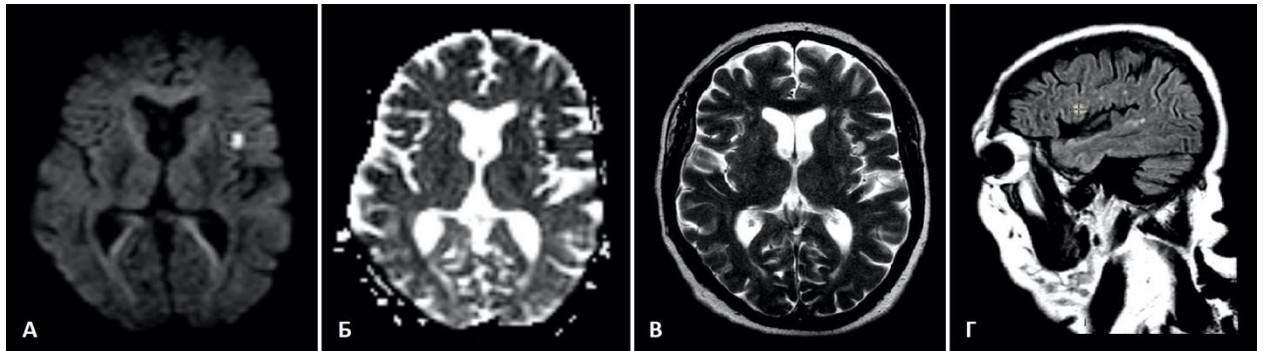


Рисунок 3 - МРТ-картина острого инфаркта в сером и прилежащем белом веществе лобной доли левого полушария большого мозга. Визуализируется очаг повышенной интенсивности МР-сигнала в режимах ДВИ (А), Т2 ВИ (В) и Т2 FLAIR (Г) с пониженным коэффициентом диффузии на ИКД-карте (Б).

Общий анамнез: хроническая сердечная недостаточность IIА стадии, 3 ФК, хронический панкреатит в стадии ремиссии, жировой гепатоз, ожирение 2 степени, диабетическая дистальная симметричная полинейропатия, остеохондроз шейного отдела позвоночника. Оперативные вмешательства отрицает. Курение, злоупотребление алкоголем отрицает.

Гинекологический анамнез: возраст менархе – 12 лет. Беременностей – 2, родов – 2. Осложнения гестационного периода отрицает. Возраст наступления менопаузы – 55 лет.

Соматический статус: состояние относительно удовлетворительное. ИМТ 39,5 кг/м². Пастозность голеней и стоп. ЧД 18 в минуту. Тоны сердца приглушены, ритмичны, ЧСС 78 ударов в минуту. АД 150/90 мм рт.ст.

Неврологический статус: сознание ясное. В месте, времени и собственной личности ориентирована правильно. Менингеальных симптомов нет. Слегка опущен правый уголок рта. Девиация языка вправо. Легкое повышение мышечного тонуса в руках и ногах по пластическому типу. Сухожильные рефлексы в руках живые, несколько выше справа, коленные и ахилловы рефлексы резко снижены, симметричны. Гипалгезия в кистях и стопах по полиневритическому типу. В пробе Ромберга покачивается. Оценка по шкале комы Глазго – 15 баллов, по шкале NIHSS – 1 балл, по шкале mRS – 1 балл, индекс Бартел – 95 баллов, индекс Ривермид – 13 баллов.

По данным обследования:

Общий анализ крови: лейкоцитоз до $9,7 \times 10^9$ /л.

Коагулограмма: снижение АЧТВ до 23,3 сек.

Биохимический анализ крови: глюкоза 11,3 ммоль/л, холестерин 4,7 ммоль/л, ЛПВП 1,69 ммоль/л, ЛПНП 1,70 ммоль/л, триглицериды 3,01 ммоль/л, креатинин 72 мкмоль/л, гликированный гемоглобин 8,1%.

ЭКГ: синусовый ритм, ЧСС 69 ударов в минуту.

ДС БЦА: начальные проявления атеросклероза в виде утолщения КИМ сонных артерий.

ЭХО-КГ: признаки атеросклероза восходящего отдела аорты с незначительным стенозированием ее устья. Дилатация обоих предсердий. Небольшая концентрическая гипертрофия миокарда левого желудочка. Нарушение диастолической функции по 1 типу. Зон нарушения локальной сократимости не выявлено. Сократительная функция левого желудочка в норме.

Холтеровское мониторирование ЭКГ (24 часа): на фоне синусового ритма зарегистрирован пароксизм фибрилляции-трепетания предсердий общей длительностью 1 час 33 минуты с ЧСС от 66 до 190 ударов в минуту (средняя ЧСС – 130 ударов в минуту).

В стационаре пациентке была подобрана антикоагулянтная, антигипертензивная, гипогликемическая, гиполипидемическая терапия. Больная была выписана с улучшением.

Клинический пример 4 (атеротромботический инсульт у пациентки с поздней менопаузой)

Пациентка К. 69 лет поступила с жалобами на трудности при одевании, искаженное видение предметов и собственного тела, невозможность выполнения целенаправленных движений, головокружение, головную боль.

Анамнез заболевания: в течение двух недель до госпитализации у пациентки регистрировалось повышение цифр АД до 180/100 мм рт.ст., на фоне чего развивались интенсивная головная боль и головокружение несистемного характера. За медицинской помощью не обращалась, не обследовалась. Самостоятельно принимала ацетилсалициловую кислоту в дозе 100 мг в сутки. В течение последней недели появились эпизоды зрительных нарушений в виде «уплывания» краев предметов или строчек текста при чтении, затруднения при одевании. 08.02.19 г. в вечерние часы внезапно развилась интенсивная головная боль в правой височной области, нарушилось визуальное восприятие собственного тела и конечностей по типу метаморфозий. АД при измерении составило 170/80 мм рт.ст. В связи с сохранением симптомов 12.02.19 г. обратилась в ФГБНУ НЦН. При проведении МРТ головного мозга в коре лобной, теменной и затылочной долей правого полушария большого мозга были выявлены небольшие острые и подострые инфаркты (рисунок 4). По данным МР-ангиографии: кровоток по визуализируемым артериям адекватный правосторонняя задняя трифуркация (вариант развития). В порядке оказания неотложной медицинской помощи пациентка была госпитализирована в НЦН.

Общий анамнез: хроническая сердечная недостаточность 3 ФК, желчнокаменная болезнь, холецистэктомия, ожирение 1 степени, варикозная болезнь вен нижних конечностей. Курение, злоупотребление алкоголем отрицает.

Гинекологический анамнез: возраст менархе – 14 лет. Беременностей – 3, родов – 2, аборт – 1 (самопроизвольный). Осложнения гестационного периода отрицает. Возраст наступления менопаузы – 55 лет.

Соматический статус: состояние средней степени тяжести. ИМТ 33,2 кг/м². ЧД 16 в минуту. Тоны сердца звучные, ритм правильный, ЧСС 78 ударов в минуту. АД 150/80 мм рт.ст.

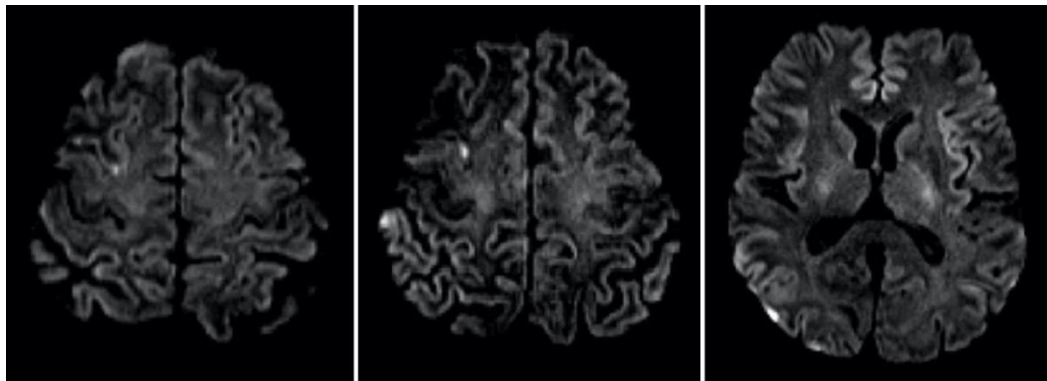


Рисунок 4 - МРТ-картина острых инфарктов в коре лобной, теменной и затылочной долей правого полушария большого мозга (очаги повышенной интенсивности МР-сигнала в режиме ДВИ).

Неврологический статус: сознание ясное. Контактна, в месте, времени и собственной личности ориентирована. Метаморфозии, аутоагнозия, элементы оптико-пространственной агнозии, динамическая, кинестетическая, пространственная апраксия. Менингеального синдрома нет. Левосторонняя гомонимная гемианопсия. Сглаженность левой носогубной складки. Рефлекс Бабинского слева. Выполнение координаторных проб затруднено из-за апраксических нарушений и аутоагнозии. В пробе Ромберга легкая неустойчивость. Походка неуверенная, медленная. Оценка по шкале комы Глазго – 15 баллов, по шкале NIHSS – 4 балла, по шкале mRS – 3 балла, индекс Бартел – 80 баллов, индекс Ривермид – 11 баллов.

По данным обследования:

Общий анализ крови: лейкоцитоз до $9,2 \times 10^9/\text{л}$, повышение СОЭ до 22 мм/ч.

Коагулограмма: повышение ПТВ до 13,3 сек, АЧТВ до 35,1 сек.

Биохимический анализ крови: глюкоза 6,2 ммоль/л (контроль натощак – 5,6 ммоль/л), холестерин 7,8 ммоль/л, ЛПВП 2,77 ммоль/л, ЛПНП 2,95 ммоль/л, триглицериды 0,90 ммоль/л, креатинин 54 мкмоль/л.

ЭКГ: синусовый ритм, ЧСС 75 ударов в минуту. Отклонение ЭОС влево. Блокада передней ветви левой ножки пучка Гиса, неполная блокада правой ножки пучка Гиса. Интервал PQ 0,21 сек.

ДС БЦА: в бифуркации правой ОСА визуализируется гетерогенная преимущественно гипоехогенная атеросклеротическая бляшка полуконцентрической формы, переходящая на устье ВСА, где имеет концентрическую форму; стеноз ОСА 30-35%, ВСА – 55-60%. В бифуркации левой ОСА визуализируется гетерогенная атеросклеротическая бляшка средней эхогенности полуконцентрической формы, переходящая на устье ВСА, где имеет концентрическую форму; стеноз ОСА 40-45%, ВСА – 35-40%. Стеноз правой подключичной артерии 25-30%.

ЭХО-КГ: атеросклеротические изменения корня и стенок аорты. Незначительная концентрическая гипертрофия миокарда левого желудочка. Локальная и глобальная систолическая функция левого желудочка не нарушена. Незначительная регургитация на митральном, трикуспидальном клапанах и клапане легочной артерии.

На фоне проведенного лечения у пациентки отмечался регресс метаморфозий и оптико-пространственной агнозии, значительно уменьшились нарушения праксиса. Была подобрана антиагрегантная, антигипертензивная, гиполипидемическая терапия. Пациентка была проконсультирована сосудистым хирургом, рекомендовано проведение оперативного лечения.

ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

На сегодняшний день инсульт остается актуальной проблемой мировой системы здравоохранения. Прежде всего это связано с высоким уровнем постинсультной инвалидизации, которая становится тяжелым бременем не только для пациентов, но и для их семьи. В этой связи совершенствование подходов к первичной профилактике инсульта с учетом гендерных особенностей факторов риска его развития является приоритетной задачей современной медицины.

В структуре всех случаев острого ИИ инфаркты мозга наиболее часто локализуются в бассейне артерий каротидной системы [97; 101]. В нашем исследовании мы провели подробное изучение гендерных особенностей факторов риска, причин развития и клинической тяжести острого ИИ в бассейне артерий каротидной системы у 168 мужчин и 96 женщин среднего и пожилого возраста.

Как известно, на протяжении жизни распространенность сердечно-сосудистой патологии и метаболических нарушений неуклонно увеличивается [233], что приводит к значительному повышению риска развития инсульта в среднем и пожилом возрасте, особенно в группе населения старше 65 лет [57]. В нашей работе соотношение числа пациентов среднего возраста к числу пожилых пациентов составило 1:2.

Следует отметить, что среди всех пациентов среднего и пожилого возраста, находившихся на лечении с острым ИИ в бассейне артерий каротидной системы за 5-летний период наблюдения, соотношение количества женщин к количеству мужчин составило 1:1,8. На долю мужчин приходилось 63,6% случаев. Наряду с этим в группе пациентов среднего возраста соотношение количества женщин к количеству мужчин составило 1:2,4, а в группе пожилых пациентов – 1:1,5. Полученные показатели могут подтверждать имеющиеся в литературе данные об увеличении риска развития инсульта у женщин после наступления менопаузы [75; 201].

В группе пациентов с первичным ИИ женщины были в среднем на 3 года старше мужчин. Это наблюдалось и в общей когорте больных, где медиана возраста женщин составила 65 лет, а возраста мужчин – 62 года. Выявленные различия согласуются с результатами описанных выше исследований, а также с недавно опубликованными эпидемиологическими данными, согласно которым женщины заболевают инсультом примерно на 4 года позже мужчин [161].

Как у мужчин, так и у женщин в преобладающем числе случаев мы выявляли наиболее распространенные факторы риска развития ИИ. К ним относились АГ, ФП и другие источники КЭ высокого риска, нарушения углеводного и липидного обменов, ожирение, атеросклероз брахиоцефальных и интракраниальных церебральных артерий, курение и злоупотребление алкоголем.

Нами не было установлено статистически значимых гендерных различий в представленности у пациентов ФП, постинфарктного кардиосклероза, СД 2 типа, о которых свидетельствовали результаты ранее проведенных исследований [56; 116; 158]. Некоторые авторы, напротив, не выявляли различий в распространенности основных факторов риска у мужчин и женщин с ИИ, за исключением курения [68].

Сопоставимая частота ФП у мужчин и женщин в нашей работе, вероятнее всего, обусловлена возрастным составом пациентов и невключением в исследование больных старческого возраста. Как было описано выше, распространенность заболевания увеличивается с возрастом и становится наиболее высокой в группе лиц старше 80 лет, преобладая у женщин [235]. В нашем исследовании ФП в 3 раза чаще диагностировалась в группе пожилых пациентов (35,8% против 11,4%).

В работе F. Khan (2018) также не было установлено значимых различий в распространенности ФП и ИБС у мужчин и женщин с ИИ. Однако женщины чаще страдали СД, а мужчины, группу которых составляли преимущественно пациенты молодого и среднего возраста, – АГ [122].

В нашем исследовании гендерные различия в представленности АГ были выявлены только у пациентов среднего возраста. Заболевание чаще

диагностировалось у мужчин, чем у женщин (98,4% против 80,8%, $p=0,008$), при этом наличие 2 и 3 степени АГ являлось более характерным для мужчин и определялось у них в 82,3% случаев (против 57,7% случаев у женщин, $p=0,029$).

В общей когорте пациентов женщины чаще страдали ожирением 3 степени тяжести, тогда как мужчины чаще переносили инсульт в анамнезе, значительно чаще курили (40,5% против 16,7%) и злоупотребляли алкоголем (18,5% против 2,1%). Следует отметить, что гендерные различия в частоте курения и чрезмерного потребления алкоголя выявлялись в обеих возрастных группах. В группе пациентов среднего возраста число курящих мужчин и женщин достигало 56,5% и 23,1% соответственно. В группе пожилых пациентов курили 31,1% мужчин и 14,3% женщин.

Курение в сочетании с АГ и метаболическими нарушениями, вызванными прогрессирующим снижением уровня андрогенов у мужчин в среднем и пожилом возрасте, являются значимыми факторами риска развития атеросклероза [190; 205]. В литературе сообщается о более высокой представленности у мужчин с ИИ атеросклероза коронарных и брахиоцефальных артерий, инсульта или инфаркта миокарда в анамнезе [79; 170]. С. Lei и соавт. (2014) было продемонстрировано, что наряду с такими факторами, как возраст и гиперлипидемия, мужской пол является предиктором атеросклеротического поражения БЦА на экстракраниальном уровне, а также развития тандемного экстра- и интракраниального атеростеноза [134].

В нашем исследовании у мужчин значительно чаще, чем у женщин, выявлялся атеросклеротический стеноз ипсилатеральных пораженному полушарию каротидных артерий (77,4% против 55,2%, $p<0,001$). При этом степень стеноза различалась в зависимости от пола и существенно преобладала у мужчин. Атеростеноз, превышающий 50% просвета артерий, выявлялся у 31,5% мужчин и 16,7% женщин. Этим можно объяснить полученные нами данные, согласно которым атеротромботический подтип ИИ чаще диагностировался у мужчин (28,6% против 15,6%, $p=0,024$).

Статистически значимых гендерных различий в частоте встречаемости тандемного стеноза артерий каротидной системы, а также неоднородных по структуре и гипоехогенных атеросклеротических бляшек в общей когорте больных выявлено не было. Интересно отметить, что в проспективном исследовании L. Buratti и соавт. (2015) неоднородная поверхность атеросклеротической бляшки являлась предиктором развития ИИ на стороне атеростеноза только у мужчин. При этом в группе пациентов с асимптомным стенозом, превышающим 60% просвета ВСА, мужчины имели более высокий риск развития ИИ, чем женщины [62].

Как было описано выше, одной из основных причин развития метаболических нарушений у представительниц женского пола также является снижение концентраций половых стероидных гормонов. Эстрогены влияют на липидный обмен и распределение жировой ткани в организме женщин, модулируют выработку адипоцитами лептина, адипонектина и интерлейкина-6. Недостаток эстрогенов в период постменопаузы приводит к снижению уровня липопротеинлипазы, накоплению висцерального жира, развитию нарушений липидного и углеводного обменов [126]. Это выражается в повышении концентраций в крови общего холестерина, триглицеридов, ЛПНП и снижении уровня ЛПВП [39; 61].

В нашем исследовании у женщин пожилого возраста чаще, чем у пожилых мужчин, выявлялась гиперхолестеринемия (78,6% против 58,5%, $p=0,006$), регистрировались более высокие показатели общего холестерина, а также была установлена положительная корреляционная связь между его уровнем и степенью стеноза ипсилатеральных пораженному полушарию ОСА и ВСА. Кроме того, в группе пожилых пациентов со стенозом, превышающим 50% просвета ипсилатеральных инфаркту каротидных артерий, показатели общего холестерина, ЛПНП и триглицеридов у женщин были существенно выше, чем у мужчин. Однако как в среднем, так и в пожилом возрасте у женщин определялись более высокие значения ЛПВП, что согласуется с результатами недавно опубликованных исследований [198; 248].

Наряду с тем, что связь между показателями липидного обмена и выраженностью атеросклеротического поражения артерий была выявлена только у женщин, в группе пациентов с дислипидемией, как и в общей когорте пациентов, степень атеростеноза ипсилатеральных инфаркту каротидных артерий и частота его наличия преобладали у мужчин. Стеноз, превышающий 50% просвета артерий, диагностировался у мужчин почти в 2 раза чаще, чем у женщин (33,3% против 18,3%, $p=0,02$).

Вероятно, совокупность таких факторов, как более высокая частота курения (в группе пациентов с дислипидемией она составила 44% у мужчин и 17,1% у женщин), низкий уровень ЛПВП и дефицит андрогенов у мужчин среднего и пожилого возраста может лежать в основе полученных нами различий. Однако необходимо отметить, что влияние дефицита андрогенов на риск развития атеросклероза у мужчин был подтвержден не во всех исследованиях [54]. Другим возможным объяснением гендерных различий в выраженности атеросклеротического поражения БЦА может являться более высокий уровень «защитных» ЛПВП у женщин, а также наличие у них биологических протективных факторов, влияние которых в среднем и пожилом возрасте сохраняется [154].

Несмотря на отсутствие статистически значимых гендерных различий в частоте представленности ФП и других источников КЭ высокого риска, кардиоэмболический инсульт в преобладающем числе случаев диагностировался у женщин (29,2% против 17,3%, $p=0,029$). Полученные результаты могут объясняться тем, что атеростеноз $\geq 50\%$ просвета ипсилатеральных пораженному полушарию каротидных артерий чаще выявлялся у мужчин. В связи с этим в группе пожилых пациентов у мужчин чаще, чем у женщин, диагностировался инсульт, обусловленный двумя и более конкурирующими причинами (17,9% против 5,7%, $p=0,022$). Такие различия выявлялись и в общей когорте пациентов, однако были статистически незначимыми (14,3% против 6,2%, $p=0,068$).

В недавно опубликованном исследовании F. Medlin (2020), как и в нашей работе, атеротромботический инсульт и инсульт, обусловленный несколькими

вероятными причинами, чаще диагностировались у мужчин. Вместе с тем мужчины в большем числе случаев страдали ожирением и у них чаще, чем у женщин, визуализировались лакунарные инфаркты [159].

В нашей работе лакунарный инсульт значительно чаще диагностировался у женщин пожилого возраста, чем у пожилых мужчин (31,4% против 15,1%, $p=0,014$). Однако нами не было выявлено статистически значимых гендерных различий в частоте наличия АГ, СД и ожирения в этой группе больных. Более того, пожилые женщины чаще мужчин принимали антигипертензивную и гипогликемическую терапию до развития инсульта.

Большинство литературных данных свидетельствуют либо об отсутствии гендерных различий в частоте встречаемости лакунарного инсульта, либо о его более высокой распространенности среди мужчин [101; 146; 175; 221]. При этом данные о распространенности АГ и СД у мужчин и женщин с ИИ также являются противоречивыми [53; 122; 198].

У пациентов с СД 2 типа АГ встречается в 2 раза чаще, чем у лиц с ненарушенным углеводным обменом [181]. Не вызывает сомнения, что сочетание АГ с метаболическими нарушениями в значительной степени увеличивает риск развития лакунарного инсульта. Мы установили, что в группе пациентов пожилого возраста сочетание таких факторов, как АГ, СД 2 типа и ожирение в 2 раза чаще встречалось у женщин, чем у мужчин (28,6% против 14,2%, $p=0,022$), что, по нашему мнению, может являться причиной описанных выше различий.

В проведенном исследовании также были проанализированы факторы риска, характерные исключительно для представительниц женского пола. Абсолютное большинство пациенток находились в постменопаузальном периоде. О своевременном наступлении менопаузы сообщали 34 женщины (37,4%), у 2 (2,2%) пациенток оно было преждевременным, у 10 (11%) – ранним, у 14 (15,4%) женщин менопауза наступила в возрасте старше 55 лет. В 34% случаев у нас отсутствовали сведения о продолжительности постменопаузального периода.

Нами не было установлено статистически значимой связи между возрастом наступления менопаузы, ее длительностью и показателями липидного спектра,

степенью повышения массы тела и степенью АГ, а также клинической тяжестью инсульта у женщин. В группах пациенток с наступлением менопаузы до 46-летнего возраста и после 46 лет мы также не выявили значимых различий в представленности основных факторов риска и частоте подтипов ИИ. Однако у женщин с преждевременным и ранним наступлением менопаузы первичный ИИ развивался на 5 лет раньше, чем при ее своевременном или позднем начале.

В недавно опубликованном большом метаанализе 15 исследований D. Zhu и соавт. (2019) было установлено, что женщины с преждевременным и ранним наступлением менопаузы подвержены более высокому риску развития первичного инсульта в возрасте моложе 60 лет по сравнению с теми, у кого менопауза наступила после 50-летнего возраста. Отношение рисков у женщин с преждевременным началом менопаузы составило 1,93 (95% ДИ: 1,48-2,52), а у женщин с ранней менопаузой – 1,44 (95% ДИ: 1,22-1,70) [250]. В нашем исследовании медиана возраста на момент развития первичного ИИ у пациенток с преждевременным и ранним наступлением менопаузы составила 60 лет (56–66), тогда как у женщин со своевременным или поздним наступлением менопаузы – 65,5 лет (60–71).

Согласно литературным данным, наиболее безопасной заместительной гормональной терапией считаются препараты, содержащие низкие дозы эстрогенов. По данным С. Renoux и соавт., назначение женщинам гормональной заместительной терапии не приводило к повышению риска развития ИИ только в случае применения трансдермальных форм препаратов, содержащих менее 50 мкг эстрадиола [195]. В приведенном выше исследовании D. Zhu женщины с преждевременным наступлением менопаузы имели более высокий риск развития инсульта при приеме гормональной заместительной терапии, чем при ее отсутствии (отношение рисков 2,06 (95% ДИ: 1,52-2,52) на терапии против 1,45 (95% ДИ 1,11-1,89) без лечения). Аналогичные результаты были получены и у женщин с ранним наступлением менопаузы, при этом отношение рисков было скорректировано по индексу массы тела, наличию АГ и курения. Однако следует

отметить, что авторы не проводили оценку рисков с точки зрения дозы эстрогенов, содержащейся в препаратах и их лекарственной формы [250].

Клиническая картина инфарктов мозга в бассейне артерий каротидной системы у наших пациентов была представлена характерными для вазотопической локализации симптомами. Наиболее часто мы диагностировали двигательные, речевые и чувствительные нарушения. При этом у мужчин чаще, чем у женщин, выявлялись двигательные расстройства и менингеальный синдром, у женщин чаще встречались нарушения праксиса и головная боль.

Полученные нами различия согласуются с результатами ранее проведенных исследований только частично. Это связано с тем, что в большинстве имеющихся работ состав обследуемых представлен пациентами с инфарктами мозга как в каротидной, так и в вертебрально-базиллярной артериальных системах. Нередко существование гендерных различий в клинических симптомах инсульта объясняется именно тем, что для мужчин наиболее характерна локализация инфарктов в бассейне артерий вертебрально-базиллярной системы, а для женщин – в каротидном бассейне. Так, в исследовании М. Acciarresi (2014) у женщин чаще, чем у мужчин, инфаркты мозга локализовались в бассейне артерий каротидной системы, и они чаще имели нарушения сознания, поражение высших корковых функций в виде апраксии, афазии или неглекта, а также глазодвигательные нарушения и дисфагию. У мужчин чаще выявлялись постуральная неустойчивость и нарушение функций черепных нервов, что было связано с более высокой частотой локализации инфарктов в бассейне артерий вертебрально-базиллярной системы. Однако при проведении многофакторного анализа наиболее характерным симптомом для мужчин являлась только постуральная неустойчивость, а для женщин – дисфагия [46]. В исследовании O.L. Li (2016) в группе пациентов с преходящими НМК у мужчин чаще выявлялись двигательные расстройства, монокулярная слепота и симптомы поражения ствола мозга, а у женщин – цефалгический синдром [137].

В дебюте заболевания, по нашим данным, у женщин чаще, чем у мужчин, наблюдались поведенческие расстройства и дезориентация. Следует также

отметить, что у женщин чаще отсутствовала информация о симптомах дебюта инсульта ввиду их социальной изолированности, однако количество наблюдений было малым, и статистическая значимость различий превышала критическую.

В качестве одной из причин существования гендерных различий в клинических проявлениях инсульта и тяжести его течения некоторые ученые рассматривают особенности преимущественного поражения правого или левого полушарий мозга у мужчин и женщин. Так, в работе В.С. Мякотных и соавт. (2018) было продемонстрировано, что для мужчин наиболее характерно вовлечение в патологический процесс правого полушария большого мозга, а для женщин – левого [25]. По данным С. Hametner (2015), при локализации инфаркта в правой гемисфере большого мозга мужчины в 1,5 раза чаще женщин достигали функциональной независимости через 3 мес. после инсульта. Вместе с тем более благоприятный прогноз в группе женщин имели пациентки с инфарктами в левом полушарии мозга, а в группе мужчин – в правом [107].

В нашем исследовании как у мужчин, так и у женщин острые инфаркты чаще визуализировались в левом полушарии большого мозга, соотношение частот составило 1:1,4 у мужчин и 1:1,3 у женщин. Инфаркты преимущественно локализовались в бассейне кровоснабжения средней мозговой артерии. Нами не было установлено статистически значимых различий в тяжести инсульта и выраженности функциональных неврологических нарушений в зависимости от поражения правого или левого полушарий мозга.

В работе V.S. Nedna (2013) авторы сообщали о более высокой частоте встречаемости и менее благоприятном прогнозе инфарктов в левой гемисфере мозга как у мужчин, так и у женщин, однако в исследование не включались пациенты с наличием острых инфарктов одновременно в двух полушариях [109]. В нашей работе они выявлялись у 16 (9,5%) мужчин и 7 (7,3%) женщин.

Возраст является отдельным немодифицируемым фактором, который не только влияет на риск развития инсульта, но и в значительной степени определяет тяжесть его течения и ранний прогноз [124; 139]. В нашем исследовании пожилые пациенты имели менее благоприятное восстановление в конце острого периода

инсульта, чем пациенты среднего возраста, несмотря на то, что преморбидный функциональный статус и тяжесть симптомов инсульта в обеих возрастных группах значимо не различались.

В общей когорте больных на момент поступления в стационар мужчины имели более выраженные функциональные нарушения по шкале mRS и индексу Бартел, однако показатели индекса Ривермид у мужчин и женщин не различались. Вероятнее всего, это было связано с преобладанием частоты наличия и тяжести пареза в мышцах руки у мужчин. На момент завершения острого периода инсульта мы не выявили статистически значимых гендерных различий в функциональном статусе пациентов.

Следует отметить, что предшествующий инсульту функциональный статус у мужчин и женщин не различался, что может объясняться отсутствием в группе наших пациентов лиц старческого возраста. В ранее проведенных исследованиях, в которые включались пациенты старше 75 лет, существование гендерных различий в преморбидном функциональном статусе как подтверждалось, так и опровергалось, несмотря на то, что во всех исследованиях женщины были старше мужчин [68; 158; 213].

В группе пациентов среднего возраста мужчины имели более выраженные нарушения функционального статуса только на момент поступления. В конце острого периода инсульта гендерных различий выявлено не было. Мы предположили, что это может быть связано с более благоприятным восстановлением мужчин, поскольку значимых различий функциональном статусе до инсульта у мужчин и женщин среднего возраста не определялось. Однако у женщин мы выявили наличие умеренной положительной корреляционной связи между степенью снижения функционального статуса до инсульта и степенью инвалидизации в конце острого периода заболевания. Наряду с этим в группе пациентов среднего возраста без предшествующих инсульту функциональных неврологических нарушений степень клинического улучшения по шкале NIHSS, индексу Бартел и индексу Ривермид за время госпитализации у женщин была ниже, чем у мужчин.

Окончательный вывод о гендерных различиях в реабилитационном потенциале пациентов среднего возраста сделать достаточно сложно. Работы, в которых проводилась оценка различий в раннем функциональном восстановлении после ИИ у мужчин и женщин, как правило, включали больных пожилого и старческого возраста. В единичных исследованиях эта проблема изучалась в группах пациентов моложе 50 лет. Так, в работе В. Zhang (2011) гендерных различий в раннем функциональном восстановлении установлено не было, при этом тяжесть симптомов инсульта у мужчин и женщин на момент поступления в стационар была сопоставимой [247]. В недавно опубликованном исследовании С. Geng и соавт. (2019) ученые продемонстрировали, что женщины имели более тяжелые симптомы ИИ и менее благоприятное восстановление, чем мужчины, однако авторы оценивали только отдаленный прогноз заболевания [98].

В группе пациентов пожилого возраста нами не было выявлено значимых гендерных различий в тяжести инсульта и выраженности функциональных неврологических нарушений как на момент поступления в стационар, так и в конце острого периода заболевания.

Оценка особенностей течения отдельных подтипов ИИ у мужчин и женщин представляет особый интерес. В нашей работе мы проанализировали гендерные различия в тяжести симптомов и представленности основных факторов риска в группах пациентов с отдельными подтипами ИИ.

В группе с атеротромботическим инсультом абсолютное большинство больных вне зависимости от пола страдали АГ и имели нарушения липидного обмена. Частота наличия СД и ожирения у мужчин и женщин также значимо не различалась. Атеростеноз более 70% просвета ипсилатеральных пораженному полушарию сонных артерий выявлялся у 50% мужчин и 46,7% женщин, тандемный стеноз артерий каротидной системы – у 54,3% мужчин и 46,7% женщин, протяженная окклюзия экстра- и интракраниального сегментов ВСА – у 26,1% мужчин и 13,3% женщин. При этом гипоэхогенные атеросклеротические бляшки у женщин выявлялись чаще, чем у мужчин (46,7% против 17,4%, $p=0,037$). Наши данные согласуются с вышеописанным исследованием L. Buratti

(2015), в котором у женщин чаще выявлялись бляшки пониженной эхогенности, а у мужчин – изоденсивные бляшки или атеросклеротические бляшки смешанной эхогенности [62].

Нами было установлено, что в группе пациентов с атеротромботическим инсультом мужчины имели более выраженную тяжесть симптомов по шкале NIHSS и функциональных нарушений по шкале mRS, индексу Бартел и индексу Ривермид как на момент поступления в стационар, так и в конце острого периода инсульта. Следует отметить, что у 41,7% мужчин и 20% женщин ($p=0,219$) имелись данные о перенесенных в анамнезе ОНМК. Однако вышеописанные гендерные различия в тяжести симптомов и выраженности функциональных неврологических нарушений также выявлялись у пациентов без инсульта в анамнезе.

Полученные нами различия могут объясняться несколькими причинами. Одной из них является тот факт, что инфаркты большой величины и обширный инфаркт в группе пациентов с атеротромботическим инсультом визуализировались только у мужчин. Это исходно определяло наличие у них более тяжелых симптомов инсульта и сохранение более выраженных неврологических нарушений в конце острого периода заболевания. Другой причиной может являться то, что в группе пациентов с атеротромботическим инсультом количество мужчин пожилого возраста превышало количество пожилых женщин (56,2% и 33,3% соответственно). Некоторые ученые связывают более тяжелое течение атеротромботического инсульта у мужчин с гендерными особенностями площади атеросклеротических бляшек и их гистологии.

В исследовании К.Н. Hung и соавт. (2018) было продемонстрировано, что атеротромботический инсульт у мужчин является предиктором неблагоприятного функционального восстановления через 3 мес. после инсульта, тогда как у женщин предиктором неблагоприятного восстановления являлся кардиоэмболический инсульт [115]. Другими авторами было показано, что и атеротромботический и кардиогенный эмболический инсульт ассоциированы с неблагоприятным отдаленным прогнозом как у мужчин, так и у женщин [136].

Однако оценка гендерных различий в тяжести симптомов и функциональных нарушений в конце острого периода инсульта в зависимости от его подтипа в описанных исследованиях не проводилась.

Группа пациентов с кардиоэмболическим инсультом в нашем исследовании была представлена преимущественно мужчинами и женщинами пожилого возраста. Женщины были в среднем на 5 лет старше мужчин. В этой группе больных частота наличия постинфарктного кардиосклероза с зонами гипо- и/или акинеза миокарда, а также сниженной фракции выброса левого желудочка преобладала у мужчин. Других статистически значимых гендерных различий в представленности факторов риска и тяжести течения инсульта, обусловленного кардиогенной тромбоэмболией, нами установлено не было.

По мнению некоторых исследователей, более тяжелое течение кардиоэмболического инсульта у женщин может быть обусловлено меньшим, по сравнению с мужчинами, диаметром экстра- и интракраниальных артерий, что приводит к тромбоэмболической окклюзии их проксимальных сегментов. Однако следует отметить, что в работах, в которых были продемонстрированы гендерные различия в тяжести течения кардиоэмболического инсульта, женщины были значительно старше мужчин и чаще находились в старческом возрасте [129; 163].

Как и в группе пациентов с кардиоэмболическим инсультом, в группе больных с лакунарным инсультом женщины были старше мужчин (средний возраст составил $64,4 \pm 6,6$ лет против $57,9 \pm 6,9$ лет). Нами не было выявлено гендерных различий в выраженности клинических симптомов инсульта и степени инвалидизации пациентов на момент поступления в стационар и в конце острого периода заболевания. Это согласуется с результатами исследования A. Arboix (2014), согласно которым в группе пациентов с лакунарным инсультом, несмотря на то, что женщины были старше мужчин и у них чаще диагностировались АГ и ожирение, гендерных различий в тяжести инсульта на момент выписки пациентов из стационара выявлено не было [52]. Напротив, в исследовании Q. Qiao с соавт. (2018) женщины были подвержены более тяжелому течению инсульта и имели более выраженные функциональные нарушения, чем мужчины. Женщины с

лакунарным инсультом были старше мужчин, чаще страдали ожирением и СД, имели более высокие показатели липидного обмена. Наряду с этим возраст являлся основным предиктором неблагоприятного прогноза инсульта как у мужчин, так и у женщин [189].

В нашей работе большинство пациентов с лакунарным инсультом вне зависимости от пола страдали АГ, нарушением липидного обмена и имели повышенную массу тела, однако ожирение 3 степени тяжести диагностировалось только у женщин. Совокупная доля ожирения 2 и 3 степени тяжести у женщин составила 20,7%, у мужчин – 10,8%. У мужчин чаще, чем у женщин, выявлялись атеросклероз экстракраниальных сегментов БЦА (78,4% против 51,7%, $p=0,035$) и курение (40,5% против 13,8%, $p=0,027$).

Нами также была проведена сравнительная оценка выраженности функциональных неврологических нарушений в группах мужчин и женщин в зависимости от подтипа ИИ. В группе мужчин наибольшее количество (75%) пациентов с умеренными или выраженными функциональными нарушениями при поступлении в стационар приходилось на лиц с атеротромботическим инсультом, в конце острого периода – на группу с конкурирующими причинами инсульта (45,8%). Наряду с этим наибольшее количество женщин с функциональными нарушениями, соответствующими умеренной или тяжелой инвалидизации, на момент поступления (62,1%) и в конце острого периода заболевания (48,3%) приходилось на группу пациенток с лакунарным инсультом.

Согласно литературным данным, как у мужчин, так и у женщин моложе 50 лет лакунарный инсульт протекает благоприятнее остальных подтипов ИИ [247]. Однако женский пол, пожилой возраст, наличие СД и инсульта в анамнезе являются предикторами инвалидизации больных с лакунарным инсультом [81]. В группе наших пациентов с лакунарным инсультом 75,9% женщин были старше 60 лет, 86,2% имели повышенную массу тела, 10 (34,5%) пациенток страдали СД и 6 (20,7%) перенесли инсульт в анамнезе, что в совокупности могло являться причиной менее благоприятного восстановления нарушенных функций.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время в лечении и профилактике ОНМК достигнуты значительные успехи, активно проводятся программы по повышению осведомленности населения об их основных симптомах. Вместе с тем накопленные на сегодняшний день знания требуют рассмотрения проблемы инсульта с учетом гендерных особенностей факторов риска, клинических симптомов, раннего и отдаленного прогноза заболевания.

Первичная профилактика инсульта в группе населения старше 45 лет является приоритетной задачей. Своевременное выявление и коррекция факторов риска, наиболее значимых для мужчин и для женщин, способны существенно снизить показатели инвалидизации, трудовой и социальной дезадаптации пациентов вследствие инсульта.

Тяжесть ИИ и реабилитационные возможности больных зависят от множества факторов, основными из которых являются подтип инсульта, величина и локализация инфаркта мозга, возраст, преморбидный функциональный статус, соматическая отягощенность, сроки обращения за медицинской помощью.

В нашей работе проведена комплексная оценка гендерных особенностей факторов риска, причин развития и частоты подтипов ИИ в бассейне артерий каротидной системы у пациентов среднего и пожилого возраста. Проанализирована значимость факторов, специфичных для женщин. Выявлены гендерные особенности симптомов дебюта, клинической картины и тяжести течения острого периода ИИ.

Полученные в результате исследования данные позволяют конкретизировать основные направления первичной и вторичной профилактики ИИ с позиций гендерно-ориентированного подхода, а также дополнить программы информирования населения о первых симптомах инсульта, тем самым сократить временные задержки на догоспитальном этапе и улучшить прогноз пациентов.

ВЫВОДЫ

1. Мужчины и женщины среднего и пожилого возраста имеют сопоставимую отягощенность отдельными, а также сочетанием 3 и более факторов риска развития ишемического инсульта. Сочетание таких факторов, как артериальная гипертензия, сахарный диабет 2 типа и избыточный вес встречается в 2 раза чаще среди женщин, чем среди мужчин пожилого возраста. В структуре метаболического синдрома у женщин чаще отмечаются нарушения углеводного обмена.

2. В группе женщин с преждевременным и ранним наступлением менопаузы первичный ишемический инсульт развивается на 5 лет раньше, чем у женщин с ее своевременным или поздним началом, при наличии одних и тех же факторов риска.

3. Частота подтипов ишемического инсульта у пациентов среднего и пожилого возраста имеет гендерные особенности. В возрасте от 45 до 74 лет у женщин чаще развивается кардиоэмболический инсульт, у мужчин – атеротромботический инсульт. В возрастной группе от 60 до 74 лет у женщин чаще встречается лакунарный инсульт, у мужчин – инсульт с конкурирующими причинами.

4. Существует ряд клинических особенностей, связанных с полом, при возникновении инфарктов мозга в бассейне артерий каротидной системы. У женщин чаще, чем у мужчин, отмечаются цефалгический синдром и нарушения праксиса, у мужчин – менингеальный синдром и двигательные нарушения. Острое развитие поведенческих расстройств, дезориентации во времени и в пространстве в момент развития ишемического инсульта являются характерными для женщин.

5. Атеротромботический инсульт у мужчин протекает тяжелее, чем у женщин, и в 75% случаев приводит к значительно выраженным функциональным неврологическим нарушениям. Наиболее инвалидизированной группой пациентов

с низкой способностью самообслуживания к концу острого периода ишемического инсульта являются мужчины с конкурирующими причинами инсульта и женщины с лакунарным инсультом.

6. Изменения лабораторных показателей у мужчин и женщин среднего и пожилого возраста с инфарктами мозга носят однонаправленный характер в виде гипергликемии, гиперлипидемии и активации системы гемостаза.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Организационную работу по профилактике ишемического инсульта следует строить с учетом гендерных групп. Профилактические направления в группе женщин включают контроль артериальной гипертензии, коррекцию массы тела, гипергликемии и гиперлипидемии, профилактику кардиоэмболического инсульта. В группе мужчин особое внимание следует уделять активному выявлению стеноза брахиоцефальных артерий, назначению гиполипидемической терапии, отказу от курения и злоупотребления алкоголем.

2. У женщин с преждевременным и ранним наступлением менопаузы приоритетной задачей является диспансерное наблюдение, своевременное выявление и коррекция факторов риска развития инсульта, особенно в случаях приема гормональной заместительной терапии.

3. Необходима специальная организация работы по созданию и проведению образовательных программ для повышения информированности населения и сотрудников службы скорой медицинской помощи о первых признаках инсульта у женщин, включающих поведенческие расстройства и дезориентацию.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

| | |
|------|--|
| АГ | - артериальная гипертония |
| АД | - артериальное давление |
| АЧТВ | - активированное частичное тромбопластиновое время |
| БЦА | - брахиоцефальные артерии |
| ВИ | - взвешенное изображение |
| ВОЗ | - Всемирная организация здравоохранения |
| ВСА | - внутренняя сонная артерия |
| ДАД | - диастолическое артериальное давление |
| ДВИ | - диффузионно-взвешенное изображение |
| ДИ | - доверительный интервал |
| ДС | - дуплексное сканирование |
| ИБС | - ишемическая болезнь сердца |
| ИИ | - ишемический инсульт |
| ИКД | - исчисляемый коэффициент диффузии |
| ИМТ | - индекс массы тела |
| ИФА | - иммуноферментный анализ |
| КИМ | - комплекс интима-медиа |
| КЭ | - кардиогенная эмболия |
| ЛПВП | - липопротеины высокой плотности |
| ЛПНП | - липопротеины низкой плотности |
| МНО | - международное нормализованное отношение |
| МРТ | - магнитно-резонансная томография |
| НМК | - нарушение мозгового кровообращения |
| НЦН | - Научный центр неврологии |
| ОНМК | - острое нарушение мозгового кровообращения |
| ОСА | - общая сонная артерия |
| ПТВ | - протромбиновое время |

| | |
|--------|---|
| САД | - систолическое артериальное давление |
| СД | - сахарный диабет |
| СОЭ | - скорость оседания эритроцитов |
| ССЗ | - сердечно-сосудистое заболевание |
| ТИА | - транзиторная ишемическая атака |
| ФК | - функциональный класс |
| ФП | - фибрилляция предсердий |
| ЦВЗ | - цереброваскулярное заболевание |
| ЧД | - частота дыхания |
| ЧСС | - частота сердечных сокращений |
| ЭКГ | - электрокардиография |
| ЭОС | - электрическая ось сердца |
| ЭХО-КГ | - эхокардиография |
| EAS | - Европейское общество атеросклероза |
| ECST | - European Carotid Surgery Trial (Европейское исследование по оперативному лечению сонных артерий) |
| ESC | - Европейское общество кардиологов |
| ESH | - Европейское общество артериальной гипертензии |
| FLAIR | - fluid-attenuated inversion recovery (режим инверсии-восстановления с подавлением сигнала от свободной жидкости) |
| HbA1c | - гликированный гемоглобин |
| IgG | - иммуноглобулины G |
| IgM | - иммуноглобулины M |
| MRS | - Modified Rankin Scale (модифицированная шкала Рэнкина) |
| NIHSS | - National Institutes of Health Stroke Scale (шкала инсульта Национальных институтов здоровья) |
| SNP | - single nucleotide polymorphism (однонуклеотидный полиморфизм) |
| SWI | - susceptibility weighted imaging (изображение, взвешенное по магнитной восприимчивости) |
| TOAST | - Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment |

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Архипова, Л.В. Особенности патогенеза и лечения артериальной гипертензии у женщин / Л.В. Архипова, М.А. Гуревич // РМЖ. Кардиология. – 2015. – № 15. – С. 870.
2. Верещагин, Н.В. Гетерогенность инсульта в клинической практике / Н.В. Верещагин // Атмосфера. Нервные болезни. – 2004. – № 1. – С. 19-20.
3. Верещагин, Н.В. Патология головного мозга при атеросклерозе и артериальной гипертензии / Н.В. Верещагин, В.А. Моргунов, Т.С. Гулевская. – М.: Медицина, 1997. – 288 с.
4. Виноградов, О.И. Диагностика, лечение, реабилитация и профилактика ишемического инсульта / О.И. Виноградов, А.Н. Кузнецов. – 4-е изд., доп. и перераб. – М.: ИД Третьяковъ, 2019. – 214 с.
5. Гераскина, Л.А. Артериальная гипертензия и инсульт: кардионеврологические аспекты вторичной профилактики / Л.А. Гераскина // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2014. – Спецвыпуск 2. – С. 56-61.
6. Гераскина, Л.А. Кардиоэмболический инсульт: многообразие причин и современные подходы к профилактике / Л.А. Гераскина // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2013. – № 4. – С. 60-65.
7. Гулевская, Т.С. Патологическая анатомия нарушений мозгового кровообращения при атеросклерозе и артериальной гипертензии / Т.С. Гулевская, В.А. Моргунов. – М.: ОАО Издательство «Медицина», 2009. – 296 с.
8. Гусев, Е.И. Ишемия головного мозга / Е.И. Гусев, В.И. Скворцова. – М.: Медицина, 2001. – 328 с.
9. Дедов, И.И. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом / И.И. Дедов, М.В. Шестакова, А.Ю. Майоров, О.К. Викулова, Г.Р. Галстян, Т.Л. Кураева, В.А. Петеркова и др. Под ред.

- И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова. – 9-й вып. (дополн.) // Сахарный диабет. – 2019. – Т. 22. № 1S1. С. 1-121.
10. Домашенко, М.А. Персонификация подходов к реперфузионной терапии ишемического инсульта / М.А. Домашенко, М.Ю. Максимова, М.Э. Гафарова, М.М. Танашян, К.В. Антонова, М.А. Пирадов // Анналы клинической и экспериментальной неврологии. – 2017. – Т. 11. – № 1. – С. 7-13.
11. Кадыков, А.С. Хронические заболевания головного мозга. Дисциркуляторная энцефалопатия / А.С. Кадыков, Л.С. Манвелов, Н.В. Шапаронова. – 4-е изд., перераб. и доп. – М: ГЭОТАР-Медиа, 2020. – 288 с.
12. 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.
13. Колбин, А.С. Социально-экономическое бремя фибрилляции предсердий в России: динамика за 7 лет (2010-2017 годы) / А.С. Колбин, А.А. Мосикян, Б.А. Татарский // Вестник аритмологии. – 2018. – № 92. – С. 42-48.
14. Корчагин, В.И. Роль генетических факторов в формировании индивидуальной предрасположенности к ишемическому инсульту / В.И. Корчагин, К.О. Миронов, О.П. Дрибноходова, М.Ю. Максимова, С.Н. Иллариошкин, М.М. Танашян, А.Е. Платонов и др. // Анналы клинической и экспериментальной неврологии– 2016. – Т. 10. – № 1. – С. 65-75.
15. Лукьянчикова Л.В. Влияние качества жизни на реабилитационный потенциал больных, перенесших ишемический инсульт. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.11 / Лариса Владимировна Лукьянчикова. – Пермь, 2018. – 183 с.
16. 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. – Т. 14. – № 1. – С. 25-32.
17. 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. – Т. 107. – № 12. – С. 4-7.
18. Максимова, М.Ю. Изменение андрогенного статуса у мужчин с атеротромботическим инсультом / М.Ю. Максимова, А.С. Москвичева, А.О. Четкин // *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. – 2017. – Т. 11. – № 3. – С. 29-34.
19. Максимова, М.Ю. Лакунарный инсульт / М.Ю. Максимова, Т.С. Гулевская // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. – 2019. – Т. 119. – № 8 (2). – С. 13-27.
20. Максимова, М.Ю. Малые глубинные (лакунарные) инфаркты головного мозга при артериальной гипертензии и атеросклерозе дис. ... д-ра мед. наук: 14.01.11 / Марина Юрьевна Максимова. – М., 2002. – 366 с.
21. 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. 36-43.
22. Максимова, М.Ю. Стратегии анти тромботической терапии при ишемическом инсульте / М.Ю. Максимова, А.В. Фонякин, Л.А. Гераскина // *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. – 2017. – Т. 9. – № 2. – С. 58-64.
23. Максимова, М.Ю. Факторы межклеточного взаимодействия при ишемическом инсульте / М.Ю. Максимова, Л.В. Комелькова, Ф.Р. Охтова // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. – 2014. – Т. 114. – № 2. – С. 15-20.
24. Максимова, М.Ю. Факторы риска развития ишемического инсульта в артериях каротидной системы у мужчин и женщин / М.Ю. Максимова, А.С.

- Москвичева, А.О. Четкин // *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. – 2018. – Т. 12. – № 1. – С. 5-11.
25. Мякотных, В.С. Сравнительные аспекты клинической симптоматики острых нарушений мозгового кровообращения у представителей разного пола и возраста / В.С. Мякотных, Е.С. Остапчук, Т.А. Боровкова // *Вестник уральской медицинской академической науки*. – 2018. – Т. 15. – № 3. – С. 372-383.
26. Оганов, Р.Г. Гендерные различия кардиоваскулярной патологии / Р.Г. Оганов, Г.Я. Масленникова // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. – 2012. – Т. 11. – № 4. – С. 101-104.
27. Пирадов, М.А. Академия инсульта. Цереброваскулярная патология: профилактика, терапия, нейропротекция. Учебно-методическое пособие / М.А. Пирадов, М.М. Танащян, М.Ю. Максимова, М.А. Домашенко, О.В. Лагода, К.В. Антонова, А.А. Раскуражев. – М.: ООО «Медиа Менте», 2017. – 148 с.
28. Пирадов, М.А. Инсульт: пошаговая инструкция. Руководство для врачей / М.А. Пирадов, М.Ю. Максимова, М.М. Танащян. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2019. – 272 с.
29. Пирадов, М.А. Инсульт: современные технологии диагностики и лечения / М.А. Пирадов, М.М. Танащян, М.Ю. Максимова. – 3-е изд., доп. и перераб. – М.: МЕДпресс-информ, 2018. – 360 с.
30. Пирадов, М.А. Реперфузионные методы лечения ишемического инсульта. В кн. *Неврология XXI века: диагностические, лечебные и исследовательские технологии: Руководство для врачей* В 3-х т. Т. II. Высокотехнологичные методы лечения и реабилитации в неврологии / М.А. Пирадов, М.А. Домашенко, М.Ю. Максимова. Под ред. М.А. Пирадова, С.Н. Иллариошкина, М.М. Танащян. – М.: ООО «АТМО», 2015. – С. 9-45.
31. Реброва, О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA / О.Ю. Реброва. – М.: МедиаСфера, 2002. – 312 с.

32. Рябинкина Ю.В. Инсульт: частота развития и факторы риска венозных тромбозов и тромбоэмболических осложнений в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии / Ю.В. Рябинкина, Е.В. Гнедовская, М.Ю. Максимова, П.Р. Проказова, Б.Р. Гельфанд, М.А. Пирадов // Анестезиология и реаниматология. – 2015. – Т. 60. – № 5. – С. 54-59.
33. Скворцова В.И. Результаты реализации «Комплекса мероприятий по совершенствованию медицинской помощи пациентам с острыми нарушениями мозгового кровообращения в Российской Федерации» / В.И. Скворцова, И.М. Шетова, Е.П. Какорина, Е.Г. Камкин, Е.Л. Бойко, Б.Г. Алякян, Г.Е. Иванова и др. // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2018. – Т. 118. – № 4. – С. 5-12.
34. Стаховская Л.В. Инсульт: Руководство для врачей / С.В. Котов, Л.В. Стаховская, Е.В. Исакова, Г.Е. Иванова, Н.А. Шамалов, М.Ю. Герасименко, М.В. Вишнякова и др. Под ред. Л.В. Стаховской, С.В. Котова. – М.: ООО «Издательство «Медицинское информационное Агентство», 2014. – 400 с.
35. Супонева, Н.А. Валидация модифицированной шкалы Рэнкина (The Modified Rankin Scale, MRS) в России / Н.А. Супонева, Д.Г. Юсупова, Е.С. Жирова, Д.А. Мельченко, А.С. Таратухина, А.А. Бутковская, К.А. Ильина и др. // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2018. – Т. 10. – № 4. – С. 36-39.
36. Суслина З.А. Клиническое руководство по ранней диагностике и лечению и профилактике сосудистых заболеваний головного мозга / З.А. Суслина, Ю.Я. Варакин. – 2-е изд. – М.: МЕДпресс-информ, 2017. – 352 с.
37. Суслина, З.А. Нарушения мозгового кровообращения: диагностика, лечение, профилактика / З.А. Суслина, Т.С. Гулевская, М.Ю. Максимова, В.А. Моргунов. – М.: МЕДпресс-информ, 2016. – 536 с.
38. Суслина, З.А. Частная неврология / З.А. Суслина, М.Ю. Максимова, Н.А. Синева, Н.П. Водопьянов, Т.Ю. Хохлова. – М.: Практика, 2012. – 272 с.
39. Сухих, Г.Т. Менопаузальная гормонотерапия и сохранение здоровья женщин в зрелом возрасте. Клинические рекомендации (Протокол лечения)

/ Г.Т. Сухих, В.П. Сметник, Е.Н. Андреева, В.Е. Балан, А.А. Гависова, О.Р. Григорян, Е.И. Ермакова и др. – М., 2015. – 49 с.

40. 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, М.Ю. Максимова, М.Н. Захарова, С.Н. Иллариошкин, А.А. Шабалина, О.В. Лагода. Под ред. М.А. Пирадова, С.Н. Иллариошкина, М.М. Танащян. – М.: ООО «АТМО», 2015. – С. 304-328.
41. Танащян, М.М. Острые нарушения мозгового кровообращения и сахарный диабет 2 типа / М.М. Танащян, К.В. Антонова, О.В. Лагода, М.Ю. Максимова, М.В. Глебов, А.А. Шабалина // *Анналы клинической и экспериментальной неврологии.* – 2014. – Т. 8. – № 3. – С. 4-8.
42. Танащян, М.М. Цереброваскулярная патология и метаболический синдром / М.М. Танащян, О.В. Лагода, К.В. Антонова. – М.: «АСТ 345», 2019. – 376 с.
43. 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. – Т. 3. – № 5. – С. 83-87.
44. Тибекина, Л.М. Гендерные и возрастные особенности факторов риска инсульта / Л.М. Тибекина, М.С. Пушкарев, А.А. Филатов, В.Д. Золотов, Я.Н. Кушниренко // *Здоровье – основа человеческого потенциала: проблемы и пути их решения.* – 2018. – №1. – С. 1-12.
45. 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 др. // *РМЖ. Мать и дитя.* – 2017. – Т. 25. – № 15. – С. 1128-1134.
46. Acciarresi, M. Acute stroke symptoms: do differences exist between sexes? / M. Acciarresi, P. De Luca, V. Caso, G. Agnelli, C. D'Amore, A. Alberti, M. Venti,

- M. Paciaroni // *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*. – 2014. – V. 23. – № 10. – P. 2928-2933.
47. 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, B.H. Bendixen, L.J. Kappelle, J. Biller, B.B. Love, D.L. Gordon, E.E. Marsh // *Stroke*. – 1993. – V. 24. – № 1. – P. 35-41.
48. Albertsen, I.E. Risk of stroke or systemic embolism in atrial fibrillation patients treated with warfarin: a systematic review and meta-analysis / I.E. Albertsen, L.H. Rasmussen, T.F. Overvad, T. Graungaard, T.B. Larsen, G.Y.H. Lip // *Stroke*. – 2013. – V. 44. – № 5. – P. 1329-1336.
49. Aoki, J. Treatment of risk factors to prevent stroke / J. Aoki, K. Uchino // *Neurotherapeutics*. – 2011. – V. 8. – № 3. – P. 463-474.
50. Appelman, Y. Sex differences in cardiovascular risk factors and disease prevention / Y. Appelman, B.B. van Rijn, M.E. ten Haaf, E. Boersma, S.A.E. Peters // *Atherosclerosis*. – 2015. – V. 241. – № 1. – P. 211-218.
51. Appelros, P. Sex differences in stroke epidemiology: a systematic review / P. Appelros, B. Stegmayr, A. Terent // *Stroke*. – 2009. – V. 40. – № 4. – P. 1082-1090.
52. Arboix, A. Clinical characteristics of acute lacunar stroke in women: emphasis on gender differences / A. Arboix, L. Blanco-Rojas, M. Oliveres, L. García-Eroles, E. Comes, J. Massons // *Acta Neurologica Belgica*. – 2014. – V. 114. – № 2. – P. 107-112.
53. Arboix, A. Gender differences and woman-specific trends in acute stroke: results from a hospital-based registry (1986-2009) / A. Arboix, A. Cartanyà, M. Lowak, L. García-Eroles, O. Parra, M. Oliveres, J. Massons // *Clinical Neurology and Neurosurgery*. – 2014. – V. 127. – P. 19-24.
54. Armeni, E. Androgens and cardiovascular disease in women and men / E. Armeni, I. Lambrinoudaki // *Maturitas*. – 2017. – V. 104. – P. 54-72.
55. Arnson, Y. Comparing management and outcomes in men and women with nonvalvular atrial fibrillation: data from a population-based cohort / Y. Arnson,

- M. Hoshen, A. Berliner Senderey, O. Reges, R. Balicer, M. Leibowitz et al. // *JACC: Clinical Electrophysiology*. – 2018. – V. 4. – № 5. – P. 604-614.
56. Asdaghi, N. Sex disparities in ischemic stroke care: FL-PR CReSD Study (Florida-Puerto Rico Collaboration to Reduce Stroke Disparities) / N. Asdaghi, J.G. Romano, K. Wang, M.A. Ciliberti-Vargas, S. Koch, H. Gardener, C. Dong et al. // *Stroke*. – 2016. – V. 47. – № 10. – P. 2618-2626.
57. Benjamin, E.J. Heart disease and stroke statistics – 2017 Update: a report from the American Heart Association / E.J. Benjamin, M.J. Blaha, S.E. Chiuve, M. Cushman, S.R. Das, R. Deo, S.D. de Ferranti et al. // *Circulation*. – 2017. V. 135. – № 10. – P. e146-e603.
58. Berglund, A. Sex differences in the presentation of stroke / A. Berglund, K. Schenck-Gustafsson, M. von Euler // *Maturitas*. – 2017. – V. 99. – P. 47-50.
59. Boeckh-Behrens, T. Thrombus histology suggests cardioembolic cause in cryptogenic stroke / T. Boeckh-Behrens, J.F. Kleine, C. Zimmer, F. Neff, F. Scheipl, J. Pelisek, L. Schirmer et al. // *Stroke*. – 2016. – V. 47. – № 7. – P. 1864-1871.
60. Boehme, A.K. Sex differences in rt-PA utilization at hospitals treating stroke: the national inpatient sample / A.K. Boehme, B.G. Carr, S.E. Kasner, K.C. Albright, M.J. Kallan, M.S. V. Elkind, C.C. Branas, M.T. Mullen // *Frontiers in Neurology*. – 2017. – V. 8. – Art. 500.
61. Boese, A.C. Sex differences in vascular physiology and pathophysiology: estrogen and androgen signaling in health and disease / A.C. Boese, S.C. Kim, K.-J. Yin, J.-P. Lee, M.H. Hamblin // *American Journal of Physiology. Heart and Circulatory Physiology*. – 2017. – V. 313. – № 3. – P. H524-H545.
62. Buratti, L. Sex-associated differences in the modulation of vascular risk in patients with asymptomatic carotid stenosis / L. Buratti, S. Balestrini, E. Avitabile, C. Altamura, F. Vernieri, G. Viticchi, L. Falsetti et al. // *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism*. – 2015. – V. 35. – № 4. – P. 684-688.
63. Bushnell, C. Guidelines for the prevention of stroke in women: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke

- Association / C. Bushnell, L.D. McCullough, I.A. Awad, M.V. Chireau, W.N. Fedder, K.L. Furie, V.J. Howard et al. // *Stroke*. – 2014. – V. 45. – № 5. – P. 1545-1588.
64. Camm, A.J. Impact of gender on event rates at 1 year in patients with newly diagnosed non-valvular atrial fibrillation: contemporary perspective from the GARFIELD-AF registry / A.J. Camm, G. Accetta, W. Al Mahmeed, G. Ambrosio, S.Z. Goldhaber, S. Haas, P. Jansky et al. // *BMJ Open*. – 2017. – V. 7. – № 3. – e014579.
65. Canoy, D. Age at menarche and risks of coronary heart and other vascular diseases in a large UK cohort / D. Canoy, V. Beral, A. Balkwill, F.L. Wright, M.E. Kroll, G.K. Reeves, J. Green et al. // *Circulation*. – 2015. – V. 131. – № 3. – P. 237-244.
66. Carvalho, A. Is the efficacy of endovascular treatment for acute ischemic stroke sex-related / A. Carvalho, A. Cunha, T. Gregório, L. Paredes, H. Costa, M. Veloso, S. Castro et al. // *Interventional Neurology*. – 2018. – V. 7. – № 1-2. – P. 42-47.
67. Catapano, A.L. 2016 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias / A.L. Catapano, I. Graham, G. De Backer, O. Wiklund, M.J. Chapman, H. Drexel, A.W. Hoes et al. // *Atherosclerosis*. – 2016. – V. 253. – P. 281-344.
68. Chalos, V. Does sex modify the effect of endovascular treatment for ischemic stroke? / V. Chalos, I.R. de Ridder, H.F. Lingsma, S. Brown, R.J. van Oostenbrugge, M. Goyal, B.C.V. Campbell et al. // *Stroke*. – 2019. – V. 50. – № 9. – P. 2413-2419.
69. Chao, T.F. Lifetime risks, projected numbers, and adverse outcomes in Asian patients with atrial fibrillation: a report from the Taiwan Nationwide AF cohort study / T.F. Chao, C.J. Liu, T.C. Tuan, T.J. Chen, M.H. Hsieh, G.Y.H. Lip, S.A. Chen // *Chest*. – 2018. – V. 153. – № 2. – P. 453-466.
70. Chapa, D.W. Gender differences in stroke, mortality, and hospitalization among patients with atrial fibrillation: a systematic review / D.W. Chapa, B. Akintade,

- S.A. Thomas, E. Friedmann // *Heart and Lung: The Journal of Acute and Critical Care*. – 2015. – V. 44. – № 3. – P. 189-198.
71. Chen, R. Association between socioeconomic deprivation and functional impairment after stroke: The South London Stroke Register / R. Chen, S. Crichton, C. McKeivitt, A.G. Rudd, A. Sheldenkar, C.D.A. Wolfe // *Stroke*. – 2015. – V. 46. – № 3. – P. 800-805.
72. Cheng, E.Y. Gender differences of thromboembolic events in atrial fibrillation / E.Y. Cheng, M.H. Kong // *American Journal of Cardiology*. – 2016. – V. 117. – № 6. – P. 1021-1027.
73. Chugh, S.S. Worldwide epidemiology of atrial fibrillation: A Global Burden of Disease 2010 Study / S.S. Chugh, R. Havmoeller, K. Narayanan, D. Singh, M. Rienstra, E.J. Benjamin, R.F. Gillum et al. // *Circulation*. – 2014. – V. 129. – № 8. – P. 837-847.
74. Clua-Espuny, J.L. Sex differences in long-term survival after a first stroke with intravenous thrombolysis: Ebrictus Study / J.L. Clua-Espuny, R. Ripolles-Vicente, T. Forcadell-Arenas, V.F. Gil-Guillen, M.L. Queralt-Tomas, M.A. González-Henares, A. Panisello-Tafalla et al. // *Cerebrovascular Diseases Extra*. – 2015. – V. 5. – № 3. – P. 95-102.
75. Cordonnier, C. Stroke in women – from evidence to inequalities / C. Cordonnier, N. Sprigg, E.C. Sandset, A. Pavlovic, K.S. Sunnerhagen, V. Caso, H. Christensen // *Nature Reviews Neurology*. – 2017. – V. 13. – № 9. – P. 521-532.
76. Cove, C.L. Female sex as an independent risk factor for stroke in atrial fibrillation: possible mechanisms / C.L. Cove, C.M. Albert, F. Andreotti, L. Badimon, I.C. Van Gelder, E.M. Hylek // *Thrombosis and Haemostasis*. – 2014. – V. 111. – № 3. – P. 385-391.
77. Davis, S.R. Understanding weight gain at menopause / S.R. Davis, C. Castelo-Branco, P. Chedraui, M.A. Lumsden, R.E. Nappi, D. Shah, P. Villaseca // *Climacteric*. – 2012. – V. 15. – № 5. – P. 419-429.

78. De Ridder, I. Unequal access to treatment with intravenous alteplase for women with acute ischemic stroke / I. de Ridder, M. Dirks, L. Niessen, D. Dippel // *Stroke*. – 2013. – V. 44. – № 9. – P. 2610-2612.
79. Dehlendorff, C. Sex disparities in stroke: women have more severe strokes but better survival than men / C. Dehlendorff, K.K. Andersen, T.S. Olsen // *Journal of the American Heart Association*. – 2015. – V. 4. – № 7. – e001967.
80. Demel, S.L. Stroke risk factors unique to women / S.L. Demel, S. Kittner, S.H. Ley, M. McDermott, K.M. Rexrode // *Stroke*. – 2018. – V. 49. – № 3. – P. 518-523.
81. Dhamoon, M.S. Long-term disability after lacunar stroke: secondary prevention of small subcortical strokes / M.S. Dhamoon, L.A. McClure, C.L. White, K. Lakshminarayan, O.R. Benavente, M.S.V. Elkind // *Neurology*. – 2015. – V. 84. – № 10. – P. 1002-1008.
82. Dhamoon, M.S. Sex differences in outcomes after stroke in patients with diabetes in Ontario, Canada / M.S. Dhamoon, J.W. Liang, L. Zhou, M. Stampelcoski, M.K. Kapral, B.R. Shah // *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*. – 2018. – V. 27. – № 1. – P. 210-220.
83. Dos Santos, R.L. Sex hormones in the cardiovascular system / R.L. Dos Santos, F.B. Da Silva, R.F. Ribeiro, I. Stefanon // *Hormone Molecular Biology and Clinical Investigation*. – 2014. – V. 18. – № 2. – P. 89-103.
84. Dua, A. Predictors of poor outcome after carotid intervention / A. Dua, M. Romanelli, G.R. Upchurch, J. Pan, D. Hood, K.J. Hodgson, S.S. Desai // *Journal of Vascular Surgery*. – 2016. – V. 64. – № 3. – P. 663-670.
85. Elks, C.E. Age at menarche and type 2 diabetes risk: the EPIC-InterAct study / C.E. Elks, K.K. Ong, R.A. Scott, Y.T. Van Der Schouw, J.S. Brand, P.A. Wark, P. Amiano et al. // *Diabetes Care*. – 2013. – V. 36. – № 11. – P. 3526-3534.
86. Feigin, V.L. Global Burden of Stroke / V.L. Feigin, B. Norrving, G.A. Mensah // *Circulation Research*. – 2017. – V. 120. – № 3. – P. 439-448.
87. Feigin, V.L. Global, regional, and country-specific lifetime risks of stroke, 1990 and 2016 / V.L. Feigin, G. Nguyen, K. Cercy, C. Johnson, T. Alam, P. Parmar et

- al. // *New England Journal of Medicine*. – 2018. – V. 379. – № 25. – P. 2429-2437.
88. Feigin, V.L. Prevention of stroke: a strategic global imperative / V.L. Feigin, B. Norrving, M.G. George, J.L. Foltz, G.A. Roth, G.A. Mensah // *Nature Reviews Neurology*. – 2016. – V. 12. – № 9. – P. 501-512.
89. Foy, C.G. Gender, blood pressure, and cardiovascular and renal outcomes in adults with hypertension from the Systolic Blood Pressure Intervention Trial / C.G. Foy, L.C. Lovato, M.Z. Vitolins, J.T. Bates, R. Campbell, W.C. Cushman, S.P. Glasser et al. // *Journal of Hypertension*. – 2018. – V. 36. – № 4. – P. 904-915.
90. Franzini, L. Women show worse control of type 2 diabetes and cardiovascular disease risk factors than men: results from the MIND.IT Study Group of the Italian Society of Diabetology / L. Franzini, D. Ardigò, F. Cavalot, R. Miccoli, A.A. Rivellesse, M. Trovati, I. Zavaroni, O. Vaccaro // *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*. – 2013. – V. 23. – № 3. – P. 235-241.
91. Fredwall, M. Gender differences in exclusion criteria for recombinant tissue-type plasminogen activator / M. Fredwall, S. Sternberg, D. Blackhurst, A. Lee, R. Leacock, T.I. Nathaniel // *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*. – 2016. – V. 25. – № 11. – P. 2569-2574.
92. Fulcher, J. Efficacy and safety of LDL-lowering therapy among men and women: meta-analysis of individual data from 174 000 participants in 27 randomised trials / J. Fulcher, R. O'Connell, M. Voysey, C. Reith // *The Lancet*. – 2015. – V. 385. – № 9976. – P. 1397-1405.
93. Fussner, J. Stroke coordinator boot camp. Assessing stroke – scores and scales / J. Fussner, C. Velasco. American Heart Association [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://www.heart.org/-/media/files/affiliates/gra/gra-qsi/2019-scbc-presentations/5--assessing-stroke--scores--scales-v2.pdf?la=en.html> (дата обращения: 24.11.2019).

94. Gall, S. Focused update of sex differences in patient reported outcome measures after stroke / S. Gall, H. Phan, T.E. Madsen, M. Reeves, P. Rist, M. Jimenez, J. Lichtman, L. Dong, L.D. Lisabeth // *Stroke*. – 2018. – V 49. – № 3. – P. 531-535.
95. Gamboa, C.M. Race-sex differences in statin use and low-density lipoprotein cholesterol control among people with diabetes mellitus in the reasons for geographic and racial differences in stroke study / C.M. Gamboa, L.D. Colantonio, T.M. Brown, A.P. Carson, M.M. Safford // *Journal of the American Heart Association*. – 2017. – V. 6. – № 5. – e004264.
96. Garcia, M. Cardiovascular disease in women: clinical perspectives / M. Garcia, S.L. Mulvagh, C.N.B. Merz, J.E. Buring, J.A.E. Manson // *Circulation Research*. – 2016. – V. 118. – № 8. – P. 1273-1293.
97. Gattringer, T. Sex-related differences of acute stroke unit care: results from the Austrian stroke unit registry / T. Gattringer, J. Ferrari, M. Knoflach, L. Seyfang, S. Homer, K. Niederkorn, V. Culea et al. // *Stroke*. – 2014. – V. 45. – № 6. – P. 1632-1638.
98. Geng, C. Sex differences in clinical characteristics and 1-year outcomes of young ischemic stroke patients in East China / C. Geng, Y. Lin, Q. Tang, Y. Tang, X. Wang, J.S. Zhou, J. Yang et al. // *Therapeutics and Clinical Risk Management*. – 2019. – V. 15. – P. 33-38.
99. Gibson, C.L. Cerebral ischemic stroke: is gender important? / C.L. Gibson // *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism*. – 2013. – V. 33. – № 9. – P. 1355-1361.
100. Gibson, C.L. The impact of gender on stroke pathology and treatment / C.L. Gibson, L. Attwood // *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*. – 2016. – V. 67. – P. 119-124.
101. Giralt, D. The gender gap in stroke: a meta-analysis / D. Giralt, S. Domingues-Montanari, M. Mendioroz, L. Ortega, O. Maisterra, M. Perea-Gainza, P. Delgado et al. // *Acta Neurologica Scandinavica*. – 2012. – V. 125. – № 2. – P. 83-90.

102. Girijala, R.L. Sex differences in stroke: review of current knowledge and evidence / R.L. Girijala, F. Sohrabji, R.L. Bush // *Vascular Medicine*. – 2017. – V. 22. – № 2. – P. 135-145.
103. Glasser, S.P. What is the association of lipid levels and incident stroke? / S.P. Glasser, A. Mosher, G. Howard, M. Banach // *International Journal of Cardiology*. – 2016. – V. 220. – P. 890-894.
104. Global Stroke fact Sheets / World Stroke organization. – 2019. – [Электронный ресурс]. Режим доступа: https://www.world-stroke.org/assets/downloads/WSO_Global_Stroke_Fact_Sheet.pdf (дата обращения: 08.03.2020).
105. Gorelick, P.B. The Global Burden of Stroke: persistent and disabling / P.B. Gorelick // *The Lancet Neurology*. – 2019. – V. 18. – № 5. – P. 417-418.
106. Goyal, M. Endovascular thrombectomy after large-vessel ischaemic stroke: a meta-analysis of individual patient data from five randomised trials / M. Goyal, B.K. Menon, W.H. Van Zwam, D.W.J. Dippel, P.J. Mitchell, A.M. Demchuk, A. Dávalos et al. // *The Lancet*. – 2016. – V. 387. – № 10029. – P. 1723-1731.
107. Hametner, C. Sex and hemisphere – a neglected, nature-determined relationship in acute ischemic stroke / C. Hametner, P. Ringleb, L. Kellert // *Cerebrovascular Diseases*. – 2015. – V. 40. – № 1-2. – P. 59-66.
108. Hametner, C. Sex and stroke in thrombolysed patients and controls / C. Hametner, R.L. Macisaac, L. Kellert, A.H. Abdul-Rahim, P.A. Ringleb, K.R. Lees // *Stroke*. – 2017. – V. 48. – № 2. – P. 367-374.
109. Hedna, V.S. Hemispheric differences in ischemic stroke: is left-hemisphere stroke more common? / V.S. Hedna, A.N. Bodhit, S. Ansari, A.D. Falchook, L. Stead, K.M. Heilman, M.F. Waters // *Journal of Clinical Neurology*. – 2013. – V. 9. – № 2. – P. 97-102.
110. High blood pressure – Statistical fact Sheet 2014 update / American Heart Association. – 2015. – [Электронный ресурс]. Режим доступа: <https://www.heart.org/idc/groups/heart->

public/@wcm/@sop/@smd/documents/downloadable/ucm_462020.pdf (дата обращения: 24.11.2019).

111. Hodis, H.N. Vascular effects of early versus late postmenopausal treatment with estradiol / H.N. Hodis, W.J. Mack, V.W. Henderson, D. Shoupe, M.J. Budoff, J. Hwang-Levine, Y. Li et al. // *New England Journal of Medicine*. – 2016. – V. 374. – № 13. – P. 1221-1231.
112. Holmegard, H.N. Sex hormones and ischemic stroke: a prospective cohort study and meta-analyses / H.N. Holmegard, B.G. Nordestgaard, G.B. Jensen, A. Tybjaerg-Hansen, M. Benn // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. – 2016. – V. 101. – № 1. – P. 69-78.
113. Howard, V.J. Influence of sex on outcomes of stenting versus endarterectomy: a subgroup analysis of the Carotid Revascularization Endarterectomy versus Stenting Trial (CREST) / V.J. Howard, H.L. Lutsep, A. Mackey, B.M. Demaerschalk, A.D. Sam, N.R. Gonzales, A.J. Sheffet et al. // *The Lancet Neurology*. – 2011. – V. 10. – № 6. – P. 530-537.
114. Howard, V.J. Sex and race differences in the association of incident ischemic stroke with risk factors / V.J. Howard, T.E. Madsen, D.O. Kleindorfer, S.E. Judd, J.D. Rhodes, E.Z. Soliman, B.M. Kissela et al. // *JAMA Neurology*. – 2019. – V. 76. – № 2. – P. 179-186.
115. Hung, K.H. Gender gap and risk factors for poor stroke outcomes: a single hospital-based prospective cohort study / K.H. Hung, J.C.Y. Lai, K.N. Hsu, C. Hu, H.C. Chang, C.N. Chen, H.S. Ku et al. // *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*. – 2018. – V. 27. – № 8. – P. 2250-2258.
116. Irie, F. Sex differences in short-term outcomes after acute ischemic stroke: the Fukuoka Stroke Registry / F. Irie, M. Kamouchi, J. Hata, R. Matsuo, Y. Wakisaka, J. Kuroda, T. Ago et al. // *Stroke*. – 2015. – V. 46. – № 2. – P. 471-476.
117. Itzhaki, M. Gender differences in feelings and knowledge about stroke / M. Itzhaki, S. Melnikov, S. Koton // *Journal of Clinical Nursing*. – 2016. – V. 25. – № 19-20. – P. 2958-2966.

118. Johnson, C.O. Global, regional, and national burden of stroke, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016 / C.O. Johnson, M. Nguyen, G.A. Roth, C.J.L. Murray // *The Lancet Neurology*. – 2019. – V. 18. – № 5. – P. 439-458.
119. Kaplovitch, E. Stroke in women: recognizing opportunities for prevention and treatment / E. Kaplovitch, S.S. Anand // *Stroke*. – 2018. – V. 49. – № 3. – P. 515-517.
120. Kassim, N.A. Gender differences in management and clinical outcomes of atrial fibrillation patients / N.A. Kassim, A.D. Althouse, D. Qin, G. Leef, S. Saba // *Journal of Cardiology*. – 2017. – V. 69. – № 1. – P. 195-200.
121. Katan, M. Global Burden of Stroke / M. Katan, A. Luft // *Seminars in Neurology*. – 2018. – V. 38. – № 2. – P. 208-211.
122. Khan, F. Gender differences in risk factors, clinical presentation, and outcome of stroke: A secondary analysis of previous hospital-based study in Qatar / F. Khan, A. Ibrahim // *Libyan Journal of Medical Sciences*. – 2018. – V. 2. – № 2. – P. 51-55.
123. Kirchhof, P. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS / P. Kirchhof, S. Benussi, D. Kotecha, A. Ahlsson, D. Atar, B. Casadei, M. Castella et al. // *European Heart Journal*. – 2016. – V. 37. – № 38. – P. 2893-2962.
124. Knoflach, M. Functional recovery after ischemic stroke – a matter of age: data from the Austrian Stroke Unit Registry / M. Knoflach, B. Matosevic, M. Rucker, M. Furtner, A. Mair, G. Wille, A. Zangerle et al. // *Neurology*. – 2012. – V. 78. – № 4. – P. 279-285.
125. Ko, D. Atrial fibrillation in women: epidemiology, pathophysiology, presentation, and prognosis / D. Ko, F. Rahman, R.B. Schnabel, X. Yin, E.J. Benjamin, I.E. Christophersen // *Nature Reviews Cardiology*. – 2016. – V. 13. – № 6. – P. 321-332.
126. Kolovou, G.D. Body mass index, lipid metabolism and estrogens: their impact on coronary heart disease / G.D. Kolovou, V. Kolovou, P.M. Kostakou, S.

Mavrogeni // *Current Medicinal Chemistry*. – 2014. – V. 21. – № 30. – P. 3455-3465.

127. Koton, S. Gender differences in characteristics, management and outcome at discharge and three months after stroke in a national acute stroke registry / S. Koton, G. Telman, I. Kimiagar, D. Tanne // *International Journal of Cardiology*. – 2013. – V. 168. – № 4. – P. 4081-4084.
128. Krishnamurthi, R.V. Stroke prevalence, mortality and disability-adjusted life years in adults aged 20-64 years in 1990-2013: data from the Global Burden of Disease 2013 Study / R.V. Krishnamurthi, A.E. Moran, V.L. Feigin, S. Barker-Collo, B. Norrving, G.A. Mensah, S. Taylor et al. // *Neuroepidemiology*. – 2015. – V. 45. – № 3. – P. 190-202.
129. Lang, C. Do women with atrial fibrillation experience more severe strokes? Results from the Austrian Stroke Unit Registry / C. Lang, L. Seyfang, J. Ferrari, T. Gatteringer, S. Greisenegger, K. Willeit, T. Toell et al. // *Stroke*. – 2017. – V. 48. – № 3. – P. 778-780.
130. Lasek-Bal, A. Efficacy and safety assessment of alteplase in the treatment of stroke – gender differences / A. Lasek-Bal, P. Puz, Z. Kazibutowska // *Neurological Research*. – 2014. – V. 36. – № 9. – P. 851-856.
131. Laverty, A.A. Gender differences in hospital admissions for major cardiovascular events and procedures in people with and without diabetes in England: a nationwide study 2004-2014 / A.A. Laverty, A. Bottle, S.H. Kim, B. Visani, A. Majeed, C. Millett, E.P. Vamos // *Cardiovascular Diabetology*. – 2017. – V. 16. – № 1. – Art. 100.
132. Lee, J.S. Prospective study of endogenous circulating estradiol and risk of stroke in older women / J.S. Lee, K. Yaffe, L.Y. Lui, J. Cauley, B. Taylor, W. Browner, S. Cummings // *Archives of Neurology*. – 2010. – V. 67. – № 2. – P. 195-201.
133. Lee, S.J. Factors mediating outcome after stroke: gender, thrombolysis, and their interaction / S.J. Lee, S.H. Heo, W.T. Ambrosius, C.D. Bushnell // *Translational Stroke Research*. – 2018. – V. 9 – № 3. – P. 267-273.

134. Lei, C. Risk factors and clinical outcomes associated with intracranial and extracranial atherosclerotic stenosis acute ischemic stroke / C. Lei, B. Wu, M. Liu, Y. Chen // *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*. – 2014. – V. 23. – № 5. – P. 1112-1117.
135. Ley, S.H. Duration of reproductive life span, age at menarche, and age at menopause are associated with risk of cardiovascular disease in women / S.H. Ley, Y. Li, D.K. Tobias, J.A.E. Manson, B. Rosner, F.B. Hu, K.M. Rexrode // *Journal of the American Heart Association*. – 2017. – V. 6. – № 11. – e006713.
136. Li, B. Sex differences in outcomes and associated risk factors after acute ischemic stroke in elderly patients: a prospective follow-up study / B. Li, T. Wang, Y. Lou, X. Guo, H. Gu, Y. Zhu, X. Ning et al. // *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*. – 2015. – V. 24. – № 10. – P. 2277-2284.
137. Li, O.L. Sex differences in the presentation, care, and outcomes of transient ischemic attack: results from the Ontario Stroke Registry / O.L. Li, F.L. Silver, J. Lichtman, J. Fang, M. Stampelcoski, R.S. Wengle, M.K. Kapral // *Stroke*. – 2016. – V. 47. – № 1. – P. 255-257.
138. Li, X. Metabolic syndrome and stroke: a meta-analysis of prospective cohort studies / X. Li, X. Li, H. Lin, X. Fu, W. Lin, M. Li, X. Zeng, Q. Gao // *Journal of Clinical Neuroscience*. – 2017. – V. 40. – P. 34-38.
139. Liang, J. Analysis of the risk factors for the short-term prognosis of acute ischemic stroke / J. Liang, W. Liu, J. Sun, X. Gu, Q. Ma, W. Tong // *International Journal of Clinical and Experimental Medicine*. – 2015. – V. 8. – № 11. – P. 21915-21924.
140. Liberale, L. Ischemic stroke across sexes: what is the status quo? / L. Liberale, F. Carbone, F. Montecucco, C. Gebhard, T.F. Lüscher, S. Wegener, G.G. Camici // *Frontiers in Neuroendocrinology*. – 2018. – V. 50. – P. 3-17.
141. Lippi, G. Global epidemiology of atrial fibrillation: an increasing epidemic and public health challenge / G. Lippi, F. Sanchis-Gomar, G. Cervellin // *International Journal of Stroke*. – 2020. – DOI: 10.1177/1747493019897870. – [Epub ahead of print].

142. Lisabeth, L.D. Age at natural menopause and risk of ischemic stroke: the Framingham Heart Study / L.D. Lisabeth, A.S. Beiser, D.L. Brown, J.M. Murabito, M. Kelly-Hayes, P.A. Wolf // *Stroke*. – 2009. – V. 40. – № 4. – P. 1044-1049.
143. Lisabeth, L.D. Factors influencing sex differences in poststroke functional outcome / L.D. Lisabeth, M.J. Reeves, J. Baek, L.E. Skolarus, D.L. Brown, D.B. Zahuranec, M.A. Smith, L.B. Morgenstern // *Stroke*. – 2015. – V. 46. – № 3. – P. 860-863.
144. Lisabeth, L.D. Stroke risk in women: the role of menopause and hormone therapy / L.D. Lisabeth, C. Bushnell // *The Lancet Neurology*. – 2012. – V. 11. – № 1. – P. 82-91.
145. Liu, L. Metabolic syndrome and the short-term prognosis of acute ischemic stroke: a hospital-based retrospective study / L. Liu, L. Zhan, Y. Wang, C. Bai, J. Guo, Q. Lin, D. Liang, E. Xu // *Lipids in Health and Disease*. – 2015. – V. 14. – Art. 76.
146. Lorenzano, S. Does sex influence the response to intravenous thrombolysis in ischemic stroke? Answers from safe implementation of treatments in Stroke-International Stroke Thrombolysis Register / S. Lorenzano, N. Ahmed, A. Falcou, R. Mikulik, T. Tatlisumak, C. Roffe, N. Wahlgren, D. Toni // *Stroke*. – 2013. – V. 44. – № 12. – P. 3401-3406.
147. Madsen, T.E. Analysis of gender differences in knowledge of stroke warning signs / T.E. Madsen, K.A. Baird, B. Silver, A. Gjelsvik // *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*. – 2015. – V. 24. – № 7. – P. 1540-1547.
148. Madsen, T.E. Analysis of tissue plasminogen activator eligibility by sex in the Greater Cincinnati/Northern Kentucky Stroke Study / T.E. Madsen, J.C. Khoury, K.A. Alwell, C.J. Moomaw, B.M. Kissela, F. De Los Rios La Rosa, D. Woo et al. // *Stroke*. – 2015. – V. 46 – № 3. – P. 717-721.
149. Madsen, T.E. Gender, social networks, and stroke preparedness in the stroke warning information and faster treatment study / T.E. Madsen, E.T. Roberts, H.

Kuczynski, E. Goldman, N.S. Parikh, B. Boden-Albala // *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*. – 2017. – V. 26. – № 12. – P. 2734-2741.

150. Madsen, T.E. Impact of conventional stroke risk factors on stroke in women: an update / T.E. Madsen, V.J. Howard, M. Jiménez, K.M. Rexrode, M.C. Acelajado, D. Kleindorfer, S. Chaturvedi // *Stroke*. – 2018. – V. 49. – № 3. – P. 536-542.
151. Madsen, T.E. Sex differences in 90-day outcomes after mechanical thrombectomy for acute ischemic stroke / T.E. Madsen, E. Decroce-Movson, M. Hemendinger, R.A. McTaggart, S. Yaghi, S. Cutting, K.L. Furie et al. // *Journal of NeuroInterventional Surgery*. – 2019. – V. 11. – № 3. – P. 221-225.
152. Madsen, T.E. Sex differences in cardiovascular risk profiles of ischemic stroke patients with diabetes in the Greater Cincinnati/Northern Kentucky Stroke Study / T.E. Madsen, J.C. Khoury, K.A. Alwell, C.J. Moomaw, S.L. Demel, M.L. Flaherty, D. Woo et al. // *Journal of Diabetes*. – 2018. – V. 10. – № 6. – P. 496-501.
153. Madsen, T.E. Sex differences in hypertension and stroke risk in the REGARDS Study: a longitudinal cohort study / T.E. Madsen, G. Howard, D.O. Kleindorfer, K.L. Furie, S. Oparil, J.E. Manson, S. Liu, V.J. Howard // *Hypertension*. – 2019. – V. 74. – № 4. – P. 749-755.
154. Man, J.J. Sex as a biological variable in atherosclerosis / J.J. Man, J.A. Beckman, I.Z. Jaffe // *Circulation Research*. – 2020. – V 126. – № 9. – P. 1297-1319.
155. Marzona, I. Sex differences in stroke and major adverse clinical events in patients with atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis of 993,600 patients / I. Marzona, M. Proietti, A. Farcomeni, G.F. Romiti, I. Romanazzi, V. Raparelli, S. Basili et al. // *International Journal of Cardiology*. – 2018. – V. 269. – P. 182-191.
156. Mauvais-Jarvis, F. Sex differences in metabolic homeostasis, diabetes, and obesity / F. Mauvais-Jarvis // *Biology of Sex Differences*. – 2015. – V. 6. – № 1. – Art. 14.

157. Mazurek, M. Gender differences in antithrombotic treatment for newly diagnosed atrial fibrillation: The GLORIA-AF Registry Program / M. Mazurek, M.V. Huisman, K.J. Rothman, M. Paquette, C. Teutsch, H.C. Diener, S.J. Dubner et al. // *American Journal of Medicine*. – 2018. – V. 131. – № 8. – P. 945-955. – e3.
158. McDermott, M. Sex disparity in stroke quality of care in a community-based study / M. McDermott, L.D. Lisabeth, J. Baek, E.E. Adelman, N.M. Garcia, E. Case, M.S. Campbell et al. // *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*. – 2017. – V. 26. – № 8. – P. 1781-1786.
159. Medlin, F. Sex differences in acute ischemic stroke patients: clinical presentation, causes and outcomes / F. Medlin, M. Amiguet, A. Eskandari, P. Michel // *European Journal of Neurology*. – 2020. – DOI: 10.1111/ENE.14299. – [Epub ahead of print].
160. Mikkelsen, A.P. Female sex as a risk factor for stroke in atrial fibrillation: a nationwide cohort study / A.P. Mikkelsen, J. Lindhardsen, G.Y.H. Lip, G.H. Gislason, C. Torp-Pedersen, J.B. Olesen // *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. – 2012. – V. 10. – № 9. – P. 1745-1751.
161. Mozaffarian, D. Heart disease and stroke statistics – 2016 Update / D. Mozaffarian, E.J. Benjamin, A.S. Go, D.K. Arnett, M.J. Blaha, M. Cushman, S.R. Das // *Circulation*. – 2016. – V. 133. – № 4. – P. e38-e360.
162. Nathanson, D. Sex, diastolic blood pressure, and outcome after thrombolysis for ischemic stroke / D. Nathanson, C. Patrone, T. Nyström, M. Von Euler // *Stroke Research and Treatment*. – 2014. – V. 2014. – Art. 747458.
163. 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 // *Circulation Journal*. – 2016. – V. 80. – № 1. – P. 250-255.
164. Nilsson, G. Low use of statins for secondary prevention in primary care: a survey in a northern Swedish population / G. Nilsson, E. Samuelsson, L. Söderström, T. Moee // *BMC Family Practice*. – 2016. – V. 17. – Art. 110.

165. Nordanstig, A. Public stroke awareness and intent to call 112 in Sweden / A. Nordanstig, K. Jood, L. Rosengren // *Acta Neurologica Scandinavica*. – 2014. – V. 130. – № 6. – P. 400-404.
166. O'Donnell, M.J. Global and regional effects of potentially modifiable risk factors associated with acute stroke in 32 countries (INTERSTROKE): a case-control study / M.J. O'Donnell, S.L. Chin, S. Rangarajan, D. Xavier, L. Liu, H. Zhang, P. Rao-Melacini et al. // *The Lancet*. – 2016. – V. 388. – № 10046. – P. 761-775.
167. O'Donnell, M.J. Risk factors for ischaemic and intracerebral haemorrhagic stroke in 22 countries (the INTERSTROKE study): a case-control study / M.J. O'Donnell, X. Denis, L. Liu, H. Zhang, S.L. Chin, P. Rao-Melacini, S. Rangarajan et al. // *The Lancet*. – 2010. – V. 376. – № 9735. – P. 112-123.
168. Olesen, J.B. Validation of risk stratification schemes for predicting stroke and thromboembolism in patients with atrial fibrillation: nationwide cohort study / J.B. Olesen, G.Y.H. Lip, M.L. Hansen, P.R. Hansen, J.S. Tolstrup, J. Lindhardsen, C. Selmer et al. // *BMJ*. – 2011. – V. 342. – d124.
169. Olsen, T.S. Explaining poorer stroke outcomes in women: women surviving 3 months have more severe strokes than men despite a lower 3-month case fatality / T.S. Olsen, Z.J. Andersen, K.K. Andersen // *Gender Medicine*. – 2012. – V. 9. – № 3. – P. 147-153.
170. Palm, F. Etiology, risk factors and sex differences in ischemic stroke in the Ludwigshafen Stroke Study, a population-based stroke registry / F. Palm, C. Urbanek, J. Wolf, F. Buggle, T. Kleemann, M.G. Hennerici, G. Inselmann et al. // *Cerebrovascular Diseases*. – 2012. – V. 33 – № 1. – P. 69-75.
171. Palm, F. Stroke due to atrial fibrillation in a population-based stroke registry (Ludwigshafen Stroke Study) CHADS₂, CHA₂DS₂-VASc score, underuse of oral anticoagulation, and implications for preventive measures / F. Palm, T. Kleemann, M. Dos Santos, C. Urbanek, F. Buggle, A. Safer, M.G. Hennerici et al. // *European Journal of Neurology*. – 2013. – V. 20. – № 1. – P. 117-123.

172. Pancholy, S.B. Meta-analysis of gender differences in residual stroke risk and major bleeding in patients with nonvalvular atrial fibrillation treated with oral anticoagulants / S.B. Pancholy, P.S. Sharma, D.S. Pancholy, T.M. Patel, D.J. Callans, F.E. Marchlinski // *The American Journal of Cardiology*. – 2014. – V. 113. – № 3. – P. 485-490.
173. Pappa, T. Estradiol levels predict short-term adverse health outcomes in postmenopausal acute stroke women / T. Pappa, K. Vemmos, E. Mantzou, P. Savvari, K. Stamatelopoulos, M. Alevizaki // *European Journal of Neurology*. – 2012. – V. 19. – № 10. – P. 1300-1304.
174. Pappa, T. Severity and outcome of acute stroke in women: relation to adrenal sex steroid levels / T. Pappa, K. Vemmos, K. Saltiki, E. Mantzou, K. Stamatelopoulos, M. Alevizaki // *Metabolism: Clinical and Experimental*. – 2012. – V. 61. – № 1. – P. 84-91.
175. Park, T.H. Gender differences in the age-stratified prevalence of risk factors in Korean ischemic stroke patients: a nationwide stroke registry-based cross-sectional study / T.H. Park, Y. Ko, S.J. Lee, K.B. Lee, J. Lee, M.K. Han, J.M. Park et al. // *International Journal of Stroke*. – 2014. – V. 9. – № 6. – P. 759-765.
176. Peters, S.A.E. Comparison of the sex-specific associations between systolic blood pressure and the risk of cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis of 124 cohort studies, including 1.2 million individuals / S.A.E. Peters, R.R. Huxley, M. Woodward // *Stroke*. – 2013. – V. 44. – № 9. – P. 2394-2401.
177. Peters, S.A.E. Diabetes as a risk factor for stroke in women compared with men: a systematic review and meta-analysis of 64 cohorts, including 775 385 individuals and 12 539 strokes / S.A.E. Peters, R.R. Huxley, M. Woodward // *The Lancet*. – 2014. – V. 383. – № 9933. – P. 1973-1980.
178. Peters, S.A.E. Smoking as a risk factor for stroke in women compared with men: a systematic review and meta-analysis of 81 cohorts, including 3 980 359 individuals and 42 401 strokes / S.A.E. Peters, R.R. Huxley, M. Woodward // *Stroke*. – 2013. – V. 44. – № 10. – P. 2821-2828.

179. Peters, S.A.E. Total cholesterol as a risk factor for coronary heart disease and stroke in women compared with men: a systematic review and meta-analysis / S.A.E. Peters, Y. Singhatheh, D. Mackay, R.R. Huxley, M. Woodward // *Atherosclerosis*. – 2016. – V. 248. – P. 123-131.
180. Petrea, R.E. Gender differences in stroke incidence and poststroke disability in the Framingham Heart Study / R.E. Petrea, A.S. Beiser, S. Seshadri, M. Kelly-Hayes, C.S. Kase, P.A. Wolf // *Stroke*. – 2009. – V. 40. – № 4. – P. 1032-1037.
181. Petrie, J.R. Diabetes, hypertension, and cardiovascular disease: clinical insights and vascular mechanisms / J.R. Petrie, T.J. Guzik, R.M. Touyz // *Canadian Journal of Cardiology*. – 2018. – V. 34. – № 5. – P. 575-584.
182. Phan, H.T. Factors contributing to sex differences in functional outcomes and participation after stroke / H.T. Phan, C.L. Blizzard, M.J. Reeves, A.G. Thrift, D.A. Cadilhac, J. Sturm, E. Heeley et al. // *Neurology*. – 2018. – V. 90. – № 22. – P. e1945-e1953.
183. Phan, H.T. Sex differences in long-term mortality after stroke in INSTRUCT (INternational STROKE oUtcomes sTudy): a meta-analysis of individual participant data / H.T. Phan, C.L. Blizzard, M.J. Reeves, A.G. Thrift, D. Cadilhac, J. Sturm, E. Heeley et al. // *Circulation: Cardiovascular Quality and Outcomes*. – 2017. – V. 10. – № 2. – e003436.
184. Phan, H.T. Sex differences in long-term quality of life among survivors after stroke in the INSTRUCT / H.T. Phan, C.L. Blizzard, M.J. Reeves, A.G. Thrift, D.A. Cadilhac, J. Sturm, E. Heeley et al. // *Stroke*. – 2019. – V. 50. – № 9. – P. 2299-2306.
185. Policardo, L. Gender difference in diabetes-associated risk of first-ever and recurrent ischemic stroke / L. Policardo, G. Seghieri, P. Francesconi, R. Anichini, F. Franconi, C. Seghieri, S. Del Prato // *Journal of Diabetes and its Complications*. – 2015. – V. 29. – № 5. – P. 713-717.
186. Ponikowski, P. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure / P. Ponikowski, A.A. Voors, S.D. Anker, H. Bueno,

- J.G.F. Cleland, A.J.S. Coats, V. Falk et al. // *European Heart Journal*. – 2016. – V. 37. – № 27. – P. 2129-2200.
187. Poorthuis, M.H.F. Female-and male-specific risk factors for stroke: a systematic review and meta-analysis / M.H.F. Poorthuis, A.M. Algra, A. Algra, L.J. Kappelle, C.J.M. Klijn // *JAMA Neurology*. – 2017. – V. 74. – № 1. – P. 75-81.
188. Powers, W.J. Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: 2019 Update to the 2018 Guidelines for the early management of acute ischemic stroke: a Guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association / W.J. Powers, A.A. Rabinstein, T. Ackerson, O.M. Adeoye, N.C. Bambakidis, K. Becker, J. Biller et al. // *Stroke*. – 2019. – V. 50. – № 12. – P. e344-e418.
189. Qiao, Q. Sex differences in outcomes and associated factors among stroke patients with small artery occlusion in China / Q. Qiao, Y. Hong, W. Zhao, G. Zhou, Q. Liu, X. Ning, J. Wang, Z. An // *Biology of Sex Differences*. – 2018. – V. 9. – № 1. – Art. 35.
190. Quillinan, N. Androgens and stroke: good, bad or indifferent? / N. Quillinan, G. Deng, H. Grewal, P.S. Herson // *Experimental Neurology*. – 2014. – V. 259. – P. 10-15.
191. Raccach, B.H. Gender differences in efficacy and safety of direct oral anticoagulants in atrial fibrillation: systematic review and network meta-analysis / B.H. Raccach, A. Perlman, D.R. Zwas, S. Hochberg-Klein, R. Masarwa, M. Muszkat, I. Matok // *Annals of Pharmacotherapy*. – 2018. – V. 52. – № 11. – P. 1135-1142.
192. Reeves, M.J. Impact of living alone on the care and outcomes of patients with acute stroke / M.J. Reeves, M. Prager, J. Fang, M. Stamplecoski, M.K. Kapral // *Stroke*. – 2014. – V. 45. – № 10. – P. 3083-3085.
193. Reeves, M.J. Sex differences in stroke: epidemiology, clinical presentation, medical care, and outcomes / M.J. Reeves, C.D. Bushnell, G. Howard, J.W.

- Gargano, P.W. Duncan, G. Lynch, A. Khatiwoda, L. Lisabeth // *The Lancet Neurology*. – 2008. – V. 7. – № 10. – P. 915-926.
194. Renoux, C. Confounding by pre-morbid functional status in studies of apparent sex differences in severity and outcome of stroke / C. Renoux, J. Coulombe, L. Li, A. Ganesh, L. Silver, P.M. Rothwell // *Stroke*. – 2017. – V. 48. – № 10. – P. 2731-2738.
195. Renoux, C. Transdermal and oral hormone replacement therapy and the risk of stroke: a nested case-control study / C. Renoux, S. Dell'Aniello, E. Garbe, S. Suissa // *BMJ*. – 2010. – V. 340. – c2519.
196. Robinson, R.G. Post-stroke depression: a review / R.G. Robinson, R.E. Jorge // *American Journal of Psychiatry*. – 2016. – V. 173. – № 3. – P. 221-231.
197. Rodríguez-Campello, A. Sex-related differences in abdominal obesity impact on ischemic stroke risk / A. Rodríguez-Campello, J. Jiménez-Conde, A. Ois, E. Cuadrado-Godia, E. Giralt-Steinhauer, R.M. Vivanco, C. Soriano-Tárraga et al. // *European Journal of Neurology*. – 2017. – V. 24. – № 2. – P. 397-403.
198. Rodríguez-Castro, E. Influence of sex on stroke prognosis: a demographic, clinical, and molecular analysis / E. Rodríguez-Castro, M. Rodríguez-Yáñez, S. Arias, M. Santamaría, I. López-Dequidt, I. López-Loureiro, M. Rodríguez-Pérez et al. // *Frontiers in Neurology*. – 2019. – V. 10. – Art. 338.
199. Roeters Van Lennep, J.E. Cardiovascular disease risk in women with premature ovarian insufficiency: a systematic review and meta-analysis / J.E. Roeters Van Lennep, K.Y. Heida, M.L. Bots, A. Hoek // *European Journal of Preventive Cardiology*. – 2016. – V. 23. – № 2. – P. 178-186.
200. Rost, N.S. Stroke severity is a crucial predictor of outcome: an international prospective validation study / N.S. Rost, A. Bottle, J.M. Lee, M. Randall, S. Middleton, L. Shaw, V. Thijs et al. // *Journal of the American Heart Association*. – 2016. – V. 5. – № 1. – e002433.
201. Roy-O'Reilly, M. Age and sex are critical factors in ischemic stroke pathology / M. Roy-O'Reilly, L.D. McCullough // *Endocrinology*. – 2018. – V. 159. – № 8. – P. 3120-3131.

202. Roy-O'Reilly, M. Sex differences in stroke: the contribution of coagulation / M. Roy-O'Reilly, L.D. McCullough // *Experimental Neurology*. – 2014. – V. 259. – P. 16-27.
203. Ryan, K.A. Prevention opportunities for oral contraceptive-associated ischemic stroke / K.A. Ryan, J.W. Cole, K. Saslow, B.D. Mitchell, P.F. McArdle, M.J. Sparks, Y.C. Cheng, S.J. Kittner // *Stroke*. – 2014. – V. 45. – № 3. – P. 893-895.
204. Saeedi, P. Global and regional diabetes prevalence estimates for 2019 and projections for 2030 and 2045: results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 9th edition / P. Saeedi, I. Petersohn, P. Salpea, B. Malanda, S. Karuranga, N. Unwin, S. Colagiuri et al. // *Diabetes Research and Clinical Practice*. – 2019. – V. 157. – Art. 107843.
205. Samai, A.A. Sex differences in predictors of ischemic stroke: current perspectives / A.A. Samai, S. Martin-Schild // *Vascular Health and Risk Management*. – 2015. – V. 11. – P. 427-436.
206. Santalucia, P. Sex differences in clinical presentation, severity and outcome of stroke: results from a hospital-based registry / P. Santalucia, F.R. Pezzella, M. Sessa, S. Monaco, G. Torgano, S. Anticoli, E. Zanolini et al. // *European Journal of Internal Medicine*. – 2013. – V. 24. – № 2. – P. 167-171.
207. Saposnik, G. Atrial fibrillation in ischemic stroke: predicting response to thrombolysis and clinical outcomes / G. Saposnik, D. Gladstone, R. Raptis, L. Zhou, R.G. Hart // *Stroke*. – 2013. – V. 44. – № 1. – P. 99-104.
208. Saric, M. Guidelines for the use of echocardiography in the evaluation of a cardiac source of embolism / M. Saric, A.C. Armour, M.S. Arnaout, F.A. Chaudhry, R.A. Grimm, I. Kronzon, B.F. Landeck et al. // *Journal of the American Society of Echocardiography*. – 2016. – V. 29. – № 1. – P. 1-42.
209. Schierbeck, L.L. Effect of hormone replacement therapy on cardiovascular events in recently postmenopausal women: randomised trial / L.L. Schierbeck, L. Rejnmark, C.L. Tofteng, L. Stilgren, P. Eiken, L. Mosekilde, L. Køber, J.E.B. Jensen // *BMJ*. – 2012. – V. 345. – e6409.

210. Schnabel, R.B. 50 year trends in atrial fibrillation prevalence, incidence, risk factors, and mortality in the Framingham Heart Study: a cohort study / R.B. Schnabel, X. Yin, P. Gona, M.G. Larson, A.S. Beiser, D.D. McManus, C. Newton-Cheh et al. // *The Lancet*. – 2015. – V. 386. – № 9989. – P. 154-162.
211. Shah, S. Improving the sensitivity of the Barthel Index for stroke rehabilitation / S. Shah, F. Vanclay, B. Cooper // *Journal of Clinical Epidemiology*. – 1989. – V. 42. – №8. – P. 703-709.
212. Shantsila, E. Gender differences in stroke prevention in atrial fibrillation in general practice: using the GRASP-AF audit tool / E. Shantsila, A. Wolff, G.Y.H. Lip, D.A. Lane // *International Journal of Clinical Practice*. – 2015. – V. 69. – № 8. – P. 840-845.
213. Sheth, S.A. Sex differences in outcome after endovascular stroke therapy for acute ischemic stroke / S.A. Sheth, S. Lee, S.J. Warach, J. Gralla, R. Jahan, M. Goyal, R.G. Nogueira, et al. // *Stroke*. – 2019. – V. 50. – № 9. – P. 2420-2427.
214. Shores, M.M. Testosterone and dihydrotestosterone and incident ischaemic stroke in men in the Cardiovascular Health Study / M.M. Shores, A.M. Arnold, M.L. Biggs, W.T. Longstreth, N.L. Smith, J.R. Kizer, A.R. Cappola et al. // *Clinical Endocrinology*. – 2014. – V. 81. – № 5. – P. 746-753.
215. Singh, N. Age-specific sex differences in magnetic resonance imaging-depicted carotid intraplaque hemorrhage / N. Singh, A.R. Moody, B. Zhang, I. Kaminski, K. Kapur, S. Chiu, P.N. Tyrrell // *Stroke*. – 2017. – V. 48. – № 8. – P. 2129-2135.
216. Skowronska, M. Differences in carotid artery atherosclerosis between men and women in the early phase after ischemic event / M. Skowronska, A. Piorkowska, A. Czlonkowska // *Neurologia i Neurochirurgia Polska*. – 2018. – V. 52. – № 2. – P. 162-167.
217. Sohrabji, F. Sex differences in stroke therapies / F. Sohrabji, M.J. Park, A.H. Mahnke // *Journal of Neuroscience Research*. – 2017. – V. 95. – № 1-2. – P. 681-691.

218. Soisson, V. A J-shaped association between plasma testosterone and risk of ischemic arterial event in elderly men: the French 3C cohort study / V. Soisson, S. Brailly-Tabard, C. Helmer, O. Rouaud, M.L. Ancelin, C. Zerhouni, A. Guiochon-Mantel, P.Y. Scarabin // *Maturitas*. – 2013. – V. 75. – № 3. – P. 282-288.
219. Soriano-Reixach, M.M. Interaction of sex and diabetes on outcome after ischemic stroke / M.M. Soriano-Reixach, R.M. Vivanco-Hidalgo, A. Ois, A. Rodríguez-Campello, J. Roquer // *Frontiers in Neurology*. – 2018. – V. 9. – Art. 250.
220. Spaander, F.H. Sex differences and functional outcome after intravenous thrombolysis / F.H. Spaander, S.M. Zinkstok, I.M. Baharoglu, H. Gensicke, A. Polymeris, C. Traenka, C. Hametner et al. // *Stroke*. – 2017. – V. 48. – № 3. – P. 699-703.
221. Strózyńska, E. The impact of risk burden differences between men and women on the clinical course of ischemic stroke / E. Strózyńska, U. Fiszer, D. Ryglewicz, J. Zaborski // *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*. – 2016. – V. 25. – № 4. – P. 843-847.
222. Sullivan, R.M. Relation of gender-specific risk of ischemic stroke in patients with atrial fibrillation to differences in warfarin anticoagulation control (from AFFIRM) / R.M. Sullivan, J. Zhang, G. Zamba, G.Y.H. Lip, B. Olshansky // *The American Journal of Cardiology*. – 2012. – V. 110. – № 12. – P. 1799-1802.
223. Tanislav, C. Secondary stroke prevention in atrial fibrillation: a challenge in the clinical practice / C. Tanislav, S. Milde, S. Schwartzkopff, N. Sieweke, H.H. Krämer, M. Juenemann, B. Misselwitz, M. Kaps // *BMC Neurology*. – 2014. – V. 14. – Art. 195.
224. Thompson, L.E. Sex differences in the use of oral anticoagulants for atrial fibrillation: a report from the National Cardiovascular Data Registry (NCDR[®]) PINNACLE Registry / L.E. Thompson, T.M. Maddox, L. Lei, G.K. Grunwald, S.M. Bradley, P.N. Peterson, F.A. Masoudi et al. // *Journal of the American Heart Association*. – 2017. – V. 6. – № 7. – e005801.

225. Touzé, E. A clinical rule (sex, contralateral occlusion, age, and restenosis) to select patients for stenting versus carotid endarterectomy: systematic review of observational studies with validation in randomized trials / E. Touzé, L. Trinquart, R. Felgueiras, K. Rerkasem, L.H. Bonati, G. Meliksetyan, P.A. Ringleb et al. // *Stroke*. – 2013. – V. 44. – № 12. – P. 3394-3400.
226. Towfighi, A. Poststroke depression: a scientific statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association / A. Towfighi, B. Ovbiagele, N. El Hussein, M.L. Hackett, R.E. Jorge, B.M. Kissela, P.H. Mitchell et al. // *Stroke*. – 2017. – V. 48. – № 2. – P. e30-e43.
227. Towfighi, A. Sex differences in revascularization interventions after acute ischemic stroke / A. Towfighi, D. Markovic, B. Ovbiagele // *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*. – 2013. – V. 22. – № 8. – P. e347-e353.
228. Trajkova, S. Impact of preventable risk factors on stroke in the EPICOR study: does gender matter? / S. Trajkova, A. d'Errico, F. Ricceri, F. Fasanelli, V. Pala, C. Agnoli, R. Tumino et al. // *International Journal of Public Health*. – 2017. – V. 62. – № 7. – P. 775-786.
229. Tun, N.N. Diabetes mellitus and stroke: a clinical update / N.N. Tun, G. Arunagirinathan, S.K. Munshi, J.M. Pappachan // *World Journal of Diabetes*. – 2017. – V. 8. – № 6. – P. 230-310.
230. Vaclavik, D. Clinical outcome of cardioembolic stroke treated by intravenous thrombolysis / D. Vaclavik, A. Vilionskis, D. Jatuzis, M.A. Karlinski, Z. Gdovinova, J. Kõrv, G. Tsivgoulis, R. Mikulik // *Acta Neurologica Scandinavica*. – 2018. – V. 137. – № 3. – P. 347-355.
231. 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, G.K. Grunwald, T.M. Maddox, S.M. Bradley, A. Barqawi et al. // *JAMA – Journal of the American Medical Association*. – 2013. – V. 310. – № 17. – P. 1829-1836.
232. Virani, S.S. Heart disease and stroke statistics – 2020 Update: a report from the American Heart Association / S.S. Virani, A. Alonso, E.J. Benjamin, M.S.

- Bittencourt, C.W. Callaway, A.P. Carson, A.M. Chamberlain et al. // *Circulation*. – 2020. – V. 141. – № 9. – P. e139-e596.
233. Wang, Y. Age and ethnic disparities in incidence of stroke over time: the South London Stroke Register / Y. Wang, A.G. Rudd, C.D.A. Wolfe // *Stroke*. – 2013. – V. 44. – № 12. – P. 3298-3304.
234. Wang, Z. Post-stroke depression: different characteristics based on follow-up stage and gender – a cohort perspective study from Mainland China / Z. Wang, M. Zhu, Z. Su, B. Guan, A. Wang, Y. Wang, N. Zhang, C. Wang // *Neurological Research*. – 2017. – V. 39. – № 11. – P. 996-1005.
235. Wasmer, K. Predisposing factors for atrial fibrillation in the elderly / K. Wasmer, L. Eckardt, G. Breithardt // *Journal of Geriatric Cardiology*. – 2017. – V. 14. – № 3. – P. 179-184.
236. Wellons, M. Early menopause predicts future coronary heart disease and stroke: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis / M. Wellons, P. Ouyang, P.J. Schreiner, D.M. Herrington, D. Vaidya // *Menopause*. – 2012. – V. 19. – № 10. – P. 1081-1087.
237. Wendorff, C. Carotid plaque morphology is significantly associated with sex, age, and history of neurological symptoms / C. Wendorff, H. Wendorff, J. Pelisek, P. Tsantilas, A. Zimmermann, A. Zernecke, A. Kuehnl, H.H. Eckstein // *Stroke*. – 2015. – V. 46. – № 11. – P. 3213-3219.
238. Wendorff, C. Impact of sex and age on carotid plaque instability in asymptomatic patients – results from the Munich Vascular Biobank / C. Wendorff, H. Wendorff, A. Kuehnl, P. Tsantilas, M. Kallmayer, H.-H. Eckstein, J. Pelisek // *Vasa*. – 2016. – V. 45. – № 5. – P. 411-416.
239. Williams, B. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension / B. Williams, G. Mancia, W. Spiering, A. Brady // *European Heart Journal*. – 2018. – V. 39. – № 33. – P. 3021-3104.
240. Wiszniewska, M. Sex differences in risk factor distribution, severity, and outcome of ischemic stroke / M. Wiszniewska, M. Niewada, A. Czlonkowska // *Acta clinica Croatica*. – 2011. – V. 50. – № 1. – P. 21-28.

241. Wong, N.D. Cardiovascular risk factor targets and cardiovascular disease event risk in diabetes: a pooling project of the Atherosclerosis Risk in Communities Study, Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis, and Jackson Heart Study / N.D. Wong, Y. Zhao, R. Patel, C. Patao, S. Malik, A.G. Bertoni, A. Correa et al. // *Diabetes Care*. – 2016. – V. 39. – № 5. – P. 668-676.
242. Wyller, T.B. Stroke and gender / T.B Wyller // *The Journal of Gender-Specific Medicine*. – 1999. – V. 2. – № 3. – P. 41-45.
243. Yao, M.F. Gender differences in risks of coronary heart disease and stroke in patients with type 2 diabetes mellitus and their association with metabolic syndrome in China / M.F. Yao, J. He, X. Sun, X.L. Ji, Y. Ding, Y.M. Zhao, H.Y. Lou et al. // *International Journal of Endocrinology*. – 2016. – V. 2016. – Art. 8483405.
244. Yoon, S.S. Hypertension prevalence and control among adults: United States, 2011-2014 / S.S. Yoon, M.D. Carroll, C.D. Fryar // *NCHS Data Brief*. – 2015. – № 220. – P. 1-8.
245. Yu, C. Sex differences in stroke subtypes, severity, risk factors, and outcomes among elderly patients with acute ischemic stroke / C. Yu, Z. An, W. Zhao, W. Wang, C. Gao, S. Liu, J. Wang, J. Wu // *Frontiers in Aging Neuroscience*. – 2015. – V. 7. – Art. 174.
246. Zhai, L. Association of obesity with onset of puberty and sex hormones in Chinese girls: a 4-year longitudinal study / L. Zhai, J. Liu, J. Zhao, J. Liu, Y. Bai, L. Jia, X. Yao // *PLOS ONE*. – 2015. – V. 10. – № 8. – e0134656.
247. Zhang, B. Sex differences in risk factors, etiology, and short-term outcome of cerebral infarction in young patients / B. Zhang, S.X. Pu, W.Z. Zhang, N. Yang, G. Shen, J.R. Yin, Y.H. Yi et al. // *Atherosclerosis*. – 2011. – V. 216. – № 2. – P. 420-425.
248. Zhao, P. Age- and sex-related difference of lipid profile in patients with ischemic stroke in China / P. Zhao, S. Liu, Z. Zhong, J. Liu // *Medicine*. – 2018. – V. 97. – № 23. – e10930.

249. Zheng, Y.L. Alcohol intake and associated risk of major cardiovascular outcomes in women compared with men: a systematic review and meta-analysis of prospective observational studies / Y.L. Zheng, F. Lian, Q. Shi, C. Zhang, Y.W. Chen, Y.H. Zhou, J. He // BMC Public Health. – 2015. – V. 15. – Art. 773.
250. Zhu, D. Age at natural menopause and risk of incident cardiovascular disease: a pooled analysis of individual patient data / D. Zhu, H.F. Chung, A.J. Dobson, N. Pandeya, G.G. Giles, F. Bruinsma, E.J. Brunner et al. // The Lancet Public Health. – 2019. – V. 4. – № 11. – P. e553-e564.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

251. Айрапетова, А.С. Возрастные особенности ишемического инсульта у лиц мужского и женского пола / А.С. Айрапетова, М.Ю. Максимова // Материалы III Национального конгресса «Кардионеврология», Москва. – 2018. – Т. 1. – С. 6.
252. Айрапетова, А.С. Гендерные особенности основных подтипов ишемического инсульта у пациентов среднего и пожилого возраста / А.С. Айрапетова, М.Ю. Максимова // Материалы III Национального конгресса «Кардионеврология», Москва. – 2018. – Т. 1. – С. 7.
253. 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. – Т. 13. – № 3. – С. 11-19.
254. Максимова, М.Ю. Гендерные особенности течения и прогноза ишемического инсульта / М.Ю. Максимова, А.С. Айрапетова // **Consilium Medicum.** – 2019. – Т. 21. – № 9. – С. 9-15.
255. Максимова, М.Ю. Гендерные особенности отдельных факторов риска развития нарушений мозгового кровообращения / М.Ю. Максимова, А.С. Айрапетова // **Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.** – 2019. – Т. 119. – № 12 (2). – С. 58-64.

ПРИЛОЖЕНИЯ

Приложение А Шкала комы Глазго

Открывание глаз (E, Eye response)

- Произвольное – 4 балла;
- В ответ на вербальный стимул – 3 балла;
- В ответ на болевое раздражение – 2 балла;
- Отсутствует – 1 балл.

Речевая реакция (V, Verbal response)

- Пациент ориентирован, быстрый и правильный ответ на вопрос – 5 баллов;
- Пациент дезориентирован, спутанная речь – 4 балла;
- Словесная «окрошка», ответ по смыслу не соответствует вопросу – 3 балла;
- Нечленораздельные звуки в ответ на заданный вопрос – 2 балла;
- Отсутствие речи – 1 балл.

Двигательная реакция (M, Motor response)

- Выполнение движений по команде – 6 баллов;
- Целенаправленное движение в ответ на болевое раздражение (отталкивание) – 5 баллов;
- Отдергивание конечности в ответ на болевое раздражение – 4 балла;
- Патологическое сгибание в ответ на болевое раздражение – 3 балла;
- Патологическое разгибание в ответ на болевое раздражение – 2 балла;
- Отсутствие движений – 1 балл.

Приложение Б

Шкала тяжести инсульта Национальных институтов здоровья США (NIHSS)

1а. Уровень бодрствования

- 0 - Ясное сознание, пациент активно реагирует.
- 1 - Оглушение и/или сомноленция; пациент отвечает на вопросы и выполняет инструкции при минимальной стимуляции.
- 2 - Глубокое оглушение или сопор; пациент реагирует только на сильные и болевые раздражители, но движения не стереотипны.
- 3 - Атония, арефлексия и ареактивность или ответы на раздражители состоят из рефлекторных нецеленаправленных движений и /или вегетативных реакций .

1б. Уровень бодрствования: ответы на вопросы

- 0 - Правильные ответы на оба вопроса.
- 1 - Правильный ответ на один вопрос.
- 2 - Пациент не ответил на оба вопроса.

1в. Уровень бодрствования: выполнение команд

- 0 - Правильно выполнены обе команды.
- 1 - Правильно выполнена одна команда.
- 2 - Ни одна из команд не выполнена правильно.

2. Движения глазных яблок

- 0 - Норма.
- 1 - Частичный парез взора; нарушены движения одного или обоих глаз, но нет тонической девиации глазных яблок и полного паралича взора.
- 2 - Тоническая девиация глазных яблок или полный паралич взора, который сохраняется при проверке окулоцефалических рефлексов.

3. Поля зрения

- 0 - Поля зрения не нарушены.
- 1 - Частичная гемианопсия.
- 2 - Полная гемианопсия.
- 3 - Слепота (включая корковую).

4. Нарушение функции лицевого нерва

- 0 - Нормальные симметричные движения мимических мышц.
- 1 - Легкий парез мимических мышц (сглажена носогубная складка, асимметричная улыбка).
- 2 - Умеренный прозопарез (полный или выраженный парез нижней группы мимических мышц).
- 3 - Паралич одной или обеих половин лица (отсутствие движений в верхней и нижней группах мимических мышц).

5. Сила мышц верхних конечностей

- 0 - Рука не опускается в течение 10 секунд.
- 1 - Рука начинает опускаться до истечения 10 секунд, но не касается постели или другой поверхности.
- 2 - Рука удерживается некоторое время, но в течение 10 секунд касается горизонтальной поверхности.
- 3 - Рука падает без сопротивления силе тяжести, но в ней есть движения.
- 4 - Движения в руке отсутствуют.
- UN - Исследовать невозможно.

6. Сила мышц нижних конечностей

- 0 - Нога не опускается в течение 5 секунд.
- 1 - Нога начинает опускаться до истечения 5 секунд, но не касается постели или другой поверхности.
- 2 - Нога удерживается некоторое время, но в течение 5 секунд касается горизонтальной поверхности.
- 3 - Нога падает без сопротивления силе тяжести, но в ней есть движения.
- 4 - Движения в ноге отсутствуют.
- UN - Исследовать невозможно.

7. Атаксия в конечностях

- 0 - Атаксии нет.
- 1 - Атаксия в одной конечности.
- 2 - Атаксия в двух конечностях.
- UN - Исследовать невозможно.

8. Чувствительность

- 0 - Норма.
- 1 - Легкая или умеренная гемигипестезия; на пораженной стороне пациент ощущает уколы как менее острые или как прикосновения.
- 2 - Тяжелая гемигипестезия или гемианестезия ; на пораженной стороне пациент не ощущает ни уколов , ни прикосновений .

9. Речь

- 0 - Афазии нет.
- 1 - Легкая или умеренная афазия; речь изменена или нарушено понимание, но пациент способен высказать свою мысль и понять исследователя.
- 2 - Тяжелая афазия; возможна лишь фрагментарная коммуникация, понимание речи пациента значительно затруднено.
- 3 - Мутизм, тотальная афазия; пациент не произносит звуков и не понимает обращенной речи.

10. Дизартрия

- 0 - Дизартрии нет.
- 1 - Легкая или умеренная дизартрия; некоторые звуки «смазаны», понимание слов вызывает затруднения.
- 2 - Тяжелая дизартрия; слова настолько искажены, что их очень трудно понять (причина не в афазии), или отмечается анартрия/мутизм.
- UN - Исследовать невозможно.

11. Гемиигнорирование (неглект)

- 0 - Гемиигнорирования нет.
- 1 - Гемиигнорирование одного вида раздражителей (зрительных, сенсорных, слуховых).
- 2 - Гемиигнорирование более чем одного вида раздражителей; пациент не узнает свою руку или воспринимает только половину пространства.

Приложение В
Модифицированная шкала Рэнкина

- 0 - Симптомы отсутствуют.
- 1 - Несмотря на наличие симптомов заболевания, признаков инвалидизации нет; пациент может выполнять все привычные виды деятельности.
- 2 - Незначительная инвалидизация; пациент не способен выполнять привычную деятельность в полном объеме, но посторонняя помощь в повседневной деятельности не требуется.
- 3 - Умеренная инвалидизация; требуется помощь в повседневной деятельности; пациент ходит самостоятельно.
- 4 - Выраженная инвалидизация; требуется помощь при ходьбе и в удовлетворении физиологических потребностей.
- 5 - Тяжелая инвалидизация; пациент «прикован» к постели, страдает недержанием мочи и кала; требуется постоянный уход.
- 6 - Пациент умер.

Приложение Г
Индекс активности повседневной жизни Бартел

Прием пищи

- 0 - Полностью зависим от помощи окружающих (необходимо кормление с посторонней помощью).
- 5 - Частично нуждается в помощи (например, при разрезании пищи, намазывании масла на хлеб и т.д., при этом принимает пищу самостоятельно).
- 10 - Не нуждается в помощи (способен есть любую пищу, не только мягкую; самостоятельно пользуется всеми необходимыми столовыми приборами; пища приготавливается и сервируется другими лицами, но не разрезается).

Прием ванны или душа

- 0 - Нуждается в посторонней помощи.
- 5 - Принимает ванну или моется под душем без присмотра и посторонней помощи.

Личная гигиена

(чистка зубов, манипуляции с зубными протезами, причесывание, бритье, умывание лица)

- 0 - Нуждается в помощи при выполнении процедур личной гигиены.
- 5 - Не нуждается в помощи при умывании лица, причесывании, чистке зубов, бритье (приспособления для этого обеспечиваются).

Одевание и раздевание

- 0 - Полностью зависим от помощи окружающих.
- 5 - Частично нуждается в помощи (например, при застегивании пуговиц, кнопок и т.п.), но более половины действий выполняет самостоятельно, некоторые виды одежды может одевать полностью самостоятельно, затрачивая на это разумное количество времени.
- 10 - Не нуждается в помощи, в том числе при застегивании пуговиц, кнопок, молний, завязывании шнурков и т.п., может выбирать и надевать любую одежду.

Контроль дефекации

- 0 - Недержание или нуждается в применении клизмы, которую ставит ухаживающее лицо.
- 5 - Случайные инциденты (не чаще одного раза в неделю) либо необходимость в помощи при использовании клизмы или свеч.
- 10 - Полный контроль дефекации, при необходимости может использовать клизму или свечи, не нуждается в помощи.

Контроль мочеиспускания

- 0 - Недержание или используется катетер, управлять которым пациент самостоятельно не может.
- 5 - Случайные инциденты (не чаще одного раза в сутки).
- 10 - Полный контроль мочеиспускания (в том числе те случаи катетеризации мочевого пузыря, когда пациент самостоятельно управляется с катетером).

Посещение туалета

(перемещение в туалете, раздевание, очищение кожных покровов, одевание, выход из туалета)

- 0 - Полностью зависим от помощи окружающих.
- 5 - Нуждается в некоторой помощи, однако часть действий, в том числе гигиенические процедуры, может выполнять самостоятельно.
- 10 - Не нуждается в помощи при перемещении, удержании равновесия, снятии и одевании одежды, выполнении гигиенических процедур.

Перемещение с кровати на стул и обратно

0 - Перемещение невозможно, не способен сидеть (удерживать равновесие), для поднятия с постели требуется помощь двух человек.

5 - При вставании с постели требуется значительная физическая помощь (двух лиц или одного сильного/обученного лица), может самостоятельно сидеть в постели.

10 - При вставании с постели требуется незначительная физическая помощь одного лица или наблюдение, вербальная помощь.

15 - Не нуждается в помощи.

Мобильность

(перемещение в пределах дома/палаты и вне дома; допустимо использование вспомогательных средств)

0 - Не способен к передвижению.

5 - Может передвигаться с помощью инвалидной коляски на расстояние до 500 метров, в том числе огибать углы и пользоваться дверями.

10 - Может передвигаться с помощью одного лица (физическая поддержка или наблюдение) на расстояние до 500 метров.

15 - Не нуждается в помощи (самостоятельно передвигается на расстояние до 500 метров, может использовать вспомогательные средства, например, трость).

Подъем и спуск по лестнице

0 - Не способен подниматься по лестнице, даже с поддержкой.

5 - Нуждается в наблюдении или физической поддержке.

10 - Не нуждается в помощи (может использовать вспомогательные средства).

Приложение Д
Индекс мобильности Ривермид

- 1 - Повороты в постели со спины на бок без посторонней помощи.
- 2 - Переход из положения лежа в положение сидя без посторонней помощи.
- 3 - Удержание равновесия в положении сидя без поддержки в течение 10 секунд.
- 4 - Переход из положения сидя в положение стоя менее чем за 15 секунд и стояние в течение 15 секунд, в том числе с использованием вспомогательных средств, но без посторонней помощи.
- 5 - Стояние без поддержки и опоры в течение 10 секунд.
- 6 - Перемещение с постели на стул и обратно без посторонней помощи.
- 7 - Ходьба по комнате на расстояние не менее 10 метров, в том числе с помощью вспомогательных средств, но без посторонней помощи.
- 8 - Подъем по лестнице на один пролет без посторонней помощи.
- 9 - Ходьба за пределами помещения по ровной поверхности без посторонней помощи.
- 10 - Ходьба по комнате на расстояние не менее 10 метров без применения вспомогательных средств и посторонней помощи.
- 11 - Самостоятельное поднятие предметов с пола.
- 12 - Ходьба за пределами помещения по неровной поверхности (трава, гравий, снег и т. п.) без применения вспомогательных средств и посторонней помощи.
- 13 - Самостоятельный прием ванны (душа).
- 14 - Подъем и спуск на 4 ступени без опоры на перила и посторонней помощи.
- 15 - Бег или быстрая ходьба без прихрамывания на расстояние не менее 10 метров в течение 4 секунд.